

Site officiel du Dr Laurent Schwartz
MANIFESTE POUR UN TRAITEMENT EFFICACE DES MALADIES
Publié par Laurent Schwartz | 14 octobre 2022 | Articles
scientifiques, Régime cétoène | 0 |

Facebook Twitter Email Imprimer Imprimer Friendly Partager
Contact : dr.laurentschwartz@gmail.com

NDLR : L'article original a été publié en anglais. La traduction française ci-après a été réalisée par lsbpem@orange.fr, en liaison avec l'outil de traduction de Google. Les illustrations présentes sur la version anglaise n'ont pas été reproduites. Les quelques coquilles et fautes d'orthographe, de syntaxe et de ponctuation n'ont pas été corrigées.

L'original est à portée de clic : <https://dr-laurentschwartz.com/manifesto-for-an-effective-treatment-of-the-diseases/>

A tous ceux qui ont eu le courage de choisir et donc d'en payer le prix

Avertissement

Vous pensez connaître le cancer. Vous espérez que votre médecin maîtrise cette maladie. Ce n'est pas ainsi. Le cancer est encore largement une « terra incognita ». Ce texte est le fruit de longues réflexions et expérimentations menées par de nombreux médecins, chercheurs et patients qui souhaitent que cesse la tragédie du cancer. Nous avons effacé les noms des contributeurs individuels, pour nous concentrer sur la découverte d'un traitement efficace contre le cancer. Pour comprendre le cancer, il a fallu s'affranchir des dogmes dépassés et revenir aux lois de la physique, qui sont universelles. Ce virage vers la vraie science n'a été possible qu'avec l'émergence de nouveaux acteurs dans le domaine de

l'oncologie, mathématiciens et physiciens.

Le génie des anciens a été de comprendre que la pierre n'est qu'une suite d'atomes. La chute de la pierre au sol, animée par la seule gravité, s'écrit par des équations simples. Il nous a fallu le même courage pour admettre que nous sommes, comme tout le reste, des neutrons, des protons, des électrons et de l'énergie. Il a fallu de l'audace pour comprendre que ce sont les mêmes lois qui expliquent aussi bien la matière inerte que les êtres vivants. Comprendre le cancer n'a été possible que grâce à une analyse mathématique des êtres vivants. Nos cellules ne sont ni bonnes, ni mauvaises, ni même folles, elles répondent simplement aux lois de la physique. Notre travail a consisté à examiner les malades, avec l'œil du mathématicien pour en déduire les lois de la physique qui expliquent ces maladies. Testez ensuite les hypothèses, d'abord sur des cellules, puis sur des souris.

Le but de ce texte est de partager notre compréhension, d'insuffler l'espoir et de lever les derniers obstacles. Certaines intuitions expliquées ici doivent encore être étayées par de nouvelles expériences et, surtout, des essais cliniques doivent prouver (ou infirmer) nos hypothèses. Pour le non-scientifique, ce texte peut sembler difficile, car un détour par la physique s'impose. Mais l'espoir est justifié car la science est enfin là. Le drame du cancer dure depuis trop longtemps.

Des histoires vraies mais incroyables

En mai 2017, Brigitte était mourante à Strasbourg, France.

Elle souffrait depuis plus de deux ans d'un sarcome utérin, une

forme de cancer rare et très agressive, car il avait déjà métastasé de l'utérus dans les poumons au moment du diagnostic. C'est une femme indépendante sans antécédents médicaux notables. En 2015, son cancer a été traité par chimiothérapie (Adriamycine, Cisplatine, Ifosfamide). La tumeur régresse puis disparaît, mais réapparaît malheureusement quelques mois plus tard. Une nouvelle chimiothérapie avec Yondélis a été débutée début 2016). Son mari (professeur de physique à l'université de sa ville natale) a complété le traitement par de l'acide lipoïque, 800 mg (matin et soir) d'hydroxycitrate 500 mg (matin, midi et soir) de la vitamine E 100 mg/jour et de la vitamine C 1gr /jour, ainsi que de l'exercice et de l'hypnose.

En mai 2017, une récurrence méningée est découverte et Valérie souffre de violents maux de tête, de vomissements et de torticolis. Face à cette hypertension intracrânienne, le diagnostic de méningite carcinomateuse a été évoqué et confirmé par l'IRM. Une ponction lombaire a également confirmé la présence de cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien. Bien que le traitement à la cortisone ait soulagé la douleur, le médecin avait prévenu la patiente et son mari qu'il ne lui restait que quelques semaines à vivre. Valérie et son mari ont refusé la chimiothérapie en 2017, qu'ils savaient inefficace dans la méningite cancéreuse.

Cependant, en quittant l'hôpital et en rentrant chez eux, ils ont complété le traitement avec de l'acide lipoïque et de l'hydroxycitrate avec du dioxyde de chlore qu'ils ont acheté sur Internet. Le dioxyde de chlore est une molécule instable. Il faut donc le préparer avant de le boire dans un verre d'eau. Le dioxyde de chlore est fabriqué en mélangeant de l'hypochlorite de calcium et de l'acide chlorhydrique. Sa coloration jaune et sa

forte odeur de piscine sont les signes de la réaction chimique. Valérie ingère d'abord une goutte diluée dans de l'eau cinq fois par jour puis augmente la dose à quatre gouttes cinq fois par jour. Dans le même temps, son mari lui frotte le dos, le soir avec 12 gouttes de dioxyde de chlore diluées dans 24 gouttes de DMSO. Le DMSO est un solvant (également acheté sur internet) qui permet au dioxyde de chlore d'atteindre le cerveau sans être ingéré

Les maux de tête ont disparu en quelques jours, elle a retrouvé ses forces. Cinq ans plus tard, elle va bien et travaille. Son oncologue est incrédule.

J'ai connu Brigitte et son mari. J'avais rencontré son mari dans un jury de thèse d'un de mes doctorants à l'Ecole Polytechnique de Palaiseau près de Paris. Je connais donc la vérité de cette histoire. Bien qu'un petit cancer puisse ne pas progresser pendant des années ; mais la méningite carcinomateuse se propage et tue rapidement.

Francine souffre d'un cancer de la peau agressif appelé mélanome. Ce cancer a prospéré. Elle a été opérée en 2016 et le cancer a rechuté six mois plus tard. L'hémorragie abdominale a été causée par l'immunothérapie à l'interféron avec Nivolumab, qui était également inefficace et toxique. La radiothérapie des multiples métastases cutanées n'a pas stérilisé les lésions. En 2020, le traitement par chimiothérapie (Deticene) n'a pas fonctionné. En février 2021, une nouvelle immunothérapie (Keytruda) a été tentée sans résultat. En juin 2021, la jambe gauche de Francine était tapissée de métastases cutanées suintantes et infectées. Pour savoir si une amputation peut sauver Francine, son médecin a ordonné un

PET scan. Les métastases cutanées se lient au sucre radioactif et des métastases ganglionnaires dans le pli de l'aîne sont apparues. L'amputation était donc contre-indiquée, des soins palliatifs étaient recommandés. On lui a dit de rentrer chez elle et d'attendre la mort. Francine a la chance d'être suivie par le même médecin de famille que Valérie et reçoit donc le même traitement, à savoir :

- Acide lipoïque 800 mg matin et soir
- Hydroxycitrate 500 mg matin midi et soir
- Dioxyde de chlore 4 gouttes toutes les trois heures (soit cinq fois par jour)
- DMSO 24 gouttes avec 12 gouttes de dioxyde de chlore en friction au coucher

En quelques jours, les masses ont commencé à régresser. Ils ont cessé de suinter. Le patient est devenu optimiste quant à ce traitement.

Une nouvelle TEP confirme la rémission trois mois plus tard. Dix mois plus tard, elle mène une vie normale.

Figure 1 : TEP-scan de Francine à trois mois d'intervalle affichant une régression tumorale.

Anis est un médecin tunisien, sa femme est psychiatre. En mai 2021, il présente une désorientation spatio-temporelle. Il ne sait plus où il se trouve et à quelle date c'est. Sa femme le fait consulter et hospitaliser dans un célèbre hôpital parisien. Un

scanner montre deux lésions cérébrales qui obstruent l'écoulement du liquide céphalo-rachidien. Les lésions ont été biopsiées et ont révélé un glioblastome, une forme très agressive de tumeur cérébrale. Le flux de liquide céphalo-rachidien est dévié pour éviter l'hypertension intracrânienne. Le patient reste perplexe et bien qu'il soit à Paris, il se croit sur une plage en Tunisie. Son médecin a proposé une combinaison de radiothérapie et de perfectionnement et a averti sa femme que les jours de son mari étaient comptés.

Sa femme refuse l'administration de toute régénération et radiothérapie, car elle pense que ces traitements ont une faible efficacité. La survie au glioblastome est généralement de quelques mois. Ils rentrent en Tunisie, commencent un traitement avec de l'acide lipoïque, de l'hydroxycitrate, du dioxyde de chlore et du DMSO. Comme ils sont inquiets, ils doublent les doses de chaque ingrédient et l'état du patient s'améliore. De retour chez lui, il se réoriente, reconnaît sa famille et sa ville. Il retrouve peu à peu ses capacités intellectuelles, mais reste très fatigué.

A la prise de sang, à noter : une anémie, une diminution des globules blancs et des plaquettes. Les cheveux tombent. Ce sont les mêmes effets secondaires (perte de cheveux, diminution de la numération globulaire) que ceux induits par l'anticancéreuse. Les doses sont abaissées au même niveau que les deux patients précédents et les effets secondaires s'estompent. Quatre mois plus tard, il nage mieux et conduit sa voiture. La prudence s'impose bien sûr, mais ce n'est pas l'évolution implacable du glioblastome. Malheureusement, le cancer a rechuté six mois après le diagnostic et il est décédé d'une récurrence locale. Si j'évoque ce dernier cas, c'est pour que le lecteur saisisse l'extrême difficulté que rencontre le

patient. D'une part le pronostic d'une maladie d'autre part une alternative non prouvée.

Ce ne sont pas des cas isolés. Internet fourmille de cas de patients cancéreux traités au dioxyde de chlore, au bleu de méthylène et/ou à l'artémisinine. Les patients revendiquent un effet favorable. Ils ne donnent pas une description précise de leurs antécédents médicaux. A ce jour, il est impossible de revendiquer le succès. Mais l'espoir est là.

D'autres patients racontent des histoires incroyables. Une femme d'une soixantaine d'années qui n'est pas atteinte d'un cancer, mais qui suit un régime cétogène (c'est-à-dire ne consommant plus de sucre, mais plutôt des lipides à l'est) voit ses cheveux blancs retrouver leurs couleurs sombres d'origine. Une autre femme, ménopausée depuis dix ans, a de nouveau un cycle hormonal. D'autres patients qui se soignent avec de l'acide lipoïque, de l'hydroxycitrate et du bleu de méthylène déclarent se sentir rajeunis. Les signes de prostatisme ou de crises d'angoisse disparaissent. Aujourd'hui, ce sont des cas anecdotiques. Mais, nous, les scientifiques, croyons que nous comprenons ces miracles sous peu.

De nouveaux acteurs sont appelés pour résoudre l'énigme du cancer

Nous sommes des docteurs en médecine qui ont, au cours des dernières décennies, regroupé des physiciens, des biologistes et des mathématiciens pour mettre fin au drame du cancer et des maladies apparentées. Nous avons décidé d'écrire ce texte sous mon nom, mais avec l'espoir de proposer une réponse théorique et pratique fiable. Nous sommes convaincus que

notre travail conduira à la fin de ces fléaux de l'humanité.

La science et bien sûr la médecine ont évolué par des percées suivies de longues périodes de stagnation. Il s'est livré trois cents ans entre la découverte du microscope et l'identification de la bactérie qui s'attaque à l'être humain. Les anciens ne pensaient pas que les maladies pouvaient être causées par des germes. Soixante ans se sont encore livrés entre la découverte du germe de la tuberculose et son traitement. Pourtant, lorsqu'elle s'impose, il n'a fallu que quelques années entre la découverte des préconisations et l'éradication de nombreuses maladies (syphilis, septicémie ou méningite...).

Certains de nos ancêtres pensaient que la chimie pouvait aider l'humanité. L'hypertension artérielle ou les ulcères sont désormais faciles à traiter avec les médicaments adaptés.

L'échec de la guérison du cancer, d'Alzheimer ou de toute autre maladie est le signe que le temps est venu pour une nouvelle percée, une réécriture de ce dont nous, êtres humains, sommes faits réellement.

Il y a deux options. Soit en traitant le problème de trouver le remède comme trop complexe avec une solution inaccessible de notre vivant. Ou envisagez la possibilité que nous ayons affaire à un problème simple examiné à travers la mauvaise lentille. Nous pensons que la deuxième option est la bonne. Nous avons emprunté l'objectif des médecins.

Quand quelqu'un vous dit qu'un problème est complexe, soit il cache la vérité, soit (le plus souvent) il ne l'a pas compris. En médecine, et dans la vie en général, tout, une fois comprise,

peut être expliquée en termes simples.

leur séparation au XVIIIe siècle, médecine et physique ont suivi des voies divergentes. La médecine s'est étendue aux spécialités et s'est perdue dans les détails. Par exemple, le médecin généraliste découvre les premiers signes d'une hépatite et la soigne, le gastro-entérologue soigne ses conséquences comme la cirrhose et enfin c'est l'oncologue qui prend en charge le cancer qui peut résulter d'une hépatite. La physique a suivi le chemin inverse, vers l'unification. Il n'y a que quatre forces dans l'univers (nucléaire forte, nucléaire faible, gravitation et électromagnétisme). Chaque molécule est composée de quelques blocs de construction : protons, neutrons et électrons.

Au début du XXe siècle, une nouvelle approche a conduit à une révolution en physique. Jusque-là, nous étions dans un monde simple. D'un côté les corpuscules et donc la masse, de l'autre les ondes comme la lumière. Chaque médecin avait sa spécialité, et il n'y avait pas de passage entre ces deux mondes. En 1905, Albert Einstein a introduit l'idée que la lumière pouvait avoir une nature corpusculaire, puis que matière et énergie ne développaient qu'un ; en énonçant sa célèbre équation : $E = mc^2$.

Dans les années qui ont suivi, la physique quantique a émergé. En voici un exemple parmi tant d'autres. Les protons et les neutrons sont les éléments constitutifs de tous les noyaux atomiques et sont chacun composés de trois quarks. En physique, chaque particule de matière a une caractéristique de masse. L'un de nous a révélé la masse de tous les quarks qui constituent un corps humain. La masse au repos de ces quarks

n'est que de 600 gr pour quelqu'un qui pèse 85 kg. Le reste, 84,4 kg, est de l'énergie provenant du confinement des quarks dans un minuscule noyau. Cela signifie que les particules ne sont pas au repos et sont fortement constituées les unes vers les autres. En physique quantique relativiste, avoir de l'énergie signifie avoir de la masse selon la formule d'Einstein.

L'émergence de la physique quantique a transformé la physique dans les années 1920. Les particules pourraient être décrites comme des ondes car elles sont simultanément ici et là. Ils peuvent être traités à la fois comme de la matière et comme de l'énergie. La simultanéité dépend de l'observateur. Notre monde de la biologie et de la médecine, contraint dans son dogme, un échappé à cette révolution. Une partie de la raison est que les physiciens ont un langage mathématique spécifique. Le défi consiste à comprendre leur langage et à le relier à la médecine, en reconnaissant que la physique quantique a le potentiel de transformer la médecine en étudiant et en manipulant la matière à petite échelle.

Il s'ensuit que la course à l'unification se produit en physique devrait également s'appliquer à la médecine. Notre découverte est simple. Les êtres vivants, comme tout dans l'univers, obéissent à la deuxième loi de la thermodynamique. Comprendre la biologie à travers le prisme de la physique est la percée tant attendue.

Notre croyance est la certitude que la médecine comme la physique peut se résumer à quelques équations simples. Pour parcourir l'océan, nous avons besoin d'une carte. Pour dresser la carte des maladies, il faut faire un long détour dans le domaine de la physique et des mathématiques. Ensuite, avec

une telle carte réaliste à portée de main, nous pouvons essayer les multiples options thérapeutiques offertes aux patients et créer un plan de traitement raisonnable.

Le cancer deviendra une simple maladie bénigne. En conséquence, le traitement doit être simple et non toxique. Les médicaments sont là et facilement disponibles.

L'hypothèse actuelle dans le cancer

Le cancer n'est pas une nouvelle maladie. Il a été identifié dans les ossements d'hommes et de femmes préhistoriques ou dans des momies. Des rapports sur le cancer du sein peuvent être trouvés dans des papyrus égyptiens. Jusqu'au XIXe siècle, elle était considérée comme une forme d'infection torpide à croissance lente. La métastase n'a été décrite qu'au début des années 1800. Le cancer est devenu un sujet de recherche à la fin du XIXe siècle, lorsqu'il a été séparé des infections chroniques, car aucun germe n'a été trouvé dans les cancers profonds.

À la veille de la Première Guerre mondiale, des rivalités nationales éclatent entre les scientifiques européens. Pasteur est le symbole du génie français et Koch celui de la rigueur allemande. Ils se sont battus, avec vigueur, et ont participé à des guerres scientifiques lors de réunions internationales.

Percevoir le corps humain comme un champ de bataille permet, d'une part, d'identifier les germes comme des envahisseurs. D'autre part, il y avait le système immunitaire défensif pour repousser les attaques des envahisseurs. Autrement dit, il ya eu la lutte des Français contre

les Allemands ou les Britanniques.

Cette façon de penser a conduit à des progrès réels avec la découverte de vaccins, qui renforcent le système immunitaire ou d'antibiotiques, qui aident à combattre les envahisseurs. Le système immunitaire avec les bonnes et les mauvaises cellules n'est qu'un moyen de percevoir la réalité. Les cellules immunitaires, dont la fonction est de détecter et d'éliminer les éléments étrangers, peuvent aussi s'attaquer aux articulations dans la polyarthrite rhumatoïde ou aux poumons dans la sarcoïdose. Pour cacher les limites de cette approche, le mot « maladie auto-immune » a été créé. Dans cet état d'esprit, le cancer est une forme de cinquième colonne, par laquelle il agit comme un groupe clandestin travaillant dans le corps du patient pour attaquer et saboter les cellules saines. Les cellules cancéreuses semblent assez intelligentes pour échapper aux attaques, pour se cacher des cellules immunitaires qui veulent nous protéger.

Dans le contexte de la guerre à l'aube du XXe siècle, un dogme à surgi. Les cellules cancéreuses doivent être tuées. L'avènement de la radiothérapie, qui tue sans discernement les bonnes et les mauvaises cellules, conduit à l'éradication de certains cancers localisés. Le traitement avec des faisceaux d'énergie plus élevée était une conséquence de la Seconde Guerre mondiale. Exclue des derniers développements du Projet Manhattan (conduisant à la première bombe atomique), les Canadiens ont conçu indépendamment le premier appareil radioactif Cobalt 60. Les photons étaient suffisamment puissants pour atteindre les tumeurs profondes. Les accélérateurs linéaires modernes, inventés au début des années 1970 sont une conséquence de l'invention des radars. Les progrès dans l'industrie de la mort conduisent

parfois à des inventions pacifiques qui sauvent des vies.

Les survivants des attaques au gaz pendant la Première Guerre mondiale ont connu une baisse persistante du nombre de globules blancs et de plaquettes. Cela a conduit à l'utilisation de la valorisation juste après la Seconde Guerre mondiale. Là encore, il a fallu du temps pour qu'une bonne idée soit appliquée. La découverte des médicaments modernes est une conséquence du programme militaire de la Seconde Guerre mondiale. Ces médicaments sont encore utilisés aujourd'hui.

JD est un acronyme qui a longtemps été identifié dans la littérature médicale le premier patient en soins. Il n'a ni nom, ni date de naissance, ni numéro de dossier médical. P. Christakis a récemment mis au jour l'histoire de JD, un homme né en Pologne en 1894. Il a vécu dans le Connecticut et a travaillé dans une usine de roulements à billes jusqu'à ce qu'il tombe malade à l'âge de 46 ans en août 1940. Ce qui a commencé par une hypertrophie des amygdales et de la droite la douleur sous-maxillaire (sous la mâchoire) a rapidement évolué vers de multiples masses grossissantes qui ont été biopsiées et se sont avérées être des lymphosarcomes, une forme rare de cancer. Avant longtemps, ils occupaient tout le côté droit de son cou et il pouvait à peine ouvrir la bouche. Il a été référé au Yale Medical Center en février 1941 pour une radiothérapie et admis à ce qui est maintenant l'hôpital Yale-New Haven. Il a subi une radiothérapie externe pendant 16 jours consécutifs avec une réduction considérable de la taille de la tumeur et une amélioration de ses symptômes. Cependant, son amélioration fut de courte durée et, en juin 1941, il eut besoin d'une intervention chirurgicale supplémentaire pour enlever les tumeurs cervicales. Il a subi plusieurs autres cycles de radiothérapie pour réduire la taille des tumeurs, mais à la fin de

l'année, elles sont devenues insensibles et se sont propagées au maxillaire. En août 1942, deux ans après l'apparition initiale des symptômes, il souffrait de détresse respiratoire, de difficultés et de douleurs à avaler et d'une perte de poids, et son pronostic semblait sans espoir. Il a subi plusieurs autres cycles de radiothérapie pour réduire la taille des tumeurs, mais à la fin de l'année, elles sont devenues insensibles et se sont propagées au maxillaire. En août 1942, deux ans après l'apparition initiale des symptômes, il souffrait de détresse respiratoire, de difficultés et de douleurs à avaler et d'une perte de poids, et son pronostic semblait sans espoir. Il a subi plusieurs autres cycles de radiothérapie pour réduire la taille des tumeurs, mais à la fin de l'année, elles sont devenues insensibles et se sont propagées au maxillaire. En août 1942, deux ans après l'apparition initiale des symptômes, il souffrait de détresse respiratoire, de difficultés et de douleurs à avaler et d'une perte de poids, et son pronostic semblait sans espoir.

Les médecins de JD pensaient que la moutarde à l'azote, un composé apparent aux gaz toxiques responsables de 1 205 655 victimes non mortelles et de 91 198 décès pendant la guerre, était sa seule chance de survie.

Le 27 août 1942, JD a reçu sa première dose de tampon enregistré à 0,1 mg/kg de produit chimique lymphocide synthétique (le premier traitement de tampon aux États-Unis et dans le monde). Des études toxicologiques réalisées sur des lapins avaient proposé un tel dosage. Il a reçu 10 injections intraveineuses quotidiennes, avec une amélioration symptomatique notée après le cinquième traitement. La biopsie après la fin du traitement n'a remarquablement révélé aucun tissu tumoral, et il pouvait manger et bouger la tête sans difficulté. Cependant, la semaine suivante, son nombre de

globules blancs et de plaquettes a commencé à diminuer. Le résultat était un gingival (tissu gingival) nécessitant des transfusions sanguines. Une semaine plus tard, on a noté qu'il avait une production considérable de crachats (mucus provenant des poumons) avec récurrence de pétéchies (rouges, taches violettes et brunes provoquées par des vaisseaux sanguins capillaires brisés), nécessitant une transfusion supplémentaire. Au jour 49, la récurrence de ses tumeurs a conduit à la décision de reprendre la procréation. Il est mort peu de temps après.

En ligne Christakis, P. (2011). Bicentenaire : la naissance de la fécondation à Yale. Le journal Yale de biologie et de médecine, 84(2), 169.

Depuis le début des années 1940, le paradigme n'a pas changé. La cellule cancéreuse doit être tuée soit par chirurgie, radiothérapie, purifiée et plus récemment immunothérapie.

Des centaines de milliards de dollars ont été investis. Des millions de molécules ont été criblées pour leur capacité à tuer les cellules cancéreuses. Des dizaines de milliers testés sur des souris, des milliers sur des êtres humains.

Le cancer est devenu le centre de la recherche qui ne peut pas trouver de remède. Et les bulles de la recherche scientifique se sont succédées. Espoir, battage médiatique et échecs. Hier purifié personnalisé, aujourd'hui immunothérapie ou médecine de précision. Ce n'est pas parce qu'un traitement est désigné et entouré d'une science difficile à comprendre qu'il fonctionne. L'immunothérapie a été proposée dans le traitement d'un cancer de la peau agressive, le mélanome. Malgré les

meilleurs efforts de chacun, la mortalité due au mélanome continue d'augmenter.

Les médicaments les plus efficaces utilisés aujourd'hui datent des années 60 et 70. Le fluorouracile, pierre angulaire du traitement du cancer du côlon et du rectum a été breveté en 1956. La doxorubicine utilisée seule pour le traitement du cancer du sein a été approuvée en 1974. Le cisplatine est un traitement du cancer du poumon et du côlon qui a été homologué en 1978.

L'histoire de JD est donc intéressante car très récente. Comme le dérivé mondial du gaz de la Première Guerre, nos médicaments de cytotoxiques améliorés ont des effets secondaires majeurs. Ils tuent les globules blancs et les plaquettes. Les patients souffrant de nausées et de vomissements. Ils perdent leurs cheveux.

Ce succès apparent à Yale fut un désastre. Il a gelé la recherche. Le cancer devait être tué ; Il n'y avait pas d'autre option. À ce jour, la thérapeutique ne peut guérir que quelques cancers pédiatriques, la maladie de Hodgkin et la leucémie. Il est inutile que malgré des efforts considérables, quatre-vingts ans plus tard, presque tous les patients atteints d'un cancer métastatique rechutent et meurent.

Dans le monde occidental, pour chaque décès, le médecin dépose un certificat et note la cause du décès. Des statistiques peuvent être établies, comparant l'évolution du taux de décès par cancer au fil des années et des pays. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) basé à Lyon (France) est en charge de l'archivage de ces données

statistiques, consultables sur <https://gco.iarc.fr/>. Les mathématiciens considèrent l'augmentation de la population et son vieillissement. Globalement, le taux de décès par cancer pour 100 000 hommes ou femmes d'un âge donné a peu évolué au cours des 60 dernières années. En d'autres termes, rien ne prouve que la guerre contre le cancer ait été gagnée. Quelques exemples :

1. Malgré toutes les campagnes contre le bronzage ou en faveur du dépistage précoce ou encore des immunothérapies les plus chères, les décès par mélanome (une forme mortelle de cancer de la peau) ne cessent d'augmenter, que soient les pays et les tranches d'âge.
2. Le taux de mortalité par cancer de la prostate est resté stable malgré les multiples innovations (prostatectomie, radiothérapie et nouveaux traitements hormonaux).
3. Le taux de mortalité par cancer du sein a régulièrement augmenté dans les années 80 et 90 pour décroître lentement depuis. Aujourd'hui, le risque de mourir d'un cancer du sein à un âge donné est à peu près le même qu'il y a 60 ans. Il n'y a pas d'impact démontrable du dépistage précoce ou de la ciblée ciblée.
4. Le taux de mortalité par cancer gastrique est en baisse depuis les années 1940. La même raison est inconnue. C'est peut-être la meilleure conservation des aliments et l'avènement du réfrigérateur. Les aliments sont moins susceptibles d'être pourris et c'est probablement pourquoi ils sont moins sujets au cancer.

Il y a quarante ans, il n'y avait aucune incitation financière dans le cancer. Le marché de la nourriture était le même que celui de

la constipation.

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique fabrique le cancer comme la dernière frontière. Les autres opportunités sont fermées. Les revenus des médicaments ciblant l'ulcère, le cholestérol et l'hypertension sont limités et matures. La recherche n'a pas réussi à ouvrir le traitement des maladies neurodégénératives. En conséquence, les revenus de huit des dix médicaments les plus louables impliquent soit du cancer, soit des maladies auto-immunes étroitement liées.

Le seul espoir d'augmentation des bénéfices est le cancer, où de nombreux progrès peuvent être réalisés à l'avenir.

Au cours des dernières décennies, l'industrie a fait pression pour l'utilisation accrue de la chimiothérapie. Il y a quarante ans, les soins palliatifs étaient le traitement de la plupart des cancers avancés. Le médecin a essayé de cacher la vérité au patient aussi longtemps que possible. Pour dissimuler le mot « cancer », des mots comme « oncologie » et « néoplasme » ont été inventés.

Aujourd'hui, vous devez avertir le patient de sa mort imminente en lui fournissant tous les détails sur ses souffrances à venir. A notre avis, nous préférons l'humanité des temps oubliés du passé. Aujourd'hui, la grande majorité des patients « profitent » de quelques cures de chimiothérapie avant de mourir soit de la progression de la tumeur, soit des effets secondaires du traitement. Au lieu de passer leur temps limité avec leurs proches, les patients naviguent entre les rendez-vous médicaux et les tomodensitogrammes.

Tous les patients atteints de cancer ne meurent pas de cette maladie. Mais ceux qui survivent n'ont pas la forme de cancer la plus agressive. La proportion de survivants d'une patiente atteinte d'un cancer du sein a explosé. Le taux de survie au cancer du sein précoce est supérieur à 90 % à cinq ans. Mais à huis clos, le débat fait rage. Vaut-il la peine de traiter ces patients ? Ont-ils vraiment un cancer ? Pendant ce temps, la forme la plus agressive des cancers du sein est aussi fréquente et aussi mortelle.

La communauté médicale débat encore de l'utilité des mammographies de dépistage. D'un côté, les patients sont reconnaissants de leur « guérison », l'industrie voit un marché en expansion et le médecin est reconnaissant d'aider les patients. Ils bénéficient également des récompenses financières de la prescription de séances de chimiothérapie et de radiothérapie sans fin. D'autre part, les essais randomisés n'ont pas réussi à démontrer que les mammographies de dépistage améliorent le cancer du sein ou le taux de survie global de la patiente, malgré un certain nombre de chirurgies et de chimiothérapies inutiles.

Welch, HG (2006). Dois-je être testé pour le cancer? Peut-être pas et voici pourquoi. Presse de l'Université de Californie.

Il est écrit dans les manuels scolaires que le cancer du sein met des années à se développer. Plus tôt vous l'attrapez, meilleur est le pronostic. Ce point de vue n'est peut-être pas correct et il est probable que les cancers agressifs se développent en quelques semaines ou mois et non en années. La palpation annuelle du sein et la mammographie détectent de plus en plus de cancers. La grande majorité d'entre eux ne sont pas

agressifs. Mais les dépistages ne s'avèrent pas à détecter les cancers les plus agressifs.

Dans le groupe de femmes dépistées par mammographie, par rapport au groupe témoin, il n'y a pas de différence dans le nombre de métastases ganglionnaires lors de la chirurgie ni dans le taux de mastectomies défigurantes pour cancer agressif. Ainsi, le nombre de décès reste inchangé chez les femmes dépistées pour le cancer du sein.

La recherche fondamentale a suivi le même chemin que la recherche clinique. Les cellules cancéreuses sont malignes et satisfaisantes la mort. Les cellules cancéreuses qui refusent de se suicider (apoptose) pour le plus grand bien du patient doivent être éliminées.

Dans les années 1950, l'émergence et le développement des ordinateurs ont coïncidé avec la découverte de l'ADN et du patrimoine génétique. Cela a conduit à une grande tentation chez les biologistes de réduire le vivant à un code génétique, qui explique tous les phénomènes biologiques, y compris les maladies.

En effet, la couleur des pois, comme celle des yeux, est codée par des gènes spécifiques. Certaines maladies trouvent en effet leur origine dans une anomalie du patrimoine génétique. Mais l'erreur a été d'étendre ces résultats à toutes les maladies, notamment celles causées par le vieillissement. Aujourd'hui, il existe un consensus sur le fait que peu de cancers ont une explication strictement génétique. Si une anomalie héréditaire peut expliquer la survenue de certains cancers chez l'enfant ou l'adulte jeune, le facteur génétique n'explique pas les cancers

les plus fréquents qui font surface chez les personnes matures ou âgées. La trace génétique s'est donc avérée erronée. Le génome n'est qu'une pièce du puzzle que nous devons démêler.

