

DR LAURENT SCHWARTZ

# LA FIN DES MALADIES ?

UNE APPROCHE RÉVOLUTIONNAIRE DE LA MÉDECINE

PRÉFACE DE JOËL DE ROSNAY

LLL  
LES LIENS QUI LIBÈRENT

## La fin des maladies ?

**Le docteur Laurent Schwartz a consacré sa vie à l'étude du cancer et au soin des malades, en France et aux États-Unis. Cet essai est le récit de son parcours et de ses découvertes cruciales, qui remettent fondamentalement en cause notre manière de considérer et de soigner les maladies.**

S'inspirant des travaux du Prix Nobel de médecine Otto Warburg, Laurent Schwartz analyse les mécanismes cellulaires et leur dérèglement. Ses recherches montrent que le développement des tumeurs passe par un changement du fonctionnement de ces petites usines à énergie qui vivent dans chacune de nos cellules : les mitochondries. En particulier, la décomposition du sucre par fermentation est identifiée comme centrale. Cet aspect du cancer, bien qu'il ait fait l'objet de nombreuses études, n'avait encore jamais donné lieu à des traitements.

Cette découverte révolutionne l'approche du cancer et des maladies. Loin d'être un adversaire redoutablement intelligent ou d'incarner le combat du Bien et du Mal, le cancer serait une simple erreur d'aiguillage. Et ce sont des milliers de patients incurables qui font, aujourd'hui, le pari d'une approche différente de la maladie. Des points communs apparaissent d'ailleurs entre le cancer et la maladie d'Alzheimer, voire celle de Parkinson. Encore soignées par des spécialistes différents aujourd'hui, ces pathologies recevront demain les mêmes traitements.

Pour des milliers de patients incurables, cette nouvelle manière de comprendre le vivant et les maladies constitue un pari et un formidable espoir.

**Laurent Schwartz** est un cancérologue de renom, formé à l'université de Strasbourg et à Harvard. Longtemps détaché à l'École polytechnique, il y a créé un groupe pluridisciplinaire pour l'étude du cancer et la recherche de traitements non toxiques. Il est l'auteur de nombreux ouvrages, dont le best-seller *Cancer : un traitement simple et non toxique* (Thierry Souccar éditions).

## DU MÊME AUTEUR

*Cancer. Un traitement simple et non toxique*, Thierry Souccar Éditions, 2016.

*Cancer. Guérir tous les malades ?*, Hugo Document, 2013.

*Le Principe de vie*, La Martinière, 2007.

*Métastases. Vérités sur le cancer*, Hachette, 1998.

### Non traduits

*Cancer : A Dysmethylation Syndrome* (avec Maurice Israël), Paris, John Libbey Eurotext, 2005.

*Cancer : Between Glycolysis and Physical Constraint*, Berlin, Springer, 2004.

**Docteur Laurent Schwartz**

**LA FIN  
DES MALADIES ?**

*Une approche révolutionnaire  
de la médecine*

Préface de Joël de Rosnay

ÉDITIONS LES LIENS QUI LIBÈRENT

© Les Liens qui Libèrent, 2019

À Madeleine, Léon, Jules, Jeanne  
et aussi à Matthieu, Pauline, Floriane.

« Expliquer le visible compliqué  
par de l'invisible simple. »

Jean Perrin

## Préface

Ce qui caractérise la démarche scientifique et philosophique de Laurent Schwartz, c'est une volonté de rechercher et d'exprimer la simplicité par rapport à la complexité. On sait qu'il est possible de décrypter la complexité en l'analysant en éléments simples. Ce qui correspond à la démarche traditionnelle que nous a enseignée Descartes. Mais Laurent Schwartz se méfie de l'analyse, car elle conduit le plus souvent à un émiettement des connaissances qui rend ensuite plus difficile la reconstruction de la pensée à partir de multiples éléments séparés et parfois sans relation les uns avec les autres.

On pourrait dire que le Dr Schwartz tente de remplacer la complexité par la « simplicité » : une nouvelle approche complémentaire. Ce qui va à l'encontre de nombreuses préconceptions à la fois scientifiques, industrielles ou politiques. De même pour la vie, à laquelle il consacre ce dernier livre : il déclare et démontre par de nombreux exemples que l'équation de base de la vie, qui met en œuvre des paramètres aussi connus que la pression ou l'acidité, est plus simple qu'on ne l'avait pensé à partir d'études réalisées depuis des siècles sur le vivant.

Il déduit de cette simplicité de la vie le principe que les maladies pourraient se regrouper dans quelques grandes catégories permettant de les traiter de manière globale, plutôt que par l'approche analytique et disciplinaire utilisée majoritairement aujourd'hui par la médecine traditionnelle.

Mais il y a un risque à une telle approche. En effet, dire que tout est complexe confère une sorte de pouvoir disciplinaire à ceux qui l'affirment et qui, souvent, détiennent ce pouvoir grâce à un langage que peu de spécialistes peuvent réellement déchiffrer, leur octroyant une forme de domaine réservé sur lequel ils règnent sans risquer une trop forte concurrence d'autres spécialistes. Au



contraire, dire et démontrer que les choses sont simples réduit le pouvoir de ceux qui l'expriment. Les scientifiques qui ont le courage d'entreprendre une telle démarche perdent cette sorte d'aura que confère l'incompréhension de la discipline dans laquelle ils se situent. On est beaucoup plus critiquable quand on énonce la simplicité que la complication, et surtout quand on en démontre la réalité dans le domaine du vivant ou de l'environnement.

Le problème reste que, tant qu'on n'a pas démontré cette simplicité par une forme d'équation mathématique, physique ou chimique, il est difficile de convaincre la communauté scientifique de son approche. C'est le pari que fait Laurent Schwartz dans son livre à travers les nombreux exemples qu'il donne. L'exemple de la formule mathématique de l'entropie et sa liaison avec le désordre permet de mieux comprendre l'utilité et les applications de cette approche. Mais pourrait-on arriver à une forme de classification des grandes maladies comme Mendeleiev a réussi à le faire avec le tableau de la classification périodique des éléments ? Jacques Monod avait souhaité classer toutes les formes de protéines dans une sorte de tableau permettant d'en résumer et d'en regrouper les structures et les fonctions. Si les projets de Laurent Schwartz se réalisaient, ce serait un immense bénéfice pour la médecine, donc aussi pour les patients. Mais de nombreux obstacles restent à surmonter. Les positions traditionnelles sur la complexité du vivant prises par l'Académie de médecine, la grande industrie pharmaceutique ou les pouvoirs publics liés à la santé, sont généralement en contradiction avec une simplification du vivant, car la complexité telle qu'elle est perçue et mise en œuvre par ces institutions permet d'assurer le respect et la confiance envers les approches scientifiques qui s'en réclament, et bien entendu les financements associés. Le risque pris par Laurent Schwartz, dans son expression de la simplicité du vivant et de la capacité de guérir les grandes maladies, doit être perçu dans ce contexte institutionnel et administratif. Pourra-t-il, grâce à ce livre, parvenir à convaincre et à inciter les étudiants en médecine et les jeunes médecins à suivre son approche, à l'adopter et la mettre en œuvre ? L'avenir nous le dira. Mais les bases sont posées et ce livre en démontre le mérite pour l'avenir de la biologie et de la médecine personnalisée, participative, prédictive et proactive de demain.

Joël de Rosnay

## INTRODUCTION

# Sortir de l'ignorance

J'ai longtemps cru à la recherche institutionnelle contre le cancer. Jeune médecin, j'étais persuadé que, grâce à la radiothérapie que je pratiquais, grâce aussi à la chimiothérapie, les tumeurs régressaient, l'état des malades s'améliorait. J'étais grisé par les progrès apparents de la recherche, par les publications et les avancées. Et puis j'ai compris mon erreur. Les chiffres disaient le contraire et mes confrères cachaient tant bien que mal leur ignorance pour préserver leur pouvoir. La lutte contre le cancer n'était en fait qu'un immense gâchis.

Alors j'ai décidé de prendre un chemin de traverse et même, je le reconnais, le maquis. J'ai abandonné la pratique habituelle de la cancérologie pour chercher un moyen plus sûr de vaincre le cancer, toutes les formes de cancer. Et, chemin faisant, de découverte en découverte, je me suis attelé à la recherche de ce que j'appelle « l'équation de la vie ».

Je le sais : l'idée de résumer les processus vivants, y compris ceux de notre propre existence humaine, sous la forme d'une équation simple a pu troubler bien des esprits et en trouble encore de très nombreux. Rien de plus compréhensible : nous refusons d'être réduits à un amas de molécules dont les mouvements, les liens ou les ruptures seraient régis par des lois déterministes ; imprégnés de la culture occidentale moderne, nous prétendons valoir et mériter davantage. Que les corps célestes soient soumis à un tel régime, voilà qui est plutôt rassurant ; que la plupart des technologies dont nous usons quotidiennement en relèvent aussi ne nous pose aucune difficulté métaphysique. Mais imaginer qu'il en soit de même dans les processus les plus intimes, les plus

personnels de nous-mêmes, dans ce que nous appelons parfois nos humeurs ou imaginons relever de notre liberté, voilà qui paraît nous dépouiller de notre originalité et de notre grandeur. Je n'ignore pas les travaux menés par les chercheurs en matière de physique quantique, ni les défis qu'ils lancent aux esprits les plus portés sur la philosophie et la métaphysique. Mais mon propos a un horizon différent du leur.

Pour comprendre les vivants que nous sommes et, surtout, pour traiter les maladies dont nous souffrons, nous devons simplifier la vision, la compréhension que nous en avons : l'originalité que nous revendiquons ou à laquelle nous aspirons ne se trouve pas dans la célébration de la complexité, mais dans l'application au vivant d'une démarche réductionniste et déterministe.

Cette démarche a pu être celle de la médecine, à une époque pas si éloignée de la nôtre, et nous avons pu regretter de voir soigner un organe en ignorant l'organisme, j'entends le patient comme tel. Je parle bien d'une démarche réductionniste et déterministe mais je l'applique au vivant lui-même, dans sa totalité. Une telle approche n'est pas exempte d'esprit révolutionnaire : j'en suis conscient et on n'a pas manqué de me le faire savoir ! Mais, je le répète, notre compréhension du vivant en a besoin afin que nous progressions réellement dans notre approche du vieillissement, de la mort, enfin des maladies. L'enjeu est tout simplement de mieux agir sur ces processus, de les traiter, qu'ils soient d'origine naturelle ou pathologique.

Aujourd'hui, j'ose même dire, écrire que nous pouvons envisager la fin des maladies. J'entends par là la possibilité de mettre au point et d'appliquer des traitements véritablement efficaces. Des traitements qui seraient simples, bon marché, non toxiques ; des traitements qui puiseraient dans des substances connues de la pharmacopée courante, que nous apprendrons à associer entre elles et avec un régime alimentaire adéquat – je pense avant tout au régime cétogène, autrement dit un mode alimentaire riche en matières grasses, limité en protéines et quasiment nul en sucres.

Cette conviction n'est pas seulement le fruit de vingt ans d'une recherche menée personnellement ou avec un groupe de chercheurs aussi « révolutionnaires » que moi. Cette conviction s'est aussi forgée avec celles et

ceux qui ont trop longtemps été les grands absents de la scène du cancer, je veux parler des malades, des patients eux-mêmes. Certains d'entre eux ont fait le pari de suivre mon intuition et ont confirmé sa justesse. Je ne les oublie jamais. C'est grâce à eux que, mieux compris aujourd'hui, le cancer sera demain une maladie banale, je veux dire que nous saurons vaincre simplement et efficacement.

Et il en sera de même, j'en suis tout aussi convaincu, des autres maladies. Poser comme hypothèse, ainsi que je le fais, que la vie est régie par des mécanismes simples, permet de rapprocher des maladies jusqu'alors séparées par des symptômes différents. Comme nous le savons déjà pour certaines d'entre elles, il sera peu à peu possible d'appliquer les mêmes traitements à des groupes de maladies et, par suite, d'être plus efficace dans les combats de la médecine. Et je pense en particulier à ces maladies qui nous touchent particulièrement aujourd'hui en Occident, en dehors du cancer : les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Charcot. Ce que nous sommes en train de comprendre des mécanismes du vivant nous permet d'ores et déjà d'entreprendre une telle classification des maladies et de leurs traitements.

## L'expérience du cancer

Je suis entré en cancérologie comme d'autres entrent en religion. Guérir le cancer m'a toujours semblé être le vrai but de ma vie, comme une évidence qui ne se discute pas.

### 1. PREMIERS PAS DÉCEVANTS

J'ai grandi à Strasbourg, où mon père enseignait la cardiologie. Professeur et même doyen, il dirigeait une unité de recherche et un service à l'hôpital universitaire. Lorsque je l'accompagnais dans ses visites, il m'expliquait comment il sauvait ses patients. À mes yeux d'enfant, il incarnait Dieu lui-même, un Dieu tout-puissant. Plus tard, j'ai compris qu'il n'avait jamais osé se risquer à entreprendre une recherche vraiment originale : il avait eu trop peur, avait voulu protéger les siens, me protéger. Je n'ai pas eu sa prudence.

Comme mon père sauvait des malades atteints d'hypertension artérielle, je décidai de m'attaquer au cancer, à mes yeux la seule maladie sérieuse qui restait à combattre. Et, à peine sorti de l'adolescence, j'entamai l'internat avec une bonne dose d'immaturité. Jusqu'alors, mon existence s'était limitée au cercle familial et à des amis avec lesquels je partageais les conventions sociales d'une ville de province : le futile l'emportait souvent sur l'essentiel. La proximité des malades et de la maladie a tout bousculé : plus question d'éluder les « vraies » questions ni d'enfermer la parole dans la bienséance. Plus de trente ans après

mon internat, je me rappelle encore le nom et le diagnostic de plusieurs de « mes » patients d'alors, atteints du cancer...

La guerre contre le cancer m'a fasciné. J'ai dû apprendre et maîtriser des termes de prime abord incompréhensibles et des concepts à foison. Et puis, je l'avoue, j'étais très fier de mon statut de cancérologue : je n'hésitais pas à l'afficher pour jouir de mon prestige de guerrier et faire converger l'attention sur moi !

Mais toute médaille a son revers. Lorsque, curieux de mieux connaître le cancer, ce monstrueux adversaire, j'interrogeais mon patron, je le trouvais trop imprécis, trop évasif. Je refusais de m'en satisfaire. Tel est mon tempérament : j'ai besoin de comprendre, et ce dans les moindres détails. Je n'en tire aucun orgueil ; au contraire, je considère plutôt ce trait de caractère comme une malédiction. Je me dis parfois que je serais plus heureux si je ne me posais pas autant de questions, si je ne cherchais pas à déchiffrer ce qui paraît invisible à mon entourage. Peut-être... ou peut-être pas.

Donc, comme mon patron ne répondait pas à mes questions ou semblait ne pas les entendre, j'ai décidé de quitter Strasbourg pour rejoindre Boston. Aux États-Unis, mes maîtres m'enseignèrent leurs certitudes sur le cancer. « Le cancer, disaient-ils, est une maladie du génome : le jour où nous saurons contrôler ces anomalies génétiques, les malades seront guéris. » Mes patrons américains possédaient apparemment tout : l'intelligence, le pouvoir, l'argent et la renommée. Mais je me rendis compte qu'en réalité ils ne possédaient rien : les technologies les plus avancées ne peuvent camoufler la pauvreté de la réflexion. Le roi était bel et bien nu. Et je restais une fois encore sur ma faim.