La découverte de la double hélice de l'ADN et l'avènement de l'ordinateur ont scellé le destin de la recherche fondamentale. L'ADN est un programme, comme celui d'un ordinateur. Cela signifie que le destin de la cellule et du corps humain est entièrement sous le contrôle de l'ADN. La biologie moléculaire est devenue l'outil clé de la biologie moderne effaçant d'autres approches plus anciennes, entraînant la fermeture progressive des laboratoires de physiologie. De nos jours, les expériences sur les rongeurs sont interdites, sous prétexte de bien-être animal. Les cellules isolées et bien nourries dans des boîtes de Pétri sont devenues le seul outil des chercheurs. Ces cellules pourraient être utilisées pour l'exploration. Les détails de leur génome et de leurs protéines ont fait l'objet d'innombrables publications. Mais on est très loin du malade cancéreux qui meurt de ses métastases.

A y regarder de plus près, l'hypothèse du rôle clé des gènes, nous rappelle la croyance en la prédestination. Ceux qui y adhèrent croient que Dieu écrit leur destiné dans le Gros Livre avant même leur naissance. Ils sont convaincus de n'avoir d'autre choix que de le suivre et de le subir. Ce serait la même chose s'il y avait le gène de l'intelligence ou même le gène du crime. "Excusez-moi !", diraient leurs porteurs, "Ce n'est pas ma faute, c'est mes gènes !"

Chaque événement de la vie peut être expliqué par le code sacré de la vie. Il existe des centaines de publications

expliquant que l'homosexualité devrait être inscrite quelque part dans l'ADN. C'est un débat houleux. Certains sont d'accord avec cette hypothèse, d'autres non.

Pour de nombreux scientifiques, l'ADN code nécessairement la maladie d'Alzheimer, le cancer et l'intelligence. Il y a une vérité limitée à cette hypothèse. La génétique est responsable de seulement 3 % de tous les cancers du sein. Cela signifie que la plupart de ces cancers ne sont pas héréditaires. Les cancers chez les jeunes adultes sont familiaux et s'expliquent par la transmission d'un gène anormal, un oncogène. Le mot « oncogène » a été inventé dans les années 1970 pour nommer ces gènes qui peuvent causer le cancer. Aujourd'hui, il n'existe pas de gènes universels du cancer, mais une centaine d'oncogènes différents jouant chacun un rôle dans une forme rare de cancers héréditaires comme la leucémie.

Le type le plus courant de cancer du sein et du côlon n'est pas héréditaire. Le génome du patient est tout à fait normal. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses ont un génome anormal. Il existe des centaines de milliers de mutations dans le génome de la cellule cancéreuse. Il n'y a pas de modèle universel d'anomalies génétiques. Les mutations sont différentes d'une cellule cancéreuse à l'autre. La même raison de l'abondance des mutations est inconnue.

Ce paradigme centré sur les gènes a conduit à des catastrophes. Aujourd'hui, chaque nouvelle entité chimique doit faire l'objet d'un dépistage pour son risque de cancer. Pour dépister la cancérrogénicité d'un composé chimique, le scientifique efficace si la molécule peut cibler l'ADN. Il est

réputé cancérigène, si de tels dommages peuvent être démontrés. **De multiples extraits de carotte ou de pomme de terre ciblent l'ADN et provoquent des mutations, mais la plupart des pesticides ciblent les mitochondries, un organisme de la cellule et non l'ADN. Ces pesticides provoquent des cancers, mais pas des mutations.**

Le médecin généraliste avait une bonne connaissance de la qualité de la fumée de tabac, des dix dernières années avant qu'elle ne soit démontrée en laboratoire. En fait, c'est parce que les souris n'ont pas développé de cancer du poumon que l'industrie du tabac a pu revendiquer son innocuité. Les rongeurs ne respirent que par le nez. Ils développent un cancer du nez, pas un cancer du poumon.

Il est toujours très difficile de voir la vérité nue. La façon dont nous percevons le cancer doit changer. Le cancer n'est pas le combat du mal contre le bien. La guérison ne guérit pas la plupart des cancers courants. Les mutations ne causent pas la plupart des cancers. Il n'y a ni bonnes ni mauvaises cellules. Il n'y a pas de cellules folles. Ils ne se suicident pas. Les lois de la physique sont responsables de l'apparition des cellules, et elles sont condamnées à obéir à telles lois.

Cancer : une description

Le cancer a plusieurs significations. Pour les géographes, c'est le tropique de l'hémisphère Nord. Pour les astrologues, c'est un signe du zodiaque. Selon les statisticiens, c'est la première cause de décès. Pour les financiers c'est l'espoir d'un jackpot. Pour le médecin, le cancer est une maladie fréquente

qui touche préférentiellement l'homme d'âge moyen voire âgé.

Le diagnostic est souvent fortuit. Le cancer ne fait pas mal; c'est la palpation d'une grosseur dans le sein ou la prostate. Le cancer peut provoquer des symptômes s'il se développe et comprime un organe. Si la tumeur bloque la circulation, il y aura un œdème en aval. Lorsque le cancer du pancréas comprime les voies biliaires, le patient aura une jaunisse. Les selles seront claires et l'urine mousseuse. L'envahissement de la plèvre recouvrant le poumon signifie que le patient aura des difficultés à respirer. Une tumeur au cerveau peut provoquer des convulsions ou un déficit neurologique. Lorsque le cancer érode un vaisseau sanguin, il y aura un saignement. Par exemple, les cancers de l'estomac font vomir du sang et les cancers du poumon le recrachent. Une perte de poids de plusieurs kilogrammes ou une fièvre nocturne signifiant une maladie diffuse et donc avancée.

Le clinicien fournit son diagnostic en examinant le patient. Il trouve une masse mal définie en forme de crabe (crabe = cancer en grec). La tumeur émet des dendrites qui envahissent les tissus environnants et produisent la chirurgie difficile. La tumeur bénigne est généralement bien délimitée et facile à retirer. D'un côté il y a du tissu sain de l'autre côté la tumeur bénigne. Ainsi, le chirurgien passera un doigt et retirera facilement la tumeur bénigne. Au contraire, la tumeur maligne (également appelée cancer) est mal définie. Pour l'exciser complètement, le chirurgien peut devoir s'éloigner des dendrites envahissantes.

Le deuxième signe clinique du cancer est la difficulté. Le clinicien palpe la tumeur cancéreuse, qui est dure comme de

l'os. Avec un simple examen, le médecin comprendra la nature cancéreuse de la tumeur. Le médecin dira que la tumeur est sous pression.

Un troisième signe de cancer est lorsque la tumeur saigne facilement. Les vaisseaux sanguins drainent le sang vers la tumeur, qui saigne au moindre contact.

Le clinicien poursuit son examen physique des métastases. Ce sont des tumeurs à distance émises par la tumeur primitive, qui sont transportées par la lymphe et le sang et vont coloniser les territoires en aval. Par exemple, le cancer de la prostate s'est propagé aux ganglions lymphatiques et aux os. Le mélanome de l'œil se propage au foie.

Face à une masse dure mal délimitée et sanglante, le clinicien sait qu'il a affaire à une tumeur maligne. Lorsque l'examen clinique est impossible, le médecin procède à un examen radiologique. Ceci confirme la présence d'une masse en forme d'étoile. La tumeur maligne comprime les tissus environnants qu'elle a envahis avec ses dendrites. La recherche de métastases nécessite un examen radiologique de la tumeur primitive. L'examen radiologique a ses limites. Il n'est pas possible de détecter des tumeurs de moins d'un centimètre cube. La limite de détection est de l'ordre du gramme de tumeur autour d'un milliard de cellules. Le radiologue sous-estime fréquent l'

Le diagnostic de cancer, même s'il est évident pour le médecin, doit être confirmé par le pathologiste. Le chirurgien enlève soit une partie de la tumeur (biopsie), soit la totalité de la masse cancéreuse. Après extraction, un pathologiste examine la

tumeur au microscope. Il confirmera le diagnostic en détectant les dendrites, qui lacèrent les tissus sains en les envahissant. Il statuera également sur l'agressivité de la tumeur. Une tumeur de bas grade ressemble à des cellules normales. Elle sera moins agressive qu'une tumeur indifférenciée de haut grade ayant perdu tout signe de son site d'origine. C'est près de 10 % des cancers où le pathologiste ne trouve plus de point commun entre le cancer et l'organe qui a donné naissance à ce cancer. La tumeur est totalement indifférenciée et de mauvais pronostic.

Souvent, le diagnostic de cancer n'est pas évident. Il n'y a pas de dendrites et les cellules ne se multiplient pas à grande vitesse. Le pathologiste confirmera sa suspicion par l'analyse du génome de la tumeur. Ces tumeurs sont borderline malignes. *Les tumeurs in situ* qui n'ont pas encore envahi les tissus environnants restent confinées à l'épithélium. On les appelle « cancers » mais le pronostic une fois retiré chirurgicalement est excellent. Une grande partie des cancers du sein détectés par dépistage sont des lésions *in situ*. Les radiologues ont passé en revue les radiographies des mammographies de dépistage. Certaines lésions précoces pouvaient facilement passer inaperçues. Entre 14 % et 50 % évoluent en lésions invasives dix ans plus tard.

Erbas, B., Provenzano, E., Armes, J., Gertig, D. (2006). L'histoire naturelle du carcinome canalaire in situ du sein : une revue. Recherche et traitement du cancer du sein, 97(2), 135-144.

Nous avons tous vécu la tragédie du Covid-19. L'une des discussions a porté sur la notion même de « patients ». Au

début de l'épidémie, les "patients" se limitaient aux hommes et femmes hospitalisés traités pour le Covid-19, puis aux patients symptomatiques et enfin aux cas asymptomatiques détectés par PCR. Le monde du cancer souffre du même flou. On ne peut pas mélanger dans une même étude : un cancer *in situ* indolent et un cancer agressif qui tue en un an.

Traitement conventionnel du cancer

La chirurgie est le traitement clé du cancer. Cependant, la chirurgie curative ne sert à rien si le cancer ne peut pas être retiré dans son intégralité. Si la maladie diffuse avec des métastases multiples et importantes ou si la tumeur primitive envahit les organes vitaux, la chirurgie n'a plus de sens.

Avant de retirer la tumeur et les tissus environnants, le chirurgien doit estimer les dommages potentiels. Après une résection pulmonaire pour un cancer du poumon, le médecin effectue des tests respiratoires pour vérifier que le patient peut survivre avec le poumon restant. Après l'intervention, l'analyse de la pièce opératoire permet de vérifier que la totalité de la tumeur a été excisée. L'encre permet de visualiser les limites de la résection au microscope après brossage de la pièce opératoire. Pour être sûr que la résection est complète, le pathologiste prendra grand soin de vérifier que les limites chirurgicales (qu'il reconnaît car elles sont encrées) sont à une distance suffisante des bords du cancer. Il vérifie également la présence d'invasion des vaisseaux sanguins et des ganglions lymphatiques. Cela aide à décider de la nutrition.

Si le cancer peut être entièrement retiré, le patient a une chance de survie. Mais le chirurgien n'est jamais sûr qu'il n'existe pas

de petites métastases invisibles au meilleur radiologue. Le patient sera donc examiné régulièrement pour détecter l'apparition de métastases ou une chute locale.

Il existe des cas où la tumeur ne peut pas être excisée sans dommage majeur. Par exemple, la tumeur comprime une artère qui ne peut pas être supprimée. Dans de tels cas, l'oncologue utilise la radiothérapie. Ce traitement date de la fin du XIXe siècle. Elle consiste à irradier les tissus avec un faisceau de rayons X. Le cancer répondra par une réduction de taille ou il peut même disparaître. Le chirurgien peut alors opérer et enlever une zone plus petite sans endommager l'artère.

Le traitement du cancer du sein nécessite très souvent une radiothérapie. Le chirurgien souhaite à la fois limiter la taille de l'exérèse et simultanément limiter le risque de rechute. Il recourt alors à la tumorectomie (chirurgie limitée) . La radiothérapie stérilisera toutes les cellules tumorales restantes qui pourraient être présentes dans le sein. Par conséquent, la mastectomie sera supprimée. A titre indicatif, sur 100 patients cancéreux guéris, la chirurgie est responsable de 90% des succès, la radiothérapie de 8% et la améliorée des 2% restants. Cela montre l'importance de la chirurgie dans le traitement du cancer et le faible impact de la valorisation.

Beaucoup plus compliqué est le traitement du cancer métastatique. Dans la majorité des cancers du poumon ou du pancréas, où le diagnostic révèle des métastases étendues. Dans de tels cas, la chirurgie n'a pas de sens, car le cancer et ses extensions ne peuvent pas être retirés dans leur intégralité.

Certains cancers métastatiques se développent lentement. Certains cancers du sein qui se sont propagés aux os peuvent survivre pendant de nombreuses années, même sans traitement. Une minorité de cancers du rein sont également indolents en cours. Le patient peut survivre pendant des années même sans traitement. Mais beaucoup plus fréquemment, le pronostic est désastreux. Aujourd'hui, la survie moyenne d'un cancer du poumon ou du pancréas ne dépasse pas six mois.

Dans les cas ci-dessus, le pronostic des patients n'est pas bon, car la maladie s'est propagée. Plus de 75 % des cancers du poumon ou du pancréas sont métastatiques au moment du diagnostic. Le traitement conventionnel n'est pas très efficace. La valorisation ou encore aujourd'hui l'immunothérapie permet de stopper la progression de la maladie pendant un temps limité.

La réponse à la qualification prend du temps à être attribuée. Ce n'est qu'après quelques semaines, que l'examen clinique visualisera une diminution du diamètre de la masse. Cela peut être confirmé par un examen aux rayons X ou par une scintigraphie au glucose radioactif (PET scan). La réponse tumorale peut également être analysée en surveillant les marqueurs tumoraux. Le cancer sécrète une quantité de protéines qui peut être mesurée dans le sang. Le plus connu de ces marqueurs est le Prostatic Specific Antigen (PSA), dont l'élévation est un signe de cancer de la prostate. Si le traitement est efficace, le niveau des marqueurs diminuera rapidement.

Mais même s'il y a une réponse transitoire à la favorisée, les masses tumorales recommenceront rapidement à se

développer. Une deuxième ligne de traitement échoue généralement. La tumeur se développe plus agressivement avec une accélération du taux de doublement. Dans un tel cas, le patient meurt rapidement. Aujourd'hui encore, il n'est pas démontré que la valorisation ait un impact majeur sur l'espérance de vie. Cependant, les exceptions notables sont quelques cancers pédiatriques, la maladie de Hodgkin et le cancer du testicule. La plupart des essais démontrés, au mieux, une différence de quelques semaines, lorsque la préférence est utilisée.

Il y a un effet secondaire de la nutrition dont on parle peu . Au cours du traitement, le cancer évolue et devient de plus en plus agressif. La tumeur régresse pendant un certain temps, mais la récurrence de la tumeur est beaucoup plus agressive que la tumeur d'origine. La cellule muette et le cancer ont cessé de répondre à la valorisation. De plus, les patients cancéreux ne répondront pas positivement aux autres médicaments de régénération. La tumeur peut initialement répondre au protocole de traitement mais après une période de temps limitée, elle ne répondra plus à la première ligne de traitement et à aucun traitement. À ce stade, la maladie s'est transformée en une forme de cancer plus agressive.

La chimiothérapie est un traitement violent. Certaines tumeurs réagissent et le patient se sent mieux parce que le cancer a régressé. Le problème est qu'après une phase de sensibilité, la tumeur sera beaucoup plus agressive .

(Shet, T., Agrawal, A., Chinoy, R., Havaldar, R., Parmar, V., Badwe, R. (2007), Modifications du grade de la tumeur et des marqueurs biologiques dans le cancer du sein localement

avancé après chimiothérapie - implications pour un pathologiste. The breast journal, 13 (5), 457-464).

Tout clinicien sait que la probabilité d'une réponse à la qualifiée diminuée avec le temps. Le taux de réponse à la recommandation de première intention dans le cancer du poumon est d'environ 30 %. Cela signifie que seulement un tiers des patients traités verront leur tumeur régresser. Et la réponse au traitement durera quelques semaines ou quelques mois. Mais la fertilisation, petit à petit, perd son efficacité et la tumeur se mettra à grossir encore plus vite. L'oncologue prescrira alors un autre schéma de produit composé de différents médicaments. C'est ce qu'on appelle donner la deuxième intention, mais le taux de réponse chute à moins de 10 %. A ce stade, **C'est là un problème clé en oncologie. Le bénéfice de la chimiothérapie n'est que transitoire. La transformation de la tumeur initiale en une tumeur plus agressive compense en grande partie le bénéfice initial de la chimiothérapie.**

A la fois pour améliorer la survie des patients et pour ouvrir de nouveaux marchés, l'industrie pharmaceutique a misé sur les thérapies ciblées. L'analyse moléculaire de la tumeur retrouve une voie métabolique activée qui est responsable de la prolifération cellulaire. La cellule cancéreuse ouvre ses portes à un facteur de croissance. Un bloqueur bloque cette voie. C'est l'histoire du médicament appelé Herceptin. En 1984, des chercheurs américains ont découvert que certaines cellules du cancer du sein expérimentent le gène « neu » qui code pour la protéine c-erb2. Cette protéine est un récepteur d'un facteur de croissance qui va favoriser la prolifération de la cellule cancéreuse. La première grande société américaine de biotechnologie, Genentech, a ciblé cette protéine c-erb2 pour

ralentir la croissance du cancer. Huit ans plus tard, en 1992, Genentech a commencé le premier essai clinique.

Prescrit seul, Herceptin n'a aucun effet sur la croissance du cancer. Il doit être associé à une fertilisation ou à des bloqueurs hormonaux pour le traitement du cancer du sein métastatique. Roche, la société pharmaceutique suisse, qui a depuis racheté Genentech, affirme que cela augmente la survie de quelques semaines.

Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., D'Amico, R. (2014). Régimes contenant du trastuzumab pour le cancer du sein métastatique. Base de données Cochrane des revues systématiques, (6).

Dans ces essais, Herceptin a également augmenté le risque de problèmes cardiaques, notamment d'insuffisance cardiaque et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les cellules cardiaques expérimentent c-erb2 dont elles ont besoin pour son bon fonctionnement. Malgré sa prescription généralisée au stade précoce ainsi que dans les cas avancés, le nombre de décès dus au cancer du sein n'a pas diminué rapidement.

Une approche parallèle a été l'immunothérapie anticancéreuse. Le cancer superficiel de la vessie a longtemps été traité par instillation intravésicale de BCG, le bacille de Calmette et Guérin, un vaccin contre la tuberculose. Le BCG est irritant et l'instillation est douloureuse. C'est l'irritation qui contrôle la croissance du cancer. L'injection d'autres agents abrasifs tels que la chimiothérapie intravésicale est également efficace dans le traitement du cancer superficiel de la vessie. Le

BCG n'a aucune efficacité contre le cancer métastatique à distance. Le BCG n'est efficace que par son action irritante.

Depuis les années 2000, de nouvelles immunothérapies ont été développées à grand renfort de publicité. Les anticorps monoclonaux permettent d'attaquer les tumeurs diffuses, grâce à la stimulation et à la stimulation des globules blancs du patient. Ce sont de nouvelles molécules et donc facilement brevetables.

Certains patients bénéficient de ces traitements. Les tumeurs régressent pendant un certain temps. La majorité des patients sont partisans d'effets secondaires graves car les globules blancs attaquent également les tissus sains. Cette approche prometteuse est moins révolutionnaire qu'il n'y paraît. Le taux de réponse semble être du même ordre de grandeur que celui des anciens produits cytotoxiques. La réponse à l'immunothérapie n'est que partielle et transitoire.

Aujourd'hui, le travail de l'oncologue est majoritairement celui des soins de support. La radiothérapie calmera la douleur ; la favorisera les symptômes pendant un certain temps. La morphine soulagea la douleur lancinante.

Incapables de guérir le cancer, les chercheurs ont tenté de le prévenir. Plusieurs essais cliniques impliquant des centaines de milliers de patients ont été réalisés pour vérifier la valeur de la prévention du cancer. Ils ont tous échoué. Certains essais se sont concentrés sur les médecins. Ils sont bien informés et désireux de participer aux essais. L'objectif est de répartir les volontaires en plusieurs groupes parfaitement comparables. Un exemple, parmi tant d'autres, concerne 14621 médecins

finlandais qui ont été inscrits dans un procès qui a duré 8 ans. Ces volontaires ont été divisés en plusieurs groupes. Le premier groupe a reçu un placebo, le deuxième de la vitamine E, tandis que le troisième groupe a reçu de faibles doses de vitamine C. Après huit ans, l'incidence du cancer est la même dans chaque groupe.

Gaziano, JM, Glynn, RJ, Christen, WG, Kurth, T., Bélanger, C., MacFadyen, J., Buring, JE (2009). Vitamines E et C dans la prévention du cancer de la prostate et du cancer total chez l'homme : essai contrôlé randomisé Physicians' Health Study II. Jama, 301 (1), 52-62.

D'autres essais d'envergure ont été menés sur une population à haut risque comme les travailleurs exposés à l'amiante. L'amiante est un minéral ignifuge qui a été utilisé pour prévenir les incendies. Il a donc été largement utilisé dans le passé pour les freins automobiles et dans la construction. L'amiante forme des particules ressemblant à des fibres et, lorsqu'il est inhalé, il se loge dans les poumons. L'irritation chronique causée par l'amiante est cancérigène. Ces travailleurs sont donc à haut risque de développer un cancer du poumon et un mésothéliome (cancer de la plèvre).

Les médecins ont testé l'effet préventif du bêta-carotène et de la vitamine A. Là encore, ils comparent deux groupes de travailleurs. Ces suppléments ne diminuent pas mais, pire, augmentent le risque de cancer du poumon.

Omenn, GS, Goodman, GE, Thornquist, MD, Balmes, J., Cullen, MR, Glass, A., Barnhart, S. (1996). Effets d'une combinaison de

bêta-carotène et de vitamine A sur le cancer du poumon et les maladies cardiovasculaires. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*, 334 (18), 1150-1155.

D'autres essais ciblent les femmes à haut risque de cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente s'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein. Un essai a été réalisé incluant 2394 femmes dont un ou plusieurs membres de la famille sont touchés par le cancer du sein. Ils sont divisés en deux groupes. Le premier groupe de femmes reçoit un anti-œstrogène censé inhiber l'action cancérigène des œstrogènes. Le second groupe sert de contrôle car il n'a reçu qu'un placebo. 70 mois plus tard, le nombre de cancers du sein est le même dans les deux groupes.

Powles, T., Eeles, R., Ashley, S., Easton, D., Chang, J., Dowsett, M., Davey, J. (1998). Analyse intermédiaire de l'incidence du cancer du sein dans l'essai randomisé de chimioprévention du tamoxifène du Royal Marsden Hospital. La lancette, 352 (9122), 98-101.

Aujourd'hui, la seule action efficace est la prévention de l'exposition massive au tabac et aux autres agents cancérigènes. Le reste n'est que supposition.

Histoire de l'industrie pharmaceutique : des perles cachées aux dérives technologiques

L'industrie pharmaceutique moderne a commencé avec des apothicaires locaux qui sont passés de leur rôle traditionnel de distribution de médicaments botaniques tels que la morphine et la quinine à la fabrication en gros au milieu des années

1800. La découverte de médicaments à partir de plantes a commencé avec celle de la morphine, entre 1803 et 1805. Ce composé est un agent analgésique et somnifère. L'assistant apothicaire allemand qui a nommé ce composé d'après le dieu grec des rêves, Morphée, l'a extrait de l'op

L'expansion de l'industrie pharmaceutique est une conséquence du développement de l'industrie chimique. Dès 1828, Friedrich Wöhler synthétise l'urée avec du cyanate d'ammonium. L'urée, molécule présente dans l'organisme, en l'occurrence dans l'urine, peut être produite en laboratoire. Un chimiste peut imiter la nature et bientôt de nouveaux produits chimiques sont créés

Une autre percée a été la découverte du benzène et surtout la compréhension de sa structure par Kékulé en 1865. Étant une molécule cyclique hautement insaturée, elle est hautement réactive contre un large éventail de substances. A cette époque, l'industrie chimique allemande recherchait avec impatience des colorants synthétiques. À partir du cycle aromatique du benzène, de nombreuses teintures pourraient être facilement synthétisées, à partir de l'aniline. Au cours du XIXe siècle, l'aniline a été le produit de base pour le développement d'une nouvelle industrie des colorants synthétiques, regroupés au début sous le nom de Teerfarben (en allemand « colorants de goudron »). L'aniline est un liquide huileux incolore, à l'odeur désagréable et facilement inflammable. Il s'oxyde lentement au contact de l'air, pour former une résine de couleur rouge-brun.

L'intérêt commercial initial vient de sa capacité à teindre les tissus avec un bon rendement. La découverte de la Mauveine a

initié celle de l'indure d'autres colorants. A partir du troisième quart du XIXe siècle, le terme « colorants à l'aniline » désigne par extension toutes les matières colorantes organiques et les encres liquides dérivées du benzène qui tachent facilement tout type de fibres de tissu.

Cette découverte fut à la fois un succès scientifique et financier. L'histoire de *Badische Anilin und Soda Fabrik* (BASF) commence en 1865, avec trente employés, produisant de l'aniline, de la soude et des colorants dérivés du goudron. Ce fut la naissance de l'industrie chimique allemande. Il est jusqu'à présent le plus puissant du monde.

BASF a rapidement compris que l'activité des dérivés du benzène et de l'aniline pouvait être très utile en dehors de l'industrie de la teinture. De nombreux médicaments ont été synthétisés à partir du Paracétamol (un dérivé de l'aniline) encore utilisé aujourd'hui. Mais de tels composés permettent aussi de synthétiser des pesticides et des explosifs. Le noyau commun entre les premiers médicaments, pesticides et explosifs est le cycle aromatique benzénique facilement à la mode.

Le bleu de méthylène est la plus ancienne des drogues synthétiques, avant même l'aspirine. Heinrich Caro l'a fabriqué en 1876 pour la firme allemande BASF. Le bleu de méthylène est une molécule simple. La fusion de deux cycles benzéniques avec un atome d'azote et un atome de soufre conduit à un composé aromatique tricyclique. Caro l'a nommé par analogie avec d'autres colorants de l'époque comme le bleu de Prusse. Cette molécule n'a rien à voir avec l'île grecque de Mytilène ou avec la molécule de méthyle. Aujourd'hui, on sait qu'il s'agit du chlorure de méthylthioninium, une phénothiazine.

Heinrich Caro cherchait un pigment bleu pour l'industrie textile. Aujourd'hui encore, le bleu de méthylène est un pigment utilisé dans l'encre des stylos. Pour effacer du texte, les gommes commerciales s'appuient sur l'application d'un acide. En acidifiant le Bleu de Méthylène, il change de couleur pour devenir transparent. Cette instabilité du bleu de méthylène a empêché tout développement majeur en tant que colorant textile. Mais aujourd'hui ce Bleu de Méthylène reste un colorant utilisé dans l'industrie alimentaire ou dans les boutiques de farces et farces. Après ingestion, l'urine prend une couleur bleue intense.

Simultanément, BASF se diversifie dans l'industrie pharmaceutique naissante. En toute logique le Bleu de Méthylène a été testé par BASF pour son activité médicale. À la Bibliothèque nationale de France, il existe près d'une centaine de livres écrits au XIXe et au début du XXe siècle par des médecins qui ont utilisé le bleu de méthylène pour traiter une grande variété de maladies. Ces livres rapportent son activité dans les infections. Avant la Première Guerre mondiale, les maladies infectieuses étaient les principaux fléaux. Le bleu de méthylène a été utilisé pour teindre les parasites. En laboratoire, il tue de nombreuses bactéries et parasites. Le bleu de méthylène a été testé avec succès dans la tuberculose, la lèpre et le paludisme. La codification des doses reposait fortement sur l'empirisme. Dans l'un des livres, un critère était par exemple que la peau du lépreux ne devait pas être bleue.

Pendant la Seconde Guerre mondiale, les États-Unis ont traité les soldats *larga manu* (encore une fois, avec des doses très variables) pour prévenir le paludisme dans le Pacifique. La conjonctive blanche devient bleue. Aujourd'hui encore, le Bleu de Méthylène est un traitement reconnu de ces infections mais

à dose plus faible (300 mg à 1000 mg/jour pour un adulte).

Lu, G., Nagbanshi, M., Goldau, N., Jorge, MM, Meissner, P., Jahn, A., Mueller, O. (2018). Efficacité et innocuité du bleu de méthylène dans le traitement du paludisme : une revue systématique. Médecine BMC, 16(1), 59.

A ces doses, la conjonctive ne bleuit plus. Par conséquent, en raison de son efficacité dans le paludisme, l'Organisation mondiale de la santé considère le bleu de méthylène comme un médicament essentiel.

Dans les années 1930, plusieurs publications montraient que le Bleu de Méthylène faisait partie des premiers antidépresseurs. Le bleu de méthylène servira par la suite de colonne vertébrale aux premiers neuroleptiques (tranquillisants majeurs), dont le fameux Largactil, et aux médicaments antidépresseurs comme la chloroquine. Le Bleu de Méthylène est ce que les industriels appellent « un produit phare » ; une molécule sur laquelle construire de nouveaux produits chimiques plus efficaces, qui peuvent être brevetés.

En , BASF a synthétisé d'autres colorants dont le Prontosil, un autre dérivé du benzène développant une couleur rouge bordeaux. Chez la souris, Prontosil est efficace dans le traitement des infections. Les résultats cliniques sont positifs mais la communauté médicale ne répond pas. Les médecins ne font confiance qu'aux vaccins pour prévenir les infections. En 1936, Franklin Delano Roosevelt Junior, le fils du président des USA, se meurt d'une infection ORL. Les médecins le décrivent comme voué à mourir bientôt. Un professeur de Harvard essaie le Prontosil, dont il avait pris connaissance, et en dernier

recours, et sauve le jeune homme.

La société allemande BASF a breveté Prontosil. La société française Rhône Poulenc a tenté de contourner le brevet. Ils ont compris que Prontosil était un pro-médicament (un composé biologiquement inactif qui peut être métabolisé dans le corps pour produire un médicament.). L'ingrédient actif de Prontosil était le "Sulfa Drug", qui est un dérivé simple de Prontosil. Les sulfamides sont aussi efficaces que Prontosil et faciles à fabriquer. Ces médicaments ne peuvent pas être brevetés car ils ont été synthétisés il y a longtemps. De nombreux industriels ont compris le vaste marché des antibiotiques.

Étant donné que la fraction sulfanilamide était également facile à lier à d'autres molécules, les chimistes ont rapidement donné naissance à des centaines de sulfamides de deuxième génération. En conséquence, Prontosil n'a pas réussi à générer les bénéfices attendus par Bayer. Bien que rapidement éclipsé par les nouveaux sulfamides et, au milieu des années 1940 et dans les années 1950, par la pénicilline et d'autres agents antibactériens qui se sont avérés plus efficaces contre un plus grand nombre de types de bactéries, Prontosil est resté sur le marché jusqu'aux années 1960.

En 1937, plus de 100 personnes sont mortes après avoir ingéré "Elixir Sulfanilamide" fabriqué par SE Massengill Company du Tennessee. Le produit était une combinaison de sulfamides et de diéthylène glycol, un solvant hautement toxique qui est maintenant largement utilisé comme antigel. En vertu des lois en vigueur à l'époque, la poursuite du fabricant n'était possible qu'en vertu de la technicité que le produit avait été appelé un « élixir », ce qui implique littéralement une solution dans

l'éthanol. En réponse à cet épisode, le Congrès américain a adopté la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques de 1938, qui exigeait pour la première fois une démonstration de sécurité avant la commercialisation avant de vendre un médicament. Un autre objectif était d'interdire explicitement les fausses allégations thérapeutiques.

Les brevets sont depuis longtemps l'un des principaux enjeux du développement de médicaments. Pendant longtemps, cela a été un problème de recherche secondaire. En 1921, Banting et Best ont isolé l'insuline du pancréas. Ils ont injecté de l'insuline à des patients diabétiques leur permettant de survivre. Banting et Best ont offert le brevet à des industriels qu'ils jugeaient décents, sans aucune compensation. Ces fabricants étaient implantés à proximité des abattoirs pour pouvoir isoler l'insuline du pancréas du porc.

Jusque dans les années 1980, les industriels découvrent de nouvelles molécules. Ils pourraient les breveter et poursuivre les essais cliniques avec confiance dans leur propriété industrielle et ainsi améliorer leurs marges bénéficiaires. Peu à peu, ils se sont arrêtés pour découvrir des molécules simples non toxiques (il en existe un nombre fini). Cela a conduit à l'allocation de ressources à de nouvelles catégories de molécules chimiquement complexes. Comme le profil thérapeutique des molécules complexes était difficile à prévoir, elles étaient difficiles à produire.

Les années 1990 ont vu l'explosion de la biotechnologie. Une nouvelle classe de médicaments fait son apparition. Il ne s'agit plus de chimie officinale mais d'une nouvelle façon de concevoir l'industrie pharmaceutique. Ces nouveaux

traitements sont difficiles et ciblent des mécanismes d'action spécifiques. Ils sont beaucoup plus coûteux à concevoir mais peuvent générer d'énormes profits.

Autrefois, l'industrie pharmaceutique faisait de la recherche en engageant les meilleurs chimistes et biologistes. De nos jours, il y a une utilisation massive des ordinateurs pour la prédiction *in silico* des propriétés chimiques et biologiques. Les coûts de production baissent alors que les profits augmentent. L'embauche de leaders d'opinion pour s'exprimer lors de réunions au nom des entreprises est une autre tendance systématique. Les conséquences sont l'infiltration financière de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et d'entités similaires dans d'autres pays, ainsi que de revues médicales influentes par l'industrie pharmaceutique.

Les molécules simples et anciennes n'entraînent pas de gains financiers intéressants de l'industrie pharmaceutique, sauf lorsqu'elles sont, comme le paracétamol, vendues en grande quantité. Une conséquence est la création d'industries génériques pour profiter de ces miettes laissées par la grande industrie. La loi aide l'industrie des génériques à se protéger. L'entreprise doit remplir et réitérer le dossier pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Le coût de la procédure limite le nombre de concurrents parmi les fabricants de médicaments génériques. Mais la principale raison de la léthargie de l'industrie des génériques est qu'il s'agit d'une branche de l'industrie pharmaceutique. Son leader Teva Pharmaceuticals fabrique à la fois des génériques et des médicaments brevetés. Nous ne pouvons pas leur demander d'être des révolutionnaires, de déclencher une guerre des prix avec le côté conventionnel de la même industrie

pharmaceutique.

Lipitor, la statine la plus vendue, a déjà rapporté à son fabricant, Pfizer, 125 milliards de dollars. Lipitor ou toute autre statine diminue le taux de cholestérol mais ne change pas la survie des patients souffrant de crises cardiaques.

DuBroff, R., & de Lorgeril, M. (2015). Confusion du cholestérol et controverse sur les statines. Journal mondial de cardiologie, 7(7), 404.

Que pèse l'inefficacité médicale face à de tels bénéfices ? Un constat similaire peut être fait sur les campagnes de vaccination incessantes et les abus dangereux d'aluminium qu'elles entraînent, ou encore sur les prescriptions excessives de sédatifs et d'antidépresseurs. Ces profits pour l'industrie pharmaceutique ont évidemment un coût social élevé : le cancer coûte 130 milliards de dollars à l'Europe en 2019. En fait, ce n'est que dans les pays aux économies ruinées que les patients ont intérêt au changement.

Chaque soldat est prêt à se sacrifier ; et *a fortiori* tout cancéreux, porteur de nombreuses métastases, qui sait qu'il va mourir n'a pas l'énergie pour y faire face. Mais aucun d'eux ne cherche à gâcher sa vie dans des combats inutiles, des attentes, des traitements coûteux et inefficaces ou des procès vides. Aujourd'hui, une grande partie des essais sont des essais de « non-infériorité », cherchant à démontrer qu'un nouveau médicament n'est pas inférieur à la norme de soins. Pourquoi un patient bien informé voudrait-il participer à ces études cliniques commerciales ?

Regarder dans le miroir

Il est toujours difficile de voir la réalité nue. **Malgré de nombreuses affirmations, la recherche sur le cancer ne va nulle part.** Ce manque de découverte a de multiples causes. La première raison est que le cancer est ressenti comme un ennemi invincible. Vaincre le cancer semble impossible. Le cancer doit être divisé en sous-groupes traités un à la fois.

La marée académique a tourné et coule fortement dans le sens de la spécialisation.

Nous avons décidé de changer de cap et de retourner à la planche à dessin avec l'hypothèse que le cancer est une maladie simple. La deuxième hypothèse était que des scientifiques plus âgés s'étaient approchés de la vérité. L'environnement académique était moins contraint par la nécessité d'être politiquement et financièrement correct.

Nous sommes formés comme scientifiques et non comme historiens. Une partie de la solution est venue directement des anciens textes. Avant d'être perçu comme une maladie du génome, le cancer était une maladie du métabolisme. Cela a été écrit dans de vieux livres, reposant dans des bibliothèques, et non dans des journaux modernes de revues réputées.

Louis Pasteur (1822-1895) étudia, en 1857, la levure de bière. Il travaille à Lille et obtient un contrat pour améliorer la qualité de la bière locale. Les levures sont nécessaires pour fermenter le sucre en alcool. Louis Pasteur a remarqué que les levures se multipliaient lorsque l'air était pauvre en oxygène. Lors de l'ajout d'oxygène, les levures cessent de se diviser. Otto

Warburg (1883-1970) a lu les papiers de Louis Pasteur. Warburg était un Allemand respectueux des lois. Pendant la Première Guerre mondiale, il a servi dans la cavalerie en tant qu'uhlan et a reçu la croix de fer pour sa bravoure. Albert Einstein lui a conseillé de ne pas risquer sa vie pendant la guerre, de quitter l'armée et de retourner à l'université, car la vie de Warburg était trop précieuse et nécessaire à la science.

Au début du XXe siècle, la recherche allemande était à la pointe de la science. Les chimistes ont décrypté la respiration cellulaire, les différentes enzymes en jeu. Warburg a compris le rôle clé des mitochondries, la puissance de la cellule.

En 1920, Otto Warburg fait sa découverte la plus célèbre. Travaillant sur la respiration cellulaire et identifiant les différentes enzymes, il étudie la respiration des cellules cancéreuses.

Les cellules normales oxydent le sucre lorsqu'il y a suffisamment d'oxygène. Warburg a démontré que les cellules cancéreuses, contrairement aux cellules normales, ne pouvaient pas brûler le glucose (sucre) même en présence d'oxygène. Les cellules cancéreuses décomposent la molécule de glucose en deux molécules d'acide lactique. Ce phénomène correspond à la glycolyse anaérobie et fabrique deux molécules d'adénosine triphosphate (ATP). La cellule normale peut brûler le glucose dans les mitochondries en eau et en gaz carbonique (CO_2) et produire 36 molécules d'ATP. Une molécule de glucose produit 36 molécules d'ATP dans la cellule normale mais seulement 2 ATP dans la cellule cancéreuse. Pour survivre à la diminution du rendement de la

réaction et obtenir suffisamment d'ATP, la cellule cancéreuse doit avaler une concentration accrue de glucose. C'est ce qu'on appelle l'effet Warburg.

Pour citer Otto Warburg en 1956 :

« Le cancer, plus que toutes les autres maladies, a d'innombrables causes secondaires. Mais, même pour le cancer, il n'y a qu'une seule cause principale. Résumée en quelques mots, la première cause du cancer est le remplacement de la respiration de l'oxygène dans les cellules normales du corps par une fermentation du sucre. Toutes les cellules normales du corps satisfont leurs besoins énergétiques par la respiration d'oxygène, alors que les cellules cancéreuses satisfont leurs besoins énergétiques en grande partie par la fermentation ».

Warburg O., «Sur l'origine des cellules cancéreuses», Science, 123(3191), 1956, pp.309–14.

Dix ans plus tard, il saute le pas quand, dans sa dernière conférence sur la « Première cause et prévention du cancer », le 30 juin 1966 à Lindau, en Allemagne, le biochimiste allemand déclare, selon E. Racker : *« Gaz oxygène, le donneur d'énergie chez les plantes et les animaux, est détrôné dans les cellules cancéreuses et remplacé par une réaction énergétique des formes vivantes les plus basses, à savoir une fermentation du glucose. Et quand il termine sa conférence avec émotion : « Mais personne aujourd'hui ne peut dire qu'on ne sait pas ce qu'est le cancer et sa cause principale. Au contraire, il n'y a pas de maladie dont la cause première soit mieux connue, si bien qu'aujourd'hui l'ignorance n'est plus une excuse pour ne pas*

pouvoir faire plus de prévention. Que la prévention du cancer viendra il n'y a aucun doute, car l'homme survivra le souhaite. Mais la durée pendant laquelle la prévention sera interrompue dépend de la durée pendant laquelle les prophètes de l'agnosticisme réussiront à inhiber l'application des connaissances scientifiques dans le domaine du cancer. En attendant, des millions d'hommes doivent mourir inutilement du cancer ».

Racker Efraim, "Otto Warburg à un tournant en 1932", Trends in Biochemical Sciences, 7(12), 1982, pp.448–49.

Au moment de sa découverte, Warburg a acquis une grande renommée. L'effet Warburg a été une percée dans la lutte contre le cancer. Mais cette hypothèse a rapidement disparu de la littérature scientifique. Au début des années 1980, l'œuvre de Warburg était encore présentée dans les manuels pour s'estomper progressivement. Le paradigme a changé. Ce changement de paradigme n'était pas fondé sur la science. Aucune expérience n'a réfuté le rôle clé du remplacé. En 1988, Jerry Shay a démontré que la restauration du boosté des cellules cancéreuses empêchait la prolifération tumorale

Shay, JW et Werbin, H. (1988). Suppression cytoplasmique de la tumorigénicité dans les cellules de souris reconstruites. *Recherche sur le cancer*, 48 (4), 830-833.

Dans les manuels scolaires des années 1980 à 2010, le cancer n'est plus considéré comme une maladie du accéléré, mais comme une maladie génétique s'égarant. Ce changement est

venu progressivement sans expérience décisive.

Un changement d'avis n'est pas une preuve que le paradigme précédent était erroné et nécessitait une révolution en profondeur.

La raison est à la fois historique et scientifique. Warburg, contrairement à de nombreux scientifiques allemands, n'a pas immigré aux États-Unis. Il resta en Allemagne et trouva un arrangement avec le régime nazi.

Lorsque les nazis sont arrivés au pouvoir, ils ont expulsé les personnes d'origine juive de leurs postes professionnels. Mais il y avait quelques exceptions. Warburg avait une mère protestante et un père d'origine juive (qui s'était converti au protestantisme). Bien qu'interdit d'enseigner, il est autorisé à poursuivre ses recherches. Selon le Reichsbürgergesetz de 1935 (cf. lois de Nuremberg), les nazis considéraient Warburg comme un demi-juif (Halbjude). En 1941, Warburg perdit brièvement son poste lorsqu'il fit des remarques critiques sur le régime, mais quelques semaines plus tard, un ordre personnel de la Chancellerie d'Hitler lui ordonna de reprendre ses travaux de recherche sur le cancer. Göring s'est également arrangé pour qu'il soit classé comme un quart juif. En septembre 1942, les nazis ont émis une demande officielle d'égalité de statut ("Gleichstellung") avec les Allemands, qui a été accordée.

Hitler a développé un polype des cordes vocales (une lésion pré-maligne) en 1935 et 1944. Hitler a une attitude phobique vis-à-vis du cancer et il a rédigé les premières lois contre le tabagisme et l'amiante.

Warburg était si totalement fourni à son travail qu'il était prêt non seulement à rester en Allemagne, mais aussi à accepter le traitement nazi de ses collègues juifs et de ses proches juifs. Et ce malgré le fait qu'il ait reçu une offre de la Fondation Rockefeller aux États-Unis d'Amérique pour continuer à financer son travail, s'il émigre. Après la fin de la Seconde Guerre mondiale, il s'est renseigné pour déménager aux États-Unis d'Amérique, mais il n'a pas réussi. Frustré par le manque d'acceptation de ses idées, Warburg était connu pour citer un aphorisme qu'il attribuait à Max Planck : « *La science avance un enterrement à la fois* ».

Une partie de la stigmatisation du travail de Warburg est le fait que le même groupe de scientifiques qui allume la respiration cellulaire a travaillé sur les poisons qui pourraient la bloquer. Le gaz toxique de la Première Guerre mondiale et le Zyklon-B ont été découverts en Allemagne dans les mêmes institutions, mais pas par Warburg lui-même.

L'un des plus farouches opposants à Warburg, Sidney Weinhouse, a déclaré dans les années 1970 :

« Un jugement équilibré créditerait, je crois, l'hypothèse de Warburg d'avoir stimulé deux générations d'études et de discussions sur certains mécanismes les plus fondamentaux de la régulation cellulaire ; et en suscitant des idées et des questions significatives controversées, contribuant de manière significative à notre connaissance du ressenti des cellules cancéreuses. Du côté négatif, cependant, cela a conduit beaucoup trop de chercheurs dans des voies sans issue de tentatives infructueuses et mal conçues de compréhension ou de traitement du processus néoplasique. En tant qu'expression,

même accessoire, d'une anomalie fondamentale de l'expression des gènes, la glycolyse élevée peut encore aider à découvrir le mystère du cancer. Il est concevable que le passage du temps et de nouvelles connaissances ramènent la glycolyse à son importance d'origine. Maintenant, toute la conception de l'initiation ou de la survie du cancer par une respiration "défectueuse" et une glycolyse élevée semble trop simpliste pour être suffisamment prise en considération. S'il y a quelque chose que nous avons appris de la biologie cellulaire moderne, c'est que la régulation de l'activité et de la prolifération cellulaire est extrêmement complexe ».

(Weinhouse, «L'hypothèse de Warburg cinquante ans plus tard», Zeitschrift Für Krebsforschung Und Klinische Onkologie, Vol. 87 Numéro 2, 1976, p115-126).

En d'autres termes, la solution certes élégante de Warburg semble bien trop simpliste.

L'œuvre de Warburg à aujourd'hui cent ans. Warburg utilisant uniquement la microscopie conventionnelle n'a pas pu détecter les mitochondries. Aujourd'hui, nous les analysons à l'aide de microscopes électroniques. Warburg a également fait son travail avant la découverte de la structure des gènes..

Une partie du renouveau des travaux de Warburg découle de l'utilisation du fluoro-désoxy-glucose (18F-FDG), depuis le milieu des années 1980, dans la tomographie par émission de positons (PET scan) pour identifier les cancers. Le médecin injecte du glucose radiomarqué dans la veine du patient. Ce traceur radioactif détecte précisément l'extension du cancer et ses métastases. La première utilisation de la technique du PET

scan date de 1982 après sa première description par Michael E. Phelps et ses collègues. Sa large acceptation est antérieure à la renaissance de l'œuvre d'Otto Warburg. Il a fallu vingt ans entre la première imagerie clinique utilisant le PET Scan et l'augmentation de la citation des travaux de Warburg.

Figure 2 Otto Warburg dans son laboratoire au milieu des années 30

En revanche, plusieurs découvertes dans le domaine de la biologie ont eu une influence décisive dans la relance des publications de Warburg sur le cancer. Premièrement, il y a la découverte des voies concernant l'effet Warburg (PI3K / AKT / mTOR). La découverte simultanée du facteur HIF (facteur inductible par l'hypoxie) doit également avoir un impact sur l'éveil. Alors que les travaux sur cette protéine ont commencé au début des années 1990, le nombre de publications sur le HIF a augmenté depuis 2000. L'analyse scientométrique révèle en outre que le nombre de publications sur le HIF citant Warburg a augmenté depuis 2005 -2006. La biologie moléculaire moderne a mis de nouveaux noms et concepts derrière l'effet Warburg. Aujourd'hui comme il ya cent ans, les cellules cancéreuses fermentent ; un long détour.

Il existe un consensus sur le fait que chaque cellule tumorale fermente le glucose et la sécrétion de l'acide lactique, mais la signification de l'effet Warburg a évolué. Les cellules cancéreuses respirent et brûlent des lipides et des acides aminés comme la glutamine. Les mitochondries fonctionnent, mais les flux métaboliques ont été recâblés.

Le cancer est la conséquence directe de l'effet Warburg

C'est un débat de longue date sur le savoir si le cancer est une maladie ou un ensemble de maladies très diverses. Pour la plupart des chercheurs, une grande variété de maladies avec différents pronostics, sites d'origine, schémas de propagation et cinétiques semblent être liés au cancer. Mais malgré cette complexité apparente, il y a une unité sous-jacente. Le cancer est une maladie simple. (Hanahan, D.; Weinberg, RA "Les caractéristiques du cancer". Cell 2000, 100, 57-70). Les auteurs de croire que la complexité du cancer peuvent être réduits à quelques principes sous-jacents. L'article soutient que tous les cancers partagent six traits communs ("caractéristiques") qui régissent la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses.

Ces caractéristiques stipulent que les cellules cancéreuses :

- 1-Stimuler leur croissance.
- 2-Résister aux signaux neutralisés qui pourraient autrement arrêter leur croissance.
- 3-Résistez à leur propre mort cellulaire programmée.
- 4-Stimuler la croissance des vaisseaux sanguins pour fournir des nutriments aux tumeurs.
- 5-Peut se multiplier indéfiniment.
- 6-Envahir les tissus locaux et se propager à des sites distants.
- 7-Dans une mise à jour (Hanahan, D.; Weinberg, RA Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011, 144, 646–74)
Hanahan et Weinberg ont proposé deux nouvelles caractéristiques :
- 8-Voies métaboliques anormales.

9-Éviter le système immunitaire.

Tous ces huit points sont une conséquence directe de l'effet Warburg, décrit il y a cent ans. L'effet Warburg est un goulot d'étranglement. **Les cellules ne peuvent pas brûler le glucose car le pyruvate ne peuvent pas atteindre les mitochondries. Pour le spécialiste, la pyruvate déshydrogénase est désactivée.** Par conséquent, le pyruvate ne peut pas être transformé en acétyl-CoA. La machinerie cellulaire est déficiente et le rendement énergétique est inférieur à 5 % de la cellule normale. Pour survivre, la cellule cancéreuse ouvrira ses portes à une concentration accumulée de glucose. Une partie du pyruvate qui ne peut pas être brûlée sera transformée en acide lactique excrété par la cellule ; le reste sera transformé en biomasse. En d'autres termes, si vous mangez plus et brûlez moins, vous prenez du poids.

En laboratoire, la preuve du rôle central de l'effet Warburg vient lorsque le chercheur injecte des mitochondries normales dans des cellules cancéreuses, avec une micropipette. La cellule cancéreuse pourra brûler le pyruvate et la croissance s'arrêtera. Ces cellules sont devenues bénignes. Cela prouve que les gènes ne sont généralement pas la clé du cancer. L'injection des noyaux des cellules cancéreuses dans les cellules normales n'augmente pas la croissance. Ces cellules peuvent encore brûler du glucose car les mitochondries sont normales et ne forment pas de tumeurs.

(Seyfried T. (2014). « Le cancer en tant que maladie métabolique : implications pour de nouvelles thérapies », Carcinogénèse).

La prolifération cellulaire est une conséquence directe de l'effet Warburg. Comme la cellule ne peut pas brûler complètement son combustible, la cellule utilise le glucose pour la synthèse des lipides, des protéines et des acides nucléiques.

La division et la prolifération cellulaires sont une conséquence de l'altération du métabolisme de la cellule cancéreuse. Dans l'espace limité de la cellule de l'organe affecté, la prolifération entraîne une augmentation de la pression. Contrairement aux tumeurs bénignes, le cancer a des bords irréguliers. Il a une forme stellaire et fractale et les cellules cancéreuses envahissent les tissus environnants. Les cellules épithéliales normales ressemblent aux pavés des rues de Paris. Ils sont disposés d'un côté de l'autre et tapissent l'épithélium. Le cancer est une barricade. Sous l'effet de la pression de la fermentation cancéreuse, les cellules changent de plan, sautent les unes sur les autres. C'est l'explication de la forme en étoile si typique du cancer.

Chaque médecin a appris, pendant ses études de médecine, que la palpation d'un nodule cancéreux est plus dure que les tissus environnants. Sous pression, certaines cellules s'échappent de ces barricades, fusionnent dans les tissus environnants et pénètrent dans la circulation sanguine pour l'ancien des colonies éloignées ou des métastases.

Le goulot d'étranglement, au niveau des mitochondries, une autre conséquence. La cellule cancéreuse est alcaline (c'est-à-dire basique). Le pH intracellulaire de la cellule normale oscille entre 6,8 et 7,2. Le pH intracellulaire des cellules cancéreuses oscille entre 7,2 et 7,5. Les mitochondries, défectueuses, synthétisent moins de dioxyde de carbone. Le dioxyde de

carbone se combine avec l'eau pour former de l'acide carbonique. Moins de combustion signifie moins d'acide carbonique et donc augmente le pH.

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est un acide. Dans le pH alcalin des cellules cancéreuses, l'ADN est ouvert à la transcription et à la multiplication. Dans le pH acide de la cellule normale, l'ADN reste replié et donc inactif. Il n'y a ni transcription ni réplication. La cellule ne peut pas se diviser. Il n'y a pas de division cellulaire à un pH < 7,2.

(Pouyssegur, J., Franchi, A., L'Allemain, G., Paris, S. (1985). Le pH cytoplasmique, un déterminant clé de la synthèse d'ADN induite par le facteur de croissance dans les fibroblastes quiescents. Lettres FEBS, 190(1), 115-119).

La cellule cancéreuse a un pH intracellulaire alcalin et un pH extracellulaire acide, en raison de la sécrétion d'acide lactique à l'extérieur de la cellule cancéreuse. Dans la cellule cancéreuse, l'acide lactique ne peut pas être brûlé par ses mitochondries défectueuses. C'est un déchet pour la cellule cancéreuse, expliquant sa localisation préférentielle à l'extérieur de la cellule. Mais pour les cellules environnantes, l'acide lactique est un aliment précieux. Les cellules immunitaires ont besoin de manger, et elles parcourront de longues distances pour atteindre cet environnement riche en nutriments précieux. Ces cellules immunitaires peuvent brûler cet acide lactique que les cellules cancéreuses ne peuvent pas digérer. Voici la même raison de l'activation du système immunitaire. Le gestionnaire des déchets est la raison même de la présence des cellules immunitaires autour des cellules cancéreuses. C'est comme les chiens ou les rats qui parcourent

de longues distances pour se nourrir dans les poubelles de l'humain.

Lorsque Peyton Rous a découvert, en 1910, qu'un virus pouvait transmettre le cancer, on aurait pu penser que le cancer était une maladie virale. Du fait que le gène devait pouvoir, comme beaucoup d'autres oncogènes, provoquer le cancer, on aurait pu penser que le cancer était une maladie génétique, liée au concept cellulaire oncogène. Cependant, comme l'écrivait Warburg en 1956, « *Le sarcome de Rous du poulet, qui est étiqueté aujourd'hui comme une tumeur virale, fermente le glucose et vit comme un anaérobie partiel comme toutes les tumeurs.* »

La cancérogenèse, qu'elle résulte d'une infection virale, de l'activation d'un oncogène ou d'un agent chimique, produit une altération similaire de la respiration cellulaire. L'infection par un virus oncogène ou l'exposition à un cancérogène inhibe les mitochondries et provoque l'effet Warburg. Comme l'a déclaré Thomas Seyfried : « *Toute condition non spécifique qui endommage la capacité respiratoire d'une cellule mais n'est pas suffisamment grave pour tuer la cellule peut potentiellement ouvrir la voie au cancer. Certaines de nombreuses conditions non spécifiques qui peuvent diminuer la capacité respiratoire d'une cellule, initiant ainsi la cancérogenèse, comprenant l'inflammation, les carcinogènes, les radiations, l'hypoxie intermittente, les mutations rares de la lignée germinale, les infections virales et l'âge* ».

Le papillomavirus est responsable du cancer du col de l'utérus. Ils sont transportés par le sperme et se logent dans les cellules de l'épithélium cervical au point d'impact. Des vaccins

comme Gardasil ciblent ces papillomavirus humains.

Ces papillomavirus infectent la cellule du col de l'utérus, pénètrent dans la machinerie cellulaire et détournent les flux métaboliques à leur seul profit. L'infection par le papillomavirus provoque l'effet Warburg et donc le cancer du col de l'utérus. La cellule infectée ne peut plus transformer le sucre en dioxyde de carbone et en eau. Il coupe le glucose qui a six carbones en deux ions pyruvate portant chacun trois atomes de carbone. Cela fournit de l'énergie, mais beaucoup moins que s'il pouvait brûler du glucose en dioxyde de carbone et en eau. Dans les cellules normales, la digestion du glucose en pyruvate produit généralement du dioxyde de carbone et de l'eau après combustion dans les mitochondries.

La cellule cancéreuse ne peut pas utiliser ce pyruvate ; il est ainsi excrété sous forme d'acide lactique dans l'espace extracellulaire.

Il existe une liste interminable de substances cancérigènes. Les rayons ultraviolets sont responsables de certains cancers de la peau. Les rayons X pénètrent profondément et seront également cancérigènes.

Lorsque des intérêts financiers sont en jeu, la reconnaissance de la cancérogénicité est plus difficile. On se souvient tous du scandale de l'amiante ou, plus récemment, du scandale Diesel où l'industrie a pesé de tout son poids pour retarder la reconnaissance de l'évidence.

Il faut voir ce que ces virus oncogènes, l'amiante, les ultraviolets, les rayons X et tous ces cancérigènes ont en

commun. La réponse vient des laboratoires de toxicologie. Pour vendre une nouvelle entité chimique, l'industrie doit prouver qu'elle n'est pas cancérigène. C'est un processus prêté. Les biologistes savent que les analyses de la mutation de cellules isolées cultivées dans des boîtes de Petri ne sont pas fiables. La seule façon de savoir si un composé est cancérigène est de le tester sur des animaux. La peau de l'animal (généralement un rongeur) est rasée puis frottée avec le produit à analyser à plusieurs reprises pendant des jours pour provoquer un cancer. Tester la qualité des nouveaux produits nécessite le sacrifice de millions de souris. Les protocoles disent tous la même chose. Si le produit provoque une inflammation de la peau, il doit être considéré comme cancérigène. Mais toutes les souris ne naissent pas égales. Certains d'entre eux sont plus sujets à l'inflammation et au cancer ; d'autres y sont moins sujets. La race de souris fait l'objet de vifs débats parmi les toxicologues. On peut choisir une souris moins sensible au cancer pour obtenir de meilleurs résultats.

Ce que ces cancérigènes, virus, rayons X ou rayons ultraviolets ou produits chimiques ont en commun, c'est qu'ils provoquent tous une inflammation. Une infection par un papillomavirus provoque une inflammation du col de l'utérus puis un cancer. Les rayons ultraviolets provoquant des coups de soleil (érythème). Le tabac provoque des bronchites chroniques, une consommation excessive d'alcool entraîne des hépatites.

Le médecin et le toxicologue voient que **l'inflammation est le cancérigène le plus puissant** .

Inflammation ou effet Warburg transitoire

L'effet Warburg est présent dans toutes les maladies. Otto Warburg a travaillé sur les cellules cancéreuses. Dès le début du XXe siècle, les chercheurs savaient cultiver des cellules dans des boîtes de Pétri. Le précurseur était Robert Koch (1843-1910). Il était le grand rival scientifique allemand du français Louis Pasteur. Pour isoler le bacille responsable de la tuberculose, il a l'idée de le cultiver sur gélose. L'agar-agar était un sucre utilisé par sa femme pour faire de la gelée. Son utilisation pour cultiver et isoler des cultures pures découle de sa capacité à rester transparent et « solide » à 37 °C. De plus, la plupart des bactéries ne le dégradent pas, ce qui signifie que des colonies de germes peuvent être vues et isolées.

La nécessité de cultiver des cellules cancéreuses était responsable de l'amélioration d'un tel milieu de culture. Ces cellules sont cultivées dans un milieu riche en sérum de veau foetal à 37 °C avec 5 % de CO₂ et 20 % d'oxygène. La raison même de l'utilisation de sérum de veau foetal et de concentration très élevée en CO₂ n'est pas expliquée et semble résulter davantage d'une tradition datant des premiers temps de la culture cellulaire ;

Warburg avait inventé un appareil avec lequel il pouvait mesurer la respiration cellulaire. Les seules cellules disponibles, à son époque, étaient les cellules cancéreuses. Comme il ne pouvait pas étudier les cellules humaines extraites de l'inflammation de la maladie d'Alzheimer, Otto Warburg n'a pas étudié si la fermentation était présente dans d'autres maladies que le cancer.

Même aujourd'hui, les cellules normales poussent à peine dans les boîtes de Petri. Ce que la plupart des chercheurs appellent des cellules normales, ne sont pas vraiment normales. Ils ont été modifiés pour se développer dans les laboratoires par l'admonestation de gènes ou transformés par un long processus chimique. Il n'y a pas de cellules inflammatoires ou de cellules de patients Alzheimer ou autistes pour étudier l'effet Warburg en laboratoire.

L'inflammation est une caractéristique commune. Galien l'a décrit à l'époque romaine comme l'association d'une tumeur, d'une douleur et d'une augmentation de la température.

De multiples molécules chimiques, un traumatisme, la chaleur ou le gel, une infection, la pollution ou une allergie ou encore une piqûre de moustique peuvent provoquer une inflammation. L'inflammation a plusieurs noms. La maladie de Crohn est une inflammation du côlon, tandis que la colite ulcéreuse est une inflammation du rectum. La pneumonite correspond à une inflammation des poumons.

Lorsqu'un corps étranger, tel qu'une écharde, est inséré dans l'épiderme superficiel, il n'y a pas d'inflammation. Lorsque l'écharde atteint le derme sous-jacent où se trouvent les capillaires, il y a inflammation. L'écharde a endommagé les vaisseaux sanguins.

La fuite vasculaire est une caractéristique constante de l'inflammation. Elle est causée par une atteinte directe, résultant d'un corps étranger, d'une brûlure ou d'une nécrose. La fuite entraîne l'extrusion de protéines du sang vers les tissus environnants. Il n'y a pas de protéine en dehors des vaisseaux

sanguins dans l'espace extracellulaire normal. Dans l'inflammation, à cause des dommages vasculaires, ces protéines s'écoulant du vaisseau endommagé atteindront l'espace extracellulaire pour être décomposées en peptides plus petits. Cette concentration accrue de protéines est une signature de l'inflammation. Dans l'épanchement pleural lorsque la cause est une inflammation, il y a une concentration accrue de protéines ou dans les selles d'un patient souffrant de colite ulcéreuse.

Lorsqu'il y a suspicion de méningite, causée soit par des bactéries, soit par des virus, le médecin pratique une ponction vertébrale. L'insertion d'une aiguille dans le canal rachidien permet de collecter le liquide céphalo-rachidien pour les tests de diagnostic. Normalement, il y a peu de liquide céphalo-rachidien qui s'extrude et aucune protéine dans le liquide. S'il y a une inflammation telle qu'une méningite, il y a une augmentation de la pression et des protéines sont présentes dans le liquide céphalo-rachidien. De même, après un long exercice, le marcheur a des cloques. Le liquide est jaune car il est riche en protéines.