À Harvard, j'ai tout de même appris à traiter les tumeurs par les rayons X. Je suis devenu radiothérapeute, une spécialité assez recherchée – la France en compte moins de mille. L'art de la radiothérapie consiste à mesurer, doser et appliquer l'énergie du faisceau de manière à irradier la tumeur sans trop endommager les tissus sains contigus. Évidemment, si la tumeur est profonde, il faut se résoudre à recourir à des énergies importantes, donc potentiellement plus dévastatrices. L'objectif poursuivi par l'irradiation est une régression, voire une stérilisation, de la tumeur. Autour d'elle, malheureusement, les tissus sains

peuvent subir une forte inflammation ou même une fibrose. Ainsi, les patients atteints d'un cancer de la partie supérieure du cou ou de l'œsophage et traités par irradiation doivent souvent être alimentés par sonde gastrique.

Les effets secondaires de la radiothérapie sont donc loin d'être anodins : en examinant un ancien malade traité par radiothérapie, un oncologue peut repérer les zones qui ont été irradiées des années auparavant ; il peut même évaluer les doses utilisées en fonction de l'état de vascularisation et du degré de fibrose. Mais la complication la plus redoutée est la cancérisation elle-même. Cette menace prend un caractère particulièrement dramatique lorsque le oncologue doit décider l'irradiation d'un enfant ou d'un jeune adulte...

Toujours aux États-Unis, j'ai appris à manier l'irradiation par protons de haute énergie. Cette technique possède l'immense avantage, par rapport à celle qui utilise des rayons X, de permettre de mieux contrôler la trajectoire du rayonnement et donc de limiter l'irradiation à la zone tumorale : *a priori*, les effets secondaires sur les tissus sains adjacents sont moindres. J'ai pu traiter par ce procédé des mélanomes oculaires et des cancers du cerveau. Malheureusement, une installation de protonthérapie coûte des dizaines de millions d'euros, contre deux millions d'euros pour un accélérateur de radiothérapie classique.

Lorsque je suis rentré en France « armé » de cette technique plus performante, mais plus onéreuse, j'ai travaillé un temps sur le campus d'Orsay. Sous la responsabilité de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), du centre anticancéreux de Villejuif et de l'Institut Curie, j'ai pu participer à la transformation d'un synchrocyclotron construit par Frédéric Joliot-Curie dans les années 1950 en un appareil de traitement par protonthérapie. Nous sommes parvenus ainsi à traiter des malades. Mais, pour diffuser ce traitement prometteur, il aurait fallu mettre au point une machine plus légère et moins chère...

J'ai appris alors que, quelques kilomètres au-dessus de mon laboratoire d'Orsay, à l'École polytechnique, travaillait un physicien russe, Konstantin Golovanivsky. Nous étions en 1991. Golovanivsky avait quitté l'Union soviétique en emportant avec lui les plans d'un accélérateur à protons destiné au programme soviétique



de guerre des étoiles – autant dire que son dispositif devait être compact et léger pour pouvoir être embarqué à bord d'un satellite. Lorsque Golovanivsky me montra ses plans, je compris immédiatement leur intérêt pour un usage médical : le projet d'arme anti-missile ou anti-satellite pourrait nous servir à mettre au point un instrument d'irradiation des tumeurs cancéreuses.

Mon patron d'alors, le cancérologue Alain Laugier, m'encouragea à consacrer une partie de mon temps à ce projet très prometteur. Effectivement, en deux ans, nous avons construit la première partie du prototype : nous étions capables d'accélérer des particules de façon simple et reproductible. Ce premier succès nous valut une publication dans la prestigieuse revue *Nature*. Malheureusement, quelque temps plus tard, les autorités de l'École polytechnique décidèrent l'arrêt de nos travaux. Peut-être notre invention devait-elle rester dans le domaine militaire... En tout cas, aujourd'hui encore, les accélérateurs à protons utilisés par la médecine sont lourds et coûteux. Dommage pour les malades.

## 2. QUAND LES CHIFFRES PARLENT

Pendant ce temps, la lutte contre le cancer ne faisait pas de réels progrès. Lorsque, de passage à Strasbourg, je demandais des nouvelles de « mes » patients, j'apprenais que la plupart d'entre eux étaient décédés... En 1998, John Bailar, un statisticien américain, confirma la violence de mon constat. Dans un article publié par le prestigieux *New England Journal of Medicine*, il démontrait, statistiques et courbes de mortalité à l'appui, que la politique de lutte contre le cancer aux États-Unis était un échec. Bailar ne fut ni inquiété, ni licencié, démocratie américaine oblige, mais il n'obtint plus aucun financement fédéral pour ses travaux. Une manière efficace de le vouer aux gémonies. Je décidai pourtant de poursuivre cette tâche, cette fois au niveau mondial. Fort heureusement, j'aime les chiffres.

J'ai mené ce travail avec l'aide de Mireille Summa, une mathématicienne de l'université Paris-Dauphine. Notre objectif était clair : dévoiler et décrire l'état réel de notre guerre contre le cancer. Pour ce faire, nous avons utilisé les

ressources du Centre International de la Recherche contre le Cancer, une agence intergouvernementale créée par les Nations unies en 1965 et installée à Lyon. D'abord, une surprise : personne avant nous ne semblait avoir tenté d'établir l'évolution globale de la mortalité due au cancer. Il n'existait que des études portant sur certains types de cancer, dans certaines régions ou pays du monde.

Ensuite, plusieurs difficultés. Certes, en France, comme dans tous les pays dits développés, la cause du décès est obligatoirement indiquée sur le certificat nécessaire à l'enterrement et à la succession. Et il s'agit de données fiables : lorsqu'une autopsie est réalisée, elle confirme la cause présumée de la mort dans plus de 95 % des cas. Mais la classification des maladies s'est complexifiée au fil du temps : désormais, on ne meurt plus d'un cancer du sein, mais d'un « adénocarcinome du sein métastatique » ou bien d'un « sarcome du sein ». Nous avons donc commencé par homogénéiser toutes ces données médicales. Autre difficulté : depuis les années 1960, des pays ont disparu, comme l'Allemagne de l'Est, la Yougoslavie, l'Union soviétique ; d'autres sont apparus, comme la Croatie ou la Slovénie. Là encore, nous avons dû harmoniser les données fournies par Lyon. Au terme de cette longue et pénible entreprise, le résultat a été sans appel : depuis 1960, la mortalité due au cancer a peu évolué compte tenu du vieillissement et de l'augmentation de la population mondiale.

Notre analyse nous a fourni d'autres informations intéressantes. Ainsi, toutes formes de cancer confondues, la mortalité due à cette maladie ne varie guère d'un pays à l'autre, comme c'est d'ailleurs le cas pour l'espérance de vie entre tous les pays développés. Sans doute faut-il voir là un effet de la mondialisation. Comparons, par exemple, le Japon et les États-Unis. En 1960, le cancer de l'estomac prédominait au Japon, alors que celui du côlon y était rare. La situation était exactement l'opposé aux États-Unis, où la population japonaise émigrée suivait d'ailleurs la même tendance : moins de cancers de l'estomac, davantage de cancers du côlon. Cinquante ans plus tard, la situation au Japon s'est inversée : le nombre de cancers du côlon a littéralement explosé, alors que celui des cancers de l'estomac a baissé.

Venons-en à la France. Toujours en tenant compte du vieillissement et de l'accroissement de la population, nous avons établi que les Français meurent autant d'un cancer du sein ou de la prostate aujourd'hui qu'en 1960. Pourtant, le nombre de cancers de la prostate dépistés en 2015 est huit fois supérieur à celui de 1960. Comment interpréter de tels chiffres ? Ne signifieraient-ils pas que le succès du dépistage porte surtout sur des tumeurs indolentes, sans danger et, par suite, que la guerre contre le cancer reste un échec ? J'en suis persuadé.

Je constate que, pour masquer notre impuissance, nous avons tendance à doter le cancer de pouvoirs exagérés – de « superpouvoirs ». Parce qu'il résiste non seulement à nos systèmes immunitaires, mais aussi à la chimiothérapie et aux rayons gamma, nous le décrivons comme un adversaire supérieurement intelligent qui possède toutes les ruses du combat : il saurait esquiver, se camoufler, s'adapter à nos manœuvres contre lui. Bref, nous faisons tout notre possible pour fuir la réalité ou la dissimuler, comme le faisait mon patron en ne répondant pas à mes interrogations. Et cette réalité est simple : nous avons capitulé devant l'ennemi.

Cependant, je l'ai dit d'emblée : je suis entré en cancérologie comme on entre en religion. Ou encore en résistance. J'ai refusé la capitulation. Plutôt que de continuer à imposer aux malades des traitements peu efficaces, j'ai choisi de prendre du recul pour tenter de comprendre enfin les mécanismes de cette maladie et trouver des moyens de la combattre vraiment. Et je me suis trouvé des compagnons de lutte.

### 3. LA FORME DU CANCER

En grec, le terme cancer désigne le crabe : c'est précisément la forme que prend la maladie, celle que le radiologue recherche. La tumeur cancéreuse lance des dendrites, des sortes de ramifications qui envahissent et déchirent les tissus adjacents ; elle se présente comme une masse ramifiée, en forme d'étoile et dure. Une tumeur bénigne, au contraire, conserve une forme ronde, non envahissante et molle. Comment expliquer ce phénomène ? C'est l'une des premières

questions que je me suis posées. Pour y répondre, je me suis souvenu d'une rencontre faite lorsque je travaillais à l'accélérateur de l'École polytechnique : celle de Vincent Fleury. Ce physicien s'intéressait aux formes et, plus précisément, à leur élaboration. En particulier, il étudiait la façon dont se construisent les arborescences.

Les arborescences des réseaux hydrographiques nous sont familières : c'est la combinaison successive de ruisseaux, puis de rivières, qui aboutit enfin à la formation d'un fleuve. Quel en est le moteur ? Rien d'autre que le relief, autrement dit la gravité : le plus petit des ruisseaux dévale la montagne dans le sens de la pente, vers la vallée. S'il rencontre un obstacle, il trouve un moyen de le contourner : aucun ruisseau ne finit en cul-de-sac. Si la pente est forte, le ruisseau se transforme en torrent, en cascade, ou le fleuve file droit à la mer ; si la pente est faible, la rivière trace de paresseux méandres. Ainsi est-ce la gravité qui conduit l'eau vers la mer et le flux qui sculpte le lit de la rivière. Rien de bien sorcier.

Vincent Fleury et moi avons comparé l'arborescence des rivières à celle des vaisseaux sanguins. Les tissus sont comme les territoires de notre planète : certains sont très « irrigués », autrement dit vascularisés, comme le cerveau ou les reins ; d'autres ne le sont pas, comme les cartilages. Et, comme sur terre, aucun vaisseau sanguin, artère ou veine, ne s'achève en cul-de-sac : toutes les artères, sans exception, se jettent dans des capillaires qui s'abouchent ensuite à des veines.

Que nous enseigne cette comparaison ? Qu'il n'est pas nécessaire de rechercher le gène qui serait à l'origine de l'arborescence sanguine et de la construction des capillaires dans les tissus. À l'instar des rivières de notre planète, les vaisseaux de notre corps sont sculptés par le flux sanguin, celui qu'alimente notre cœur à chacun de ses battements. Ainsi, nous avons pu donner une explication simple et indiscutable au processus de formation des multiples arborescences que comporte notre corps – non seulement les artères, mais aussi les canalicules biliaires et pancréatiques, les alvéoles pulmonaires, les canaux pancréatiques, les canaux du sein qui fleurissent à la grossesse et se fanent à la ménopause, etc.

Pourquoi mon intérêt pour le phénomène de vascularisation ? Parce que je cherchais à expliquer la forme prise par les tumeurs cancéreuses, cette forme stellaire si particulière. Et j'ai compris, grâce à Vincent Fleury et aux physiciens, qu'il fallait en chercher l'origine dans des processus physiques de pression.

Observons les cellules qui constituent les épithéliums, ces tissus de revêtement qui recouvrent, par exemple, les muqueuses. Ces cellules sont « collées » les unes aux autres comme le sont les pavés d'une chaussée. Nous savons à quoi peuvent servir des pavés : à construire une barricade. Le cancer construit une espèce de barricade : les cellules cancéreuses se divisent, se détachent de leurs consœurs saines, s'empilent les unes sur les autres et finissent par recouvrir l'épithélium. Ce « changement de plan », comme disent les physiciens, expliquerait la forme stellaire du cancer.

#### 4. LA PISTE ÉNERGÉTIQUE

Une autre rencontre m'a permis d'avancer dans ma réflexion sur le cancer : celle de Jacques Leibowitch. Ce médecin a joué un rôle majeur dans la recherche sur le sida : en étudiant la littérature scientifique, il a compris que le virus du sida est un rétrovirus qui attaque les lymphocytes T4, ces globules blancs qui contribuent de manière essentielle à la défense immunitaire de notre corps. Il en a déduit que, pour isoler le virus, il fallait prélever les ganglions enflés des patients atteints de cette maladie. Ce que le professeur Luc Montagnier a effectivement confirmé.

Lorsque j'ai rencontré le docteur Leibowitch à la Closerie des Lilas, son quartier général, il m'a dit : « Le cancer fermente ! » Il entendait par là que ce serait sous l'effet d'une fermentation que les cellules cancéreuses se multiplient, jaillissent et changent de plan pour former des masses stellaires. Mon collègue me parla alors d'Otto Warburg.

Ce médecin allemand, prix Nobel de médecine en 1931 et décédé en 1970, a connu en son temps une renommée équivalente à celle de Louis Pasteur au XIX<sup>e</sup> siècle, mais il est aujourd'hui tombé dans l'oubli. Et pour cause : il a peu

publié en anglais et est resté en Allemagne pendant la période nazie ; ses travaux n'ont donc été connus que par le monde scientifique germanophone. Pourtant, dès 1920, ce médecin physiologiste a compris le processus du cancer. Dans un discours prononcé en 1966 devant des collègues allemands, tous lauréats de prix Nobel, il expliquait : « La première cause de la peste est le bacille de la peste, mais les causes secondaires de la peste sont la saleté, les rats et les puces qui transmettent le bacille de la peste du rat à l'homme. Par la principale cause d'une maladie, je veux dire celle qui se trouve dans tous les cas de la maladie. Le cancer, comme toutes les autres maladies, a d'innombrables causes secondaires. Mais, même pour le cancer, il y a seulement une cause première. La cause principale du cancer est le remplacement de la respiration dans les cellules par la fermentation du sucre. »

Otto Warburg avait lu les articles scientifiques de Pasteur. Celui-ci avait étudié la levure de bière lorsqu'il travaillait à Lille, un pays de brasseurs. Pasteur avait constaté que, en présence d'oxygène, la levure ne se divise pas : elle respire et brûle le sucre. En revanche, en l'absence d'oxygène, la levure se multiplie rapidement : elle fermente. Ce résultat, le savant français l'avait résumé en une formule : « La fermentation, c'est la vie sans air. » Lorsque Pasteur exposa à nouveau une levure à l'oxygène, celle-ci cessa de fermenter, de se diviser ; elle recommença à respirer. La fermentation était donc un processus réversible.