Dans chaque type d'inflammation, un liquide extracellulaire riche en protéines entoure la cellule. Ces protéines auront un impact sur le régime alimentaire des cellules environnantes. Certaines cellules mourront tandis que d'autres proliféreront. Selon les mots des physiciens, la concentration accrue de protéines augmente la pression osmotique. La Mer Morte contient de l'eau saturée de sels. Ici, la pression osmotique est élevée en raison de la forte concentration de sels. Si vous vous baignez dans la Mer Morte, vous pouvez vous blesser à cause de cette pression accrue : si vous n'auriez-ce qu'une petite ampoule ou blessure, vous sortirez

rapidement de l'eau salée.

L'inflammation est une caractéristique clinique. L'augmentation de la pression osmotique est une notion physique. Ils sont synonymes. Dans chaque inflammation, vous avez une concentration accrue de protéines. La pression osmotique normalement à 300 mOsm saute à 500 à 600 mOsm. Si une solution hautement osmotique est injectée sous la peau des souris, il y aura une inflammation.

Voici une démonstration clinique concernant le traitement de la constipation. Le patient prend un lavement riche en sorbitol, une molécule chimiquement inerte. Le sorbitol est une solution ayant une osmolarité élevée. La pression osmotique entraîne une augmentation de la pression à l'intérieur du rectum avec de l'eau qui coule pour diminuer la pression osmotique créée par le sorbitol. La réduction suit le ralentissement de la constipation du patient.

Les cliniciens soupçonnaient depuis longtemps le rôle de l'effet Warburg dans l'inflammation. Là encore, la preuve vient du PET scan. Lorsque le médecin recherche une inflammation profonde, il injecte le même glucose marqué radioactif dans la veine du patient. **L'augmentation de la captation du glucose est inférieure à celle d'une tumeur maligne mais elle est suffisante pour localiser l'inflammation.**

L'augmentation des concentrations sanguines de glucose, telle que celle observée dans le diabète ou l'obésité non traités, est un facteur de risque bien connu d'inflammation. Pour éviter la mort des patients diabétiques, à cause d'inflammations torpides telles que les ulcères des jambes, les médecins ont dû les

amputer. Chez l'animal un régime riche en sucre augmente le risque d'inflammation. A l'inverse, un régime pauvre en sucre (low-carb ou cétogène) diminue les risques d'inflammation.

L'inflammation peut disparaître d'elle-même et la plupart des bronchites, brûlures ou hépatites n'entraînent pas de conséquences à long terme.

L'inflammation chronique est secondaire à la persistance de l'agent inflammatoire et conduit à la fibrose. Par exemple, une hépatite résultant d'une consommation persistante d'alcool ou d'une maladie auto-immune implacable entraînera une fibrose du foie. Elle est plus communément appelée cirrhose, ce qui signifie en grec que le foie est devenu dur et fibreux. Une bronchite persistante causée par un tabagisme excessif peut entraîner une modification de l'architecture pulmonaire avec fibrose pulmonaire et emphysème.

Une autre conséquence de l'inflammation chronique est la survenue de cancers et de maladies neurodégénératives, qui doivent faire l'objet de recherches plus approfondies. Dans le cancer, la libération d'entropie se fait sous forme de biomasse, de prolifération cellulaire et de croissance tumorale. Dans les maladies neurodégénératives, la production d'entropie (sous forme de biomasse désordonnée) augmente. La sécrétion des protéines à l'extérieur du neurone entraîne la formation de plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. Dans la maladie de Parkinson, les protéines restent à l'intérieur des cellules sous forme de dépôts intracellulaires (corps de Lewy).

L'augmentation de la pression osmotique dans l'espace extracellulaire va détourner les flux métaboliques et provoquer

l'effet Warburg. M. Hamraz a cultivé des cellules dans une boîte de Pétri. L'ajout de mannitol dans le milieu de culture augmente la pression osmotique autour des cellules exposées. Le mannitol, comme le sorbitol, est chimiquement inerte, mais il augmente l'osmolarité. En quelques secondes, la cellule ouvre ses portes au glucose, ferme ses mitochondries et sécrète de l'acide lactique même en présence d'oxygène. C'est l'effet Warburg.

Les cellules sous pression physique du Mannitol expriment l'effet Warburg.

Hamraz, M., Abolhassani, R., Andriamihaja, M., Ransy, C., Lenoir, V., Schwartz, L., Bouillaud, F. (2020). Le milieu externe hypertonique réprime la respiration cellulaire et favorise l'effet Warburg/Crabtree. *Journal du FASEB*, 34(1), 222-236.

Le rôle de l'inflammation est au cœur d'une grande variété de maladies. Au début du XXe siècle, des chercheurs ont voulu induire le cancer chez les animaux. Ils ne savaient pas que des produits chimiques ou des virus pouvaient induire le cancer. Ils ont donc eu recours à l'inflammation chronique. Leur idée était de brûler à plusieurs reprises la peau des animaux pour finalement provoquer le cancer. L'autre option consistait à utiliser ce qu'on appelait la carcinogenèse physique oubliée depuis longtemps. Ces chercheurs implanteraient ainsi du silicone sous la peau de l'animal. Si l'implant était lisse, il n'y avait ni inflammation ni cancer. Cependant, en utilisant un implant dur, le rat a souffert d'inflammation et plus tard de cancer.

James, SJ, Pogribna, M., Miller, BJ, Bolon, B., Muskhelishvili, L.

(1997). Caractérisation de la réponse cellulaire aux implants en silicone chez le rat : implications pour la carcinogenèse à corps étrangers. *Biomatériaux*, 18(9), 667-675

Ce que le clinicien sait, c'est que l'inflammation chronique ouvre la voie au cancer. Le cancer du poumon est une conséquence de la bronchite chronique; cancer du foie de la cirrhose et de l'hépatite. L'inflammation chronique comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse est un facteur de risque du cancer colorectal. Quel que soit l'organe en cause, l'inflammation chronique augmente toujours le risque de cancer.

Vieillesse

À l'exception notable du cancer de l'enfant, le cancer est une maladie des hommes et des femmes matures ou même âgés. Le diagnostic des deux tiers des cancers survient généralement après 70 ans. En ce sens, le cancer, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer sont les fléaux des personnes âgées. L'association forte qui existe entre les processus cancéreux (la propagation des cellules cancéreuses) et la vieillesse semble être un point majeur souvent éludé. En conséquence, avec l'âge, nos tissus changent de structure. Ils se déshydratent, perdent leur élasticité et se raidissent. Les tissus deviennent fibreux. La peau parcheminée du vieil homme en témoigne.

C'est un vieil adage en médecine : « La vieillesse n'est pas une maladie, mais une conséquence normale et inévitable de la vie ». On naît, puis on grandit et plus tard on vieillit inexorablement. L'ultime étape avant la mort qui nous attend

tous. Et comme la vieillesse n'est pas une maladie, nul besoin de recourir à un médecin ou à une pharmacopée (médicaments).

Le médecin traite généralement les conséquences de la vieillesse comme la maladie de Parkinson ou le cancer, et non la cause de ces fléaux, c'est-à-dire la vieillesse. C'est un dogme. Et comme pour tout dogme, nombreux sont ceux qui cherchent à le combattre. Nos pharmacies regorgent de traitements plus ou moins efficaces contre les rides, varices et autres jambes lourdes. Beaucoup tentent aujourd'hui de trouver une alternative à l'inexorable décrépitude.

La vieillesse, comme le cancer et la maladie d'Alzheimer, sont des énigmes scientifiques. Notre but n'est pas de prôner un allongement déraisonnable de la durée de vie, mais de mettre en commun des hypothèses de recherche.

La vieillesse comme le cancer a une explication simple. Et il y aura, un jour, un traitement efficace. C'est une opportunité mais aussi un défi auquel la société doit répondre intelligemment.

Au coin des rues de Paris, est écrit le nom de ceux qui ont donné leur nom à la rue. Il y a généralement la date de naissance et la date de décès. Peu ont vécu plus de soixante ans. Mais de tout temps, il y a toujours eu des personnes âgées, mais elles étaient beaucoup moins abondantes qu'aujourd'hui. Fontenelle (1657-1757) a vécu près de 100 ans. En d'autres termes, l'espérance de vie (durée moyenne de vie) a nettement augmenté. Mais la durée maximale de vie est restée stable.

Au milieu du XVIII^e siècle, la moitié des enfants mouraient avant l'âge de 10 ans et l'espérance de vie ne dépassait pas 25 ans. Cette augmentation de la longévité s'est poursuivie à un rythme lent au cours du XIX^e siècle, atteignant 45 ans en 1900. En 2020, l'espérance de vie dans la plupart des pays occidentaux a atteint 80 ans pour les hommes et 86 ans pour les femmes.

Il existe de nombreuses explications à ce gain de longévité. La vaccination contre la variole au début du XIX^e siècle a permis un gain de près de sept ans (<https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/graphiques-cartes/graphiques-interpretes/esperance-vie-France/>).

Aujourd'hui, les décès d'enfants se font de plus en plus rares : 15 % des enfants nés en 1900 meurent avant un an, 5 % de ceux nés en 1950 et 0,4 % de ceux nés en 2015. Cette baisse de la mortalité infantile est la conséquence non seulement de la découverte des vaccins et des vaccins, mais aussi la fin de la promiscuité. A cause de la pauvreté et de la promiscuité, l'enfant dormait dans la même chambre que ses parents et grands-parents. Aujourd'hui, les enfants ont leur propre chambre et risquent moins de mourir de la tuberculose. Plus compliquée est la raison de l'augmentation récente et persistante de l'espérance de vie. Des années 1950 au début des années 1980, des traitements efficaces ont été inventés pour les patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète et d'ulcères. Cependant, depuis cette période faste, les découvertes stagnent.

Malgré l'absence de réels progrès médicaux, l'espérance de vie augmente de près de 4 mois chaque année. L'étude statistique

des certificats de décès fournit des indices sur cette énigme. Dans tous les pays développés, lors du décès et avant de procéder à l'inhumation, la cause du décès doit être inscrite sur le certificat de décès.

La collecte et la tabulation de ces données sont la prérogative des gouvernements dans de nombreux pays. Cela permet de croiser l'âge avec la cause du décès, mais aussi avec la profession et le sexe du défunt. On peut aussi faire des comparaisons d'un pays à l'autre et voir l'évolution de la mortalité d'une maladie particulière.

Les progrès du XXe siècle ont prolongé la durée de vie. Les vieillards fringants se multiplient. Mais la durée maximale de vie est restée stable. Jeanne Calment a atteint l'âge de 122 ans. On peut espérer vivre même jusqu'à cent vingt ans, mais pas deux cents ans. Cette limite peut être infranchissable.

Diverses études requises par des statisticiens indiquent qu'il vaut toujours mieux être cadre que col bleu. Si l'on veut vivre vieux, il vaut toujours mieux être une femme qu'un homme ; être aisé que d'être pauvre, être éduqué que sans aucune formation.

Alors que l'allongement de la durée de vie a touché toutes les couches de la population, un travailleur vit en moyenne cinq ans de moins qu'un cadre et un homme en moyenne six ans de moins qu'une femme. Ces différences sont présentes dans tous les pays.

L'explication de cette récente augmentation de la durée de vie n'a pas grand-chose à voir avec les progrès de la médecine. Il y a de moins en moins de cols bleus. Nous sommes devenus

riches et brûlons moins de calories que nos ancêtres. La plupart d'entre nous passent nos journées devant un ordinateur. Nos ancêtres labouraient la terre ou cassaient des cailloux, qu'il pleuve ou qu'il vente. Bien sûr, les travailleurs fument plus depuis longtemps ou sont exposés à une plus grande variété de produits chimiques que les cadres. Mais cela n'explique qu'une petite partie de ces différences flagrantes.

Les statistiques indiquent que la différence entre les riches et les pauvres est principalement due au nombre de calories consommées. Lorsque le travail est pénible, la mortalité augmente, en raison des crises cardiaques, du cancer et de la maladie d'Alzheimer.

En termes d'espérance de vie, mieux vaut être maître d'école que pêcheur breton. Le travailleur vieillit toujours plus vite que le cadre. Cela rappelle un phénomène physique : la fatigue des matériaux. Si un métal est soumis aux coups répétés, il finira par se casser. Certains métaux, comme la fonte, sont plus fragiles que d'autres comme l'acier. Mais par un travail physique dur et répétitif qui provoque des traumatismes, tous sont à risque de rupture.

Lors de vacances en Indonésie, l'un de nous a visité une mine de soufre au flanc d'un des innombrables volcans de l'île de Java, où nous avons vu des prolétaires, liés à l'usine, transporter des blocs de plusieurs dizaines de kilogrammes de soufre sur les coteaux. La déformation de leur corps était la conséquence du port de charges aussi lourdes. Ils semblaient avoir vingt ans de plus que leur âge chronologique.

Autre différence statistique, tout aussi flagrante, les femmes

vivent plus longtemps que les hommes, quel que soit le pays. Une femme américaine, japonaise ou russe survivra généralement à son mari. La différence entre l'homme et la femme commence bien avant la naissance.

Byrne, J. Warburton, D. Opitz, JM, Reynolds, JF (1987). Excès masculin chez les fœtus anatomiquement normaux dans les avortements spontanés. Journal américain de génétique médicale, 26 (3), 605-611.)

Dès les jours qui suivent la fécondation, le risque de fausse couche est presque 25 % plus élevé pour un fœtus de sexe masculin. Le risque de décès pendant l'accouchement est également plus élevé pour les nourrissons de sexe masculin.

Ulizzi, L., Zonta, LA (2002). Modèles différentiels de sexe dans les décès périnataux en Italie. Biologie humaine, 74 (6), 879-888.

Pour chaque maladie, les chances de survie sont plus élevées pour les femmes que pour les hommes. Pour tous les types de cancer, les femmes sont, en moyenne, supportées plus tard dans leur vie que les hommes. Lors du diagnostic, les tumeurs sont moins invasives pour les femmes. Le risque de métastase est plus faible chez les femmes, ce qui entraîne une mortalité plus faible.

Les jeunes hommes sont plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson que les femmes.

Les statistiques mondiales montrent que même si les femmes peuvent être malades, elles souffrent du cancer et de la maladie

d'Alzheimer en moyenne six ans plus tard que les hommes. Pendant longtemps, l'explication populaire a été : l'exposition aux hormones féminines. Les hormones expliquent la différence physique et sexuelle entre l'homme et la femme. Mais les hormones n'expliquent pas la différence d'espérance de vie. Il n'y a aucune donnée pour soutenir que l'œstrogène peut prévenir la maladie d'Alzheimer, les crises cardiaques ou le cancer. Au contraire, de fortes doses d'hormones semblent favoriser à la fois le cancer et la dégénérescence cérébrale.

Kaufman, MJ, Kanayama, G., Hudson, JI, Pope, HG (2019). Utilisation de stéroïdes anabolisants androgènes à dose supraphysiologique : un facteur de risque de démence ? Examens des neurosciences et du biocomportement.

Et pourtant, cette logique hormonale est depuis longtemps à la mode. A la ménopause, de nombreuses femmes se voient prescrire des substituts hormonaux par leur gynécologue. Ces hormones peuvent avoir un effet stimulant sur la lubrification vaginale et la libido. D'autre part, on sait depuis le XVIIIe siècle que les hormones sont cancérigènes. Les femmes ou les hommes castrés ne développent pas de cancer du sein ni de cancer de la prostate. Les doses quotidiennes d'hormones les nécessaires.

Exit la prescription généralisée d'œstrogène pendant la ménopause. Mais les mythes ont la vie dure. Beaucoup de femmes croient qu'elles peuvent ralentir la vieillesse en prenant des phyto-œstrogènes à base de soja. Ils pensent que ces œstrogènes sont plus respectueux de l'environnement et moins

dangereux. Ce n'est qu'une question de temps pour que leur soit également prouvée.

L'âge n'épargne aucun organe et tous les organes vieillissent au même rythme. Pour le cœur on parle d'infarctus ou d'angine de poitrine. Pour le cerveau, on a la sénilité ou la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson. Pour le poumon, on parle d'emphysème et de bronchite, alors que pour le foie, il s'agit de cirrhose.

Comme tous les organes vieillissent au même rythme, les scientifiques ont cherché une explication génétique. Seules quatre lettres (adénine, guanine, thymine et cytosine) sont nécessaires pour coder un génome. Chaque cellule a le même patrimoine, qui vient pour moitié du père et pour moitié de la mère. Le génome est donc identique dans un muscle ou une cellule cérébrale.

Pour les généticiens, seule une anomalie génétique pourrait expliquer le vieillissement. À première vue, tout semblait leur donner raison. Certains animaux vivent plus longtemps que d'autres. Plus important encore, il existe des maladies génétiques qui entraînent un vieillissement plus précoce. Le plus connu est un syndrome rare (quelques dizaines de personnes dans le monde) : la Progeria. Ces enfants meurent à la fin de l'adolescence d'infarctus du myocarde, d'Alzheimer ou de dégénérescence diffuse. Ces enfants ont aussi un visage anormal. La tête est exceptionnellement grande. Les enfants atteints de Progeria n'ont pas de cheveux.

Il s'agit d'une maladie génétique et un gène anormal a été cloné. Ce gène code pour une protéine du noyau cellulaire. La

structure du noyau cellulaire est donc anormale. Mais ce n'est pas seulement la structure nucléaire qui est modifiée. Le tissu de soutien (collagène) est également anormal. Ceci explique les multiples malformations dont le faciès est reconnaissable.

En ligne Lewis, M. (2003). PRELP, développement et théorie de la progéria de Hutchinson-Gilford. Revues de recherche sur le vieillissement, 2 (1), 95-105).

De même, le ressenti des enfants atteints de progéria est anormal.

Rivera-Torres, J., Acín-Perez, R., Cabezas-Sánchez, P., Osorio, FG, Gonzalez-Gómez, C., Megias, D., Andrés, V. (2013). Identification du dysfonctionnement mitochondrial dans le syndrome de Hutchinson-Gilford progeria grâce à l'utilisation d'un marquage isotopique stable avec des acides aminés en culture cellulaire. Journal de protéomique, 91, 466-477.

Le syndrome de la progeria a clairement une explication génétique. Une mutation dans un gène provoque la maladie. Mais la lecture biochimique est beaucoup plus compliquée. Cette mutation a de nombreuses conséquences. Certains d'entre eux se situent au niveau de l'architecture tissulaire et du métabolisme.

C'est la découverte des télomères qui a mis en avant l'hypothèse génétique. Dans les années 1960, Leonard Hayflick, un scientifique américain, cultivait des fibroblastes, des cellules du tissu conjonctif extraites d'embryons humains. Il a analysé leur prolifération et a montré que ces cellules peuvent se diviser entre 50 et 70 fois. Ayant atteint leurs limites, les

fibroblastes cessent de se diviser et meurent. Les scientifiques parlent de la limite de Hayflick. Toutes les cellules ont une durée de vie et un âge limités avant de mourir. Hayflick poursuit ses recherches en analysant des fibroblastes de sujets âgés. Plus l'âge est élevé, plus le nombre de divisions est faible. Cultivées sur une boîte de Pétri, les cellules des patients plus âgés se divisent moins fréquemment. Pour Hayflick, l'explication réside dans la biologie moléculaire. Nos gènes mettent une limite au-delà de laquelle la cellule ne peut plus se diviser.

la découverte de cette apparente limite, ce phénomène est remis en question. Hayflick a analysé les cellules de soutien, les fibroblastes, mais a négligé les cellules souches. Dans une boîte de Pétri, ces cellules souches peuvent se diviser un nombre beaucoup plus élevé de fois. D'autres scientifiques sont plus critiques. Ils pensent que la limite de Hayflick n'est qu'un artefact de laboratoire. Les cellules prolifèrent dans une boîte de Pétri. Lorsqu'elles sont trop nombreuses, le laborantin détache les cellules du support plastique, les sépare les unes des autres puis en transfère quelques-unes dans une nouvelle boîte de Pétri. Pour certains, la limite de Hayflick ne produisait que la résistance à ces manipulations. Après plusieurs attaques, les cellules fragiles finiraient par mourir.

Mais ce qui a renforcé l'hypothèse génétique, c'est la découverte des télomères. Les télomères sont situés à l'extrémité des chromosomes, c'est-à-dire à l'extrémité des brins d'ADN. Ils ne codent pas pour un gène et ne sont pas exprimés. Dans notre langage, nous disons que les télomères sont de l'ADN non codant. Leur fonction semble être de protéger les épaisseurs des chromosomes et donc de préserver leur intégrité. Une perte de télomères rendrait les chromosomes

plus fragiles et plus susceptibles de devenir cancéreux.

Un scientifique soviétique, Alexis Olovnikov, émet en 1971 une nouvelle hypothèse : la limite de Hayflick serait la conséquence de la réduction de la longueur des télomères protecteurs des chromosomes. Olovnikov a proposé que les télomères raccourcissent jusqu'à ce que la cellule meure. Ainsi la mort cellulaire liée à la vieillesse ne serait que la conséquence du raccourcissement des télomères. Mais une telle vision ne reste qu'une hypothèse. Ce qui est certain aujourd'hui, c'est que les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. Ils raccourcissent plus vite chez les hommes que chez les femmes.

Aubert, G., Lansdorp, PM (2008). Télomères et vieillissement. Revues physiologiques, 88 (2), 557-579.

Il y a un débat acharné en biologie concernant le rôle des télomères dans le vieillissement. De grosses sommes d'argent ont été investies dans cette recherche. De nombreuses start-up ont tenté d'allonger les télomères et ainsi bloquer le vieillissement. C'est un énorme échec. Aujourd'hui, rien ne prouve que la longueur des télomères ne soit qu'un marqueur de la véritable cause du vieillissement.

Passos, JF, Saretzki, G., Ahmed, S., Nelson, G., Richter, T., Peters, H., Birch-Machin, MA (2007). Le dysfonctionnement mitochondrial explique l'hétérogénéité stochastique dans la sénescence dépendante des télomères. Biologie PLoS , 5 (5), e110

Puisqu'il existe des anomalies du génome qui provoquent un

vieillesse accélérée, il existe également des produits chimiques qui accélèrent le vieillissement. Le cancérigène est l'autre nom de ces produits chimiques. Le fumeur ne souffre pas seulement d'un cancer du poumon. Le dioxyde de carbone et d'autres substances toxiques, une fois inhalés, sont transportés dans le sang et provoquent de multiples pathologies. Les fumeurs meurent autant de maladies cardiovasculaires que de cancers du poumon. Le tabagisme est la première cause d'infarctus du myocarde mais aussi d'athérosclérose des artères, d'accidents vasculaires cérébraux des cuisses et des jambes.

D'autres maladies du vieillissement sont présentes chez les fumeurs, comme la maladie d'Alzheimer ou divers autres cancers (tête et cou, vessie ou œsophage).

L'arthrite ou les cancers du poumon sont des maladies répandues chez les personnes âgées. Le fumeur vieillit tôt. Il semble plus ancien que son statut nominal. Il meurt plus tôt.

L'alcool est un autre cancérigène bien connu. Il est responsable de cancers de la tête et du cou et de tumeurs du foie et de l'œsophage. L'alcoolique vieillit aussi prématurément. Son foie durcit comme celui du vieillard et les troubles neurologiques provoqués par l'alcool ressemblent à la sénilité.

L'espérance de vie dépend de l'espèce. Certains papillons ne vivent que quelques heures. Ils n'ont même pas d'estomac car rien ne sert de manger quand le soir, le papillon sera mort, juste après s'être reproduit. D'autre part, certaines tortues peuvent vivre jusqu'à deux cents ans.

Pour les chevaux comme pour les hommes, il existe des

registres. Toutes les naissances doivent être déclarées. Cela date de l'époque de la cavalerie. Les militaires voulaient savoir à qui appartenait un cheval, afin de pouvoir le réquisitionner en temps de guerre. Aujourd'hui encore, l'enregistrement est nécessaire pour connaître la cause et la date du décès du cheval. Cela permet de connaître avec certitude l'âge de l'animal à sa mort. Le cheval vieillissant, c'est-à-dire entre vingt-cinq et trente ans, souffre de maladies identiques à l'homme. Il perd ses dents, saigne facilement, devient sénile et développe un cancer. Un cheval anglais âgé de 62 ans est mort de vieillesse.

L'espérance de vie dépend de la taille de l'animal. La petite souris vit en moyenne deux ans, le rat quatre ans, le chien une douzaine d'années, le cheval 25 à 30 ans et la grosse baleine près de 40 ans.

Le nombre de battements cardiaques varie peu d'une espèce à l'autre. Chez les mammifères, le cœur peut battre entre 100 millions et 1 milliard de fois. Le rythme cardiaque varie. Le cœur d'une souris, au repos, bat 600 à 700 fois par minute, tandis que celui d'une baleine bat 15 fois. Plus l'animal est petit, plus son rythme cardiaque est élevé et plus sa durée de vie est courte. L'espérance de vie augmentée à mesure que le rythme cardiaque ralentit.

En ligne Zhang, GQ, Zhang, W. (2009). Fréquence, durée de vie cardiaque et risque de mortalité. Revues de recherche sur le vieillissement, 8 (1), 52-60.

Un lien existe également entre fréquence cardiaque, poids et débit. Plus l'animal est lourd, plus le rythme cardiaque et le

accéléré sont prêtés et plus l'espérance de vie est longue. Une souris brûle intensément. Elle un peu de gras. Si elle n'est pas nourrie pendant deux jours, la souris mourra. Quant à la baleine, elle peut faire de longs trajets sans se nourrir. Son corps est riche en graisse. La loi de Kleiber établit un lien entre imposé et poids corporel. Il a été découvert il y a plus de 80 ans maintenant. L'espérance de vie sera plus longue si le rythme cardiaque est prêté ou si la dépense énergétique par unité de poids est faible.

L'étude des animaux nous donne de plus amples informations. Il y a des animaux qui ne vieillissent pas. Ils peuvent même rajeunir. *Turritopsis nutricula* (*Cnidaria Hydrozoa*) est une méduse. Comme tout animal, la naissance de cette méduse résulte de l'union du sperme et de l'ovule. Il se développe sous la forme d'un polype asexué qui est attaché à un rocher au fond de la mer. A la puberté, ce polype se transforme en une méduse adulte qui se détache de la roche et va être emportée par le courant. Si le milieu manque de nourriture, la méduse peut régresser en polype, perdre ses caractéristiques sexuelles et « rajeunir ».

Piraino, S., Boero, F., Aeschbach, B., & Schmid, V. (1996). Inversion du cycle de vie : transformation des méduses en polypes et transdifférenciation cellulaire chez Turritopsis nutricula (Cnidaria, Hydrozoa). Le Bulletin biologique, 190 (3), 302-312

Cette méduse n'est pas éternelle car dans la vraie vie les prédateurs la mangent, mais elle ne vieillit pas pour autant. Comme le procaryote qui se divise en deux bactéries identiques et ne vieillit pas, il existe des êtres potentiellement

immortels.

La raison de l'immortalité de cette méduse reste un profond mystère. Les généticiens vantent, sans preuve, le génome exceptionnel de la méduse. On aurait tendance à faire une toute autre hypothèse. Le flacon de méduse n'a pas de squelette. La grande majorité des molécules qui le composent sont des molécules d'eau. Pour preuve, lorsqu'elle court vers la plage, la méduse va se dessécher et presque disparaître au soleil. Il ne peut pas se raidir et ne peut donc pas vieillir.

Marc Henry, « L'état de l'eau dans les systèmes vivants : Du liquide à la méduse », *Biologie cellulaire et moléculaire* (2005), 51 : 677-702.

Le vieillissement est après tout un phénomène très prévisible. La grossesse dure neuf mois, l'enfant marche à un an et sait lire à six. Les cheveux blancs apparaissent vers 35 ans, la presbytie vers 50 ans et la ménopause vers 55 ans.

L'âge est visible. La peau du tout-petit est repulpée et hydratée. Au fil des ans, la peau se dessèche. La peau du vieil homme est dure, parcheminée, couverte de vaisseaux superficiels, qui saignent au moindre traumatisme. Le séchage n'est pas un processus propre à la peau. Les organes internes perdent leur souplesse et deviennent durs. Cette perte de souplesse n'est pas spécifique à l'homme et le veau est plus tendre que la vieille viande.

Souvent en biologie, la définition varie selon l'expert. Pour le généticien, la vieillesse est une anomalie du génome. La Progeria, une maladie génétique où le patient vieillit

rapidement en est un exemple. Ces adolescents meurent d'un cancer ou de la maladie d'Alzheimer. Pour les écologistes, le vieillissement est la conséquence de l'empoisonnement de l'environnement. Pour les chirurgiens esthétiques, c'est la structure tissulaire qui s'effondre. Il faut donc resserrer les tissus qui sont lâches. Ces experts voient tous une facette de la vérité.

Il va falloir concilier les différents points de vue. Le clinicien et le biologiste ne voient pas l'image sous le même angle. Le premier examine le patient et le second s'occupe des cellules du patient.

Les cellules sont les unités de construction de tout tissu. C'est le dogme central de la biologie. La juxtaposition des cellules conduit aux tissus.

Ces cellules épithéliales sont alimentées par le vaisseau sanguin sous-jacent présent dans le derme. Entre les vaisseaux sanguins et l'épithélium se trouve la protéine la plus commune dans le corps : le collagène. Son nom reflète l'histoire. Les anciens extrayaient le collagène des tendons pour fabriquer de la colle à bois. Les fibres se lient pour soutenir l'épithélium sus-jacent.

Chez les jeunes, les brins de collagène hydratés glissent les uns avec les autres, puisque le tissu est souple. Lorsque le collagène vieillit, il y a formation de ponts fixes entre les différents brins, qui ne peuvent plus coulisser. Le tissu perd alors son élasticité et devient rigide. La colle gèle.

Le gériatologue constate que le vieil homme a perdu son élasticité. Le collagène ne peut plus glisser et se casse

donc. C'est une explication du développement des rides, mais aussi des hernies et autres anévrismes. Le tissu se brise. La peau devient comme du papier sulfurisé et les tissus se raidissent. Cette perte de souplesse affecte tous les tissus. Les rides qui font la fortune des chirurgiens esthétiques sont une conséquence directe de la diminution de l'élasticité de la peau.

Les tissus perdent leur élasticité parce que le collagène s'est encrassé avec du sucre. La réaction de Maillard a été décrite au XIXe siècle. Si vous faites cuire de la viande à feu vif, la viande se déshydrate. Il y aura des dépôts noirs sur la poêle à frire. Ils sont un assemblage de protéines et de glucides dénaturés par la chaleur. **Dans notre corps, les protéines et les glucides ont longtemps cuit à 37 degrés.** Les chimistes parlent de la réaction de Maillard, les biologistes des produits de glycation et les femmes s'inquiètent de leurs taches pigmentaires. Les sucres construisent des ponts entre les protéines modifiant la conformation du collagène et le rendent cassant. C'est un point clé du vieillissement cellulaire.

Le médecin sait aussi que la vieillesse est le lien entre toutes les pathologies. Plus le patient paraît âgé, plus il est à risque. Quiconque semble beaucoup plus âgé que l'âge inscrit sur sa carte d'identité aura plus tôt une crise cardiaque, un cancer ou la maladie d'Alzheimer. Il tirera rapidement l'une de ces pathologies à une loterie fatale.

Le biologiste prélève des échantillons de tissus d'un jeune animal et les compare à ceux d'animaux plus âgés. Il confirmera ce que le clinicien a observé. L'architecture et la composition des tissus ont changé. Ce biologiste peut colorer les fibres de collagène et voir les cassures de ces filaments. Il

verra également que des cellules inflammatoires ont infiltré le tissu en le desséchant. Le muscle sera épuisé. Il y aura moins de cellules musculaires. Les tissus seront infiltrés par des lymphocytes, des globules blancs. Le foie sera lacéré avec des fibres de collagène qui n'existaient pas chez les jeunes. Les artères seront coagulées avec des dépôts de cholestérol déposés sur une inflammation sous-jacente. Cette inflammation diffuse entraîne une augmentation de la protéine C réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation (ESR).

Sang, Y., Fung, E., Xu, A., Lan, HY (2017). C – protéine réactive et vieillissement . Pharmacologie et physiologie cliniques et expérimentales, 44, 9-14.

Dans le vieillissement comme dans l'inflammation, le cancer et la maladie d'Alzheimer, il y a un effet Warburg. Wallace, DC (2005, janvier). Mitochondries et cancer: Warburg abordé. Dans les colloques de Cold Spring Harbor sur la biologie quantitative (Vol. 70, pp. 363-374). Presse de laboratoire de Cold Spring Harbor.

Les analyses biochimiques montrent que les vieilles mitochondries sont moins efficaces. Les membranes des mitochondries se sont rigidifiées et leur efficacité énergétique a chuté.

Navarro, A., Boveris, A. (2007). Le système de transduction d'énergie mitochondriale et le processus de vieillissement. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 292 (2), C670-C686.

La raison de cette facette de l'effet Warburg peut être

simple. L'oxygène se diffuse mal dans le corps humain. Nous sommes constitués à 70% d'eau et la concentration en oxygène est quasi nulle à moins d'un millimètre des capillaires. La présence de ces ponts entre les fibres de collagène réduit la diffusion de l'oxygène, qui joue le même rôle qu'un sac plastique bloquant la respiration.

Les tissus vieillissants manquent donc d'oxygène. Les mitochondries fonctionnent mal. Les tissus vont donc passer à l'effet Warburg et fermenter.

Comme les mitochondries fonctionnent à faible efficacité, la cellule ouvrira les vannes. La cellule vieillissante ne brûlera pas efficacement. Il va libérer ses déchets, comme l'acide lactique dans le sang. C'est la raison du syndrome inflammatoire.

D'autres molécules qui ne peuvent pas être brûlées seront libérées dans l'environnement cellulaire et s'accumuleront autour des cellules vieillissantes ; ce sont les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer ou les corps de Lewy de la maladie de Parkinson.

D'autres encore resteront dans la cellule et lui permettront de se diviser. Ce seront les tumeurs.

Nous voyons progressivement les points communs entre le cancer, la maladie d'Alzheimer et le simple vieillissement. Le cancer et la maladie d'Alzheimer sont généralement des maladies d'humains ou d'animaux âgés. Plus l'animal vieillit vite, plus vite il développera des tumeurs et de la sénilité. Ce sont les mêmes produits chimiques qui induisent à la fois le

vieillesse et le cancer et la maladie d'Alzheimer. Pendant la vieillesse, mais aussi dans le cancer ou la maladie d'Alzheimer, les tissus sont durs et enflammés.

L'histoire a divisé la médecine en spécialités. Le gériatre soigne le vieil homme, l'oncologue : le malade cancéreux, le neurologue : le malade Alzheimer.

Mais tout porte à croire qu'il s'agit d'un continuum. Le vieillissement est une diminution du rendement énergétique. Cette diminution est accentuée dans le cancer et la maladie d'Alzheimer. La maladie cancéreuse est une conséquence du vieillissement et la maladie d'Alzheimer aussi.

Pendant la vieillesse, le rendement énergétique diminue ; à en juger uniquement par les performances physiques. Dans la vieillesse, la baisse du rendement énergétique provoque ce syndrome inflammatoire diffus. La peau se déshydrate et durcit. Comme dans le cancer, de nouveaux vaisseaux apparaissent et saignent facilement.

Nous avons une énigme compliquée à disséquer pour la comprendre. Le corps vieillissant s'assèche, se durcit et l'efficacité énergétique diminue. Revenons à notre méduse, elle ne vieillit pas car elle est pleine d'eau. Les fibres de collagène sont dans ce cas rares et éloignées.

Chez les mammifères, les fibres de collagène sont beaucoup plus denses. Les débris du sucre se collent entre les brins de collagène qui ne peuvent plus glisser les uns avec les autres. Ces fibres risquent de se casser. Mais ces ponts entre les fibres de collagène ont une autre conséquence. Ils

empêchent la diffusion de l'oxygène. L'ancienne cellule respire mal. La cellule brûle moins efficacement et passe en synthèse provoquant l'inflammation et ses conséquences : cancer et Alzheimer.

L'effet Warburg est présent dans toutes les maladies.

L'inflammation et le vieillissement sont des facteurs de risque de multiples maladies telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson ou l'infarctus du myocarde. Ces maladies partagent un trait biologique commun : l'effet Warburg.

Schwartz, L., Henry, M., Alfarouk, KO, Reshkin, SJ, Radman, M. (2021). Changements métaboliques comme caractéristique des maladies les plus courantes : la quête de l'unité sous-jacente. Journal international des sciences moléculaires, 22(8), 3972.

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois par le neurologue allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915). Alzheimer était un médecin décent qui luttait contre la mise en place de politiques inhumaines à l'asile. Il exigeait que son personnel traite les patients avec humanité, interagisse et leur parle fréquemment et leur fournisse des bains thérapeutiques. Auparavant, les patients d'un asile recevaient peu de soins, ce qui entraînait l'utilisation fréquente de la chambre d'isolement.

Il a étudié le cas d'une femme nommée Augusta Deter. Ce patient de 51 ans présentait des symptômes comportementaux étranges, notamment une perte de mémoire à court terme. Augusta Deter a été victime de la politique de l'époque

dans la communauté psychiatrique ; l'asile de Francfort était trop cher pour son mari. Herr Deter a fait plusieurs demandes pour que sa femme soit transférée dans un établissement moins cher, mais Alzheimer est intervenu dans ces demandes. Augusta Deter est restée à l'asile de Francfort, où Alzheimer avait conclu un accord pour recevoir ses dossiers et son cerveau à sa mort.

Le 8 avril 1906, Augusta Deter mourut et Alzheimer fit transporter son dossier médical et son cerveau à Munich où il travaillait dans le laboratoire de Kraepelin. Avec deux médecins italiens, il a utilisé les techniques de coloration de Bielschowsky pour identifier les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires. Ces anomalies cérébrales deviendront des identificateurs de ce qu'on appellera plus tard la maladie d'Alzheimer. Aloïs Alzheimer a discuté publiquement de ses découvertes sur la pathologie cérébrale et les symptômes de la démence présénile le 3 novembre 1906, lors de la réunion de Tübingen des psychiatres du sud-ouest de l'Allemagne. Les participants à cette conférence semblaient indifférents à ce qu'il avait à dire. Le conférencier qui a suivi Alzheimer devait intervenir sur le thème de la « masturbation compulsive ».

Après la conférence, Alzheimer a publié un article de cour résumant sa conférence ; en 1907, il écrivit un article plus substantiel détaillant la maladie et ses découvertes. La maladie ne deviendra connue sous le nom de maladie d'Alzheimer qu'en 1910, lorsque Kraepelin la nommera ainsi dans le chapitre sur « la démence présénile et sénile » de la 8e édition de son manuel de psychiatrie.

Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement pour la maladie d'Alzheimer ni aucun réel espoir dans un avenir prévisible. Ce que nous avons de mieux à offrir, ce sont des soins de soutien et des conseils psychologiques pour le patient et sa famille. L'industrie a tenté de développer des anticorps ciblant les plaques amyloïdes, mais sans résultat positif. Ayant échoué, ils essaient maintenant de commercialiser les mêmes médicaments chez les patients à haut risque de développer une démence. **Il s'agit d'un effort de marketing pour des gains financiers pour l'industrie pharmaceutique, pas pour la médecine.**

L'absence d'un modèle animal fiable a limité les recherches indispensables pour trouver un remède à la maladie d'Alzheimer. Au lieu d'attendre des mois que les souris vieillissent et deviennent séniles pour tester les traitements en cours, les chercheurs ont tenté d'insérer des gènes dans le génome des souris. Les souris sont transgéniques.

Il existe de rares cas de maladie d'Alzheimer héréditaire. La patiente comme Augusta Deter souffrait de la maladie d'Alzheimer avant l'âge de 60 ans. Le chercheur a inséré le gène défectueux, responsable de cette variante de la maladie d'Alzheimer, dans le génome d'une souris. Comme Augusta Deter, la souris transgénique devient sénile à l'âge de quelques semaines.

Pour la forme la plus courante de la maladie d'Alzheimer qui survient presque au hasard chez les personnes âgées, aucun gène n'a été mis en cause. Nous n'avons pas de modèle animal pour la maladie d'Alzheimer la plus courante. Ces souris transgéniques et coûteuses (chaque souris transgénique coûte

environ 300 \$) permettent de tester des médicaments. Le traitement peut fonctionner chez les souris transgéniques, mais il échoue toujours chez l'homme. Aujourd'hui, le traitement de la maladie d'Alzheimer est similaire à celui de l'époque d'Aloïs Alzheimer. Aucun progrès réel n'a été réalisé en un siècle.

On sait depuis des années que le traumatisme est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

Mortimer, JA, Van Duijn, CM, Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, AB, Heyman, A., Shalat, SL (1991). Traumatisme crânien comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer : une réanalyse collaborative d'études cas-témoins. Revue internationale d'épidémiologie, 20(Supplément_2), S28-S35.

Un traumatisme crânien provoque une inflammation du cerveau qui ouvre la voie à la maladie d'Alzheimer. Les vétérans ayant subi le souffle d'une explosion ou les joueurs de football américain sont à risque de sénilité à l'âge mûr. Pour confirmer le lien entre l'inflammation et la maladie d'Alzheimer, nous avons soumis des souris à des traumatismes répétés. Plusieurs fois par jour, la tête de la souris reçoit une goutte de petite boule de plomb. La souris qui a subi le traumatisme le plus fréquent a développé à la fois la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Cela peut sembler barbare, mais c'est le seul moyen de contracter la maladie d'Alzheimer chez la souris. Le traitement peut être testé sur des animaux atteints de la maladie d'

Nogueira, ML, Hamraz, M., Abolhassani, M., Bigan, E., Lafitte, O., Schwartz, L. (2018). Le stress mécanique augmente les concentrations cérébrales d'amyloïde β , tau et α -synucléine

chez les souris de type sauvage. *Alzheimer et démence*, 14(4), 444-453.

La restriction de l'apport alimentaire des adultes, c'est-à-dire la restriction calorique, semble diminuer l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Pour une diminution de 30% de la quantité de calories sur une longue période de temps, le risque d'inflammation, de cancer et d'Alzheimer diminue de manière significative.

Van Cauwenberghe, C., Vandendriessche, C., Libert, C., Vandenbroucke, RE (2016). Restriction calorique : effets bénéfiques sur le vieillissement cérébral et la maladie d'Alzheimer. Génome de mammifère, 27(7-8), 300-319.

Comme dans le cancer ou dans l'inflammation, le patient est plus fréquemment obèse et diabétique. Un régime pauvre en glucides diminue le risque de sénilité. Dans la maladie d'Alzheimer, comme dans le cancer et l'inflammation, il y a un recâblage des flux métaboliques. Mais le carburant principal est différent. **Pour les cellules cancéreuses, c'est le glucose, alors que pour les neurones, c'est l'acide lactique. La différence de carburant explique la biologie. Dans le cancer, il y a prolifération cellulaire, alors que dans la maladie d'Alzheimer, il y a mort cellulaire.**

Le cerveau a la consommation énergétique la plus élevée du corps (environ 20% de l'oxygène corporel et 25% du glucose) alors qu'il ne représente que 3% de la masse de notre corps. Les neurones se nourrissent du lactate libéré par les cellules gliales. Lorsque vous avez une inflammation du cerveau, les cellules gliales sont sous pression. Ils expriment le

phénotype Warburg et sécrètent plus d'acide lactique qui est absorbé par les neurones. Cette augmentation de l'absorption d'acide lactique entraîne une acidose intracellulaire des neurones.

Pour remplir leurs fonctions physiologiques normales, les cellules doivent maintenir le pH intracellulaire (pH_i) dans la plage physiologique. La valeur du pH est associée à l'activité enzymatique intracellulaire, à l'intégration des composants du cytosquelette et aux taux de croissance et de différenciation cellulaires. Le pH_i intracellulaire acide du neurone est une conséquence de la sécrétion excessive d'acide lactique par les cellules gliales environnantes et entraîne la mort cellulaire. Dans le cancer, le pH alcalin entraîne une prolifération cellulaire. Dans les maladies neurodégénératives, le pH acide entraîne la mort cellulaire. Ils sont tous deux une conséquence de l'effet Warburg.

Schwartz, L., Peres, S., Jolicoeur, M., da Veiga Moreira, J. (2020). Cancer et maladie d'Alzheimer : le pH intracellulaire dérègle les désordres métaboliques. Biogérontologie, 1-12.

Psychiatrie : aussi l'effet Warburg

La psychiatrie est un autre grand échec de la médecine moderne. De nouveaux médicaments comme le Prozac, à la différence de l'ancien antidépresseur, ont été largement commercialisés. Le Prozac fait partie des premiers « blockbusters » et a rapporté d'énormes profits à l'actionnaire d'Eli Lilly. Pour les patients, ces médicaments nouveaux et coûteux n'ont pas modifié l'évolution de la maladie. La psychanalyse peut aider à s'adapter aux difficultés de la vie. Il

est d'une efficacité limitée dans le traitement de la psychose. En psychiatrie, il y a aussi un besoin de changement radical.

La cause de la psychose reste insaisissable. Nous devons encore blâmer les parents malheureux pour les terribles maladies de leurs enfants.

Comme le cancer et la maladie d'Alzheimer, l'analyse du cerveau au moment de l'autopsie révèle une inflammation cérébrale importante. Pour l'Anorexie Nerveuse, l'Autisme, la Schizophrénie, il existe un infiltrat du cerveau par des cellules immunitaires avec une réaction inflammatoire (Tableau 2). La présence d'inflammation a conduit de nombreux médecins à croire, à tort ou à raison, à la présence d'un agent infectieux.

En fait, l'inflammation entraîne toujours l'effet Warburg. On ne peut pas tester un tel effet Warburg en laboratoire car nous n'avons pas de cellules qui présentent les stigmates de la schizophrénie ou de l'autisme. Mais on peut mesurer la concentration d'acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien. **Dans chaque maladie psychiatrique, il y a une augmentation de la concentration d'acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien. Cet acide lactique est également visible en IRM.**

L'anxiété est très fréquente. Cela peut être accablant et perturber la vie quotidienne. Lors des crises d'angoisse, on observe une concentration accrue d'acide lactique, stigmate de l'effet Warburg. Pour prouver que l'acide lactique est la clé de l'anxiété, des chercheurs des années 1960 ont intégré cette molécule dans le sang de souris. Les souris montraient des

signes d'anxiété.

Pitts Jr, FN, McClure Jr, JN (1967). Métabolisme du lactate dans la névrose d'angoisse. New England Journal of Medicine, 277(25), 1329-1336.

Ceci est en accord avec le fait qu'une diminution de l'oxygénation du sang (hypoxie) provoque de l'anxiété.

Une crise d'anxiété peut se déclarer lorsque la respiration est réduite, entraînant une augmentation marquée du rythme respiratoire. La respiration est inefficace et l'oxygène n'atteint pas le cerveau en concentration suffisante. Le médecin demande au patient de se calmer. Le rythme respiratoire chute et une concentration suffisante d'oxygène atteint le cerveau et la crise d'anxiété s'estompe.

Tableau 2

Maladie	Inflammation	Altération mitochondriale	Concentration d'acide lactique
Autisme	Oui	Oui	Augmenté
La schizophrénie	Oui	Oui	Augmenté

Encéphalite	Oui	Oui	Augmenté
Alzheimer	Oui	Oui	Augmenté
Parkinson	Oui	Oui	Stable sous traitement
Huntington	Oui	Oui	Augmenté
Infraction cardiaque	Oui	Oui : cicatrices	Augmenté
Insuffisance cardiaque	Oui	Oui	Augmenté
Accident vasculaire cérébral	Oui : cicatrices	Oui	Augmenté
Infection	Oui	Oui	Augmenté
Fibrose	Oui	Oui	Augmenté
Emphysème	Oui	Oui	Augmenté
Cancer	Oui	Oui	Augmenté

Arthrite	Oui	Oui	Augmenté
Cirrhose	Oui	Oui	Augmenté
Crohn	Oui	Oui	Augmenté
Duvet	Oui	Oui	Augmenté
Vieillissem ent	Oui	Oui	Augmenté

Légende : Chaque maladie a une composante inflammatoire associée à un dysfonctionnement des mitochondries et à une sécrétion accrue d'acide lactique résultant d'un recâblage métabolique (d'après Schwartz, L., Devin, A., Bouillaud, F., & Henry, M. (2020). Entropy as la force motrice de la pathogenèse : une tentative de classification des maladies basée sur les lois de la physique. *Substantia* , 4 (2)).

Une longue liste de synonymes ou la quête de la simplification

L'hyper-spécialisation est un trait caractéristique de la médecine moderne avec pour conséquence de classer les différentes maladies de l'organisme en catégories sans rapport. Par exemple, le médecin généraliste prend en charge l'alcoolisme ; le gastro-entérologue prend en charge la cirrhose du foie tandis que l'oncologue prend en charge sa dernière complication, le cancer du foie. L'oncologue parle de la

prolifération cellulaire, le fermier de la fermentation, le biologiste de l'état redox, la mère de la croissance de son fils, le physicien de l'entropie accrue. Pour mieux soigner nos patients, nous devons faire de la recherche translationnelle, unifier ces divers concepts et parler un langage commun.

L'une des erreurs les plus problématiques en biologie a été de mettre en avant la notion d'énergie et non celle d'entropie. Cela vient du fait que l'énergie a été la première notion à émerger en mécanique, chimie et thermodynamique. Le chimiste français Lavoisier (1743-1794) était d'abord un avocat qui a travaillé comme agent principal des impôts. Lavoisier est aussi l'élève de Condillac, grammairien. Pour Condillac et donc pour Lavoisier, la vie et la chimie doivent s'écrire en termes simples et intelligibles. Cela l'a amené à abandonner les anciennes expressions alchimistes comme phlogiston et minium. Lavoisier nomme hydrogène (« gaz qui donne de l'eau », en grec), oxygène (« gaz qui donne de l'acidité ») et écrit la chimie en termes de réactions simples et logiques.

Lavoisier a réalisé une expérience cruciale en séparant l'eau en gaz oxygène et hydrogène à l'aide de fer chaud. La recombinaison de ces deux gaz pour former de l'eau simultanément en France (Monge, Lavoisier) et en Angleterre (Cavendish, Priestley, Watt) fut la preuve définitive que l'eau ne pouvait plus être considérée, comme on le pensait auparavant, comme un élément. Lavoisier est également chargé d'ajouter à l'apothegme d'Anaxagore : « Rien ne se crée, rien ne disparaît », la phrase « Tout est transformation ».

Lavoisier avait en partie raison : la masse d'eau est la somme de la masse d'oxygène et d'hydrogène. Cependant, la

séparation de l'oxygène de l'hydrogène n'est pas spontanée. La séparation des deux gaz nécessite une certaine quantité de chaleur qui est absorbée par le processus de décomposition. Cette notion échappe à ses échelles.

La notion d'énergie est aujourd'hui omniprésente en biologie. Cependant, la notion clé n'est pas l'énergie qui ne change jamais mais plutôt l'entropie, plus difficile à appréhender et qui pourrait être créée à volonté.

Les mathématiques sont le langage commun de la science. Pour élucider la biologie, il faut revenir aux lois de la physique. Au début des années 1830, le français Sadi Carnot et son homologue allemand Rudolf Clausius inventent le mot « entropie » qui signifie « dans la transformation ». Sadi Carnot travaillait sur la machine à vapeur, et il s'est rendu compte qu'il y a toujours dissipation du travail. Si vous brûlez 1000 calories dans la chaudière du moteur de la locomotive, le moteur se déplacera de l'équivalent de 300 calories. 700 calories seront perdues dans l'air et voyageront sous forme de chaleur vers l'espace sous forme de photons infrarouges. Il y a production d'entropie. L'entropie est une mesure de la dispersion de l'énergie. En d'autres termes, c'est une mesure de l'énergie d'un système qui n'est pas disponible pour effectuer un travail utile.

Tous les processus spontanés dissipent de l'énergie sous forme de chaleur ou d'entropie. C'est la vie. De toutes les relations en physique auxquelles on donne le titre de "loi", la deuxième loi est celle pour laquelle il ne semble pas y avoir d'exception dans tout l'univers. La deuxième loi exige que l'entropie de tout système isolé augmente toujours. En d'autres termes, la quantité de chaleur dégagée par une machine peut

être réduite mais elle ne peut jamais être éliminée. La notion d'entropie est fondamentale pour l'informatique mais aussi pour la physique fondamentale. Pour les physiciens, les notions d'ordre et de temps sont les conséquences de la seconde loi de la thermodynamique.

Si vous avez déjà été dérouté par l'entropie, ne vous découragez pas. Ilya Prigogine a déclaré explicitement que "l'entropie est un concept très étrange".

(Prigogine I. Qu'est-ce que l'entropie ? Naturwissenschaften 76 (1989), 1-8).

Comme toute machine, la vie obéit aussi à la seconde loi de la thermodynamique. Il y a production d'entropie dans chaque moteur, y compris vous et moi. Notre température est à peu près constante à 37°C. Nous produisons de la chaleur, c'est-à-dire des photons qui vont être libérés dans l'air et vont voyager dans l'espace. De même, un ordinateur doit libérer de l'entropie sous forme de chaleur, qui se rendra également dans le cosmos. De nos jours, la localisation de la plupart des centres de données est proche du pôle Nord, dans le lointain nord de la Suède, par exemple. Pourquoi? Tout simplement parce que, ici, la température extérieure est suffisamment froide pour absorber, sans aucun changement de température, la quantité considérable de chaleur générée par tout type de calcul.

Les lois physiques universelles relient la vie et l'univers. Cela signifie que la vie est à la fois fragile et robuste. Dans le passé, des événements violents ont éteint la vie complexe à plusieurs reprises dans l'histoire de la Terre. Néanmoins, la vie sur Terre a persisté pendant près de quatre milliards d'années, c'est-à-

dire pendant environ un quart de l'âge de l'univers. Après chaque quasi-extinction, la propagation de la vie était tout simplement imparable.

La cellule, en tant que système matériel, doit libérer de l'entropie pour se conformer à la deuxième loi. Comme expliqué ci-dessus, il peut libérer de l'entropie sous forme de chaleur. Mais, une autre possibilité est la création de biomasse car toute molécule stocke une certaine quantité d'entropie. La libération d'entropie sous forme de chaleur a plusieurs synonymes. On peut l'appeler catabolisme ("destruction", en grec). Pour brûler les molécules, la cellule utilise l'oxygène et la phosphorylation oxydative située dans les mitochondries.

L'arrêt des mitochondries a pour conséquence directe que l'entropie ne peut plus être libérée sous forme de chaleur. D'où la création d'une grande quantité de biomasse pour absorber tout excès d'entropie. Pour la cellule, se diviser en deux cellules filles est un moyen de doubler l'entropie en pleine conformité avec la deuxième loi. L'anabolisme est le terme scientifique utilisé lors de la libération d'entropie sous forme de molécules. Cela correspond à la prolifération cellulaire pour le biologiste, à la fermentation dans une brasserie ou à la croissance pour l'enfant de chaque mère. Pour les chimistes, l'anabolisme est un processus réducteur, tandis que le catabolisme est un processus oxydatif (tableau 3).

La médecine nous montre que nos cellules oscillent entre deux comportements. Ils peuvent brûler un substrat et émettre de l'entropie sous forme de chaleur. Mais ils peuvent aussi synthétiser des molécules et émettre de l'entropie sous forme de produits chimiques qui vont permettre la division cellulaire et

la production de déchets comme les protéines lors de l'inflammation.

Cette oscillation entre biomasse et production de chaleur explique le cycle circadien, le cycle biologique du jour et de la nuit. Pendant la journée, l'homme travaille et libère son entropie sous forme de chaleur. La température passe de 36,5 °C le matin à 37,5 °C le soir. La nuit, la température baisse, le dégagement d'entropie se fait principalement sous forme de biomasse. Les poils de la barbe poussent. La nuit est le moment de la sécrétion de nombreuses hormones. L'érection matinale témoigne de cette sécrétion hormonale. Les cellules se divisent la nuit. Un dosage d'acide lactique pendant le sommeil, la nuit, confirme le passage à l'effet Warburg. De même, une augmentation de la température lors de l'ovulation prouve le lien existant entre l'entropie et le cycle menstruel de la femme.

La chaleur est la principale forme de libération d'entropie par les mitochondries. Les cellules prolifératives libèrent leur entropie non pas sous forme de chaleur mais sous forme de biomasse. Prenons des mitochondries extraites de cellules différenciées, donc engagées dans une phase de combustion intense. Insérons-les dans des cellules qui sont au contraire engagées dans une phase de synthèse, c'est-à-dire de multiplication. Ils arrêtent immédiatement de se multiplier, passent en mode combustion et expriment des gènes restés silencieux jusqu'alors.

Elliott, RL, Jiang, XP et Head, JF (2012). Transplantation d'organelles de mitochondries : l'introduction de mitochondries épithéliales normales dans les cellules cancéreuses humaines

inhibe la prolifération et augmente la sensibilité aux médicaments. Recherche et traitement du cancer du sein, 136(2), 347-354.

Tableau 3 : listes de synonymes

Entropie libérée sous forme de biomasse	Entropie libérée sous forme de chaleur
Anabolisme	Catabolisme
Fermentation	Respiration
Glycolyse anaérobie	La phosphorylation oxydative
Prolifération	Différenciation cellulaire
Réduction (excès d'électrons)	Oxydation
Alcalose (intracellulaire)	Acidose (intracellulaire)
Faible synthèse d'ATP	Haute synthèse d'ATP
Forte activité aquatique	Faible activité de l'eau

Légende : Ces concepts ont été développés par différentes

disciplines mais ont des significations similaires d'après Schwartz, L., Devin, A., Bouillaud, F., & Henry, M. (2020). L'entropie comme force motrice de la pathogenèse : une tentative de classification des maladies basée sur les lois de la physique. *Substance* , 4 (2).

L'origine de la vie

Comprendre le cancer ne peut se faire sur des systèmes isolés. Comme ces poupées russes, les matriochkas, qu'on n'ouvre que pour trouver une nouvelle poupée, la question du cancer amène d'autres questions fondamentales. Ces questions sont toutes liées et sont liées les unes aux autres.

Pour trouver le remède contre le cancer, il faut comprendre la notion même de maladie. Vous ne pouvez pas comprendre le cancer sans comprendre les autres maladies. Pour comprendre ces maladies, nous devons reconsidérer la pensée biologique. Cela nous amène à une question plus fondamentale : qu'est-ce que la vie, comment fonctionne-t-elle ? Enfin, la dernière question est la plus ancienne. Comment la vie a-t-elle été créée sur Terre ? Toutes ces questions liées appellent une réponse unificatrice.

Notre fil conducteur sera la physique et en particulier la notion d'entropie.

Nous sommes tous faits de poussière d'étoiles. La naissance de notre univers fut la conséquence d'une terrible explosion baptisée « Big Bang » par les astronomes. Le soleil brûle de l'hydrogène pour former de l'hélium et des atomes plus lourds. Ces atomes se sont agrégés pour former les planètes

comme la Terre. Les premières réactions chimiques auront lieu dans tout milieu aqueux omniprésent à la surface de la terre. Une réaction très primitive était la dissociation de l'eau en radicaux hydroxyles à la surface des minéraux contenant de la pyrite, grâce aux photons UV abondants créés en permanence par le soleil. La recombinaison de tels radicaux adsorbés sur une surface hydratée conduit à la formation de peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 . Ce processus correspond à un type de photosynthèse très primitif piloté par des minéraux au lieu d'enzymes. Cela vient simplement du fait que la pyrite a une teneur en entropie plus élevée que les centres redox enfouis dans des métallo-enzymes sophistiquées.

La vie a commencé bien avant notre génome sophistiqué et ces réactions chimiques primitives existent toujours. Les experts affirment que parmi les premières réactions, figurait la transformation de l'eau en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 , le composant actif de l'eau oxygénée) à la surface des cristaux de pyrite exposés aux rayons du soleil. La roche pyrite (ou Soufre, fer, FeS) est riche en fer divalent, agent réducteur actif permettant cette réaction. L'eau oxygénée est hautement réactive et elle réagira avec des molécules simples telles que le pyruvate pour en former des plus complexes .

Ces réactions chimiques élémentaires sont spontanées. Ils sont antérieurs à l'apparition de la vie et n'ont pas besoin de gènes ou d'enzymes pour se produire. Ils ne sont pas décrits dans les manuels et ne sont pas pris en compte par les informaticiens modernes et pourraient expliquer pourquoi leurs prédictions pourraient être totalement erronées.

En ligne Orgel, LE (2008). L'inventaire des cycles métaboliques

sur la Terre prébiotique. PLoS Biol, 6(1), e18.

Springsteen, G., Yerabolu, JR, Nelson, J., Rhea, CJ, Krishnamurthy, R. (2018). Cycles liés de décarboxylation oxydative du glyoxylate en tant qu'analogues protométaboliques du cycle de l'acide citrique. Communications naturelles, 9(1), 1-8.

Ces réactions sont antérieures à la vie. Ils sont toujours présents dans nos cellules. Comme les biologistes n'ont généralement pas la notion de ces cycles spontanés, ils attribuent des propriétés particulières au peroxyde d'hydrogène. On parle alors de signal et de facteur de croissance. Cependant, ce n'est que de la chimie, de la transduction d'énergie libre et de la variation d'entropie.

Le transformé est antérieur à l'ADN et aux protéines. La première condition permettant l'apparition spontanée de la vie sur Terre est l'existence d'un signalé. Il prend la forme de cycles thermodynamiques capables de générer une grande quantité d'entropie en dégradant des systèmes moléculaires à faible entropie (aliments) en composés moléculaires à haute entropie (déchets). Les systèmes moléculaires à faible entropie bénéficient ainsi du grand flux d'entropie généré par de tels processus. Cela permet l'apparition d'espèces carbonées réduites telles que le glucose et les phosphates solubles qui se manifestent dans n'importe quelle cellule vivante. La vie est donc une conséquence de l'exportation d'entropie.

En ligne Henry, M., Schwartz, L. (2019). Exportation d'entropie comme moteur de l'évolution. Substance, 29-56.

La croissance cellulaire obéit aux lois de la physique, comme tout ce qui nous entoure. Le cycle cellulaire est un phénomène régulé. Après la division, la cellule va d'abord augmenter de taille (phase G1). Les ions vont entrer dans la cellule qui va croître puis l'ADN va se dupliquer en deux (phase S). C'est une phase de synthèse, donc la mitochondrie est au repos

da Veiga, J., Lafitte, O. et Schwartz, L. (2017). Un modèle mathématique simple pour la croissance et la division des cellules. Mathématiques en action, 8 (1), 1-8.

La phase suivante est la phase G2. Les mitochondries sont actives et dégagent de l'entropie sous forme de chaleur. La température autour des mitochondries est de près de 50 degrés. La cellule est donc soumise à un gradient thermique, l'intérieur étant plus chaud que l'extérieur. Les membranes sous l'effet du flux de chaleur vont onduler puis se diviser en deux. La division cellulaire, aussi appelée mitose, est la simple conséquence de l'augmentation de température dégagée par les mitochondries. **La division cellulaire n'est qu'une conséquence des lois de la thermodynamique.**

En ligne Attal, R., Schwartz, L. (2021). Fission thermique des protocellules. Journal biophysique, 120 (18), 3937-3959.

La vie sur Terre semble avoir pour origine la disponibilité d'eau liquide adsorbée sur des surfaces minérales, il y a environ 4 milliards d'années. Les premières formes de vie, les bactéries ou procaryotes sont apparues il y a environ 3,8 milliards d'années. La vie a connu peu de changements depuis le début. Il y a environ deux milliards d'années, la concentration croissante d'oxygène harcelait les procaryotes. Ils se sont

combinés avec des bactéries primitives pour former les eucaryotes, les cellules modernes. La mitochondrie est la descendante de ces bactéries qui sont entrées chez les eucaryotes primitifs. Les mitochondries se nourriraient des eucaryotes. En échange, ils utiliseraient l'oxygène pour brûler du glucose et obtenir plus d'adénosine triphosphate (ATP). Les mitochondries utiliseraient de l'oxygène et les cellules pourraient respirer. La deuxième révolution a eu lieu il y a environ 543 millions d'années.