Le docteur Warburg était un expérimentateur. Il isola des cellules cancéreuses dans un tube dans lequel il pouvait mesurer et contrôler la composition en gaz. Ainsi put-il observer que

la cellule cancéreuse fermente : elle ne brûle pas de sucre, elle se divise. Toutefois, à la différence des levures étudiées par Pasteur, les cellules cancéreuses continuent à fermenter même exposées à l'oxygène : on parle désormais d'effet Warburg.

Le résultat obtenu par Warburg se révèle universel : toutes les cellules cancéreuses fermentent ; il s'agit de la signature du cancer.

## 5. RETOUR AUX TRAITEMENTS

Fort de cette nouvelle compréhension du cancer, je pouvais entreprendre de porter un autre regard sur les traitements appliqués et les traitements possibles.

L'acte chirurgical ou le traitement radiothérapeutique ont un but très clair : extirper ou tuer les cellules tumorales, celles qui fermentent. Moins évidente semble l'efficacité de la chimiothérapie, censée, elle aussi, tuer les cellules cancéreuses. Certes, la chimiothérapie s'est révélée efficace pour le traitement de la maladie de Hodgkin (un cancer des ganglions) ou celui du cancer du testicule. Mais fonctionne-t-elle réellement comme nous le pensons ? Si la chimiothérapie tuait effectivement les cellules, le médecin devrait rapidement détecter dans le sang des résidus de cellules mortes, tout comme, à la suite d'un infarctus, le cardiologue repère dans le sang des enzymes spécifiques des cellules cardiaques. Or tel n'est pas le cas lors d'un traitement du cancer par chimiothérapie : le cancérologue ne trouve pas de traces de mort cellulaire ; il ne peut établir un bilan que plusieurs semaines après le début de la chimiothérapie, grâce à l'examen de la taille de la tumeur. Certes, ce type de traitement tue des cellules (les patients perdent leurs cheveux), mais son efficacité viendrait plutôt du fait qu'il permettrait aux cellules cancéreuses de respirer. Voilà qui rappelle les conclusions de Warburg.

Un autre exemple de traitement efficace est celui du diméthylsulfoxyde ou DMSO. Cette molécule, connue de longue date par les laboratoires, est utilisée pour préserver les spermatozoïdes ou les ovules. Avant de les congeler, on les immerge dans un liquide riche en DMSO, ce qui a pour effet de provoquer l'arrêt du métabolisme. Depuis longtemps circulent sur Internet des témoignages de patients atteints d'un cancer et dont l'état se serait très nettement amélioré grâce à un traitement de DMSO.

Récemment, une patiente de Strasbourg m'a rapporté sa propre histoire. Elle présentait des métastases méningées d'un cancer de l'utérus ; ses médecins ne lui donnaient plus que quelques semaines à vivre. Elle s'est frictionnée avec du DMSO, a pris un traitement métabolique (une combinaison d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate de calcium dont je parlerai plus loin) et s'est soumise à un régime cétogène (à très basse teneur en [glucides](#), compensée par un renfort en

lipides). Elle n'a subi aucune chimiothérapie ni radiothérapie. La stabilisation qui a été observée, au grand soulagement de la malade, tenait du miracle tant ce type de cancer se montre à la fois prévisible et agressif.

Nous avons mené un véritable travail de détective pour tenter de comprendre les processus en cause. Les travaux scientifiques publiés sur le DMSO confirment sa capacité à préserver la vitalité des cellules, mais son mécanisme d'action est inconnu. Pire encore, les vertus de cette substance ne semblent intéresser personne. C'est pour en savoir davantage que j'ai rencontré Marc Henry, professeur et chercheur à l'université de Strasbourg, spécialiste de la physique de l'eau. Pour lui, le DMSO est un solvant ; il franchit facilement les membranes de la peau pour circuler dans le sang. Or les cellules tumorales sont riches en eau ; elles fixent facilement le DMSO, modifie l'activité de l'eau à l'intérieur des cellules. Nous supposons que le DMSO contribue à bloquer la division cellulaire en modifiant l'activité de l'eau.

Il existe, je le sais, d'autres traitements du cancer. À côté de ceux qui cherchent à bloquer le génome des cellules cancéreuses, d'autres ont recours aux hormones. Celles-ci se montrent efficaces contre les cancers du sein et de la prostate. Hier la castration et le traitement par androgènes, aujourd'hui le recours à des anti-œstrogènes permettent d'obtenir une régression des métastases, comme en témoignent les images radiologiques. Quels sont les processus à l'œuvre ? Jusqu'à présent, les recherches en laboratoire n'ont offert aucune explication...

## 6. À LA RECHERCHE D'UN NOUVEAU TRAITEMENT

Au début des années 2000, armé de ces observations et de ces résultats, je me suis mis à la recherche d'un traitement plus efficace que la chimiothérapie. J'étais persuadé qu'il était possible de bloquer la croissance tumorale d'une façon plus performante et surtout moins toxique : en arrêtant la fermentation cancéreuse et en permettant à la cellule de respirer à nouveau. Une première solution consistait à diminuer l'apport en sucre : c'est la voie du régime cétogène



déjà évoqué. L'idée est de diminuer de manière drastique la teneur en sucre de l'alimentation, pour la faire passer de 60 % à moins de 10 %, et d'augmenter en retour les apports en graisse. Au lieu de fermenter le sucre, les cellules doivent brûler les acides gras.

Toutefois, changer d'alimentation ne pouvait pas suffire à vaincre le cancer : en parallèle, il fallait mettre au point un traitement qui permette aux cellules de ne plus fermenter, de cesser de croître et de respirer. Je fis alors deux paris.

Premier pari : les molécules susceptibles de conduire à un tel résultat existaient déjà dans la pharmacopée, mais elles étaient jusqu'alors utilisées à d'autres fins. À moi de les identifier et de les tester pour lutter contre le cancer.

Second pari : une seule molécule ne suffirait pas ; il en faudrait au moins deux. Pourquoi ? Parce que, si une seule molécule avait été suffisante, elle aurait déjà été connue. Depuis le temps que les médecins luttent contre le cancer, ils l'auraient déjà repérée, même par hasard. En revanche, trouver une combinaison efficace de molécules ne pouvait relever du seul coup de chance ; ce ne pourrait être que le fruit d'un long travail d'investigation et d'expérimentation.

Le docteur Maurice Israël et moi-même avons publié en 2005 un ouvrage intitulé *Cancer as a Dysmetylation Syndrome*. Nous y donnions la liste de plus de cent médicaments susceptibles d'arrêter la fermentation des cellules cancéreuses et, par suite, la croissance des tumeurs. Toutefois, suivant mon second pari, il fallait encore tester la combinaison de deux de ces médicaments.

Un temps, je crus pouvoir entreprendre ce travail (plutôt fastidieux) avec une équipe du Centre anticancéreux de Caen mais, en fin de compte, c'est un scientifique iranien, le docteur Raymond Abolhassani (Ramin pour ses proches), qui nous proposa de tester plusieurs centaines de combinaisons de médicaments sur des groupes de huit à dix souris. Au total, il faudrait élever près de 15 000 souris ! Le montant du devis qu'il nous soumit correspondait au dixième du devis normand : je demandai donc à Ramin de commencer les tests.

Une difficulté apparut sans tarder : à la suite des décisions des Nations unies, la République islamique d'Iran était sous embargo et sous sanctions. Par conséquent, les laboratoires iraniens ne pouvaient pas disposer de matériel susceptible d'être utilisé pour la guerre biologique. Or Ramin avait besoin de tels

instruments pour cultiver des cellules cancéreuses. Il a donc fallu les faire entrer discrètement en Iran, en même temps que le milieu de culture indispensable à la croissance des cellules. À plusieurs reprises, nous avons franchi la douane à Téhéran avec une valise remplie d'équipements de laboratoire. Et, au retour, nous avons affronté la douane française avec des tumeurs à analyser, congelées dans la glace carbonique. Les douaniers pensaient que nous rapportions des œufs d'esturgeon, autrement dit du caviar ! Dois-je préciser que ces tests furent menés sans aucun soutien financier ?

Ramin procédait de la manière suivante : il injectait dans le flanc d'une souris des cellules cancéreuses. Une dizaine de jours plus tard, une tumeur de la taille d'un grain de riz était perceptible à la palpation. La souris recevait alors tous les jours l'injection d'une des combinaisons de deux médicaments. Dans la plupart des cas, le traitement se révélait inefficace : au bout d'un mois, la souris d'une vingtaine de grammes portait une tumeur d'un gramme ; il fallait alors, suivant la réglementation en vigueur, la sacrifier pour lui éviter de souffrir.

En fin de compte, nous avons pu reproduire les mêmes expériences dans un second laboratoire, cette fois en Allemagne. Concordants, les résultats furent publiés dans des revues scientifiques internationales. Ils indiquaient que la combinaison de l'acide lipoïque et de l'hydroxycitrate constitue un traitement efficace contre toutes les formes de tumeurs cancéreuses : celles-ci cessent de croître et les animaux survivent.

Comme j'en avais fait le pari, ces deux médicaments appartiennent à la pharmacopée courante : l'acide lipoïque peut servir au traitement d'une complication du diabète, la neuropathie diabétique, et l'hydroxycitrate peut contribuer à l'amaigrissement. Il s'agit de deux médicaments connus depuis des décennies, réputés sans danger, simples et bon marché. Pourtant, lorsque en 2012 j'ai proposé à l'Institut français du cancer, alors présidé par le professeur Agnès Buzyn, d'organiser des essais thérapeutiques, non seulement je n'ai suscité aucun intérêt, mais j'ai essuyé, comme je le craignais, une fin de non-recevoir. Je me suis tourné vers l'AP-HP et les centres de cancérologie, sans plus de succès.

## 7. DES PATIENTS IMPLIQUÉS ET UNE ÉQUIPE SOUDÉE

C'est alors que des malades eurent connaissance de nos publications et décidèrent d'entreprendre eux-mêmes des traitements fondés sur nos recherches. C'était possible, puisque les médicaments en question sont en vente libre. Ils peuvent être achetés sans ordonnance, en pharmacie ou sur Internet. J'appris que des patients voyaient leur état s'améliorer, que d'autres ajoutaient à leur traitement le dioxyde de chlore ou encore, plus récemment, le bleu de méthylène.

Je sais que cette démarche choque les tenants de l'ordre passé, d'un savoir précieusement protégé par ses détenteurs. Mais, désormais, grâce à Internet, tout le monde peut accéder à des informations dont la plupart sont correctes. De quoi permettre aux malades d'en savoir autant que nous, les médecins, et de lutter eux-mêmes pour leur survie. N'ont-ils pas encore plus d'intérêt que nous à trouver un traitement efficace ? Désormais, les sans-grade, les oubliés de la médecine, détiennent un contre-pouvoir face à l'institution médicale, à ses craintes, à sa bêtise.

N'est-il pas surprenant qu'il n'existe pas aujourd'hui de véritables associations de malades ? Pourquoi la Ligue contre le cancer ne subventionne-t-elle que les recherches les plus conventionnelles, les plus planifiées, finalement toujours identiques et bonnes à servir le discours que la Ligue elle-même veut entendre ? Force est de reconnaître que, si les efforts engagés pour vaincre le cancer n'ont pas été jusqu'à présent couronnés de succès, les traitements actuellement mis en œuvre contre cette maladie, comme la médecine moderne en général, offrent un véritable eldorado aux entrepreneurs. Pensons seulement aux statines, qui servent à abaisser le taux de cholestérol : ce traitement est de plus en plus ouvertement reconnu comme inutile, voire dangereux. Mais le Lipitor, la plus vendue des statines, a déjà rapporté à son fabricant 125 milliards de dollars. Que pèse l'inefficacité médicale face à de tels bénéfices ? Un constat analogue peut être fait à propos des incessantes campagnes de vaccination et des dangereux

abus d'aluminium qu'elles entraînent, ou encore à propos des prescriptions excessives de sédatifs et d'antidépresseurs. Ces profits pour l'industrie pharmaceutique ont évidemment un coût social élevé : le cancer coûte à la seule sécurité sociale française 17,8 milliards d'euros par an, et près de 120 milliards à l'Europe. Dans les faits, seuls les États dont l'économie est ruinée ont intérêt au changement. Et, bien entendu, les malades.

Certes, tout soldat est prêt à se sacrifier ; et tout cancéreux, *a fortiori* s'il a de nombreuses métastases, sait qu'il va mourir. Mais ni l'un ni l'autre ne cherche pour autant à gaspiller sa vie dans une attente inutile, des traitements onéreux et inefficaces ou des essais vides de sens.

Nous, les combattants du cancer, devrions donc nous inspirer de cet épisode de l'épidémie de sida raconté dans le film *Dallas Buyers Club*. Au milieu des années 1960, le héros, un jeune cow-boy, est diagnostiqué séropositif. Enrôlé dans un protocole de recherche dont il finit par comprendre l'inutilité, il choisit, avec d'autres patients, de recourir à d'autres traitements, de mener d'autres essais. Évidemment, ils doivent lutter contre la puissante Food and Drug Administration.

Oui, nous devrions prendre exemple sur eux : les malades ne peuvent plus être les grands absents de cette lutte. Ils doivent au contraire être les principaux acteurs de la révolution à venir. C'est pourquoi j'ai pris la décision de divulguer les traitements que j'ai mis au point, de proposer aux malades des alternatives.

Tout au long des années dont je viens de rendre compte, je n'ai pas seulement eu à cœur de tenir compte des malades, de m'associer à eux ; j'ai aussi voulu m'associer à d'autres chercheurs, dans d'autres disciplines scientifiques. Ainsi ai-je créé un véritable groupe transdisciplinaire afin d'allier la médecine, la physique et les mathématiques. Car je suis convaincu que les génies solitaires et tout-puissants n'existent que dans les films ! À plusieurs, nous avons eu l'audace nécessaire pour quitter les carcans imposés par nos institutions, ces gangues qui, si elles nous protègent, nous asphyxient aussi. L'académicien engoncé dans ses certitudes et qui a passé sa vie à courber l'échine pour accéder à la reconnaissance officielle ne peut être un bon candidat à l'imagination. Mes meilleurs alliés furent les mathématiciens : ils savent chercher une loi générale

dans le dédale des expérimentations, introduire une simplification là où les biologistes se perdent dans le brouillard.

J'aime à penser que nous avons fonctionné comme la cellule d'un parti révolutionnaire. Camarades de lutte, nous nous sommes cooptés ; amis, nous nous sommes le plus souvent réunis autour de repas conviviaux. Nous avons cultivé cette amitié, nous retrouvant sur le chemin de Saint-Jacques-de-Compostelle pour mieux mélanger mathématiques, physique, biologie, architecture romane, sens de la vie... et mieux comparer la qualité de nos chaussures !

Je le répète : je suis entré en cancérologie comme on entre en résistance. J'ai lutté, j'ai pris des coups. Mais, avec les malades, avec mes amis chercheurs, j'ai aussi appris bien des choses au-delà du seul cancer. Je voudrais maintenant les partager.

## Vers une nouvelle biologie

Dans les années 1950, l'émergence et le développement de l'informatique ont coïncidé avec la découverte de l'ADN et du patrimoine génétique. Grande fut alors, parmi les biologistes, la tentation de réduire le vivant à un code génétique qui fournirait des explications à tous les phénomènes biologiques, y compris les maladies. Cette hypothèse ne manquait pas de fondements : la couleur des petits pois comme celle des yeux sont effectivement codées par un gène spécifique, et certaines maladies ont bien pour origine une anomalie du patrimoine génétique. Mais l'erreur était d'étendre ces résultats à toutes les maladies, en particulier celles causées par le vieillissement. Aujourd'hui, il est admis que rares sont les cancers à avoir une explication strictement génétique. Si une anomalie héréditaire peut expliquer la survenue de certains cancers de l'enfant ou du jeune adulte, le facteur génétique n'explique pas les cancers les plus fréquents – j'entends ceux de l'homme mûr ou du vieillard. La piste génétique s'est donc révélée erronée. Le génome n'est qu'une des pièces du puzzle que nous devons tenter de dévoiler.

### 8. POUR UNE RÉVOLUTION COPERNICIENNE EN BIOLOGIE

À y regarder de plus près, l'hypothèse du tout-génétique rappelle la croyance en la prédestination. Ceux qui y adhèrent estiment que leur destin est écrit par Dieu avant même leur naissance et qu'ils n'ont d'autre choix que de le suivre, de le subir. Il en serait de même si existaient le gène de l'intelligence (la version

moderne de la bosse des maths), le gène de l'homosexualité ou encore le gène du crime. « Excusez-moi, diraient ceux qui les possèdent, ce n'est pas de ma faute, ce sont mes gènes ! »

Non, les gènes n'expliquent pas tout, ne déterminent pas tout. Leur expression est loin d'être indépendante. Au contraire, elle est contrôlée par les activités de la cellule, comme je le montrerai plus loin. Par conséquent, nous sommes en partie responsables de nos comportements, comme des maladies dont nous souffrons. Et nos existences comporteront toujours une part imprévisible, magique ! Pourtant, je suis convaincu que nous trouverons des lois simples pour expliquer les processus du vivant. N'est-ce pas une pareille évolution, ou révolution, que les astronomes et les physiciens occidentaux sont parvenus à provoquer, à réaliser, à partir du milieu du XVI<sup>e</sup> siècle avec Copernic et à partir du début du XVII<sup>e</sup> siècle avec Galilée et Kepler ? Ils ont osé abandonner la thèse géocentrique et affirmer que la Terre n'était pas le centre du cosmos, mais tournait autour du Soleil. S'ils n'ont pas véritablement inventé ces hypothèses, ils ont su leur donner une expression cohérente, une formulation mathématique.

Il a fallu du temps, au moins un siècle et demi, pour chasser Dieu du ciel, autrement dit pour ne plus faire de lui la cause du monde, ni même un indispensable *a priori*. C'est au début du XVIII<sup>e</sup> siècle que Laplace, dans sa *Mécanique céleste*, a osé répondre à l'empereur Napoléon qui le questionnait sur l'absence de Dieu : « Sire, je n'ai pas eu besoin de cette hypothèse. » Désormais, affirment les physiciens, le réel peut être expliqué par des lois simples et universelles. Que de peines, alors, pour établir les règles, les lois qui régissent à la fois le ballet de la lune et des planètes, la danse répétée des marées et la chute des pommes. Et quel génie pour parvenir à mettre en équations ces forces qui régissent la réalité physique – par exemple celles que les scientifiques du CERN, le Centre européen de recherche nucléaire, établi à Genève, étudient en « craquant » des particules. Mais la soif d'expliquer, de comprendre, est inextinguible. Comme Stephen Hawking, les physiciens les plus audacieux se sont mis en quête de la « théorie du tout » qui serait susceptible de décrire de

manière cohérente et unifiée l'ensemble des interactions fondamentales – pour tout dire, le graal de la physique.

Les médecins et les biologistes n'en sont pas arrivés à ce point dans leur domaine. Ils doivent admettre qu'ils sont encore bien ignorants des mécanismes du vivant, alors même qu'ils parviennent à guérir quelques maladies. Qu'ils ne s'en étonnent pas, mais se rappellent plutôt comment les savants, avant Galilée, étaient capables de calculer les dates des éclipses en utilisant une représentation fausse du cosmos. En réalité, la biologie moderne a déjà commencé sa révolution en admettant son caractère universel, non seulement à cause de l'alphabet du patrimoine génétique, qui est le même pour tous les organismes peuplant notre planète, mais aussi à cause de la composition de ces derniers et des processus qui les animent, des cellules de levure à l'organisme humain.

Il faut poursuivre cet effort. Car, j'en suis convaincu, le vivant est tellement complexe et tellement universel à la fois qu'il ne peut être fondé que sur des lois et des mécanismes simples. N'oublions pas tout ce que nous avons appris sur l'origine de notre univers : le modèle proposé par l'abbé Lemaître – celui de l'atome primitif qui est devenu celui du big bang – propose de remplacer le souffle divin du Créateur par la transition de l'unité au multiple. Les processus qui ont eu lieu ensuite font de nous des déchets, des poussières d'étoile. Des amas de galaxies aux particules traquées par les chercheurs du CERN, en passant par nous-mêmes, les mêmes lois nous gouvernent, les mêmes réactions chimiques nous transforment, au cœur des étoiles comme au fond des océans. Les briques élémentaires de la vie sont présentes de manière abondante dans tout l'univers, soumises aux flux des ondes électromagnétiques. Ces dernières les auraient-elles organisées pour former les premières structures vivantes ?

Le professeur Luc Montagnier a réalisé une expérience révolutionnaire : il a enregistré le signal électromagnétique émis par un brin d'ADN, l'a amplifié, puis l'a transmis via Internet à un laboratoire distant de plusieurs centaines de kilomètres. Sous l'effet de ce signal, des composantes de l'ADN, autrement dit des briques du vivant, se sont associées et ont en fin de compte synthétisé de l'ADN. D'où cette interrogation : et si la formation de l'ADN sur terre à partir des briques du vivant déjà présentes était l'effet de vibrations analogues venues



de l'univers ? Et si celui-ci bruissait toujours d'ondes capables de susciter, d'organiser la vie ?

Je ne doute pas que nous pourrions un jour élaborer une véritable « équation de la vie ». La découvrir, la décrire est la tâche à laquelle nous devons désormais nous atteler si nous voulons traiter les malades et combattre leurs maladies avec plus d'efficacité.

## 9. LA VIE EST BINAIRE

Partons d'une observation apparemment banale : les hommes se rasent habituellement le matin. La raison en est simple : c'est la nuit, et non le jour, que poussent les poils de barbe. C'est aussi la nuit que les premières érections réveillent l'adolescent et tachent les draps de « cartes de géographie ». C'est encore la nuit que les sécrétions hormonales sont les plus importantes – tout médecin chargé de procéder à un prélèvement le sait bien. En revanche, nous urinons rarement la nuit, alors que nous le faisons fréquemment le jour afin d'éliminer de l'eau et les produits de combustion du glucose. C'est aussi durant la journée que la température corporelle augmente pour atteindre une valeur maximale au moment du coucher. Que pouvons-nous déduire de ces observations ? Une règle extrêmement simple : la nuit, nous synthétisons ; le jour, nous brûlons.

J'aime parler d'un alphabet binaire : d'une part, la synthèse (les biologistes parlent plus volontiers d'anabolisme, les boulangers ou les brasseurs de fermentation, les parents de croissance, les physiciens de pression) ; d'autre part, la combustion (encore nommée catabolisme ou respiration). Que devient cet alphabet lorsque nous entrons davantage dans la diversité des formes de vie sur terre ?

Commençons par les plantes. Une cellule végétale peut fabriquer du sucre et de l'oxygène en combinant de l'eau et du gaz carbonique, avec l'aide de l'énergie électromagnétique du soleil : c'est la photosynthèse. Les cellules animales ne possèdent pas cette capacité. Elles sont donc contraintes de recourir aux produits

synthétisés par d'autres vivants pour fabriquer leurs propres constituants. Par exemple, elles produisent du sucre à partir de protéines ou de lipides. Autrement dit, un humain qui ne mange pas de sucre n'en a pas moins une glycémie (un taux de sucre dans le sang) quasiment normale : il synthétise le sucre dont il a besoin. De même pour le cholestérol, une molécule nécessaire à la vie pour l'élaboration des membranes et la production d'hormones. Ceux d'entre nous qui sommes carnivores brûlons l'excès de cholestérol extrait du gras de la viande ; ceux d'entre nous qui sommes végétariens synthétisons le cholestérol. Conclusion : un régime pauvre en cholestérol ne fait guère baisser le taux sanguin de cholestérol.

Poursuivons notre observation du quotidien et demandons-nous dans quelles conditions s'effectue le passage d'un fonctionnement cellulaire à l'autre. Car aucune cellule de notre corps ne reste figée en mode synthèse ou en mode combustion : elle oscille de manière continue entre les deux modes. Que constatons-nous ? Que nous ne nous endormons pas seulement à la fin de la journée, mais aussi après un repas copieux ou après avoir trop bu, après un effort intense ou encore en cas de maladie. Quel est le point commun entre ces différentes situations ? Une forte concentration sanguine. Après un bon repas ou un excès de boisson, le sang est chargé de molécules de graisse, de protéines, de glucose et d'alcool. Après une séance de sport, le sang est plus concentré à cause de la forte transpiration. De même, le sang d'un malade de la grippe est plus riche en protéines ; on observe une augmentation de sa vitesse de sédimentation. Dans tous ces cas, le sommeil est la meilleure chose à faire (parfois la seule) : de toute manière, nous manquons d'énergie pour entreprendre quoi que ce soit d'autre.

Je viens de parler d'énergie. Après avoir déterminé les deux processus fondamentaux de la vie – la synthèse et la combustion –, nous devons nous intéresser au rendement énergétique, et, pour ce faire, « décortiquer » une cellule.

## 10. LA CELLULE ET L'ÉNERGIE

L'histoire de la philosophie et celle des sciences nous l'apprennent : Aristote, déjà, était convaincu que tous les êtres vivants, animaux et plantes, si complexes qu'ils puissent nous apparaître, sont formés à partir d'un petit nombre de structures élémentaires répétées et associées. Il faut attendre l'invention du microscope, au XVII<sup>e</sup> siècle, pour voir confirmer cette hypothèse. En 1665, l'Anglais Robert Hooke publie *Micrographia*, un ouvrage dans lequel il décrit pour la première fois une cellule. Philosophe, savant pluridisciplinaire et expérimentateur de génie, il mène ses travaux à l'aide d'un microscope rudimentaire et de lamelles de liège. Il observe des cavités délimitées par des parois. Songeant aux chambres dans lesquelles dorment les moines, il baptise ces structures « cellules ». Une dizaine d'années plus tard, le Hollandais Antoni Van Leeuwenhoek met au point le premier véritable microscope. Grâce à cet instrument, il est le premier à décrire des spermatozoïdes ou encore des protozoaires recueillis dans l'eau de pluie. Au XVII<sup>e</sup> siècle, la cellule devient l'un des éléments constitutifs des êtres vivants. Depuis cette époque, nos connaissances sur elle n'ont pas cessé de croître.

Chaque cellule est délimitée par une membrane qui isole son milieu intérieur, le cytoplasme ou suc cellulaire, du milieu extérieur. Pour autant, aucune cellule n'est totalement seule ni totalement libre : les cellules forment des sociétés organisées. Elles sont comprimées les unes contre les autres, partagent la même nourriture et rejettent leurs déchets dans un liquide commun. Les cellules vivent donc en groupe, dans des sociétés qui portent des noms différents selon leur « échelle » : organes ou organismes.

Les cellules possèdent de véritables « centrales énergétiques », par dizaines, par centaines, parfois par milliers (celles-ci peuvent alors représenter jusqu'à 30 % du poids de la cellule, comme dans le muscle cardiaque) : il s'agit des mitochondries. Ces « compartiments » de la cellule, ou encore organites, assurent la combustion cellulaire et produisent de l'énergie pour la cellule. Plus précisément, elles consomment du glucose pour produire de l'ATP (adénosine triphosphate). La mitochondrie, grâce à l'énergie du glucose, extrait et pompe des protons vers l'extérieur de sa membrane. Comme l'eau chute en aval d'un

barrage, ainsi les protons exclus de la mitochondrie cherchent à y revenir : ils provoquent la formation d'ATP. L'ATP est lui-même une source d'énergie pour de nombreux processus cellulaires : nos cellules fonctionnent à l'ATP comme nos économies fonctionnent au dollar ou à l'euro. Notre corps produit chaque jour l'équivalent de son poids en ATP.

Lorsque la cellule est en processus de fermentation, la fonction mitochondriale est au repos. La cellule fabrique deux molécules d'ATP par molécule de glucose initiale, ainsi que toutes les briques nécessaires à la synthèse d'une nouvelle cellule. Lorsque la cellule est en phase de combustion, la fonction mitochondriale est particulièrement active. La cellule absorbe de l'oxygène en plus du glucose, rejette de l'eau et du gaz carbonique et produit 34 molécules d'ATP par molécule de glucose. Le rendement énergétique de la combustion est nettement plus important que celui de la fermentation.

Je l'ai indiqué précédemment : les cellules oscillent continûment entre la synthèse et la combustion, autrement dit entre un état faiblement énergétique et un état hautement énergétique. Il y a donc une corrélation entre le rendement énergétique et le changement d'état. Pour désigner ce lien, les physiciens parlent d'excitation. J'emprunterai ce terme pour dire que l'énergie excite le vivant.

## 11. PRESSIONS ET GRADIENTS

Au début du XVII<sup>e</sup> siècle, le génie des physiciens a été de chercher à relier entre elles des variables apparemment indépendantes les unes des autres. La troisième loi d'Isaac Newton, celle qu'il appelle « principe des actions réciproques », s'énonce ainsi : dans un milieu confiné ou un système fermé, l'action est égale à la réaction. Autrement dit, lorsqu'un soldat tire une cartouche, l'énergie qui propulse la balle vers l'ennemi est la même que celle qui est responsable du recul du fusil, amorti par l'épaule. *Idem* en ce qui concerne la loi des gaz parfaits, élaborée par Edme Mariotte et Robert Boyle :  $PV = nRT$ . Cette formule signifie que la pression, le volume et la température d'un gaz sont liés entre eux : à volume constant, une hausse de la température entraîne une hausse de la

pression. Au début du xx<sup>e</sup> siècle, Albert Einstein propose de relier la masse et l'énergie, ce que résume sa célèbre formule :  $E = mC^2$ . Les physiciens parlent volontiers de variables couplées.

Il en est de même, j'en suis persuadé, dans le domaine du vivant. Nous devons considérer les processus biologiques comme dépendants les uns des autres, parfois indissociables. Je m'en tiens ici à la question des pressions.