En ligne Saul, JM, Schwartz, L. (2007). Cancer en conséquence de l'augmentation du niveau d'oxygène dans le Précambrien supérieur. Lethaia, 40(3), 211-220.

En raison du dépôt de collagène entre les cellules, ces cellules se sont collées ensemble. Des formes de vie et d'animaux plus complexes pourraient se former. En peu de temps, une vie complexe a émergé avec la «découverte» de la main, de la jambe, de l'œil et du cerveau. Le schiste de Burgess est un gisement fossilifère exposé dans les Rocheuses canadiennes de la Colombie-Britannique, au Canada. Elle est célèbre pour la conservation exceptionnelle des parties molles de ses fossiles. Vieux de 508 millions d'années (Cambrien moyen), c'est l'un des premiers lits fossiles contenant des empreintes de parties molles. Une première pensée était que les conditions anoxiques étaient responsables du dépôt des schistes de Burgess. Le cadre anoxique protège non seulement les organismes jeunes morts de la décomposition, mais il crée également des conditions chimiques permettant la préservation des parties molles des organismes.

La vie est un phénomène robuste avec des concentrations

similaires de sodium, de potassium et de chlorure dans chaque cellule vivante, des bactéries primitives à vous et moi. De plus, des lipoprotéines similaires constituent les membranes. Les mêmes bases constituent les acides nucléiques dès le début. Chaque cellule consomme des aliments à faible entropie et libère de l'entropie sous forme de chaleur ou sous forme de molécules à haute entropie.

La deuxième loi conduit à l'émergence de la vie et à l'évolution du simple au complexe. En ligne Henry, M., Schwartz, L. (2019). Exportation d'entropie comme moteur de l'évolution. Substance, 29-56.

Toute maladie est une conséquence du deuxième principe de la thermodynamique.

Les cellules doivent libérer l'entropie pour conserver leur intégrité structurelle. Ils peuvent exporter de l'entropie soit sous forme de chaleur (catabolisme) soit sous forme de biomasse (anabolisme). La biomasse peut être exportée hors de la cellule sous forme de sécrétion extracellulaire de molécules. Les molécules sécrétées peuvent être libérées dans le sang et activées par d'autres cellules. Certaines de ces molécules ont des propriétés de signalisation particulières et modifient l'activité de la cellule qui les ingère. Par exemple, les œstrogènes sont sécrétés par les ovaires et transportés par la circulation sanguine. Ces hormones se lient à des récepteurs spécifiques du sein et induisent la croissance de la glande à la puberté. De même, les cellules gliales du cerveau libèrent du lactate en tant que sous-produit du glucose qu'elles ne peuvent pas brûler complètement.

La biomasse peut également rester à l'intérieur de la cellule. Les cellules souches libèrent leur entropie sous la forme d'une cellule fille. La division de la cellule en deux entités différentes augmente l'entropie du tissu.

La plupart des maladies courantes (sinon toutes) peuvent être appréhendées par la modulation de l'entropie sécrétée par la cellule. À ce jour, les symptômes et les sites touchés permettent de classer les maladies. Nous essaierons de classer les pathologies par les typologies d'entropie.

Maladies avec modification de la production globale d'entropie

Dans quelques maladies rares, la quantité totale d'entropie peut être augmentée ou diminuée. Au cours de l'hyperthyroïdie, il y a augmentation du rythme cardiaque, perte de poids, diarrhée, nervosité, irritabilité, transpiration et tremblements des mains. Il y a un métabolisme accru et une activité mitochondriale accrue entraînant une production accrue d'entropie. Des symptômes similaires se produisent lors de la toxicomanie. La cocaïne ou l'héroïne augmentent le rythme cardiaque, la respiration et entraînent une euphorie. L'entropie est augmentée.

Carhart-Harris, RL, Leech, R., Hellyer, PJ, Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Nutt, D. (2014). Le cerveau entropique : une théorie des états conscients éclairée par la recherche en neuroimagerie avec des drogues psychédéliques. *Frontières des neurosciences humaines* , 8 , 20.

Au contraire, pendant l'hypothyroïdie, il y a une diminution du

taux de production d'entropie. Les patients souffrent de fatigue, de dépression et d'un rythme cardiaque prêté. L'abus de sédatif peut entraîner de la somnolence, de l'amnésie et éventuellement de la démence.

Maladies avec synthèse accumulée de biomasse intracellulaire et extracellulaire

Certaines tumeurs bénignes sécrètent des protéines qui sont excrétées dans le sang. L'adénome bénin de la prostate sécrète une protéine : l'Antigène Protéique Spécifique (PSA) qui peut être dosé dans la circulation sanguine et utilisé comme outil de diagnostic. Lorsqu'il est présent dans le sang, ce PSA n'a pas de fonction biologique connue. D'autres tumeurs bénignes peuvent sécréter des hormones, qui peuvent être toxiques. Les exemples les plus connus sont l'adénome thyroïdien. Certaines de ces tumeurs bénignes sécrètent des hormones thyroïdiennes qui peuvent, à leur tour, être toxiques pour le cœur ou le cerveau.

Maladies avec augmentation de la sécrétion de biomasse extracellulaire et augmentation de la température

L'hyperthermie est présente dans la plupart des infections aiguës, mais aussi lors de nécrose tissulaire (comme l'infarctus du myocarde). Au cours de l'infection ou de la mort cellulaire, il y a une sécrétion accrue de protéines pro-inflammatoires ou CRP. Au cours de l'infarctus du myocarde, il se produit une libération dans la circulation sanguine de multiples protéines présentes dans les cellules du myocarde, telles que la troponine. Le cardiologue connaîtra le diagnostic d'infarctus cardiaque en déterminant le taux de troponine dans le sang. S'il

est augmenté, les cellules cardiaques sont mortes.

Maladies avec augmentation de la chaleur et de la biomasse intracellulaire et extracellulaire

L'augmentation de la chaleur et la synthèse de la biomasse sont toujours présentes dans les maladies inflammatoires.

Voici les types courants de maladies inflammatoires.

Inflammation aiguë

Souvent, la maladie inflammatoire est limitée à un organe spécifique. L'arthrite touche les articulations, la bronchite les poumons. Plus rarement l'inflammation est diffuse et touche différents organes. Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde peut être limitée aux articulations. Mais il existe des formes plus sévères avec atteinte pulmonaire ou cardiaque. Parmi toute inflammation, quelle que soit son étendue et sa gravité, vous avez une libération concomitante d'entropie sous forme de sécrétion de molécules. En d'autres termes, il y a libération de protéines dans la circulation sanguine, telles que les protéines C-réactives (CRP) ainsi que de nombreuses cytokines et lymphokines. La sécrétion de ces protéines telles que la lymphokine et la cytokine a entraîné l'activation du système immunitaire. Les cellules immunitaires vont proliférer libérant ainsi leur entropie sous forme de nouvelles cellules.

Tableau 4 : lien entre maladies

MALADIE INFLAMMATOIRE D'ORGANE SCLÉROSE
MALADIES RÉSULTANT

D'UNE INFLAMMATION CHRONIQUE

SNC

Encéphalite,

Méningite

Sclérose en plaques Sclérose amyotrophique

latérale, Shizophrénie Gliome

, neuroblastome, Alzheimer, Parkinson, Maladie de Huntington

CV

Myocardite

Péricardite

Insuffisance cardiaque

GI

Maladie de Crohn, colite ulcéreuse

Syndrome dysfonctionnel du côlon

Adénocarcinome, carcinome épidermoïde

Organes reproducteurs

Salpingite, orchite, endométriose

Infertilité

Séminome, adénocarcinome

Foie

Hépatite

Cirrhose

Insuffisance cardiaque, hépatocarcinome Mammite

mammaire Adénome,

fibrome Adénocarcinome Peau Érysépèle, coup de

soleil Lupus, psoriasis , sclérodermie Carcinome

basocellulaire, mélanome Poumon Grippe, bronchite

Bronchite chronique, emphysème Fibrose

pulmonaire Carcinome épidermoïde, insuffisance respiratoire

Articulations et os
Arthrite
Arthrose, ostéopénie
Sarcome Myosite
musculaire Sclérose Sarcopénie,
sarcome Inflammation oculaire Glaucome, cataracte,
myopie Dégénérescence maculaire Système
immunitaire Infection Cytopénie, myélofibrose Lymphome,
leucémie Inflammation générale Vieillesse Vieillesse

De Schwartz, L., Devin, A., Bouillaud, F., & Henry, M. (2020). L'entropie comme force motrice de la pathogenèse : une tentative de classification des maladies basée sur les lois de la physique. *Substance*, 4 (2).

Albert Szent-Györgyi

Albert Szent-Györgyi de Nagyrápolt (1893-1986) est issu d'une des familles nobles hongroises. Szent-Györgyi a commencé ses études à la Faculté de médecine de Budapest, mais bientôt, lassé des cours, il a commencé à faire des recherches dans le laboratoire d'anatomie de son oncle. Ses études sont interrompues en 1914 et il doit servir comme infirmier pendant la Première Guerre mondiale. En 1916, dégoûté de la guerre, il se tira une balle dans le bras et prétendit avoir été blessé par le feu ennemi ; il a ensuite été renvoyé chez lui en congé de maladie. Il put ainsi terminer ses études de médecine et obtenir son doctorat en 1917.

Albert Szent-Györgyi voulait comprendre la complexité de la vie. Il a essayé de devenir bactériologiste mais il s'est rendu compte que le sujet était trop difficile. Il est devenu chimiste. Pour lui, la nature commence par les électrons et les protons pour former des molécules, qui vont s'agréger pour contribuer à la vie.

Comme Otto Warburg, Szent-Györgyi a étudié la respiration cellulaire et les molécules capables de la moduler. C'est en travaillant sur le redox qu'il découvre l'acide hexuronique. Albert Szent-Györgyi a travaillé à Cambridge, en Angleterre. Il a isolé de faibles concentrations d'acide hexuronique dans les surrénales humaines. De retour en

Hongrie en 1931, Albert Szent-Györgyi teste le paprika (cultivé en Hongrie). Il en trouva de grandes quantités. Il a renommé l'acide hexuronique : **vitamine C** , dont on sait qu'il est présent en quantité dans les oranges et les citrons.

Antifasciste, il a tenté de parvenir à un accord entre la Hongrie, qui avait une alliance avec les Allemands pendant la Seconde Guerre mondiale, et les alliés. Après la guerre, il se réfugie aux États-Unis dans le Connecticut. Là, malgré son prix Nobel, il a du mal à obtenir des financements pour ses recherches. Il ne voulait pas écrire de demandes de financement parce qu'il ne voulait pas énoncer les résultats probables de ses recherches. Pour lui, la recherche ne peut être contrainte par un projet. La recherche se décide du jour au lendemain et ne peut être planifiée des mois voire des années à l'avance.

Au Woodshole Marine Biology Lab dans le Connecticut, il a tenté de percer le mystère du cancer à l'aide d'équations de la physique quantique. Il a travaillé sur l'effet Warburg. Dans les années 1950, la polémique fait rage. Warburg considérait le cancer comme une conséquence de la fermentation cancéreuse. Un autre lauréat allemand du prix Nobel Heindrich Wieland pensait que cette **fermentation était le résultat d'un déséquilibre électronique** .

Szent-Györgyi expose les cellules au cyanure. Les cellules ne peuvent plus utiliser d'oxygène et ne brûlent donc plus de sucre. Ils fermentent et se divisent. Ces mêmes cellules sont ensuite exposées au bleu de méthylène. Ce colorant restaure la respiration cellulaire. Szent-Györgyi comprend que le bleu de méthylène capture les électrons et inverse la fermentation cancéreuse. Pour Szent-Györgyi, la biologie est moins

complexe qu'il n'y paraît. Tout tourne autour des électrons et des protons. Il dit que l'effet Warburg n'est qu'une conséquence d'un trop grand nombre d'électrons. La prolifération cellulaire est liée à un excès d'électrons. C'est une grande intuition. Isolé dans un institut dédié à la mer, il ne poursuivra pas jusqu'au traitement d'un cancer.

En ligne Szent-Györgyi, A. (1963). Perdu au XXe siècle. Revue annuelle de biochimie, 32 (1), 1-15.

Une lecture simple et vraie de la biologie.

La biologie est beaucoup plus simple qu'il n'y paraît. Soit la cellule respire et brûle du glucose, soit elle fermente et se divise. Il arrache les électrons et les protons de la molécule de glucose pour les combiner avec l'oxygène pour former de l'eau. **La réaction chimique clé de la vie peut se résumer ainsi : 2 protons + 2 électrons + O = H₂O.**

Un humain synthétise l'équivalent de deux verres d'eau par jour. C'est ce que les biologistes appellent **l'eau métabolique**. Pour utiliser le langage des chimistes, les protons et les électrons sont oxydés pour former de l'eau métabolique. Cette eau est le principal constituant de la vie et nous sommes constitués à 70% d'eau. Si on ne regarde pas le poids mais le nombre de molécules qui nous composent, c'est 99% d'eau. C'est dire le rôle clé de l'eau en biologie.

La synthèse de l'eau est la réaction la plus énergétique qui soit. Lorsque les ingénieurs veulent envoyer une fusée sur la lune, le carburant est l'hydrogène et l'oxygène. C'est l'oxydation de l'hydrogène pour former de l'eau qui libérera la fusée de la

gravité terrestre et l'enverra sur la lune. C'est la combustion de l'hydrogène pour former de l'eau qui fera fonctionner les voitures à hydrogène. Pour ne pas exploser, la cellule doit ralentir la synthèse d'eau. Il y aura donc des goulots d'étranglement pour ralentir cette réaction et limiter la production d'énergie.

Si l'eau est synthétisée harmonieusement, la cellule va respirer et combiner les protons, les électrons et l'oxygène pour synthétiser l'eau. La mitochondrie fonctionne, la cellule respire, le métabolisme est oxydatif. L'entropie est éliminée du corps sous forme de chaleur.

S'il y a un déséquilibre, par exemple pas assez d'oxygène, les électrons ne pourront pas se combiner avec l'oxygène pour former de l'eau. Les mitochondries fonctionnent mal, le métabolisme est réduit. L'entropie est éliminée sous forme de molécules et la biomasse est synthétisée.

Comme la cellule brûle mal, ce sera un gigantesque embouteillage métabolique. Les électrons ne peuvent pas être supprimés. Le corps (constitué principalement d'eau) et il n'est pas conducteur. Nos électrons seront prisonniers de la cellule et se lieront à des molécules comme le NAD ou le NADP. C'est ce que les chimistes appellent un environnement réduit.

Les maladies sont donc une conséquence de l'incapacité de la cellule à brûler le glucose pour synthétiser l'eau. Les électrons, les protons et l'oxygène ne peuvent plus s'unir et être éliminés de la cellule sous forme d'eau.

La cellule est essentiellement composée d'eau. Ce milieu n'est

pas conducteur. Les électrons ne peuvent pas s'en échapper. Les électrons se lieront à des molécules comme le NAD pour former le NADH ou le NADP pour former le NADPH. Ces molécules transportent des électrons et provoquent la synthèse d'autres molécules. Ce sont les électrons en excès qui sont responsables de la prolifération cellulaire et de l'effet Warburg. Ce sont les électrons en excès qui sont responsables de la synthèse de la biomasse et de la prolifération cellulaire.

Une cellule qui respire, s'oxyde et élimine son entropie sous forme de chaleur. Une cellule réduite prolifère. **La biologie est aussi simple que cela . En d'autres termes, l'oxydation, c'est la vie. La réduction et donc l'excès d'électrons sont responsables à la fois de la croissance et donc de la reproduction, mais aussi de maladies.**

Il y a quelques décennies, les chercheurs ne savaient pas comment faire pousser des cellules dans des boîtes de Pétri, et les souris étaient le principal modèle de la recherche biologique. Le chercheur a eu une intuition et l'a confirmée ou infirmée en la testant sur des souris. Depuis lors, la science est passée des souris aux cellules cultivées et plus récemment à la programmation informatique. Les réactions clés sont écrites dans un code et analysées à l'aide de l'intelligence artificielle.

Les chercheurs doivent cibler les réactions chimiques clés afin de trouver des médicaments efficaces. Il existe des milliers de programmes informatiques de flux métaboliques dans les cellules normales et cancéreuses. Pour utiliser ces programmes, le scientifique doit écrire de longues lignes de code, en entrant les données de la littérature, par exemple la

vitesse et l'efficacité des réactions chimiques. Une telle approche est problématique, car elle se concentre étroitement sur la façon dont les réactions chimiques sont codées par le génome.

Une cellule humaine possède environ 30 000 gènes, dont certains codent pour des protéines qui jouent un rôle dans le métabolisme. L'informaticien trouve ces protéines et les inscrit dans son programme. Les résultats le guideront pour décider quelle molécule est une cible raisonnable pour le développement de médicaments spécifiques poursuivis.

Le transmis cellulaire peut sembler simple. La digestion partielle du glucose (sucre) conduit à la formation de deux ions pyruvate conduisant, dans les mitochondries, à la formation de gaz carbonique et d'eau. Un programme informatique peut donc être écrit, suivant l'étape de glycolyse (dégradation du sucre en pyruvate) suivie de la combustion de ce dernier dans les mitochondries.

Ces modèles informatiques sont erronés, car il manque plusieurs réactions clés . Nos cellules vivent dans une atmosphère riche en oxygène. Les machines cellulaires utilisent ce gaz pour la combustion. Les programmes ne consomment en compte que les réactions impliquant l'oxygène. Ils ne prêtent pas attention à la réaction provoquée par les radicaux libres.

La vie est apparue à une époque où il n'y avait pas d'oxygène dans l'air. L'accumulation de gaz dioxygène dans l'atmosphère a dû attendre environ deux milliards d'années, le temps nécessaire pour que les algues libèrent des quantités

suffisantes dans l'atmosphère.

La raison même de l'effet Warburg : les électrons en excès

Depuis près d'un siècle, les biologistes savent cultiver à la fois des cellules cancéreuses et des cellules normales. La cellule est placée dans une boîte de Pétri recouverte d'un liquide riche en sucre à 5 ou 10% de sérum de veau foetal. Le sang est prélevé sur le fœtus nouvellement livré dans les abattoirs et le sérum est extrait. Ce sérum est riche en protéines et permet la croissance de la cellule qui est incubée à 37 degrés dans une atmosphère riche en 5% de CO₂ et 20% d'oxygène. La cellule va croître puis se diviser et former des colonies. Ces techniques de culture ont été standardisées et sont désormais universelles. Ils sont différents de la vie dans le monde réel de notre corps. Dans les organismes vivants, la teneur en oxygène est beaucoup plus faible car l'oxygène diffuse mal dans les tissus et surtout les protéines que nos cellules peuvent digérer ne sont pas d'origine foétale. Mais dans une boîte de Pétri, si vous exposez les cellules à du sérum adulte ou à des niveaux inférieurs d'oxygène, elles se diviseront beaucoup plus lentement. Ce qui ralentissait la recherche....

Au début du 20ème siècle, un dogme est apparu. L'état normal d'une cellule est la quiescence. La cellule normale ne se divise pas. C'est seulement parce qu'on lui ordonne de le faire que la cellule se divisera et proliférera. Un exemple sont les facteurs de croissance. Un patient souffre d'anémie, par exemple suite à une nutrition. La multiplication des globules rouges a été bloquée par des médicaments qui ciblent le cancer. Le patient est pâle et a des difficultés à respirer. Le médecin injecte une protéine, un facteur de croissance qui indique aux cellules

sanguines de se multiplier. Ce sont les mêmes facteurs de croissance qui sont achetés, illégalement, par les sportifs en quête de performance. Leur sang transportera plus d'oxygène vers les muscles et ils courront plus vite.

En réalité, ces protéines ne sont pas des facteurs de croissance, mais des inducteurs de différenciation. Les globules rouges sont fabriqués par les mêmes cellules souches que les globules blancs ou les plaquettes. Ces facteurs de « croissance » vont orienter la production des cellules souches vers les globules rouges et ralentir celles des globules blancs ou des plaquettes. Ils augmenteront le nombre de globules rouges mais diminueront le nombre de globules blancs ou de plaquettes.

Une cellule bien nourrie se divisera. La cellule n'a pas besoin de signal pour cela. La croissance est l'état normal de la cellule.

Sonnenschein, C., & Soto, AM (2008, octobre). Théories de la cancérogenèse : une perspective émergente. Dans Seminars in cancer biology (Vol. 18, No. 5, pp. 372-377). Presse académique.

Nous avons habillé et démontré une image assez simple. Les électrons en excès provoquent la synthèse de biomasse. Le reste est automatique. La cellule grossit et le gradient de température généré poussent la cellule à se diviser en deux cellules filles.

Une dernière question demeure, l'origine de l'effet Warburg. Otto Warburg, démontre que la fermentation cancéreuse est irréversible. La cellule est bloquée en synthèse

et ne peut plus respirer, même en présence d'oxygène.

Warburg, O. (1956). Sur l'insuffisance respiratoire dans les cellules cancéreuses. Sciences, 124 (3215), 269-270.

Dans la cellule malade, l'oxygène ne peut pas oxyder les électrons et les protons arrachés au glucose. Cela entraînera ce que beaucoup appellent le stress oxydatif. L'oxygène va se lier à d'autres cibles, en particulier les protéines. Ces protéines seront oxydées et inactivées. La démonstration peut être vue dans le miroir. Au fil des années, les cheveux deviennent plus clairs et plus blancs. Quand un adolescent a les cheveux blancs, il a utilisé un oxydant. L'oxydation du cheveu change sa couleur qui devient blanche. Chez les personnes âgées, l'éclaircissement des cheveux est la conséquence de cet oxygène qui ne se trouve plus sa cible dans les mitochondries et qui va donc oxyder les protéines du cheveu.

Krisko, A., Radman, M. (2019). Dommages protéiques, vieillissement et maladies liées à l'âge. Biologie ouverte, 9 (3), 180249.

*En ligne Slade, D., Radman, M. (2011). Résistance au stress oxydatif chez *Deinococcus radiodurans*. Revues de microbiologie et de biologie moléculaire, 75 (1), 133-191.*

Les atomes d'oxygène et les électrons réagissent également avec les molécules d'eau omniprésentes pour former des radicaux libres.

Une notion est omniprésente en biologie, celle des radicaux libres. Elle est apparue dans les années 1950, lorsque les

chimistes de l'industrie pétrolière se sont classés à la biologie. Aujourd'hui, pour beaucoup, les radicaux libres sont une clé de la biologie mais aussi de la maladie. Le cancer mais aussi le vieillissement ou la maladie d'Alzheimer seraient une conséquence de l'excès de radicaux libres. L'idée largement véhiculée par la presse grand public est que ces radicaux sont toxiques et responsables de tous les maux. Comme tous les dogmes, ils doivent être revus du point de vue de la vraie science.

Les radicaux libres ne sont pas les méchants tant décrits dans la littérature populaire. Ce sont des molécules extrêmement réactives qui sont la source de la vie. La vie chimique a commencé bien avant notre génome perfectionné, et ces réactions primitives existent toujours. Les experts disent que l'une des premières réactions est la transformation de l'eau en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 ou peroxyde d'hydrogène) à la surface des cristaux de pyrite exposés à la lumière du soleil. Le peroxyde d'hydrogène est très réactif et il réagit avec des molécules simples comme le pyruvate pour former des molécules plus complexes.

Ainsi la vie a commencé avec l'action des radicaux libres. Ces réactions chimiques élémentaires sont spontanées. Ils sont antérieurs au début de la vie et n'ont pas besoin de gènes ou d'enzymes pour se produire. Ils ne sont pas décrits dans les manuels et ne sont pas pris en compte par les informaticiens modernes, ce qui pourrait expliquer pourquoi une si grande partie de leur modélisation est erronée.

En ligne Orgel, LE (2008). L'inventaire des cycles métaboliques

sur la Terre prébiotique. PLoS Biol, 6 (1), e18.

Springsteen, G., Yerabolu, JR, Nelson, J., Rhea, CJ, Krishnamurthy, R. (2018). Cycles liés de décarboxylation oxydative du glyoxylate en tant qu'analogues protométaboliques du cycle de l'acide citrique. Communications naturelles, 9 (1), 1-8.

La cellule normale décompose le peroxyde d'hydrogène en eau par une enzyme spécialisée appelée catalase. Dans une cellule normale, les électrons se lient à l'oxygène et à l'hydrogène pour former de l'eau. La détérioration de cette réaction dans les cellules cancéreuses conduit à la création de composés oxygénés actifs tels que le peroxyde d'hydrogène. Ces réactions, antérieures à la vie, auront donc lieu. Comme les biologistes ne comprennent généralement pas ces cycles spontanés, ils attribuent des propriétés particulières au peroxyde d'hydrogène. On parle alors de signal et de facteur de croissance. Cependant, tout cela n'est qu'une variation de la chimie et de l'entropie.

En ligne Hachiya, M., Akashi, M. (2005). La catalase régule la croissance cellulaire dans les cellules promyélocyaires humaines HL60 : preuve de la régulation de la croissance par H₂O₂. Recherche sur les rayonnements, 163 (3), 271-282.

L'idée qui nous anime est que ces radicaux libres vont stimuler la croissance cellulaire et vont provoquer cette croissance sans limite qu'on appelle le cancer.

Comprendre le véritable mécanisme d'action de la

valorisation et de la radiothérapie

Pour avancer sur des traitements innovants, il faut maintenant comprendre le mécanisme d'action des traitements conventionnels comme la production et la radiothérapie.

La chimiothérapie cytotoxique est dans le traitement de la maladie de Hodgkin (cancer des ganglions lymphatiques) ou du cancer du testicule et des tumeurs des enfants efficaces.

Ces médicaments anticancéreux sont extrêmement réactifs. Ils ne peuvent pas être injectés dans les fines veines périphériques, mais doivent être perfusés lentement dans des réservoirs intégrés sous la peau et reliés aux veines profondes. A partir de là, l'infusion de fécondation dans les grosses veines centrales permet de diluer ces molécules hautement toxiques dans un flux sanguin important. La valorisation atteindra l'ADN de la cellule tumorale et l'inactivera en le brisant en morceaux. L'ADN sera irréparable et la cellule mourra. C'est ce qui est écrit dans les manuels.

Govindan, R., DeVita, VT (éd.). (2009). DeVita, Hellman et Cancer de Rosenberg : Principes et pratique de l'examen de l'oncologie. Lippincott Williams & Wilkins.

En effet, ces molécules ne ciblent pas uniquement l'ADN, mais réagissent également avec tous les composants cellulaires et en particulier les protéines. Si la thérapie a simplement tué les cellules, le médecin doit mesurer rapidement l'impact.

Il n'y a aucun résidu détectable de ces cellules tumorales qui sont mortes, du fait de l'injection de la chimiothérapie, dans le

sang ou dans les urines du patient. L'oncologue n'est pas capable d'évaluer en quelques minutes ou quelques heures l'efficacité de sa prévention. Il n'y a aucun moyen de savoir s'il injecte le bon traitement.

Il est généralement facile de détecter des résidus de cellules mortes dans le sang, tout comme, suite à un infarctus, le cardiologue retrouve des enzymes spécifiques, comme la troponine, normalement contenu exclusivement dans les cellules cardiaques ou dans le sang. Si le taux sanguin de troponine est augmenté, les cellules cardiaques sont mortes et ont libéré de la troponine dans le sang. Le médecin sait qu'il s'agit d'un infarctus cardiaque.

Lors du traitement d'un cancer par fécondation, l'oncologue ne retrouve aucune trace de mort cellulaire. Il doit attendre des semaines pour évaluer l'efficacité du traitement.

Lors du traitement d'un cancer par fécondation, lorsque l'oncologue ne retrouve aucune trace de mort cellulaire, un délai de plusieurs semaines est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement.

Le monde de la physique quantique est étrange. Les particules peuvent se trouver simultanément à différents endroits. Le temps et l'espace n'existent plus. Les particules tournent (tournent sur elles-mêmes) autour d'un axe qui ne peut pointer que dans quelques directions dans un champ magnétique externe. Les électrons, les protons et les neutrons (particules de spin un demi) n'ont donc que deux sens de rotation, dans un sens ou dans le sens opposé. Un point crucial est que la réactivité chimique des atomes est radicalement différente

selon le spin global des électrons externes.

Spin explique pourquoi l'oxygène gazeux existe sous deux états très différents : le dioxygène singulet et le dioxygène triplet. La forme la plus stable est l'oxygène triplet qui est plutôt inerte. Ceci est en contraste profond avec l'oxygène singulet qui est hautement réactif avec une durée de vie très courte dans un milieu condensé.

Nous écrivons ce texte sur une table en bois. Il baigne dans l'atmosphère riche en dioxygène triplet et pourtant il ne brûle pas. Pour que le bois brûle, l'oxygène ne doit pas être sous sa forme triplet mais sous sa forme singulet. La mise à feu de l'allumette chauffe l'oxygène et modifie sa structure quantique pour que de triplet il devienne oxygène singulet. L'oxygène singulet et le carbone du bois réagiront pour former du dioxyde de carbone, libérant une grande quantité d'entropie sous forme de chaleur.

Le dioxygène singulet et triplet a la même formule physique écrite comme $[O_2]$. La seule différence est le spin de l'électron. Dans la forme singulet $[^1 O_2]$, il y a appariement des deux électrons de plus haute énergie. Un électron tourne dans une direction, tandis que le second tourne dans la direction opposée. En revanche, à l'état triplet $[^3 O_2]$, les deux électrons tournent dans le même sens. La forme singulet du dioxygène est plus énergétique et beaucoup plus réactive que la forme triplet. Diverses méthodes de production d'oxygène singulet existent. On peut allumer une allumette ou créer un éclat pour changer le triplet en singulet dioxygène. En laboratoire, l'irradiation de l'oxygène gazeux par infrarouge en présence d'un colorant organique comme sensibilisant, tel que le rose

bengale, le bleu de méthylène ou la porphyrine entraîne sa production.



Lorsqu'il est en excès, l'oxygène singulet réagit avec l'eau pour former de l'ozone ou de l'O₃ et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). L'ozone est un puissant oxydant. L'exposition à l'ozone entraîne l'oxydation et la destruction des molécules de la vie telles que l'ADN ou les protéines pour former du dioxyde de carbone et de l'azote gazeux. Pour cette raison, la combustion de matières organiques avec de l'ozone est propre et ne laisse aucun résidu. Cela pourrait expliquer l'absence de cadavres lorsque l'ozone tue les cellules. Ils ont été complètement brûlés en gaz volatils et en minéraux.

La radiothérapie est, avec la chirurgie, le traitement le plus efficace contre le cancer à un stade précoce. Lorsque la tumeur ne s'est pas propagée et est localisée dans son lit tumoral, le traitement de choix est souvent une combinaison de chirurgie limitée et d'irradiation des tissus environnants.

Aujourd'hui, le traitement de la plupart des cancers du sein à un stade précoce implique une intervention chirurgicale limitée suivie d'une radiothérapie sur l'ensemble du sein et des ganglions lymphatiques drainants. La chirurgie permet d'éliminer la majeure partie du cancer, tandis que la radiothérapie tue les quelques cellules restantes.

Le radiothérapeute utilise plusieurs faisceaux de photons qui

convergent vers le sein malade. Le radiothérapeute disperse la dose dans les poumons sains (pour être en dessous du seuil de toxicité) pour concentrer le rayonnement sur le sein malade. Pour stériliser le cancer sans provoquer d'effets secondaires insurmontables, le radiothérapeute dispose de deux outils, l'énergie du faisceau et la dose qu'il peut délivrer au patient.