Le corps humain est soumis à de nombreuses formes de pression. J'évoquerai rapidement la pression atmosphérique ; elle varie avec l'altitude... et la météorologie. Les cellules sont aussi soumises à la pression hydrostatique, celle qui se propage dans le réseau des vaisseaux sanguins à chaque battement du cœur. Cette pression baisse en intensité avec l'augmentation de la distance au cœur, pour n'être plus que faiblement perceptible dans les tissus. Pression atmosphérique et pression hydrostatique peuvent varier, mais, en général, avec une faible amplitude.

Plus importantes sont les variations de la pression osmotique, c'est-à-dire celle due aux ions du milieu cellulaire. Les ions ne constituent « que » 0,8 % des molécules qui constituent la cellule (l'eau, je le rappelle, 99,1 %). Mais ce sont ces ions qui attirent l'eau dans la cellule, tout comme le sucre attire le café ! Les mitochondries « souffrent » de toute augmentation de la pression osmotique : elles ne fonctionnent plus à plein régime, et le rendement énergétique baisse. Vous pouvez facilement en faire l'expérience : demandez à un ami de vous pincer. Dans un premier temps, les neurones se déchargent et envoient l'information jusqu'au cerveau : vous grimacez de douleur. Si votre ami maintient la pression, vous constatez que la douleur diminue, jusqu'à disparaître. Sous le maintien de la pression, les mitochondries se sont épuisées : elles ne fournissent plus d'énergie, et les neurones arrêtent de fonctionner. Une expérience analogue peut être menée en augmentant la pression osmotique des cellules : là encore, le rendement énergétique s'effondre. Vous avez là une clé majeure pour approcher globalement les phénomènes biologiques.

La pression osmotique est aussi impliquée dans les processus neurologiques. Jadis, le maître d'école – ou le professeur de sciences naturelles – avait le droit de pratiquer une célèbre expérience sur une innocente grenouille, après l'avoir

anesthésiée. Devant ses élèves, il dénudait un muscle, isolait un nerf pour y envoyer un courant électrique et provoquait alors une contraction du muscle. Le maître pouvait même poursuivre l'expérience en mesurant le flux électrique et en montrant que celui-ci circulait dans l'ensemble du système nerveux. Ses élèves s'offusquaient peut-être (comme notre société le fait désormais) de la mort du batracien, mais ils retenaient la leçon : la vie produit de l'électricité !

J'ajouterai que la propagation de l'influx nerveux s'effectue par un flux entrant de sodium et un flux sortant de potassium. C'est un exemple du rôle important joué par les gradients de sodium et de potassium dans la vie des cellules. Le cytoplasme est riche en potassium et pauvre en sodium, à l'inverse du milieu dans lequel baignent les cellules. Pour maintenir de telles différences, de tels gradients de pression, les cellules dépensent de l'énergie – près des deux tiers de l'ATP produit. C'est absolument nécessaire : si ces gradients s'évanouissent et disparaissent, c'est la mort ! Nous allons en avoir une illustration à travers l'étude de la division cellulaire.

## 12. LA DIVISION CELLULAIRE

On ne devrait jamais négliger le travail de ses prédécesseurs. À propos de la division cellulaire, j'ai découvert avec beaucoup d'intérêt les travaux de Johannes Boonstra. En 1981, ce chercheur hollandais a publié les résultats de ses recherches sur la concentration du potassium et du sodium à l'intérieur de la cellule. Il a isolé des cellules aux différentes phases du cycle cellulaire, en a mesuré le volume, a identifié les charges électriques qui tapissent la membrane cellulaire, a quantifié les ions présents dans le cytoplasme. Boonstra a constaté que, peu après la mitose, c'est-à-dire la division d'une cellule-mère en deux cellules-filles parfaitement identiques, la concentration en potassium chute, alors que le volume des cellules augmente. Ensuite, avant une nouvelle mitose, il a mesuré une augmentation de la concentration en potassium. Sans doute Boonstra n'a-t-il pas mis en évidence les flux d'eau qui entrent dans la cellule, mais son travail fastidieux ne méritait pas pour autant de rester totalement ignoré de la

communauté scientifique. Car il a ouvert la voie à une meilleure compréhension des mécanismes de reproduction des cellules.

Nous connaissons le cycle de vie des cellules : toutes naissent de la division en deux d'une cellule-mère. Durant cette opération, le patrimoine génétique de la cellule-mère doit être partagé entre les deux cellules-filles. Ce patrimoine est conservé et transmis sous la forme d'ADN (acide désoxyribonucléique). Dans chaque cellule humaine, l'ADN est composé de 46 filaments, ou chromosomes, chacun d'eux mesurant plusieurs mètres. On estime la longueur totale de l'ADN possédé par chaque être humain à 300 000 kilomètres, soit la distance de la Terre à la Lune ! L'ADN est un sel : il porte à sa surface des charges négatives qui attirent le magnésium, chargé positivement. L'ADN est donc entouré d'une véritable gangue de protéines et de sels qui le maintient sous une forme condensée et en empêche la lecture et la transcription. Lorsqu'il est débarrassé de cette gangue, en quelque sorte dénudé, l'ADN peut être lu et transcrit en ARN, une molécule capable d'ordonner la synthèse des protéines.

Après une division, la cellule peut entrer dans une première phase de croissance : elle double de volume. L'eau pénètre dans la cellule, l'ADN demeure déplié et peut être dupliqué, c'est-à-dire copié en deux exemplaires. La cellule possède alors, dans le cas de l'espèce humaine, deux stocks de 46 chromosomes, soit 92 chromosomes. Toutefois, l'entrée d'eau augmente le rendement énergétique des mitochondries. Grâce à cet apport énergétique, la cellule pompe des ions. Conséquence : la teneur en ions du cytoplasme augmente, et l'ADN se replie. Chargés d'ions, les chromosomes se repoussent. La division cellulaire peut alors commencer. La cellule-mère se divise en deux cellules-filles (jamais en trois) et donne à chacune d'elles un patrimoine génétique identique sous la forme de l'ADN qui a été condensé grâce à l'entrée massive d'ions. Puis le cycle peut recommencer.

Ce processus de division cellulaire, ou mitose, se déroule selon un ordre invariable, immuable depuis la nuit des temps. Son déclenchement comme son déroulement dépendent de nombreux facteurs. Ainsi, une cellule souche ne se divise qu'après la mort de la cellule voisine, autrement dit lorsque de l'espace a été libéré, lorsque la contrainte mécanique de pression a diminué. C'est l'entrée

d'eau puis d'ions dans le milieu cytoplasmique qui rythme la mitose et l'expression du génome, en même temps que la production énergétique de la cellule.

Voilà ce que j'appelle l'équation de la vie.

### 13. COMMENT MODIFIER L'EXPRESSION DU PATRIMOINE GÉNÉTIQUE

Toutes les cellules d'un organisme dérivent de la même cellule primordiale, fruit de la fusion de l'ovule et du spermatozoïde. Toutes possèdent donc le même génome. Et pourtant, toutes n'assurent pas la même fonction : le neurone produit des neurotransmetteurs, le sein du lait, les ovaires des hormones, etc. Comment expliquer ces différences dans la lecture, l'interprétation, d'un même patrimoine génétique ?

De nombreux laboratoires ont adopté la démarche apparemment la plus moderne, celle du génie génétique. Non sans succès. En insérant un nouveau gène dans le patrimoine génétique d'un animal ou d'une plante, il est possible de lui conférer une nouvelle propriété. Un industriel introduit le gène de résistance à un herbicide dans le génome d'un maïs : il peut ainsi vendre à l'agriculteur la semence et l'herbicide qui lui est associé. S'il a pris soin de stériliser les graines, il contraint l'agriculteur à lui acheter chaque année de nouvelles semences. *Business as usual.*

Mais nous avons découvert que la voie énergétique peut offrir une alternative aux techniques de la transgénèse et à ses abus économiques. Prenons des mitochondries extraites de cellules déjà différenciées, donc engagées dans une phase de combustion intense. Insérons-les dans des cellules en division. Aussitôt, celles-ci arrêtent de se multiplier et passent en mode combustion.

Une semblable modification, modulation, de l'activité du génome, du patrimoine génétique d'une cellule, peut être obtenue sans recourir à une telle opération d'implantation de mitochondries « étrangères », mais par la stimulation des mitochondries de la cellule elle-même. En d'autres termes, c'est



l'activité mitochondriale qui contrôle le génome. L'explication paraît assez simple : la synthèse d'ATP par les mitochondries au cours de la combustion s'accompagne d'une production de gaz carbonique qui s'unit à l'eau pour former de l'acide carbonique. Conséquence : une cellule en phase de combustion possède un cytoplasme plus acide (son pH est de l'ordre de 6,8) que celui d'une cellule en phase de synthèse (dont le pH est de 7,2). Cette différence d'acidité a un impact sur l'expression du patrimoine génétique. En milieu acide, l'ADN est compacté et ne peut être aisément lu, exprimé, alors que dans un milieu alcalin, basique, l'ADN se décompacte. Libéré de la gangue qui le protège, il est plus rapidement transcrit, et les protéines sont plus vite synthétisées. Une action sur le pH cellulaire via les mitochondries peut avantageusement remplacer les techniques complexes et coûteuses de la transgénèse.

Je résume : la cellule est un moteur qui fonctionne à l'eau. L'énergie mitochondriale permet de moduler l'acidité, la salinité. Ainsi, la mitochondrie, par l'énergie qu'elle produit et par son influence sur l'acidité du cytoplasme, constitue une véritable tour de contrôle de la cellule. Comprendre cela, c'est introduire de nouvelles formes de thérapie. Je voudrais en donner ici un exemple.

#### 14. UN POSSIBLE TRAITEMENT DE LA MYOPATHIE

Nous savons désormais que l'expression du génome n'a rien d'un phénomène indépendant. Elle est au contraire contrôlée par l'activité de la cellule. Lorsque la mitochondrie est au repos, le pH intracellulaire est alcalin : il oscille autour de 7,2. L'ADN est alors dénudé ; l'activité génétique bat son plein. Au contraire, lorsque la mitochondrie fonctionne à plein régime, le pH est acide et oscille autour de 7,2. L'ADN est condensé, et, par conséquent, la cellule ne peut se diviser. Il paraît donc clair que, si important que soit le génome, son expression est bel et bien contrôlée par l'activité mitochondriale. La compréhension de ce processus nous permet d'imaginer de nouvelles formes

de thérapie, puisqu'il est possible de moduler l'expression du génome par des voies métaboliques. Le traitement d'une maladie connue de la plupart d'entre nous, la myopathie de Duchenne, en fournit une illustration.

La myopathie de Duchenne est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. Elle est causée par la mutation du gène codant la dystrophine. Les enfants atteints de myopathie de Duchenne perdent progressivement l'usage de leurs jambes, puis de leurs bras, avant de mourir d'insuffisance cardiaque et pulmonaire. Il n'existe pas aujourd'hui de traitement efficace.

De nombreux programmes expérimentaux ont tenté de corriger l'anomalie en insérant un gène codant normalement pour la dystrophine. Sans succès : le transfert d'un gène n'est encore qu'une technique de laboratoire, et il est difficile de stabiliser son expression. Bref, cette voie est loin d'avoir atteint le stade de la thérapie.

En 2005, Maurice Israël, l'un des plus grands biochimistes contemporains, a proposé une approche différente. Il est parti du constat que les enfants myopathes naissent normaux et ont une prime enfance normale. La mutation de la dystrophine musculaire ne devient apparente qu'à l'âge de 4 à 5 ans pour les formes les plus agressives : ces enfants survivent habituellement jusqu'à l'âge adulte. Dans les cas de formes moins agressives, ils survivent plus longtemps. Comment expliquer ce délai dans l'expression de la maladie ? En fait, la dystrophine ne s'exprime jamais durant l'enfance. C'est d'abord l'utrophine, dont la structure est assez proche, qui remplit sa fonction au niveau des muscles.

Le docteur Israël a eu l'idée d'utiliser l'utrophine comme « roue de secours génétique » et donc d'en redémarrer la production chez les malades atteints de cette forme de myopathie. Mais comment procéder ? Par une alimentation appropriée. Israël a testé son idée sur des souris atteintes de la même maladie en les nourrissant de butyrate d'arginine. Le butyrate est un corps gras présent dans le beurre et l'arginine est un acide aminé. Leur combinaison correspond à une alimentation destinée à de jeunes enfants, autrement dit à une époque de synthèse de l'utrophine. Israël a alors observé une modification de l'expression du génome des souris : la synthèse de l'utrophine a redémarré, tandis que le gène

codant (imparfaitement) pour la dystrophine s'est éteint. Autrement dit, l'activité métabolique, ici influencée par la modification de l'alimentation suffit à modifier l'épigenèse, c'est-à-dire l'expression du génome.

Maurice Israël n'est pas parvenu à convaincre l'Association française contre les myopathies, celle qui organise le célèbre Téléthon, d'organiser des essais sur les humains. C'était probablement trop original et trop éloigné des dépenses faramineuses occasionnées par la thérapie génique. Aujourd'hui encore, les myopathes ne survivent pas à leur maladie.

## 15. LE VIEILLISSEMENT, UNE BAISSSE DU RENDEMENT ÉNERGÉTIQUE

Notre vie est assez prévisible : la grossesse de notre mère a duré neuf mois ; un an après notre naissance, nous avons commencé à marcher puis, à partir de seize mois, à babiller ; à six ans, nous avons appris à lire. Tous les parents connaissent ces dates clés. Tout retard conséquent peut se révéler dramatique. Ensuite arrive l'âge de la puberté, puis, avec la ménopause, la fin de la fertilité pour les femmes. Grâce à la médecine et au mode de vie moderne, l'espérance de vie a augmenté de vingt-cinq ans en un siècle : elle est aujourd'hui de 78 ans pour les hommes, de 84 ans pour les femmes. Mais cette augmentation n'a rien changé à la durée maximale de l'existence humaine. À l'exception de Jeanne Calment, personne n'a jamais dépassé les 120 ans accordés à Moïse, et encore moins atteint 150 ou 200 ans.

La durée de l'existence humaine aurait donc une limite théorique infranchissable. Serait-elle liée au nombre maximum de battements cardiaques, estimé à cinq cents millions pour les mammifères, que ces battements soient très rapides ou très lents ? Les petits animaux, comme les souris, ont un cœur de petite taille qui se remplit très rapidement et bat de même (600 pulsations à la minute). Leur température interne est élevée, leur durée de vie limitée. Les animaux de plus grande taille ont un cœur plus gros, plus lent à remplir ; leur rythme cardiaque est donc moins élevé (70 pulsations à la minute pour l'homme,

20 pour la baleine). Leur température interne est plus basse, ils mettent plus de temps à user leur quota de battements cardiaques et vivent plus longtemps. Mais ce n'est pas là une explication suffisante.

J'en avais eu l'intuition et Marc Henry en a formulé l'explication théorique : le vieillissement dépend surtout de la deuxième loi de la thermodynamique. Je m'explique. Selon cette loi, encore appelée principe de Carnot, le désordre (ou l'entropie) d'un système ne peut qu'augmenter. Or, dans une cellule, l'ordre est essentiellement assuré par l'eau : l'eau hydrate les protéines et l'ADN ; elle contrôle la salinité des milieux. Vieillir, c'est perdre de l'eau, s'assécher. Pensez à la différence entre la peau d'un bébé aux joues roses et celle d'un vieillard cacochyme : elle s'explique par la deuxième loi de la thermodynamique.

À chaque âge de la vie correspondent des équilibres physiologiques différents. Alors que la synthèse domine les premières années, elle est ensuite dépassée puis remplacée par la combustion. Une fois atteint l'âge adulte, les cellules ne se différencient plus, ne se divisent plus ; les cheveux blanchissent en s'oxydant avant de tomber ; les taux d'hormones diminuent, tout comme la sécrétion de sperme ; la mémoire ne s'améliore plus. De son côté, le rendement énergétique atteint son maximum au sortir de l'adolescence – ainsi, les stars de football sont de jeunes adultes de vingt-cinq ans.

Nous savons pourquoi notre espérance de vie a augmenté par rapport à celle de nos ancêtres. Eux se levaient tôt, travaillaient dur, dormaient dans des chambres insuffisamment chauffées. De notre côté, nous nous ménageons en travaillant moins, en faisant tourner notre « moteur » au ralenti, en l'économisant, en l'usant moins vite. Encore convient-il d'accompagner cette évolution de nos activités par une consommation raisonnée d'aliments appropriés. Des centaines de publications montrent comment, du ver de terre au singe, de la souris à l'homme, limiter la quantité de nourriture diminue le risque de maladie et augmente la durée de vie. C'est d'ailleurs le régime « adopté » par les mammifères qui pratiquent l'hibernation, comme la marmotte, ou même, sous une forme particulièrement drastique, le régime des levures, qui ont survécu à des milliers d'années d'emprisonnement dans les glaces de l'Arctique. Bref, l'augmentation de l'espérance de vie dont nous bénéficions aujourd'hui n'est pas

due, selon moi, aux progrès de la médecine, comme nous l'entendons bien souvent, mais avant toute chose à l'amélioration des conditions de vie, qu'il s'agisse de l'hygiène en général ou de l'introduction du chauffage central. Encore convient-il d'accompagner cette évolution de nos activités par une consommation raisonnée d'aliments appropriés. Des centaines de publications montrent comment, du ver de terre au singe, de la souris à l'homme, limiter la quantité de nourriture diminue le risque de maladie et augmente la durée de vie. Bref, l'espérance de vie s'explique par la manière dont nous gérons notre rendement énergétique.

Je suis convaincu que le traitement métabolique permet d'améliorer le rendement énergétique et donc d'amender la symptomatologie – celle du cancer et des maladies neurologiques. En revanche, il n'aura aucune influence sur le seuil jusqu'à présent infranchissable des 120 ans. De la même manière, et toujours à cause de la deuxième loi de la thermodynamique, il n'est pas possible de rajeunir.

## 16. LE VIEILLISSEMENT, LE COLLAGÈNE ET LA VIE EN SOCIÉTÉ

Pour compléter notre compréhension des processus de vieillissement, il faut s'intéresser au rôle essentiel joué par l'oxygène. Je suis très surpris de constater que l'oxygène est le plus souvent oublié dans les tentatives de modélisation des processus biologiques. C'est comme si nous cherchions à modéliser les feux de forêt sans tenir compte non seulement de l'oxygène, mais aussi de la température ou du vent.

Dans la nature, l'oxygène se trouve sous deux formes : triplet (il est alors inerte) et singulet (il est réactif). Lorsque, avec la flamme d'un briquet, je brûle du bois ou du sucre, je fais passer l'oxygène de la forme triplet à la forme singulet. Il peut alors réagir avec les molécules qui l'entourent, en l'occurrence celles du bois ou du sucre. Ainsi, à la photosynthèse ou à la respiration mitochondriale correspond une transformation de l'oxygène triplet en oxygène

singulet. Autrement dit, plus un animal a une température élevée, plus il fait passer l'oxygène de la forme triplet à la forme singulet... ce qui a pour conséquence une augmentation de la combustion et de la température. À l'inverse, lorsqu'un animal hiberne, la synthèse d'oxygène singulet diminue et sa température baisse davantage. Nous avons affaire à des phénomènes de boucles ou de variables liées.

Qu'en est-il, maintenant, de l'histoire de l'oxygène sur la Terre telle que nous la révèle l'analyse des roches ? L'atmosphère primitive de notre planète est essentiellement composée de deux gaz à effet de serre : le méthane et le gaz carbonique. L'oxygène s'y trouve en très faible proportion. Avec l'apparition des premières formes de vie, il y a 3,8 milliards d'années, débutent l'activité photosynthétique et la production d'oxygène. Une première augmentation brutale de la teneur en oxygène a lieu il y a 2,4 milliards d'années. À cette date apparaissent les premiers eucaryotes : des organismes qui comptent une ou plusieurs cellules et possèdent un noyau, autrement dit une structure particulière chargée de stocker le patrimoine génétique, de l'exprimer, de le dupliquer. Les cellules eucaryotes contiennent aussi d'autres structures, appelées organites, chargées d'assurer leur respiration, en particulier les mitochondries, dont nous savons aujourd'hui qu'elles-mêmes sont d'anciennes bactéries qui ont migré à l'intérieur d'autres cellules pour former une symbiose.

À la fin du Cambrien, il y a 543 millions d'années, a lieu la seconde augmentation de la teneur en oxygène : c'est elle qui provoque l'apparition des êtres pluricellulaires.

Il faut se rappeler que l'oxygène est un gaz toxique pour les êtres vivants. Tout réanimateur le sait : même en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, il ne faut pas trop augmenter la teneur en oxygène inhalée par le patient ni lui faire respirer de l'oxygène pur, tant est grand le risque de provoquer une fibrose pulmonaire incurable. En effet, les cellules réagissent à un excès d'oxygène en synthétisant une protéine à travers laquelle l'oxygène diffuse mal : le collagène. Toutes les cellules de revêtement, les cellules dites épithéliales, en sont riches pour se protéger, par exemple, de l'oxygène atmosphérique.

Le collagène a aussi des propriétés « adhésives », bien connues des ébénistes, qui utilisent les colles de bœuf, de peau de lapin ou de tendon. De la même manière, le collagène permet aux cellules de s'accoler les unes aux autres. Selon sa répartition, les cellules se trouvent plus ou moins pressées les unes contre les autres, donc plus ou moins comprimées. Par voie de conséquence, elles ne respirent pas, ne sont pas nourries de la même manière. Les cellules qui constituent les tendons sont évidemment plus riches en collagène, comme celles qui doivent résister à plus de pression. Bref, apparu avec la seconde augmentation de la teneur en oxygène de l'atmosphère terrestre, le collagène a contribué à l'apparition de la vie multicellulaire (et, par suite, des premiers fossiles dans les couches géologiques).

Encore un mot sur l'oxygène. J'ai dit que, à haute teneur, il est toxique. Toutefois, si les cellules en manquent, elles sont incapables de se différencier et se contentent de se multiplier. Vous êtes-vous déjà demandé pourquoi les fesses sont plus riches en graisse que le front ? Avant tout parce qu'elles sont moins vascularisées, moins oxygénées.

Revenons à la vie en société cellulaire. Elle n'a pas que des avantages : une cellule isolée ne vieillit pas. J'entends par là qu'une bactérie, en se divisant en deux bactéries inchangées et identiques, peut être considérée comme immortelle, ou encore que, d'une manière moins spectaculaire, la méduse, avec son corps flasque, ne vieillit pas non plus. En revanche, posséder un corps un tant soit peu rigide (et c'est le cas de nombreux êtres vivants) implique de subir les processus de vieillissement, de souffrir d'une mobilité qui diminue au fil des ans. Car, l'âge venant, le collagène perd de sa souplesse ; la gangue protectrice qu'il forme se rigidifie et étouffe les cellules. Les échanges avec l'extérieur diminuent, le rendement énergétique diminue, l'oxygène manque, le cancer ou la maladie d'Alzheimer menacent. Il faut se dire que les rides de notre peau ne sont que les signes extérieurs des processus dont sont victimes toutes les cellules de notre corps : une plus grande rigidité du collagène est à l'origine des hernies, des anévrismes. Un ami chirurgien aime à dire qu'il est capable d'estimer l'âge d'un malade avec une marge d'erreur de moins de deux ans sans avoir vu son visage ni sa fiche d'identification : il lui suffit d'observer ses organes internes. Tout

comme nous-mêmes sommes capables de différencier, dans notre assiette, le foie d'un jeune veau de celui d'une vieille carne.

## 17. REVISITER LA MORT

La vie, ai-je expliqué, peut être décrite comme une oscillation entre la fermentation et la combustion. Et la mort ? Elle apparaît plutôt comme un état irrémédiable, sans possibilité de retour à l'existence antérieure. Mais comment définir le seuil, le passage qui sépare la vie de la mort ? Longtemps, les médecins se sont attachés à l'activité cardiaque : la mort advenait avec l'arrêt du cœur. Mais les opérations de greffe du cœur ont rendu cette définition caduque. L'activité cérébrale permettrait-elle d'élaborer une définition plus pertinente ? Finalement non, puisque les médecins sont aujourd'hui capables de « redémarrer » un cerveau. Mieux vaut donc, une fois encore, considérer les mécanismes les plus simples.

Si j'en reviens à l'échelle de la cellule, je peux la comparer à une habitation composée de compartiments différents : pièces, meubles, appareils ménagers, qui se trouvent et sont maintenus à des températures différentes. En cas d'abandon de la maison, toutes les températures finissent par s'homogénéiser pour s'aligner sur celle de l'extérieur. De la même manière, nous pouvons considérer la mort comme la fin des différences, la disparition de tous les gradients. Alors que la vie est éminemment instable, la mort est un état stable : aucune synthèse, aucune combustion, aucune production d'énergie. En quelque sorte, le triomphe du principe de Carnot. Mais appréhender ainsi la mort n'est sans doute pas suffisant pour l'apprivoiser, ne plus en avoir peur...



## Vers une révolution médicale

J'en suis convaincu : les recherches envisagées ici pour traiter le cancer d'une manière plus efficace pourraient conduire à une révolution dans le domaine de la biologie et dans celui des traitements thérapeutiques. Comme j'ai commencé à le montrer, ces recherches ouvrent en effet un véritable espace de liberté pour les biologistes, ceux qui se penchent sur les mécanismes intimes de la vie, et pour les médecins.

### 18. LA LEÇON DES ANTIBIOTIQUES

La médecine moderne a déjà connu une révolution analogue à celle que je vois approcher. Je veux parler de la révolution des antibiotiques, du traitement des maladies infectieuses.

Rappelons d'abord une réalité médicale : ce sont des antibiotiques identiques qui soignent la tuberculose pulmonaire, la tuberculose rénale, la tuberculose vésicale et la tuberculose osseuse. Il en est de même du traitement de la syphilis. Cette maladie évolue en plusieurs phases : en premier lieu, la bactérie (le tréponème pâle) creuse un chancre, une ulcération, et commence à envahir le corps ; elle prend ensuite son temps et peut mettre quarante années pour tuer la personne atteinte : cette dernière finit par mourir d'une forme particulière de folie, appelée tabès, lorsque le microbe atteint le cerveau. Évidemment, voir les malades mourir de cette manière terrorisait nos ancêtres. Pour autant, c'est le

même antibiotique, en l'occurrence la pénicilline, qui permet de traiter le chancre syphilitique et la syphilis cérébrale elle-même.

Le traitement des infections a donc perdu tout caractère mythique. Les infections sont causées par des germes : la tuberculose par le bacille de Koch, la syphilis par le tréponème et la typhoïde par la salmonelle. Il « suffit » de les traiter, de les tuer, pour les empêcher de nous dévorer de l'intérieur. Ce dont les antibiotiques sont capables.

La pénicilline est efficace non seulement contre le tréponème, mais aussi contre le gonocoque. Une fois mise au point, sa synthèse industrielle a commencé en 1941. Dès 1943, les soldats américains ont eu droit à une injection prophylactique de pénicilline pour prévenir la chaude-pisse et la syphilis, qu'ils risquaient de contracter en fréquentant les bordels de Naples, tout juste libérée par les forces alliées. Dans ce contexte de conflit armé, les essais ont été menés aussi rapidement que rigoureusement. La méningite tuberculeuse, une maladie qui tue en quelques semaines, a été déclarée guérie après le septième malade traité avec succès. À cette époque, les médecins, qui sont des chercheurs dans l'âme, ont traité eux-mêmes leurs malades ; ils n'ont eu recours à aucun comité pour valider leurs essais. Résultat : en l'espace de deux ans, des maladies infectieuses aussi différentes que la folie du syphilitique, les crachats sanglants du tuberculeux ou les souffles cardiaques liées au rhumatisme articulaire aigu ont disparu de la liste des grands fléaux, du moins en Occident. Pour vaincre ces maladies, nos prédécesseurs ont raisonné juste et ont su agir sans retard.

Pour quelles raisons le traitement du cancer n'a-t-il pas suivi le même rythme ? Otto Warburg n'avait-il pas percé dès 1920 le mystère de cette maladie ? Comment expliquer la situation d'échec dans laquelle nous nous trouvons aujourd'hui encore et dont les malades sont les premiers à souffrir ?

Je vois à cela plusieurs raisons. L'une des principales est, paradoxalement, le succès prometteur des premiers traitements mis au point. Dans les années 1950, la chimiothérapie soigne efficacement des patients et semble indiquer la direction à suivre pour vaincre le cancer. En fait, à l'exception des cancers de l'enfant et de certaines formes très agressives chez l'adulte, les effets de ces

drogues se révèlent partiels et transitoires. Et les traitements modernes, certes plus efficaces, n'ont pas altéré ce défaut.

L'enjeu est toujours le même : nous devons être capables de mettre en question l'enseignement de nos maîtres, d'accepter qu'ils aient pu avoir tort, de changer de paradigme, de rompre avec le dogme accepté par une majorité.

## 19. POUR UNE NOUVELLE LOGIQUE MÉDICALE

Nous devons donc instaurer une nouvelle manière de penser et de pratiquer la médecine. Afin d'augmenter les chances de guérison des malades, nous devons oublier la logique « par dominos » – j'entends par là « par spécialité » – et favoriser une logique synthétique, « englobante ».

Partons du cas de l'alcoolisme : le patient alcoolique est d'abord sermonné par son médecin généraliste ; son hépatite puis sa cirrhose sont traitées par un gastro-entérologue, avant que le cancérologue ne soigne son cancer du foie... avec le succès que nous connaissons. Pourquoi ignorer que l'hépatite, la cirrhose du foie et le cancer ne sont que des facettes différentes d'une seule et même maladie ? Quelle qu'en soit l'origine – un virus, un médicament ou l'abus d'alcool –, le phénomène de base est l'apparition d'une inflammation dans le foie. Celui-ci augmente de volume jusqu'à devenir douloureux. Un physicien dirait que le foie est mis « sous pression » : de délicat comme celui du veau, il devient dur comme un tendon de vieille carne. De plus, il « fibrose » : il se trouve littéralement lacéré par des travées de fibres. En réalité, il est en voie de désorganisation. Un foie fibreux est un foie cirrhotique.