Les accélérateurs linéaires modernes délivrent des faisceaux de plus d'un million d'électronvolts (1 MeV) pénétrant dans le patient pour cibler les lésions profondes. Les manuels nous enseignent que l'effet des rayons X a pour conséquence des dommages à l'ADN. Comme la chimiothérapie cytotoxique, les rayons X provoqueront des cassures de l'ADN, ce qui entraînera des dommages irrémediables et la mort cellulaire.

Depuis les années 1930, les radiothérapeutes savent que les tumeurs où l'apport d'oxygène est important sont plus sensibles à la radiothérapie.

L'effet de l'oxygène a une importance particulière dans la radiothérapie externe. Ici, la destruction des cellules tumorales par radiothérapie dans des régions bien oxygénées peut être jusqu'à trois fois plus importante que dans une partie mal vascularisée de la tumeur. C'est pourquoi la radiothérapie est plus efficace pour traiter la périphérie bien oxygénée du cancer que le centre anoxique. Une telle sensibilité à l'oxygène n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses. Les cellules normales sont également plus sensibles aux radiations en présence d'oxygène. A ce jour, la raison de cet effet oxygène reste inconnue.

En laboratoire, les rayons X tuent les cellules. Chez le patient, il n'y a aucun signe de mort cellulaire après la radiothérapie. **Les cadavres de cellules ont disparu !**

La photothérapie utilise des rayons beaucoup moins pénétrants : photons visibles ou encore infrarouges. En un centimètre plus de 90% de la dose a été absorbée. Pour traiter les lésions profondes, les médecins doivent insérer une source lumineuse dans le patient à proximité de la tumeur.

Pour traiter un cancer de la vessie, le médecin prescrit une molécule, comme le Bleu de Méthylène, qui est activée par la lumière. L'insertion d'un cathéter dans la vessie guidera la lumière vers la tumeur. **Le bleu de méthylène réagit avec les photons légers et produit de l'oxygène singulet. Cet oxygène singulet réagira avec le cancer et, espérons-le, le guérira.**

Khan, AU, Kasha, M. (1979). Observation spectroscopique directe de l'émission d'oxygène singulet à 1268 nm excitée par des colorants sensibilisants d'intérêt biologique en solution liquide. Actes de l'Académie nationale des sciences, 76(12), 6047-6049.

Comme les accélérateurs linéaires utilisés pour la radiothérapie, les étoiles émettent des rayons X de haute énergie. Les astronomes sont ainsi des spécialistes de l'interaction des rayons X avec l'eau, la molécule la plus abondante dans l'univers. Ils notent la synthèse de grandes quantités d'une molécule à vie courte comme l'oxygène singulet. L'oxygène singulet va à son tour endommager les protéines et l'ADN mais surtout synthétiser l'ozone, présenté

plus haut.

Si la concentration d'oxygène singulet est suffisamment élevée, la quantité d'ozone sera suffisante pour détruire l'ADN, les protéines et les membranes. Il ne restera plus aucun cadavre de cellule. Plusieurs semaines plus tard, l'oncologue palpera une tumeur de plus en plus molle, qui peut fondre. **L'oxygène singulet a un autre effet. Cela permettra aux mitochondries de respirer.** La tumeur excrétera son entropie sous forme de chaleur et cessera de croître. Mais l'efficacité du traitement ne conduit pas à la guérison. À un moment donné, le cancer recommencera à se développer.

Tuer les cellules cancéreuses en délivrant de l'oxygène singulet

Aujourd'hui, de nouvelles immunothérapies apportent de l'espoir aux patients. Les oncologues rapportent que certains patients atteints d'un mélanome métastatique (cancer de la peau) autrefois uniformément mortel survivent pendant une longue période. C'est un progrès inattendu et réel. On ne comprend pas pourquoi les mélanomes répondent mieux. Des essais similaires sur le cancer du pancréas ou le glioblastome ont été des échecs complets. Ce traitement vise à stimuler le système immunitaire pour attaquer de nouvelles proies telles que les cellules cancéreuses. La plupart de ces immunothérapies sont des anticorps qui permettent aux globules blancs d'attaquer, de tuer et de manger les cellules de mélanome. Ces traitements ne sont pas mieux tolérés que les anciennes chimiothérapies car ces globules blancs activés peuvent agresser et dévorer les poumons, les articulations ou

encore le cerveau du patient.

Kroschinsky, F., Stölzel, F., von Bonin, S., Beutel, G., Kochanek, M., Kiehl, M. et Schellongowski, P. (2017). Nouveaux médicaments, nouvelles toxicités : les effets secondaires graves de l'immunothérapie ciblée et moderne du cancer et leur prise en charge. Soins intensifs, 21(1), 89.

Les globules blancs activés par l'immunothérapie vont attaquer les cellules cancéreuses. Ils s'attacheront à la cellule cible et la tueront. Mais là encore, il n'y a pas de carcasse cellulaire. La scène de crime est vide. La cellule tumorale s'est évaporée, sa matière organique disparaissant sous forme de dioxyde de carbone, d'azote gazeux et d'eau. Le globule blanc va utiliser ses molécules de chlore pour synthétiser le dioxyde de chlore. C'est le même dioxyde de chlore qui a été pris par les patients dont nous avons parlé plus tôt, mais les concentrations locales sont beaucoup plus élevées.

715. S. Foote, TE. Goynes, RI Lehrer, « Évaluation de la chloration par les neutrophiles humains », *Nature* (1983), 301(5902) : 715.

Wang, L., Bassiri, M., Najafi, R., Najafi, K., Yang, J., Khosrovi, B., Robson, MC (2007). Acide hypochloreux en tant qu'agent potentiel de soin des plaies : partie I. Acide hypochloreux stabilisé : un composant de l'arsenal inorganique de l'immunité innée. Journal des brûlures et des blessures, 6.

L'immunothérapie est un moyen de fournir du dioxygène singulet et du dioxyde de chlore pour brûler la tumeur. On peut éventuellement être plus efficace, moins toxique et

aussi beaucoup moins cher.

La chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie montrent une certaine efficacité dans le traitement du cancer. Ils ciblent l'un des acteurs clés du cancer à savoir l'oxygène et les électrons en excès. Mais il existe d'autres moyens de cibler ces agents. Ces méthodes sont certainement moins toxiques et probablement plus efficaces.

Traitement du cancer : rétablir les mitochondries pour libérer l'entropie.

Chaque maladie, y compris le cancer, doit se conformer à la deuxième loi de la thermodynamique. **Des efforts doivent être faits pour réduire l'entropie, qui reste à l'intérieur du patient et le rend malade.**

Nous prenons l'exemple du cancer pour analyser si cette approche innovante peut conduire à un traitement efficace. Le médecin doit viser à réduire la quantité d'entropie qui reste dans la cellule cancéreuse. Cette entropie est la raison de la prolifération cellulaire. Pour diminuer la prolifération cellulaire, il n'y a que deux solutions (tableau 6). La première option est de réduire la production d'entropie. Pour ce faire, la quantité de nourriture ingérée par la cellule cancéreuse devrait diminuer. La deuxième option consiste à augmenter l'exportation d'entropie à l'extérieur du corps. L'entropie devrait être émise à l'extérieur de la cellule cancéreuse sous forme de chaleur et la prolifération cessera.

Tableau 5 : Principes du traitement du cancer

Diminuer la production d'entropie
Augmenter l'exportation d'entropie
Régime cétogène Recâblage
métabolique
Mort des cellules cancéreuses
Éliminer les électrons en excès

Diminuer la synthèse d'entropie

La façon la plus ancienne de réduire la synthèse de la biomasse est d'affamer la cellule cancéreuse. Dès le XIXe siècle, le jeûne était une option possible proposée aux patients atteints de cancer. Un jeûne strict fera baisser la glycémie de 20 %. Le corps compensera et puisera dans les réserves de protéines pour fabriquer du glucose. Le jeûneur ne sécrètera plus l'insuline qui stimule la croissance tumorale.

Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., Longo, VD (2018). Jeûne et cancer : mécanismes moléculaires et application clinique. Nature Reviews Cancer, 18(11), 707-719.

Faire perdre du poids à un patient atteint de cancer en surpoids est tout à fait logique. L'obésité est l'un des fondements du cancer. Cela est vrai quelle que soit l'origine du cancer, qu'il s'agisse d'un homme ou d'une femme. Chez les animaux, la restriction calorique ralentit l'apparition et le taux de croissance des cancers.

Lv, M., Zhu, X., Wang, H., Wang, F., Guan, W. (2014). Rôles de la restriction calorique, du régime cétogène et du jeûne intermittent lors de l'initiation, de la progression et de la métastase du cancer dans des modèles animaux : une revue

systematique et une méta-analyse. PloS one, 9(12), e115147.

Le rôle du jeûne est étayé par de multiples témoignages de patients mais n'a pas été exploré par les essais conventionnels. À ce jour, il n'y a pas d'essais thérapeutiques testant l'intérêt du jeûne chez les patients cancéreux. Le jeûne ne peut pas être breveté. Il y a peu d'argent à gagner. De plus, il est notoirement difficile de vérifier ce que le patient mange réellement.

Le monde du jeûne s'est peu à peu formé en chapelles rivales. Certains « experts » conseillent de jeûner sur de longues périodes, d'autres sur des périodes courtes mais répétées. Les jeûnes de six semaines sont très populaires. D'autres conseillent de jeûner tous les jours pendant 12 heures ; d'autres ne mangent pas trois jours par semaine. Les résultats cliniques doivent être scientifiquement documentés.

Si la durée et la fréquence du jeûne peuvent sembler arbitraires, la nature du régime alimentaire conseillé au malade du cancer fait aussi l'objet de discussions sans fin. Nous ne souhaitons pas dans ce livre entrer dans ces controverses. Là encore quelle est la vraie valeur du chou, du thé vert, de la curcumine, ou autres compléments alimentaires.

De nombreux hôpitaux se sont engouffrés dans la veine et préconisent en Suisse, en Allemagne ou au Mexique une alimentation à base d'herbe de blé ou d'autres traitements alternatifs.

Le jeûne et le régime alimentaire sont une pratique difficile et

doivent être effectués sous la supervision d'un spécialiste, d'un diététicien ou encore mieux d'un médecin.

La nutrition a pris un virage à 180 degrés ces dernières années. Dans les années 1970, il y avait un danger majeur associé à la consommation de graisses saturées et d'hypercholestérolémie. Une croyance commune était que l'accumulation de cholestérol dans les artères pouvait bloquer le flux sanguin. Épargner le fléau des maladies cardiovasculaires était le privilège des populations à faible taux de cholestérol. Par conséquent, le régime alimentaire devait être pauvre en cholestérol et donc riche en sucre. C'était un non-sens, basé sur une science tronquée et financé par une industrie qui a profité de la peur. Comme l'industrie du tabac, l'industrie sucrière a financé des études biaisées et subventionné des chercheurs sans scrupules.

Kearns, CE, Schmidt, LA, Glantz, SA (2016). Industrie du sucre et recherche sur les maladies coronariennes : une analyse historique des documents internes de l'industrie. JAMA médecine interne, 176 (11), 1680-1685.

Tout était faux, les données avaient été falsifiées et le cholestérol était innocent. Pour lutter contre le cholestérol, les autorités sanitaires avaient recommandé un changement de régime alimentaire. Le sucre avait remplacé la graisse. Et le sucre était le véritable coupable de l'épidémie de maladies cardiovasculaires et de cancers. C'était faux dès le début, et nous avons remplacé le cholestérol innocent par du sucre tueur.

Dans les vieux livres de cuisine, les viandes rôties dans la

graisse et les fromages à gogo. Il y a peu de desserts et surtout pas de soda. Il y a cent ans, la consommation de sucre était de quelques kilos par adulte et par an. Aujourd'hui, il fait plus de 40 kg.

Mais ce n'est pas seulement la consommation qui a augmenté ; la nature du sucre a changé. Nous sommes passés du glucose au fructose. Et encore une fois, le fructose est pire que le glucose.

Au début des années 1960, l'industrie a découvert le fructose. Ce sucre est présent en grande quantité dans le maïs. Comme le glucose, le fructose est un sucre. Mais il existe des différences fondamentales. Contrairement au glucose, le fructose ne vous fera pas vous sentir rassasié. Consommer un soda riche en fructose ne coupe pas la faim ; au contraire, il le stimule.

Il existe une captation préférentielle du glucose par le foie et le cerveau. Le foie ne peut digérer que le fructose. Cela signifie que les sodas cibleront le métabolisme hépatique. Comme le fructose ne cible pas le cerveau, le mangeur n'aura pas la sensation de s'être nourri.

Dans le foie, le fructose va se transformer en graisse. C'est la raison de l'obésité chez les adolescents américains et des foies alourdis de graisse (stéatohépatite non alcoolique (NASH) aussi appelée stéatose hépatique).

Le fructose, comme l'alcool, est une drogue. Mais cela n'encourage pas la violence. Le fléau du fructose ressemble à celui du tabac dans les années 1950. La science sait. Les

institutions se taisent. L'industrie ronronne et subventionne des études biaisées que portent des journalistes peu scrupuleux.

Régime cétogène

Aujourd'hui, les glucides représentent 60% de l'apport calorique. Il faut revenir à des régimes alimentaires plus équilibrés. Pour réduire les apports en glucose, il faut revenir à l'alimentation de nos grands-parents. Il faut compenser en gras et donc augmenter notre consommation d'huile, de beurre, de fromage et d'œufs...

Il existe de nombreuses variantes. Le but de certains régimes est simplement de réduire la consommation de sucre. On parle alors de régime appauvri en glucides. Ce sont les régimes "low-carb". D'autres régimes sont plus drastiques. C'est le cas du régime cétogène. Pour le régime cétogène, la part des glucides dans l'alimentation est inférieure à 10 %. Cela provoque la capture des lipides par le foie où ils sont décomposés en molécules plus petites appelées corps cétoniques. Ces cétones donnent son nom au régime riche en graisses - le régime cétogène. Les corps cétoniques ont une teneur en entropie similaire par rapport au glucose ou au fructose, mais associée à un nombre réduit d'atomes de carbone (3-4 au lieu de 6). Comme ils produisent moins d'entropie lors de la combustion que les sucres, ils constituent un aliment de choix pour le cerveau.

Le succès incontesté du régime cétogène a été démontré dans le monde du sport. En 2020, le vainqueur du Tour de France est sous régime cétogène. De même, les nageurs de combat de l'armée américaine ont banni le sucre des rations de combat et

l'ont remplacé par de la graisse. Un virage à 180 degrés...

Le régime cétogène riche en graisses a une longue histoire en médecine. Hippocrate, le célèbre médecin de la Grèce antique, cite son efficacité dans le traitement de l'épilepsie. Il existe des formes graves d'épilepsie que les médicaments ne permettent pas de contrôler.

Dans les services modernes consacrés au traitement de l'épilepsie, il y a un diététicien spécialisé dans le régime riche en graisses. Il y a plus de 50 % de chances qu'un régime cétogène espace, voire contrôle, ces attaques.

Neal, EG, Chaffe, H., Schwartz, RH, Lawson, MS, Edwards, N., Fitzsimmons, G., Cross, JH (2008). Le régime cétogène pour le traitement de l'épilepsie infantile : un essai contrôlé randomisé. *The Lancet Neurology*, 7 (6), 500-506.

Les neurones impliqués dans les crises d'épilepsie sont sous le contrôle d'autres neurones qui les inhibent. La cause de l'épilepsie est un dysfonctionnement de ces neurones inhibiteurs qui ne peuvent bloquer l'activité anarchique. Lors d'une crise, les neurones inhibiteurs fonctionnent mal, les mouvements deviennent incontrôlables. Le régime cétogène permettrait à ces neurones inhibiteurs de brûler des corps cétoniques à la place du glucose, de fonctionner à nouveau normalement et de bloquer les crises d'épilepsie.

Le régime cétogène a été proposé dans la maladie d'Alzheimer. Le monde Internet bourdonne de témoignages suggérant l'efficacité de ce régime. Des vidéos circulent montrant des patients atteints des maladies d'Alzheimer et de

Parkinson avant et après le régime cétogène. Les patients se montrent transformés. Ces résultats étonnants sont confirmés chez la souris avec une diminution de la stigmatisation de la maladie.

Van der Auwera, I., Wera, S., Van Leuven, F., Henderson, ST (2005).

Un régime cétogène réduit les bêta-amyloïdes 40 et 42 dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.

Nutrition & métabolisme , 2 (1), 28.

Mais là encore, il y a un manque total d'essais cliniques sur l'homme. Il en va de même pour le cancer et la maladie d'Alzheimer : des témoignages par centaines et des données animales suggèrent l'efficacité mais pas d'essais cliniques testant ces options thérapeutiques.

Seyfried, B.T. N., Kiebish, M., Marsh, J., Mukherjee, P. (2009). Cibler le métabolisme énergétique dans le cancer du cerveau par la restriction calorique et le régime cétogène. Journal de recherche sur le cancer et thérapeutique, 5 (9), 7.

Les opposants à cette approche médicale rétorquent le manque d'essais randomisés testant ce régime dans le cancer. Ils ont raison. Ces tests doivent encore être organisés. Les institutions sont notoirement prudentes face au changement. Les patients, en revanche, encouragés par des « oui-dire », luttent tout

simplement pour survivre.

Ce que les oncologues ont observé sur les patients atteints de cancer, lorsqu'ils suivent le régime cétogène, c'est qu'ils se sentent mieux. Ils augmentent leur activité physique et semblent rajeunir. D'autres médecins souffrant d'autres conditions, telles que l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer avec le même régime cétogène. Leurs avis sont unanimes. Le régime semble améliorer la qualité de vie. Les patients sont plus dynamiques et certainement plus heureux malgré leur maladie. Tout se passe comme s'ils avaient retrouvé de l'énergie.

Des milliers de patients atteints de cancer ont choisi le régime cétogène. Ce régime semble ralentir la progression du cancer. Cependant, cela ne le guérit pas.

La cellule cancéreuse est une cellule malade. Il ne peut pas digérer complètement le sucre en raison du blocage de deux enzymes : la pyruvate kinase et la pyruvate déshydrogénase. La cellule capte le glucose qu'elle ne peut pas digérer, entraînant un gigantesque embouteillage métabolique. Les résidus de glucose non brûlés vont alimenter à la fois la sécrétion d'acide lactique et la prolifération des cellules.

Les patients sont laissés à eux-mêmes. Les patients écoutent les différents témoignages sur Internet et naviguent entre des livres d'une fiabilité douteuse. Cela fait longtemps que les autorités sanitaires n'auraient pas dû procéder à des tests rigoureux. Les patients en paient le prix.

La cellule cancéreuse est fragile. Il ne peut pas brûler le

sucré. Il a besoin de protéines et de corps cétoniques pour survivre. Comme tous les êtres vivants, la cellule tumorale produit de l'entropie. Revenons à l'histoire du régime cétogène.

Klement, RJ (2019). Contribution oubliée de Wilhelm Brünings au traitement métabolique du cancer utilisant l'hypoglycémie et un régime très faible en glucides (cétogène). Revue de médecine traditionnelle et complémentaire, 9 (3), 192-200.

En 1942, dans l'Allemagne nazie, le Dr Wilhelm Brüning sera le premier à introduire le régime cétogène contre le cancer. Il associe trois injections quotidiennes d'insuline à une alimentation pauvre en sucre mais enrichie en graisses. Au début, les tumeurs réagissent et diminuent de taille, mais quelques semaines plus tard, la croissance tumorale reprend. L'insuline associée à une diminution de l'apport en sucre a pour conséquence de faire chuter la synthèse des corps cétoniques. La tumeur régresse. Cependant, cette diminution de la synthèse dans les corps cétoniques est de courte durée, la concentration va augmenter et stimuler la croissance tumorale.

Une équipe canadienne travaille actuellement sur les corps cétoniques. Ils possèdent un cyclotron capable de synthétiser des corps cétoniques radioactifs. Ils injectent à des souris cancéreuses des corps cétoniques radioactifs et donc traçables. Les tumeurs à inhibition SCOT ingèrent les corps cétoniques, confirmant à nouveau que les cétones sont des aliments de choix pour le cancer.

Authier, S., Tremblay, S., Dumulon, V., Dubuc, C., Ouellet, R., Lecomte, R., Bénéard, F. (2008). [11 C] Utilisation de

l'acétoacétate par les tumeurs du sein et de la prostate : une étude sur la TEP et la biodistribution chez la souris. Imagerie moléculaire et biologie, 10 (4), 217-223.

Comme le glucose, le glutamate ou les acides aminés, les corps cétoniques sont un carburant pour la cellule cancéreuse.

Les patients sont laissés à eux-mêmes. Les patients écoutent les différents témoignages sur Internet et naviguent entre des livres d'une fiabilité douteuse. Cela fait longtemps que les autorités sanitaires n'auraient pas dû procéder à des tests rigoureux. Les patients en paient le prix.

Pour de nombreux scientifiques de la recherche sur le cancer, l'effet Warburg signifie que les mitochondries ne fonctionnent pas. Cela ne semble pas être une affirmation correcte. Dans les cellules cancéreuses, les mitochondries effectuent néanmoins un certain métabolisme oxydatif, bien qu'à un rythme inférieur à celui des cellules normales. La principale différence est que les cellules cancéreuses ne peuvent pas oxyder complètement le glucose (comme l'a démontré Warburg en 1920). Au lieu de cela, les cellules cancéreuses peuvent brûler des protéines et des corps cétoniques. Les corps cétoniques sont des molécules de dégradation des lipides. Il existe trois composés apparentés aux corps cétoniques : l'acétone, l'acide acétoacétique, l'acide bêta-hydroxybutyrique produits lors du métabolisme des graisses .

Contrairement à de nombreuses publications sur Internet, les cellules cancéreuses peuvent se nourrir de corps cétoniques. Israël, M., & Schwartz, L. (2020). Le recâblage métabolique observé dans le cancer rend les cellules tumorales

dépendantes des corps cétoniques et vulnérables à l'inhibition du SCOT. *Endocrinology Diabetes and Metabolism Journal*, 4, 1-13.

La combustion des corps cétoniques dans les cellules cancéreuses n'est possible qu'en raison de l'activité résiduelle des mitochondries. En fait, Warburg n'avait jamais soutenu que les mitochondries étaient inactives dans les cellules cancéreuses. Pedersen parle dans un texte de 2007 « d'idées fausses sur « l'effet Warburg ».

(Pedersen P, « Warburg, moi et Hexokinase 2 : découvertes multiples d'événements moléculaires clés sous-jacents à l'un des phénotypes les plus courants des cancers, l'« effet Warburg », c'est-à-dire une glycolyse élevée en présence d'oxygène », *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 39(3), 2007, pp.211-222).

Maurice Israël, célèbre biochimiste français, a analysé les différentes voies métaboliques des cellules normales et cancéreuses. La cellule normale peut brûler du sucre ou des acides gras. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses ne peuvent pas brûler complètement le glucose ou les lipides. Les cellules cancéreuses survivent à la combustion des corps cétoniques. Les corps cétoniques sont digérés en Acetyl-CoA du fait de la présence d'une protéine : la Succinyl CoA Transferase (SCOT). En inhibant le SCOT, on empêche l'utilisation des corps cétoniques par la tumeur. La tumeur sera déficiente en acétyl-CoA. Comme la cellule tumorale ne peut pas brûler le glucose et les lipides, elle devrait mourir. Il existe d'anciennes molécules, telles que le pimozide

et le lithostat, qui peuvent bloquer cette voie.

Al Batran, R., Gopal, K., Capozzi, ME, Chahade, JJ, Saleme, B., Tabatabaei-Dakhili, SA, Masson, G. (2020). Le pimozide soulage l'hyperglycémie dans l'obésité induite par l'alimentation en inhibant l'oxydation des cétones des muscles squelettiques. Métabolisme cellulaire.

Israël, M., Schwartz, L. SCOT est une enzyme vitale pour les tumeurs : En référence aux Cancers de la Triade de Carney et au régime cétogène.

Lithostat est un médicament prescrit pour la prévention des calculs rénaux, qui peuvent bloquer le flux d'urine. Depuis, les urologues peuvent détruire ces calculs par ultrasons. La prescription du Lithostat a quasiment disparu. Le pimozide, également une molécule ancienne, a été prescrit en psychiatrie. Contrairement au lithostat, le pimozide est encore utilisé aujourd'hui. Lithostat ou Pimozide ont une action inhibitrice sur le SCOT et devraient empêcher la tumeur de brûler les cétones et les acides aminés. Il n'y a pas de données sur l'efficacité du Lithostat sur les cellules cancéreuses, mais plusieurs articles sur l'efficacité du Pimozide sur les cellules cancéreuses sont disponibles. De plus, il semble que les patients traités par Pimozide pour des maladies psychiatriques sont moins susceptibles de développer un cancer.

Elmaci, I., Altinoz, MA (2018). Cibler la schizophrénie cellulaire. Emploi probable de l'agent antipsychotique pimozide dans le traitement des cancers réfractaires et du glioblastome. Revues critiques en oncologie/hématologie, 128,

96-109.

De nombreux patients atteints de glioblastome (une forme agressive de cancer du cerveau) témoignent de l'efficacité du régime cétogène. Ces glioblastomes sont particuliers. Il existe une modification du génome de ces tumeurs avec des mutations du gène qui code pour le SCOT. Ces glioblastomes ne peuvent pas brûler les corps cétoniques et dans ces cas, c'est une indication claire pour un régime cétogène.

Maurer, GD, Brucker, DP, Bähr, O., Harter, PN, Hattingen, E., Walenta, S., Rieger, J. (2011). Utilisation différentielle des corps cétoniques par les neurones et les lignées cellulaires de gliome : une justification du régime cétogène comme thérapie expérimentale du gliome. Cancer BMC, 11(1), 315.

L'inhibition de SCOT est une cible thérapeutique majeure. Nous espérons que l'industrie pharmaceutique s'y intéressera et développera des médicaments efficaces.

Libération d'entropie sous forme de chaleur

Le but du traitement est de diminuer la quantité d'entropie libérée par la cellule sous forme de biomasse. La première approche consiste à réduire la quantité de nourriture qui peut être digérée par la cellule cancéreuse. Une approche complémentaire consiste à augmenter le dégagement d'entropie sous forme de chaleur, ce qui empêchera la cellule de synthétiser de la biomasse, empêchant ainsi la croissance cellulaire. Cela permettra à la cellule de respirer et les mitochondries continueront à brûler de la nourriture et à libérer

de l'entropie.

Quand Winston Churchill a été interrogé sur sa bonne santé sur le tard, il a répondu en fumant son fameux cigare : "Pas de sport". Il s'est trompé. Le sport a de multiples effets bénéfiques. Il augmente la sensation de bien-être, prévient le surpoids et ralentit la progression des cancers. Il existe plusieurs essais randomisés, dans lesquels des patients cancéreux avec et sans régime d'exercice sont surveillés pour observer la progression du cancer.

Plusieurs années plus tard, l'impact sur la survie est majeur. La pratique d'un sport après exérèse d'un cancer du sein semble augmenter bien plus la survie qu'une chimiothérapie adjuvante.

Daley, AJ, Crank, H., Saxton, JM, Mutrie, N., Coleman, R., Roalfe, A. (2007). Essai randomisé de thérapie par l'exercice chez des femmes traitées pour un cancer du sein. Tourillon d'oncologie clinique, 25(13), 1713-1721.

Tous les sports ne sont pas identiques. Lorsque le besoin énergétique est immédiat, les humains ou les animaux n'utilisent pas les mitochondries. Ainsi, le coureur qui s'élance sur une piste de 100 mètres a un besoin intense mais éphémère de sa force. Il aura recours à la glycolyse anaérobie. Le sucre sera décomposé en quelques centièmes de seconde en acide lactique. La quantité d'énergie libérée est limitée mais est très rapide

On ne peut pas demander au sprinteur de courir un marathon, à cause de l'épuisement de ses réserves. De même, un guépard peut courir à près de 100 km/h, mais il s'arrêtera épuisé au bout

de quelques centaines de mètres, ayant produit trop d'acide lactique.

Les sports d'endurance stimulent l'activité mitochondriale. Pour les patients atteints de cancer, marcher ou même courir régulièrement est un bon moyen d'augmenter la libération d'entropie sous forme de chaleur. Le sport stimule la formation de mitochondries et permet à la tumeur de brûler, ce qui empêche alors la tumeur de se diviser davantage.

Eynon, N., Ruiz, JR, Meckel, Y., Morán, M., Lucia, A. (2011). Score de génotype d'endurance lié à la biogenèse mitochondriale et performance sportive chez les athlètes. Mitochondrie, 11(1), 64-69.

Redémarrage des mitochondries de la cellule cancéreuse

Il existe plusieurs façons de relancer l'activité mitochondriale. Le premier est de corriger ce gigantesque embouteillage métabolique qui caractérise la cellule cancéreuse. Les mitochondries ne peuvent pas brûler et libérer de l'entropie sous forme de chaleur car le nutriment n'atteint pas les mitochondries. Il existe une protéine appelée pyruvate déshydrogénase (PDH). Il permet le passage du pyruvate, principal produit de dégradation du glucose, vers les mitochondries pour être transformé en Acétyl-CoA. Si la PDH est bloquée, le pyruvate ne peut pas être brûlé par les mitochondries. Cela provoque une accumulation de pyruvate qui prendra un autre chemin et sera excrété sous forme d'acide lactique. C'est l'effet Warburg. Une autre voie métabolique va également s'ouvrir, appelée voie des pentoses phosphates par les spécialistes. Elle conduira à la synthèse de briques de base

(ADN, protéines, etc.) qui rend la croissance possible. La déconnexion des mitochondries due à la PDH inactivée entraîne une croissance tumorale.

La PDH n'est pas une simple protéine, c'est un complexe de plusieurs sous-unités. Bref, un cauchemar pour un biochimiste ! L'un des 12 cofacteurs de ce complexe est un médicament fréquemment prescrit en Europe du Nord : l'acide α -lipoïque. L'ajout d'acide α -lipoïque stimule la PDH entraînant la dégradation du pyruvate par les mitochondries qui étaient simplement « déconnectées ». Des dizaines de publications scientifiques décrivent l'efficacité anti-tumorale de ce médicament. Si les mitochondries recommencent à fonctionner, elles généreront de la chaleur sous forme d'entropie en brûlant du pyruvate. Conséquence directe, la croissance ralentira.

Dans le cancer, les mitochondries ne peuvent pas brûler le glucose. De plus, il laisse échapper le citrate qui sera exporté pour fabriquer des membranes cellulaires. Le citrate, substance acide présente en grande quantité dans les agrumes, notamment dans le citron, quitte les mitochondries pour aller dans le cytoplasme environnant. Pour contrecarrer cette fuite de citrate, une autre enzyme clé, la citrate lyase, doit être bloquée avec de l'hydroxycitrate.

Si le lecteur non scientifique ignore les termes techniques, la démonstration peut sembler élémentaire. Cependant, il a fallu plus de dix ans pour le développer et encore plusieurs années d'expérimentation, sans compter le sacrifice de près de 20 000 souris ! Nous tenons à signaler aux personnes sensibles que la recherche médicale ne permet malheureusement pas encore de se passer de l'expérimentation animale. Mais les chercheurs

limitent au maximum l'utilisation des souris, qui constituent 4/5 des animaux utilisés dans la recherche.

L'injection de cellules tumorales dans le flanc de la souris se transforme en une tumeur palpable en quelques jours et la souris meurt en quelques semaines. Le traitement par l'acide α -lipoïque ou l'hydroxycitrate, pris seuls, a eu peu d'effet. En revanche, l'association des deux produits est extrêmement efficace pour ralentir la croissance des cancers de tous types (vessie, côlon, poumon, mélanome cutané, etc.).

Comme tout autre citoyen, le médecin doit respecter la loi. Il ne peut conduire des essais thérapeutiques que dans le cadre réglementé des établissements. Cependant, une autre loi de certains pays et de quelques états des Etats-Unis, et non des moindres, stipule « l'assistance à personne en danger ». Lorsqu'un médecin sait que son patient a une courte espérance de vie, mais pense que le traitement peut prolonger sa vie dans de bonnes conditions, il veut faire l'impossible. Malheureusement, les oncologues, sont pris entre deux feux, le décès prochain du patient et l'absence de traitement efficace.