Un phénomène analogue s'observe dans les maladies comme la sclérose en plaques, la maladie de Crohn, le lupus ou la sclérodermie. Toutes ces maladies ont une même origine : l'augmentation de la pression et l'apparition de travées de fibrose. Lorsque cette fibrose touche la peau, il est question de sclérodermie ; lorsque le cerveau est atteint, il s'agit d'une sclérose en plaques.

Que suis-je en train d'élaborer ? Tout simplement l'idée qu'il est possible d'établir des relations entre les maladies, de mettre en évidence des mécanismes

communs et, par suite, d'augmenter les chances de traiter les patients. Je suis persuadé que nous serons un jour capables de prescrire des traitements semblables pour des maladies qui, aujourd'hui encore, paraissent n'avoir aucun lien entre elles. Voilà la nouvelle logique thérapeutique à l'émergence de laquelle je travaille.

Nous sommes à l'aube d'une nouvelle révolution médicale. Pourtant, nous devons faire preuve de patience : tout le monde n'est pas convaincu par une telle idée, ni enthousiasmé par un tel bouleversement. Il faudra du temps pour parvenir à un vrai et radical changement, à commencer par admettre la possibilité d'appréhender, parfois d'expliquer les processus des vivants que nous sommes, y compris ceux que nous considérons comme les plus intimes, les plus humains, par des « formules » analogues à celles des physiciens. Pour le profit et le bien de tous.

## 20. VERS UNE CLASSIFICATION DES MALADIES

Revenons une fois encore à l'histoire des sciences. Au Moyen Âge, les théologiens méprisent l'alchimie, qu'ils considèrent comme une pratique diabolique. Aux premiers jours de la Création, rappellent-ils, Dieu a séparé les éléments, le ciel de la terre, la terre des eaux. Par conséquent, en cherchant à les mélanger, à les transformer, les alchimistes agissent à l'encontre de la volonté divine. Pour cela, ils doivent être regardés comme des suppôts de Satan.

Nous le savons, les alchimistes n'ont pas trouvé la pierre philosophale qui devait leur donner le pouvoir de transformer le plomb en or. En revanche, ils ont découvert, de façon empirique, de nouveaux alliages ; ils ont compris que certaines substances peuvent réagir avec d'autres pour donner des sels ou peuvent ne pas réagir, rester inertes. Les alchimistes définissent des triades, comme celles formées par le chrome, le brome et le fluor ou encore par le sodium, le potassium et le lithium, pour rapprocher des substances qui agissent, réagissent de la même façon. L'idée de génie de Dmitri Mendeleïev, émise au XIX<sup>e</sup> siècle, est d'étendre cette notion de triade pour constituer des familles. Il

pose l'hypothèse que les éléments chimiques peuvent être décrits à l'aide de deux paramètres seulement : leur masse atomique et leur charge électrique. Et il entreprend de classer les éléments en fonction de ces deux caractères pour former des lignes et des colonnes. Mais nous sommes en 1869 : Mendeleïev n'a pas les moyens de peser les atomes, encore moins de visualiser les couches électroniques. Son tableau comporte donc des cases vides, qui correspondent à des éléments encore inconnus. Il ne prétend pas avoir tout compris ni avoir obtenu une classification complète. Pour autant, il a su poser les bases d'une classification. Tout est là : c'est simple, audacieux et génial à la fois.

Un même souci de classification occupe les naturalistes. Après Linné, l'inventeur des muséums d'histoire naturelle, c'est au tour de Charles Darwin de chercher à classer les espèces vivantes. Mais, à la différence de Linné – et même si, dans sa jeunesse, il s'est passionné pour la théologie naturelle et a été convaincu de la fixité des espèces –, il a changé d'opinion. Lors de son tour du monde à bord du *Beagle*, dans les années 1830, il a déterré les restes fossilisés d'un gigantesque tatou et les a comparés au tatou contemporain, bien plus petit. De cette observation et d'autres réalisées au cours de son périple est née et s'est imposée à lui l'idée d'une évolution des espèces. Il y aurait un lien généalogique entre les espèces d'hier et celles d'aujourd'hui. Les unes donnent naissance aux autres grâce au foisonnement des variations issues de la reproduction et au tamis de la sélection naturelle. C'est une idée qui fâche de nombreux croyants de l'époque (en tout premier lieu Emma, son épouse, et Robert FitzRoy, le capitaine du *Beagle*) et qui suscite aujourd'hui encore le mépris des créationnistes : ces croyants restent attachés à une vision fixiste de la réalité, au nom de leur foi en un Dieu créateur tout-puissant et d'une lecture littérale des textes bibliques.

Il n'est pas facile de changer notre manière de penser le monde. C'est pour cette raison que les alchimistes ont été soupçonnés, parfois condamnés, tout comme l'ont été les premiers naturalistes évolutionnistes. Il est toujours plus aisé de ne toucher à rien, de cultiver l'immuable, de craindre l'inattendu, de s'en tenir aux dogmes. La médecine possède ses propres dogmes, les véhicule, les protège : il faut manger cinq fruits et légumes par jour ; il faut doser le cholestérol ; il ne faut pas oublier de donner son obole, non plus à l'Église, mais

désormais à la Ligue contre le cancer. Or ces dogmes, pas plus que ces incantations, ne sont d'aucune efficacité contre l'adversaire. Nous devons au contraire affronter les maladies de la manière la plus logique possible et tout faire pour comprendre leur véritable mécanisme, pour les combattre efficacement et les vaincre. Pour moi, cela ne fait aucun doute : si nous acceptons cette révolution dans notre manière de penser la médecine, le traitement du cancer, de la maladie d'Alzheimer ou de la tuberculose n'est plus qu'une question de temps !

Ainsi, après Mendeleïev et Darwin, nous, les médecins, devons entreprendre une classification des maladies. Une classification qui ne soit plus fondée sur les organes touchés, mais sur les processus incriminés et, en l'occurrence, ces facteurs précédemment évoqués, dévoilés par les recherches sur le cancer : la pression, le rendement énergétique, l'acidité et la salinité du milieu cellulaire.

## 21. LES MALADIES PAR DIMINUTION DE PRESSION

Un dysfonctionnement du cœur, une altération des tissus fonctionnels du cœur consécutive à un infarctus, des troubles du rythme cardiaque, la présence d'un obstacle sur le parcours artériel (par exemple un caillot) : ce sont autant de causes parmi les plus courantes d'une baisse de pression sanguine et, par suite, d'une perte de conscience du malade, suivie de sa chute. Le médecin peut tenter de rétablir le flux sanguin et la pression en stimulant le muscle cardiaque ou en levant l'obstacle artériel.

Une autre origine possible de la diminution de pression est l'état d'apesanteur que peuvent désormais offrir les séjours dans l'espace, par exemple à bord de la station spatiale internationale, à quelques centaines de kilomètres d'altitude pendant une durée moyenne de six mois. Les records de durée ont été établis à bord de la station Mir (soviétique puis russe) : Valeri Poliakov a ainsi passé au total vingt-deux mois en apesanteur, dont quatorze d'affilée. Cette diminution de pression a pour conséquence une fonte musculaire et une ostéoporose, deux processus pour lesquels le meilleur traitement est l'exercice physique répété.

Les spécialistes de médecine astronautique ont aussi noté un effondrement du système immunitaire des cosmonautes, contrôlé par la pression gravitationnelle. À l'inverse, une augmentation de pression due à une inflammation ou à une maladie auto-immune stimule le système immunitaire. Ces dernières font partie des maladies par augmentation de pression dont je vais maintenant parler.

## 22. LES MALADIES PAR AUGMENTATION DE PRESSION OSMOTIQUE

Les expériences d'Ivan Pavlov, menées au début du xx<sup>e</sup> siècle, sont bien connues. Chaque fois qu'il apporte de la nourriture à son chien, Pavlov actionne une sonnerie. Ainsi, son chien finit par saliver en entendant la sonnerie, avant d'être nourri ou même sans être nourri.

Il est possible de provoquer de telles réactions chez une cellule. L'équivalent du coup de sonnette est une augmentation de la pression du liquide dans lequel baigne la cellule, ce que nous appelons la pression osmotique. L'ajout de nourriture, qu'il s'agisse d'acides gras, de protéines ou de sucres, entraîne une augmentation de la pression osmotique ; dans le même temps, la cellule absorbe cette nourriture et, pour la digérer, secrète des enzymes (des protéases ou des lipases, selon le type de nourriture). Si la substance nutritive est remplacée par un sucre indigeste qui reste à l'extérieur de la cellule, la seule conséquence est donc l'augmentation de la pression osmotique. Autrement dit, nous avons l'équivalent de la sonnerie de Pavlov sans apport de nourriture au chien. Dans une telle situation, qu'observons-nous ? La cellule « salive » quand même : elle secrète des enzymes... qui n'ont rien à digérer. Tout comme l'infortuné chien du médecin russe, la cellule a été leurrée.

Le milieu dans lequel baigne une cellule animale est sensiblement toujours le même : il est riche en sodium, mais pauvre en potassium, en glucose et en protéines. Les différences de concentration de ces éléments entre l'extérieur de la cellule (le milieu) et l'intérieur sont à l'origine d'une pression appelée pression osmotique. À chaque battement cardiaque (ou, dans le jargon des

médecins, à chaque systole cardiaque), la pression osmotique augmente à la suite de l'apport de nouveaux éléments. Dans le corps humain, la pression osmotique ne varie guère en dehors des systoles... sauf en cas de maladie. Examinons les maladies concernées.

### *L'inflammation*

Les protéines du corps humain se trouvent pour l'essentiel dans le sang ; dans le milieu où baignent les cellules, elles ne sont présentes qu'en faible concentration. Mais si la barrière qui sépare le capillaire sanguin du tissu cellulaire vient à se déchirer ou à être déchiré, les protéines envahissent le tissu. Conséquence immédiate : la pression osmotique augmente. Certaines cellules en meurent ; d'autres, sous l'effet de l'augmentation de la pression, qui agit comme la sonnette de Pavlov sur son chien, « salivent » – autrement dit, se préparent à absorber les protéines, à les consommer. Cette orgie à laquelle nous assistons ou dont nous souffrons, c'est que ce que nous appelons habituellement l'inflammation. Mais il s'agit aussi d'une réaction immunitaire, car les cellules du système immunitaire participent également à la curée !

Un cas d'inflammation bien connu des marcheurs est celui des « ampoules » au pied. Le frottement des chaussures conduit au déchirement des vaisseaux sanguins. Le pied vire au rouge, devient douloureux. Finalement, une ampoule apparaît : un liquide trouble et collant s'est glissé entre le derme et l'épiderme, la peau s'est décollée. L'analyse biochimique de ce liquide révèle une extrême richesse en protéines, que les lymphocytes et les macrophages, venus eux aussi en grand nombre, entreprennent d'absorber.

Je résume : l'inflammation a pour origine une lésion vasculaire qui laisse échapper dans les tissus un liquide riche en protéines et qui a pour conséquence une augmentation de la pression osmotique. Cet apport de nourriture, abondant et varié, permet au tissu lésé de cicatrifier. Mais si l'état d'inflammation perdure, il devient dangereux, car il peut conduire à plusieurs maladies bien connues, de la simple plaie à la sclérose en plaques ou à la maladie de Crohn. Toutes ces maladies ont effectivement pour point commun de provenir d'une lésion des



vaisseaux et, par suite, d'une fuite de protéines. Autrement dit, les multiples formes inflammatoires correspondent à un unique processus d'augmentation de la pression. La diversité des diagnostics médicaux n'empêche pas de trouver une même explication physique. Et le traitement de toutes ces maladies repose lui aussi sur un même principe : un lavage de l'excès de protéines. C'est effectivement ce à quoi procèdent le chirurgien ou la mère de famille lorsqu'ils drainent le lit chirurgical ou la plaie d'un patient, d'un enfant blessé. À explication physique semblable, traitement semblable, quelle que soit la maladie diagnostiquée.

Grâce à des capteurs de pression introduits dans le tissu enflammé, il est parfaitement possible de mesurer l'augmentation de la pression, d'ailleurs plus forte dans les cas de fibrose que dans ceux d'inflammation.

#### *Les différences de pression provoquées par un obstacle mécanique*

La sténose, c'est-à-dire le rétrécissement d'un vaisseau sanguin, entraîne l'instauration d'un différentiel de pression entre l'amont (en surpression) et l'aval (en sous-pression). Dans le cas de l'angine de poitrine, ce sont les coronaires (les vaisseaux sanguins qui vascularisent le cœur) qui sont sténosés. Le flux sanguin diminue, les coronaires transportent trop peu de sang, le cœur souffre. Le malade ressent des douleurs thoraciques, il respire avec peine. Le traitement consiste à dilater le vaisseau en posant un stent rigide pour élargir le diamètre de la sténose. La douleur disparaît et le patient peut reprendre une vie normale.

Avant de disposer de la technique du stent, la médecine recourait aux digitaliques pour traiter les sténoses. Enfant, lors de nos promenades en famille dans les Vosges, mon père m'a appris l'usage en cardiologie de cette fleur à la longue tige et au chapelet de fleurs violettes que nous trouvions au pied des châteaux en ruine du Moyen Âge : la digitale. Son effet bénéfique était connu bien avant la Révolution française. Mais il a fallu du temps pour comprendre que les malades cardiaques s'essoufflent à la suite de la sténose de leurs coronaires.

Grâce aux vertus de la digitale, qui agit sur le tonus cardiaque, les malades étaient soulagés.

D'autres vaisseaux que les vaisseaux sanguins peuvent être sténosés. Les pédiatres connaissent ce type de malformation des vaisseaux pancréatiques, hépatiques ou urétéraux. La résection du vaisseau, autrement dit l'ablation de l'obstacle, suffit à guérir le patient.

Une sténose peut également être à l'origine de pathologies psychiatriques, comme la schizophrénie, la maladie psychiatrique la plus commune chez le jeune adulte. Étudiant en médecine, j'ai effectué un stage dans le service de psychiatrie des hôpitaux de Strasbourg. J'ai pu y examiner mes premiers patients schizophrènes. Certains montraient des comportements agités et délirants ; d'autres étaient abrutis par les neuroleptiques. À cette époque (je parle des années 1980), nous ne disposions pas encore des techniques d'imagerie modernes, comme les scanners ou la résonance magnétique (IRM). Pour visualiser l'état du cerveau d'un patient, le radiologue injectait un liquide radio-opaque dans la colonne vertébrale, évidemment à distance de la moelle épinière, qu'il faut impérativement éviter de léser. Puis il mettait le patient la tête en bas : de cette façon, le produit de contraste descendait le long de la moelle épinière jusqu'à la tête et permettait de visualiser les ventricules cérébraux. C'est de cette manière que nous étions capables de repérer un obstacle au niveau de l'aqueduc de Sylvius : le liquide ne parvenait pas aux ventricules. Et nous pouvions établir un possible diagnostic de l'état schizophrénique : le liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire l'équivalent cérébral de la lymphe ou du milieu extracellulaire, ne peut s'écouler normalement dans le liquide céphalo-rachidien ; les ventricules cérébraux sont alors mis sous pression, se dilatent et le patient délire. L'explication de la schizophrénie pourrait donc être mécanique, comme le serait le traitement associé, qui consisterait à lever l'obstacle dû à une tumeur (bénigne ou non) ou à une malformation.