Légalement, l'acide α -lipoïque est à la fois un médicament (il existe une forme intraveineuse) et un complément alimentaire sous forme orale. L'hydroxycitrate est vendu comme complément alimentaire. Ces deux molécules ont déjà été prescrites séparément à des centaines de milliers de patients.

L'acide lipoïque a plus de soixante ans. C'est un traitement efficace des complications du diabète avec des effets confirmés par de multiples essais cliniques. Il est fabriqué par des

fabricants bien établis et peut être obtenu sans ordonnance dans les pharmacies en Allemagne, en Autriche ou en Andorre où il est prescrit *larga manu* . En revanche, il est introuvable en France. Ne bénéficiant plus de la protection propre aux brevets, aucun industriel français ne veut payer les droits d'enregistrement pour le producteur s'il n'est assuré d'un « monopole légal ».

Contrairement à la croyance populaire, l'hydroxycitrate aide à perdre du poids, bien qu'il soit toujours vendu comme coupé-faim. Nous avons conseillé aux patients les mêmes doses prescrites pour traiter d'autres maladies.

Ce n'est pas de la science, mais de la prudence. Des collègues italiens avaient fait de même et observé à la fois une absence de efficacité et des résultats inattendus, qu'ils avaient également publiés dans une revue à comité de lecture.

Baronzio, G., Schwartz, L., Crespi, E., Guais, A., Sanders, E., Delépine, N., & Fiorentini, G. (2012). Premiers résultats cliniques et toxicologiques d'une association d'inhibiteurs naturels de la glycolyse (METABLOC™) chez des patients cancéreux. Recherche biomédicale, 23, 219-222.

Dans ces études préliminaires, le traitement est le suivant :

- Acide lipoïque : 800 mg en comprimés matin et soir
- Hydroxycitrate : 500 mg en comprimés, matin, midi et soir

L'acide lipoïque (ou α -lipoïque) et l'hydroxycitrate peuvent être trouvés dans les pharmacies ou en ligne. L'hydroxycitrate est

extrait d'un fruit exotique, le *Garcinia cambodgia* ou le tamarinier Malabar. Il ressemble à une citrouille et est riche en hydroxycitrate. Hoffmann-la Roche, une grande société pharmaceutique suisse, l'a proposé pour traiter l'obésité il y a cinquante ans, mais en raison du manque d'efficacité pour le traitement de l'obésité a dû arrêter sa commercialisation. L'hydroxycitrate pur n'est pas disponible dans le commerce. Cela a obligé les patients à prendre un complément alimentaire riche en hydroxycitrate à 60 %, les 40 % restants étant constitués de sel et d'excipient (autres ingrédients inactifs).

Ce traitement n'a pas d'effet secondaire majeur. Certains patients se sont plaints d'une gêne passagère. Contrairement à l'histoire habituelle des patients atteints de cancer, l'ajout de faibles doses de chimiothérapie orale leur a permis de passer le cap et de survivre dans des conditions acceptables. Ce n'est peut-être pas la panacée, mais c'est déjà un grand pas en avant.

Schwartz, L., Buhler, L., Icard, P., Lincet, H., Summa, GM, Steyaert, JM (2014). Traitement du cancer métabolique : résultats intermédiaires d'une étude clinique. *Cancer Ther*, 10, 13-19.

Éliminer les électrons : Dioxyde de chlore et Bleu de méthylène

Les patients ont rapporté des témoignages dans de nombreux livres, journaux et de nos jours sur Internet. Ils essaient des traitements par eux-mêmes en dehors de la supervision de leurs médecins. La plupart de ces traitements ne sont pas

efficaces. Certains semblent plus intéressants.

Un homme dans la soixantaine a demandé conseil pour son cancer du pancréas inopérable. Tout médecin connaît la gravité de ce diagnostic. On lui a conseillé de l'hydroxycitrate, de l'acide lipoïque, un régime pauvre en sucre et une chimiothérapie avec du 5-fluoro-uracile. Il a refusé la chimiothérapie et a pris du dioxyde de chlore à la place, comme conseillé par un autre patient. Un réseau de malades du cancer s'est constitué sur Internet pour échanger idées et conseils. Notre patient avait entendu parler d'un autre patient pancréatique. Il a survécu près de trois ans sans chimiothérapie. Il est décédé plus tard d'une perte de poids, peut-être à la suite d'un jeûne incessant.

Le dioxyde de chlore est un traitement efficace mais difficile. Il doit être administré plusieurs fois par jour, car sa demi-vie est courte.

Le dioxyde de chlore a également une longue histoire qui remonte à sa découverte par Berthollet (1748-1822) pendant la Révolution française. Il est chimiste, élève de Lavoisier, spécialiste des colorants. A la mort de Louis XVIII en 1822, le corps est enduit de dioxyde de chlore pour limiter la peste. Ignace Semmelweis se lava les mains à l'eau chlorée avant de se rendre en salle d'accouchement et montrera l'importance de l'asepsie. Semmelweis est une Hongroise d'origine allemande qui étudie la fièvre puerpérale, qui est l'infection des femmes qui accouchent. C'est alors une cause majeure de décès pour la mère et le bébé. A l'époque les médecins l'attribuaient au confinement, au surpeuplement, à une mauvaise ventilation ou au début de la lactation. En juillet

1846, Semmelweis est nommé chef de clinique dans le même département. En avril 1847, le taux de mortalité maternelle atteint 18 %. Au point que certaines femmes préfèrent accoucher dans la rue plutôt qu'à l'hôpital. Curieusement dans le deuxième service du même hôpital, le taux de mortalité n'est que de 3%, bien que ces deux services soient situés dans le même hôpital et utilisent les mêmes techniques d'accouchement. Le recrutement des soignants est a priori identique, puisque l'admission dans l'un ou l'autre des services se fait en fonction du jour de la semaine. La seule différence est le personnel qui y travaille : le premier sert à l'instruction des étudiants en médecine. Semmelweis fait plusieurs hypothèses, successivement réfutées par ses observations ou ses expériences : l'atmosphère putride (qui semble la plus sensée dans la conception médicale de l'époque), puis l'alimentation ou les différents soins, influencent le nombre de décès. Curieusement dans le deuxième service du même hôpital, le taux de mortalité n'est que de 3%, bien que ces deux services soient situés dans le même hôpital et utilisent les mêmes techniques d'accouchement. Le recrutement des

soignants est a priori identique, puisque l'admission dans l'un ou l'autre des services se fait en fonction du jour de la semaine. La seule différence est le personnel qui y travaille : le premier sert à l'instruction des étudiants en médecine. Semmelweis fait plusieurs hypothèses, successivement réfutées par ses observations ou ses expériences : l'atmosphère putride (qui semble la plus sensée dans la conception médicale de l'époque), puis l'alimentation ou les différents soins, influencent le nombre de décès. bien que ces deux services soient situés dans le même hôpital et utilisent les mêmes techniques de livraison. Le recrutement des soignants est a priori identique, puisque l'admission dans l'un ou l'autre des services se fait en fonction du jour de la semaine. La seule différence est le personnel qui y travaille : le premier sert à l'instruction des étudiants en médecine. Semmelweis fait plusieurs hypothèses, successivement réfutées par ses observations ou ses expériences : l'atmosphère putride (qui semble la plus sensée dans la conception médicale de l'époque), puis l'alimentation ou les différents soins, influencent le nombre de décès. bien que ces deux services soient situés dans le même hôpital et utilisent les mêmes techniques de livraison. Le recrutement des soignants est a priori identique, puisque l'admission dans l'un ou l'autre des services se fait en fonction du jour de la semaine. La seule différence est le personnel qui y travaille : le premier sert à l'instruction des étudiants en médecine. Semmelweis fait plusieurs hypothèses, successivement réfutées par ses observations ou ses expériences : l'atmosphère putride (qui semble la plus sensée dans la conception médicale de l'époque), puis l'alimentation ou les différents soins, influencent le nombre de décès.

Taux de mortalité par fièvre puerpérale avant et après utilisation de dioxyde de chlore

C'est en 1847 que la mort de son ami Kolletschka lui ouvre enfin les yeux : Kolletschka meurt d'une infection après s'être blessé accidentellement au doigt avec un scalpel lors de la dissection d'un cadavre. Sa propre autopsie a révélé une pathologie identique à celle des femmes décédées de fièvre puerpérale. Semmelweis voit immédiatement le lien entre la contamination cadavérique et la fièvre puerpérale, et il étudie en détail les statistiques de mortalité dans les deux cliniques obstétriques.

Il a conclu que c'est lui et les étudiants qui, depuis la salle d'autopsie, ont apporté les particules de contamination sur leurs mains aux patients qu'ils soignent dans la première clinique. À l'époque, la théorie des maladies infectieuses n'avait pas encore été formulée, c'est pourquoi Semmelweis a découvert qu'il s'agit d'une substance cadavérique inconnue qui provoque la fièvre puerpérale. Il prescrit alors, en mai 1847, l'usage d'une solution d'hypochlorite de calcium, précurseur du dioxyde de chlore, pour se laver les mains entre le travail d'autopsie et l'examen des malades ; le taux de mortalité est passé de 12 % à 2,4 %, un résultat comparable à celui du deuxième département.

Il demande que ce lavage à l'hypochlorite soit étendu à tous les examens administrés par les médecins en contact avec des matières organiques en décomposition. Le taux de mortalité chute ensuite à nouveau pour atteindre 1,3 %.

Sa découverte est rejetée par l'institution médicale. En juillet

1865, Semmelweis est opportunément accusé de maladie mentale par ses collègues et interné dans un asile psychiatrique, le Niederösterreichische Landesirrenanstalt, à Vienne. Il est alors battu à mort par les gardiens, qui le laissent mourir de ses blessures. Les conditions réelles de sa mort ont longtemps été tenues secrètes par la communauté médicale, qui va jusqu'à enseigner qu'il se serait coupé le doigt lors d'une opération, et serait mort d'un empoisonnement généralisé du sang. L'écrivain français Louis Ferdinand Céline de son vrai nom Dr Destouche en fera le sujet de sa thèse de médecine.

L'usine de traitement de l'eau de Niagara Falls dans l'État de New York a utilisé pour la première fois du dioxyde de chlore pour le traitement de l'eau potable en 1944 afin de détruire les « composés phénoliques producteurs de chlore ». goût et odeur ». À grande échelle en 1956, lorsque Bruxelles, en Belgique, est passée du chlore au dioxyde de chlore. Aujourd'hui, le dioxyde de chlore est utilisé dans de nombreuses applications industrielles de traitement de l'eau en tant que biocide, y compris les tours de refroidissement, l'eau de traitement et la transformation des aliments. C'est-à-dire que la toxicité du dioxyde de chlore est connue car il est utilisé dans l'eau potable.

Parallèlement, le dioxyde de chlore est utilisé par de nombreux praticiens, dans le cadre de traitements non conventionnels contre le paludisme, les infections torpides et aujourd'hui le Covid.

Le dioxyde de chlore est un traitement efficace mais difficile. Il doit être pris dix fois par jour, car sa demi-vie est courte. Il doit être pris spécialement pendant la nuit, car le cancer se

développe plus rapidement la nuit. Pour les médecins qui ont travaillé de nuit, les patients atteints de cancer crient souvent de douleur et meurent tôt le matin.

Nous avons besoin d'un médicament plus facile à utiliser. C'est du bleu de méthylène. Cette ancienne molécule, date de 1876. Le Bleu de Méthylène a de nombreux effets ; entre autres, la renaissance des mitochondries.

Montégut, L., Martínez-Basilio, PC, da Veiga Moreira, J., Schwartz, L., Jolicoeur, M. (2020). La combinaison de l'acide lipoïque au bleu de méthylène réduit l'effet Warburg dans les cellules CHO : de l'activation du cycle TCA à l'amélioration de la production d'anticorps monoclonaux. Plos un, 15(4), e0231770.

En Europe, un médecin peut prescrire du bleu de méthylène. Le pharmacien devra mettre le médicament dans des pilules à prendre par les patients. Aucune société pharmaceutique ne vend de gélules prêtes à l'emploi. Il existe également du bleu de méthylène en vente libre sur Internet. Il est principalement utilisé en aquaculture pour limiter les infections des poissons.

Le bleu de méthylène est un composé chimique synthétique. Comme tous les médicaments, il a des effets secondaires. Il est excrété intact par le rein et colore l'urine en bleu foncé. Le bleu de méthylène peut également provoquer une sensation de besoin intense d'uriner, malgré une vessie presque vide. Son principal effet secondaire est cérébral. Les patients présentent un sentiment de bien-être. La plupart des antidépresseurs sont des dérivés chimiques du bleu de méthylène. Il ne doit donc pas être associé à un autre

antidépresseur. L'arrêt doit être progressif.

Dans le cadre étroit de la législation, nous ne pourrions pas faire les tests thérapeutiques qui doivent être effectués. Malgré des centaines de publications concordantes, l'absence de toxicité et le faible coût des molécules, nous n'avons pas encore réussi à convaincre les décideurs. La création récente de la Fondation « Guérir du Cancer » sous l'égide de la Fondation de France pourrait permettre le démarrage de ce travail clinique.

Premièrement, ce traitement n'est pas suffisant pour les cancers les plus agressifs, comme ceux qui ne répondent plus aux différentes lignes de chimiothérapie. Par exemple, ce traitement n'est pas efficace pour les cancers du pancréas, qui sont même insensibles à plusieurs cycles de chimiothérapie. Pour ces patients, nous avons besoin d'un traitement plus puissant à développer à l'avenir.

Pour les cancers moins agressifs, ce traitement semble retarder la mort. Les glioblastomes sont des tumeurs qui sont généralement mortelles en un an. Un traitement métabolique ralentit l'évolution au point que certains le préconisent d'emblée.

Seyfried, TN, Shelton, L., Arismendi-Morillo, G., Kalamian, M., Elsakka, A., Maroon, J., Mukherjee, P. (2019). Question provocatrice : la thérapie métabolique cétogène devrait-elle devenir la norme de soins pour le glioblastome ? Recherche neurochimique, 44(10), 2392-2404.

Deutérium Eau sans

Pour synthétiser l'eau, il faut des électrons, des protons et de l'oxygène. La grande majorité des noyaux d'hydrogène sont constitués d'un seul proton. Mais 0,015 % (soit un sur 6 600) de ces noyaux d'hydrogène ne sont pas constitués d'un seul proton, mais d'un proton et d'un neutron. Cet isotope est appelé deutérium. Ce deutérium a connu son apogée dans la bataille pour l'eau lourde pendant la Seconde Guerre mondiale. Dans l'eau lourde, les noyaux d'hydrogène sont essentiellement du deutérium. Le poids de l'atome a donc doublé. Cette eau lourde va ralentir le flux de neutrons dans les réacteurs nucléaires et faciliter la production de plutonium, le combustible de la bombe atomique. C'est la raison pour laquelle les alliés mettent tous leurs efforts pour ralentir la production d'eau lourde par les Allemands.

Le deutérium est extrait de l'eau pour les besoins de l'industrie nucléaire. Le résultat est une eau appauvrie en deutérium qui peut être utilisée en biologie et en médecine. L'eau appauvrie en deutérium est donc une conséquence de l'industrie nucléaire. Cela a longtemps été l'apanage de l'Europe de l'Est et en particulier des Hongrois. Appauvrir l'eau en deutérium revient à rendre l'eau plus légère car le noyau d'hydrogène commun, contrairement au deutérium, ne comprend pas ces neutrons lourds.

Lors de la digestion cellulaire, le proton est arraché à la molécule de glucose, il est transporté dans la mitochondrie où il sera excrété entre la membrane interne et la membrane externe de cette mitochondrie. Il rentrera dans les mitochondries en faisant tourner une pompe appelée ATP synthase. Cette pompe

va à son tour activer la synthèse d'ATP. Le proton une fois dans les mitochondries va se combiner avec des électrons et de l'oxygène pour synthétiser de l'eau.

Cette mécanique de précision sera détruite lorsque la masse de l'hydrogène sera doublée par son isotope deutérium. Le deutérium détruira l'ATP synthase et la synthèse d'eau n'aura pas lieu. L'eau appauvrie en ce deutérium lourd relancera l'activité mitochondriale. L'entropie peut s'échapper lorsque la chaleur et la croissance cellulaire cesseront.

En ligne Olgun, A. (2007). Effets biologiques de la deutéronation : l'ATP synthase comme exemple. *Biologie théorique et modélisation médicale*, 4 (1), 1-4.

L'eau appauvrie en deutérium module et diminue la fréquence des cancers induits par les molécules chimiques. Pour ces scientifiques hongrois, le régime cétogène est bénéfique car il est naturellement pauvre en deutérium.

Gyongyi, Zoltan, Gabor. L'appauvrissement en deutérium peut diminuer l'expression des gènes C-myc, Ha-ras et p53 chez les souris traitées avec un carcinogène. *In vivo* (Athènes, Grèce), 2000, vol. 14, n° 3, p. 437-439.

Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T., Galbács, Z., Galbács, G., Kiss, SA, Jancsó, G. (1999). Les effets biologiques de l'eau appauvrie en deutérium, un nouvel outil possible dans le traitement du cancer. *Zeitschrift für Onkologie*, 30, 91-94 .

L'eau normale contient 150 ppm de deutérium. Il existe plusieurs formes commerciales à 125, 105, 85, 65, 45 et 25

ppm. Il semble bon de commencer avec de l'eau à 85 ppm puis de diminuer régulièrement par paliers de deux mois. L'eau pauvre en deutérium n'est pas sans effets secondaires car elle stimule le métabolisme et en particulier le cerveau et certains patients se sont plaints d'insomnie. Cela signifie que ce traitement ne peut se faire sans surveillance médicale.

Des milliers de cancéreux, majoritairement hongrois, complètent leur traitement par une boisson appauvrie en deutérium. La plupart d'entre elles ne sont pas des études randomisées mais des retours d'expérience. Les médecins hongrois comparent les patients buvant de l'eau épuisée à d'autres patients traités sans changement d'eau potable des années auparavant. Ils affirment que l'eau à faible teneur en deutérium double la survie au cancer.

Kovács, A., Guller, I., Krempels, K., Somlyai, I., Jánosi, I., Gyomgyi, Z., Ember, IGS (2011). La déplétion en deutérium peut retarder la progression du cancer de la prostate. *Journal of Cancer Therapy*, 2 (4), 548-556.

La combinaison d'eau appauvrie en deutérium avec des médicaments tels que le bleu de méthylène ou le dioxyde de chlore n'a pas été étudiée.

Comme tout traitement qui stimule l'activité mitochondriale, l'efficacité de l'eau appauvrie en deutérium ne se limite pas au cancer. De nombreux athlètes souhaitent améliorer leurs performances. Les scientifiques affirment que cette eau est bénéfique

Györe I., Somlyai G. (2005) L'effet de l'eau potable appauvrie en

deutérium sur les performances des sportifs. Revue hongroise de médecine sportive 46/1 : 27-38 .

De même, une boisson pauvre en deutérium réduit l'obésité pathologique en boostant la combustion mitochondriale.

Halenova, T., Zlatskiy, I., Syroeshkin, A., Maximova, T. et Pleteneva, T. (2020). L'eau appauvrie en deutérium comme agent thérapeutique adjuvant pour le traitement de l'obésité induite par l'alimentation chez le rat. *Molécules*, 25 (1), 23.

Le traitement sera-t-il similaire pour le cancer et la maladie d'Alzheimer ? Une hypothèse fédératrice

Le cancer, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, voire la simple vieillesse, ont une cause commune, l'incapacité de la cellule à exporter l'entropie hors du corps sous une forme inoffensive de chaleur. Il est possible qu'un jour le traitement de ces maladies cliniquement si différentes soit le même. Le développement des chambres infrarouges n'était pas pour guérir le cancer mais pour réduire les stigmates du vieillissement. Des études préliminaires suggèrent que la lumière infrarouge est efficace dans le traitement de la démence, de la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

Berman, MH, Halper, JP, Nichols, TW, Jarrett, H., Lundy, A. et Huang, JH (2017). Photobiomodulation avec casque à lumière infrarouge proche dans un essai clinique pilote contrôlé par placebo chez des patients atteints de démence testant la mémoire et la cognition. *Journal de neurologie*

Johnstone, DM, Moro, C., Stone, J., Benabid, AL et Mitrofanis, J.

(2016). Allumer les lumières pour stopper la neurodégénérescence : le potentiel de la luminothérapie proche infrarouge dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. *Aux frontières des neurosciences* , 9 , 500.

et neurosciences , 8 (1).

L'histoire de l' α -lipoïque remonte aux années 1950. L'industrie allemande était responsable du développement de ce médicament. La première utilisation de l'acide α -lipoïque était pour la neuropathie périphérique. Habituellement, à cause du diabète, les nerfs périphériques perdus de l'énergie. Le patient perd progressivement sa sensibilité périphérique. Dans notre jargon médical, on dit qu'il a la sensation d'avoir les jambes en coton. La neuropathie peut avoir d'autres causes que le diabète. Plusieurs essais cliniques randomisés améliorés son efficacité.

Mijnhout, GS, Kollen, BJ, Alkhalaf, A., Kleefstra, N. et Bilo, HJ (2012). Acide alpha-lipoïque pour la neuropathie périphérique symptomatique chez les patients diabétiques : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Journal international d'endocrinologie* , 2012 .

L'acide lipoïque stimule l'efficacité énergétique. Nous avons un collègue et ami qui a longtemps été médecin référent pour une équipe cycliste du célèbre « Tour de France ». De nombreux sportifs prennent eux-mêmes de l'acide α -lipoïque pour améliorer leurs résultats.

L'acide lipoïque a été testé dans les maladies liées au vieillissement. Une dose de 600 mg deux fois par jour semble

ralentir la progression de la maladie.

Hager, K., Kenklies, M., McAfoose, J., Engel, J., Münch, G. (2007). L'acide α -lipoïque comme nouvelle option de traitement pour la maladie d'Alzheimer - Une analyse de suivi de 48 mois. Dans les troubles neuropsychiatriques, une approche intégrative (pp. 189-193). Springer, Vienne.

Un autre essai randomisé compare la prise d'acide α -lipoïque et d'acides gras à un placebo. Malgré un nombre assez restreint de personnes, cet essai clinique a été positif.

Shinto, L., Quinn, J., Montine, T., Dodge, HH, Woodward, W., Baldauf-Wagner, S., Kaye, J. (2014). Un essai pilote randomisé contrôlé par placebo sur les acides gras oméga-3 et l'acide alpha-lipoïque dans la maladie d'Alzheimer. *Journal de la maladie d'Alzheimer*, 38 (1), 111-120.

La vitamine C intraveineuse à haute dose est fréquemment prescrite dans les centres de santé pour le traitement de l'inflammation. Ce traitement semble efficace pour réduire l'inflammation.

Mikirova, N., Casciari, J., Rogers, A. et Taylor, P. (2012). Effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur l'inflammation chez les patients cancéreux. *Journal de médecine translationnelle*, 10 (1), 189.

Il existe également des preuves substantielles que la vitamine C peut prévenir les maladies neurodégénératives.

Harrison, FE (2012). Un examen critique de la vitamine C pour la prévention du déclin cognitif lié à l'âge et de la maladie d'Alzheimer. *Journal de la maladie d'Alzheimer*, 29 (4), 711-726.

Le bleu de méthylène est un autre médicament qui, en stimulant les mitochondries, semble être efficace dans de nombreuses maladies. Le bleu de méthylène améliore la mémoire.

Rodriguez, P., Zhou, W., Barrett, DW, Altmeyer, W., Gutierrez, JE, Li, J., Duong, TQ (2016). Imagerie RM fonctionnalisée randomisée multimodale des effets du bleu de méthylène dans le cerveau humain. *Radiologie*, 281 (2), 516-526.

Il calme également les peurs suite à un traumatisme et un ESPT.

Zoellner, LA, Telch, M., Foa, EB, Farach, FJ, McLean, CP, Gallop, R., Gonzalez-Lima, F. (2017). Améliorer l'apprentissage de l'extinction dans le trouble de stress post-traumatique avec une brève exposition imaginaire quotidienne et du bleu de méthylène : un essai contrôlé randomisé. *Le Journal de psychiatrie clinique*, 78 (7), e782-e789.

Il est également actif dans le traitement des épisodes dépressifs.

Alda, M., McKinnon, M., Blagdon, R., Garnham, J., MacLellan, S., O'Donovan, C., MacQueen, G. (2017). Traitement au bleu de méthylène des symptômes résiduels du trouble bipolaire : étude croisée randomisée. *Le British Journal of Psychiatry*, 210 (1),

54-60.

L'histoire de ce médicament ne s'arrête pas là. Dans les années 1990, plus de cent ans après sa découverte, l'efficacité du Bleu de Méthylène a été prouvée dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Schirmer, RH, Adler, H., Pickhardt, M., Mandelkow, E. (2011). Ne vous oubliez pas - bleu de méthylène.... *Neurobiologie du vieillissement*, 32 (12), 2325-e7.

Le bleu de méthylène réduit l'importance des AVC ischémiques.

Shen, Q., Du, F., Huang, S., Rodriguez, P., Watts, LT, Duong, TQ (2013). Efficacité neuroprotectrice du bleu de méthylène dans l'AVC ischémique : une étude IRM. *PLoS One*, 8 (11), e79833.

La biochimie du Bleu de Méthylène est connue depuis les années 1930, elle stimule la respiration cellulaire. Aujourd'hui encore en cas d'empoisonnement au cyanure, le médecin utilise du Bleu de Méthylène. Le cyanure est un poison pour les mitochondries ; Le bleu de méthylène injecté rapidement peut sauver l'empoisonnement.

Nous ne comprenons pas pourquoi ces essais cliniques avec du bleu de méthylène ou de l'acide lipoïque n'ont pas eu plus d'impact. La raison principale peut être financière. Ces molécules sont depuis longtemps tombées dans le domaine public et ne sont plus couvertes par un brevet. Il appartiendrait

aux pouvoirs publics de pousser cette alternative.

Les patients traités par le Bleu de Méthylène ou le régime cétogène se déclarent plus alertes. Le sport devient plus facile. Ils se sentent souvent en pleine forme, sont plus agiles intellectuellement et souvent plus bavards. Leurs mitochondries cérébrales et musculaires ont probablement également été réactivées.

Aujourd'hui, de nombreux patients rapportent des améliorations voire des guérisons de cancers agressifs par des traitements que la médecine traditionnelle ne comprend pas. Quelques cas ont été rapportés ici. De nombreux autres témoignages sont recueillis sur Internet. Faisons le pari que ces gens disent la vérité. Nous, médecins, devons nous organiser pour tester ces approches et analyser les résultats de façon plus scientifique. Nous devons affirmer si ces rémissions sont passagères ou de véritables guérisons. Il faudra sans doute organiser ces traitements, mettre en place des structures de soins, standardiser l'approvisionnement en médicaments certifiés. Les patients doivent cesser d'acheter des médicaments sur Internet auprès de fournisseurs inconnus et non vérifiés. Les médecins doivent être formés pour superviser ces traitements. C'est un temps pour les explorateurs dont nous sommes.

Quant à nous, nous avons tant à comprendre. C'est une quête sans fin. Mais c'est ce que nous savons faire.

Rêver puis créer un nouveau monde

Comme vous l'avez compris, nous avons ouvert la boîte de

Pandore. Nous avons franchi une étape décisive dans la compréhension du vivant. La notion de cellules bonnes, mauvaises ou folles a été remplacée par des flux d'électrons et de protons. La vie n'est plus un miracle mais la conséquence inéluctable du deuxième principe de la thermodynamique. Nous sommes avant tout constitués de molécules d'eau animées par des flots de particules.

D'autres expliqueront que la mémoire et l'intelligence ne sont aussi que les conséquences du ballet des particules dans l'eau omniprésente.

Les molécules d'eau communiquent entre elles. Ces molécules d'eau baignent dans un vide que nous ne comprenons pas encore. Les physiciens nous enseignent que les neutrons, les protons et les électrons, c'est-à-dire tous les atomes, ne représentent qu'une infime fraction de la masse de l'univers. Le reste serait cette masse et cette énergie grise dont personne ne sait, aujourd'hui, de quoi elle est faite.

En ligne Verlinde, E. (2017). La gravité émergente et l'univers sombre. *SciPost Physique*, 2 (3), 016.

Entre ces molécules d'eau règne un vide. Mais nous savons aujourd'hui que le vide n'est pas le néant. Le vide n'est qu'un état de la nature à faible énergie. Lorsque le vide est soumis à une oscillation, une énergie émerge.

Rugh, SE, Zinkernagel, H., & Cao, TY (1999). L'effet Casimir et l'interprétation du vide. *Études en histoire et philosophie des sciences Partie B : Études en histoire et philosophie de la*

physique moderne, 30 (1), 111-139.

Il y a du vide entre les molécules d'eau. Et nous savons maintenant qu'il y a de l'énergie dans ce vide. On peut faire l'hypothèse que nos molécules d'eau sont en contact et échangent avec ce monde inconnu. On peut rêver ces molécules comme le lien avec un monde encore à découvrir.

Rêver est nécessaire, comprendre une nécessité. Quant à moi, je vois qu'il y a tant à découvrir. C'est ce qui me permet de lutter dans ce monde de déraison. Je ne doute pas que ces découvertes se poursuivront. Nos enfants découvriront la vie dans des univers lointains. Nous comprendrons probablement que nous ne sommes pas seulement de la matière mais aussi de l'énergie et de l'information. La physique quantique nous enseigne qu'une particule peut être ici et là à la fois, qu'elle peut être particule ou matière, que sa nature dépend de l'observateur.

Plusieurs amis m'ont fait part de leurs sentiments de mort imminente. L'un d'eux fait un arrêt cardiaque dans la salle de réveil de l'hôpital. Il se voit quitter son corps et remarque des chirurgiens qui s'affairent autour de son corps. Le cœur redémarre et il retourne dans son enveloppe charnelle. Quant à moi, suite à une chute je me suis cassé quatre vertèbres. Je me suis évanoui et je me suis vu quitter mon corps.

Les mythes antiques décrivent le corps et l'âme. La physique démontrera peut-être un jour que nous ne sommes pas que de la matière. C'est en rêvant d'un avenir résolument nouveau que les sociétés avancent.

Conclusion

Le but de ce texte est d'avertir de la révolution à venir. Le cancer et les maladies apparentées sont en passe d'être compris. Des molécules efficaces existent et sont disponibles à faible coût. Ces traitements doivent évidemment être validés et améliorés, mais voir disparaître ces fléaux est une réelle possibilité. La conséquence d'une augmentation spectaculaire de l'espérance de vie doit être discutée et anticipée.

Ce travail n'a été possible qu'à travers un nouveau cadre, plaçant la médecine à sa juste place, c'est-à-dire comme un art répondant aux lois universelles de la physique. Saisir la maladie, c'est aussi comprendre le vivant. La vie est à la fois merveilleuse et le fruit de lois simples. Nous, êtres humains, sommes les conséquences de ces simples équations.

Nous avons fait le choix de l'honnêteté et de la transparence car les enjeux sont importants. Personne ne peut trouver seul la bonne réponse à ces questions. Il est temps que d'autres, scientifiques et non-scientifiques, nous rejoignent et reprennent le flambeau tant l'enjeu est énorme, les défis majeurs, l'espoir immense.

Merci

Ce texte que j'ai porté a été écrit sur de nombreuses années avec de nombreuses contributions. Je pense d'abord aux patients qui ont eu le courage de tenter l'impossible et de raconter leur expérience. Sortir de ce qui est convenu, se rebeller contre l'indicible a un lourd tribut que la plupart d'entre

nous ont payé.

Quant aux scientifiques, ils se reconnaîtront. Ce fut une belle aventure que je suis sûr que nous sommes tous fiers d'avoir vécue et survécue.