C'est encore vrai aujourd'hui avec les nouvelles techniques d'investigation dont nous disposons : elles ne sont pas suffisamment fines pour observer avec précision ce type de sténose. L'IRM ou le scanner ne révèlent au mieux qu'une dilatation des ventricules cérébraux ; ils ne permettent plus de visualiser

l'aqueduc de Sylvius. Pourtant, dans certains cas, une explication mécanique de la schizophrénie doit être envisagée. Un jour, le recours à la technique du stent pourrait permettre de traiter la schizophrénie.

### *Un obstacle au courant électrique*

Puisque je viens d'évoquer le monde de la psychiatrie, je voudrais parler maintenant d'une autre classe de maladies qui résultent aussi de la présence d'un obstacle, non plus sur le trajet lymphatique ou céphalo-rachidien, mais cette fois sur le trajet électrique.

Comme nous l'apprend l'histoire de la biologie et de la médecine, notre compréhension du fonctionnement du cerveau a oscillé entre deux approches souvent conflictuelles : l'approche chimique et l'approche psychologique. Selon les tenants de la première approche, les réactions chimiques suffisent à expliquer le fonctionnement du cerveau ; l'usage et l'efficacité des somnifères, des antidépresseurs et des neuroleptiques en offrent une preuve évidente. Les tenants de la seconde approche s'appuient sur les travaux de Sigmund Freud : nos comportements sont le résultat de conflits internes et de pulsions plus ou moins morbides.

En réalité, aucune de ces deux approches n'est totalement satisfaisante. Nous sommes bel et bien forcés de reconnaître que, aujourd'hui encore, le fonctionnement du cerveau nous demeure largement inconnu. Certes, Freud fut un grand penseur et un remarquable écrivain, mais sa pensée est celle d'un philosophe, pas d'un physicien. Or je suis persuadé que, dans le domaine du cerveau aussi, nous devons adopter une perspective physique. Le langage même de la psychiatrie ne nous y conduit-il pas ? Il y est question de dépression, de contrainte, de force, de résultat ou encore de travail.

Comme y invitent les travaux des neurologues, il convient de considérer le cerveau comme une machine électrique. Un influx électrique est transmis de neurone à neurone. Tout comme le flux sanguin sculpte le réseau capillaire, le flux électrique sculpte le réseau neuronal. Lors de la période de croissance de l'enfant, ce flux sculpte de nouvelles boucles neuronales et augmente ainsi les capacités mémorielles. En insérant des électrodes dans le cerveau, le

neurochirurgien peut aussi bien mesurer l'intensité des influx que connaître la fonctionnalité des zones du cerveau en les stimulant. Mais il y a encore tant de choses à découvrir sur le fonctionnement de notre cerveau ! Qu'est-ce que l'intelligence ? Qu'est-ce que l'âme ?

Je pense parfois à l'audace de nos prédécesseurs, comme Paul Broca, qui, au XIX<sup>e</sup> siècle, avait fondé avec ses collègues neurologues la très sérieuse Société d'autopsie mutuelle, dont les archives se trouvent aujourd'hui au Musée de l'homme. Le principe était le suivant : après le décès d'un membre de la société, ses confrères devaient prélever son cerveau et l'analyser. Avons-nous tant progressé ? Certes, nous avons découvert les neuroleptiques et les antidépresseurs, ces derniers permettant de rétablir le flux neuronal un temps bloqué par le manque de neurotransmetteurs et la fermeture des synapses. Un même résultat peut être obtenu par le recours à des électrochocs : on parle alors de sismothérapie.

Mais ces progrès restent, selon moi, partiels. Et lorsque les psychiatres, devant une maladie complexe et multifactorielle, font appel à un patrimoine génétique familial défectueux ou à un environnement toxique, je crains qu'ils ne cherchent à dissimuler leur ignorance. Nous sommes encore face à une vaste *terra incognita* qu'il nous reste à aborder, à explorer avec des principes simples de compréhension et d'explication.

## 23. LES MALADIES PAR AUGMENTATION DU MÉTABOLISME

De nombreuses maladies ont pour origine une augmentation du rendement énergétique. La plus caractéristique d'entre elles est l'hyperthyroïdie. Celui qui en est atteint voit toutes ses activités accélérées : son rythme cardiaque est plus élevé, il ne cesse de parler et fatigue ses proches, il maigrit et se plaint de diarrhée, il s'angoisse et parfois délire.

Récemment, je me suis intéressé au scandale du Levothyrox, un traitement à base d'hormones thyroïdiennes. Une nouvelle formule de ce médicament déjà

ancien aurait de nombreux effets secondaires néfastes. Ainsi ai-je appris que plus de trois millions de Français sont traités au Levothyrox, ce qui en fait l'un des dix médicaments les plus prescrits dans notre pays. Je ne doute pas qu'il y ait parmi ces malades d'authentiques hypothyroïdiens pour lesquels le traitement de substitution est nécessaire, mais j'en soupçonne beaucoup d'autres d'avoir remplacé les amphétamines et autres Mediator par le Levothyrox dans le but de maigrir. En effet, les hormones thyroïdiennes stimulent la combustion cellulaire et entraînent un amaigrissement, hélas au prix d'effets secondaires potentiellement mortels.

D'autres maladies peuvent être expliquées par une augmentation du rendement. Je vais une fois de plus évoquer ma jeunesse. Jeune externe à Strasbourg, j'hésitais encore sur la voie à suivre et envisageais d'être psychiatre. Un jour, j'ai assisté à l'examen d'un patient maniaque : âgé d'une quarantaine d'années, il avait en l'espace d'une seule journée offert une voiture à chacune de ses dix maîtresses. Or il ne travaillait pas à Wall Street, mais au service de la voirie de la ville. Agité, parlant de façon continue, il ne tenait pas en place. Mon professeur, un psychiatre réputé, voulait démarrer une psychothérapie. Pour ma part, je ne croyais pas qu'une simple psychothérapie pouvait venir à bout d'un tableau clinique aussi violent. Ce jour-là, j'ai choisi de me spécialiser en cancérologie, une discipline qui me semblait plus porteuse d'avenir.

Revenons à notre patient maniaque. Il existe une expression populaire pour désigner son état : « il chauffe ». Dans les faits, c'est exactement cela : les mitochondries cérébrales d'un tel patient fonctionnent effectivement à plein régime. L'administration de valium ou d'un autre relaxant musculaire permet de diminuer l'activité neuronale, de calmer le patient et de le faire dormir.

L'addiction à la drogue est une autre forme de maladie liée à l'augmentation du métabolisme. Nous rêvons tous d'une société sans cancer ; elle n'existe malheureusement pas. Pas davantage qu'une société sans drogue. En France, le tabac et l'alcool sont des drogues ; en Afrique, ce sont le haschich et le kat. Et la mondialisation de l'économie n'épargne pas le marché des drogues : la cocaïne américaine ou l'héroïne afghane se vendent dans les rues de Paris. Les urgentistes connaissent ce vieil adage : « Pour savoir si un malade est sous

l'emprise d'une drogue, prends-lui le pouls. » Toutes les drogues sans exception accélèrent le rythme cardiaque. C'est bien dans ce but que nombre d'entre nous buvons café sur café ! Sous l'effet de ces drogues, qu'elles soient légales ou non, nos mitochondries fonctionnent à plein régime, le métabolisme du cerveau change et nous obtenons le résultat escompté : nous « chauffons », nous brûlons, nous nous sentons mieux. Comme le patient trop généreux avec ses dix maîtresses.

Il serait vain de le nier : notre société produit d'autres formes de drogue. Le travail ou le sexe provoquent eux aussi l'augmentation du rythme cardiaque, l'excitation, puis la dépendance. Prenez un cadre dynamique et fixez-lui un objectif : son rythme cardiaque s'accélère ; il se sent bien. S'il ne parvient pas à ralentir ou qu'il doive impérativement maintenir son rythme de travail, il peut recourir à la cocaïne afin de maintenir ses mitochondries en état de fonctionnement maximal. En revanche, si vous placez ce même cadre en situation de chômage, vous observerez chez lui le syndrome du manque, tout comme chez un drogué : il déprimera, deviendra agressif. Pour le calmer, à défaut de le guérir, il faudra de toute urgence lui trouver une occupation intéressante, un effort à accomplir...

#### 24. LES MALADIES PAR DIMINUTION DU RENDEMENT ÉNERGÉTIQUE

Les cliniciens le savent : l'inflammation fait le lit du cancer, mais aussi des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, voire du vieillissement. Autrement dit, pour parler le langage des physiciens, les maladies par augmentation de pression (car, je le rappelle, telle est l'origine de l'inflammation) entraînent des maladies par diminution de rendement énergétique, comme le cancer et les maladies neurologiques, ainsi que le vieillissement.

Prenons le cas de la maladie d'Alzheimer, pour laquelle les médecins et les scientifiques ne connaissent ni cause claire ni traitement efficace – un fléau qui doit encore être déchiffré. L'histoire de la maladie commence le 25 novembre

1901 avec l'admission à l'hôpital de Francfort d'Auguste Deter, une femme de 50 ans. Elle est atteinte de démence progressive. Jusqu'à sa mort, cinq ans plus tard, elle est suivie par le docteur Alois Alzheimer, un neurologue formé à l'histologie. En raison du coût de l'hospitalisation dans cet établissement, le mari d'Auguste envisage de transférer sa femme vers un centre moins coûteux. Toutefois, le docteur Alzheimer négocie le maintien de la malade à Francfort, en échange de la possibilité de réaliser son autopsie cérébrale à Munich après son décès. Ce sera chose faite en 1906. L'autopsie et l'analyse histologique révèlent des anomalies qui caractérisent la maladie portant désormais le nom du médecin : des plaques amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire. La même année, lors de la 37<sup>e</sup> conférence des psychiatres allemands qui se tient à Tübingen, le docteur Alzheimer présente les résultats de ses observations à ses confrères. Ils ne lui posent aucune question, apparemment plus intéressés par la communication suivante sur la masturbation compulsive. Aujourd'hui, nous connaissons tous le nom d'Alzheimer.

À l'exception des rares patients qui présentent un génome anormal, aucune explication de ce fléau n'a pour l'instant été fournie. Un premier indice saute aux yeux : l'âge avancé des patients. Un deuxième indice concerne la localisation précise de la maladie d'Alzheimer : elle débute au niveau de l'amygdale cérébrale. Ce tissu cérébral très fragile présente une particularité : il assure la transition entre le cortex, constitué de six couches de neurones, et l'amygdale, constituée de cinq couches seulement. Tous les mécaniciens nous le disent : une telle zone de transition, avec le passage de six à cinq couches, est mécaniquement fragile, car davantage soumise à la fatigue.

Un troisième indice est livré par l'étymologie d'un des symptômes : en grec, amyloïde signifie dur, qui ne peut pas être moulu. Autrement dit, le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est dur, comme lyophilisé. La raison en est qu'il a été comprimé. Rappelons que le cœur bat toutes les secondes. Il provoque une onde de choc (nous parlons de vague systolique) qui frappe le cerveau, au point que, une fois la calotte crânienne enlevée, le neurochirurgien voit le cerveau vibrer. Cette onde de choc est à l'origine de la maladie d'Alzheimer : elle augmente la pression jusqu'à provoquer le durcissement du

collagène cellulaire, l'apparition de plaques dans les zones les plus fragiles, une baisse de leur oxygénation et de leur rendement énergétique. Peuvent alors apparaître les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer ou les corps de Lewy de la maladie de Parkinson. Ce type de risque neurologique est associé à d'autres formes de traumatisme, comme les déflagrations auxquelles sont soumis les soldats ou les chocs reçus par les boxeurs. Le boxeur Mohammed Ali, vainqueur de 56 combats sur 61 et champion du monde de sa discipline, fut atteint de la maladie de Parkinson dès l'âge de 42 ans. Et les joueurs de football américain sont soumis à une menace identique.

Avec des collègues, j'ai pu confirmer cette explication traumatique de la maladie d'Alzheimer en soumettant des souris normales, c'est-à-dire exemptes de toute anomalie ou modification génétique, à la chute d'une bille de métal sur le crâne quatre fois par jour. Après six mois d'un tel traitement, l'examen biochimique de ces souris a montré la présence d'amyloïdes, de protéines tau (un marqueur de l'Alzheimer) et d'alpha-synucléine (un marqueur du Parkinson). Pour la première fois, nous avons induit la maladie d'Alzheimer chez une banale souris. Ainsi avons-nous démontré le lien qui existe entre l'inflammation – celle provoquée par les coups répétés sur la tête des souris – et les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Qu'il s'agisse du cancer ou des maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Charcot, même si les symptômes sont différents, nous avons donc affaire à un même processus : les mitochondries sont « déconnectées », elles ne fonctionnent pas, le rendement énergétique a baissé. Dans le cas du cancer, comme nous l'avons vu, ce dysfonctionnement des mitochondries entraîne une augmentation de la division cellulaire. Lorsqu'une inflammation touche des cellules neurologiques, leurs mitochondries sont inactivées et ne consomment plus d'acide lactique (ce produit de la fermentation du glucose par les cellules qui constituent l'environnement des neurones). Celui-ci s'accumule, la pression augmente, les neurones meurent, le cerveau se « dépeuple » et laisse le patient hagard, vide de toute pensée.

L'inflammation de trois zones nerveuses différentes provoque trois maladies neurologiques : le locus niger (la zone du cerveau qui produit la dopamine) pour



la maladie de Parkinson, l'amygdale pour la maladie d'Alzheimer, la moelle pour la sclérose latérale amyotrophique, encore nommée maladie de Charcot.

## 25. TRAITER PAREILLEMENT LA VIEILLESSE, LE CANCER, LES MALADIES NEUROLOGIQUES

Il y a un dogme central en médecine : la vieillesse n'est pas une maladie et ne peut donc pas être traitée comme telle. Il n'empêche, les pharmacies regorgent de traitements plus ou moins efficaces contre les varices, la perte de mémoire ou la fatigue. Je ne connais pas l'efficacité des crèmes anti-âge, mais j'imagine que L'Oréal et ses concurrents sur le marché n'auraient pas besoin de faire autant de publicité si leurs traitements étaient vraiment efficaces...

Je le répète, nous devons admettre que le vieillissement a la même origine que les cancers et les maladies neurologiques (maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Charcot) : une diminution du rendement. Nos efforts doivent donc porter sur la mise au point d'un même traitement.

Comme l'ont montré mes travaux sur le cancer, il est possible de relancer l'activité mitochondriale et, par suite, de stopper la croissance tumorale. C'est le but des traitements qui ont recours à l'acide lipoïque, à l'hydroxycitrate, au dioxyde de chlore ou encore au bleu de méthylène, complétés par un régime cétogène. L'hydroxycitrate, sans effet secondaire majeur à cette dose, permet aussi d'augmenter le rendement énergétique. Il a pour propriété d'inhiber la citrate lyase, enzyme indispensable à la synthèse des parois cellulaires, d'où son action anticancer.

Grâce à ces traitements, des patients retrouvent une meilleure forme et améliorent leurs performances sportives. Certains voient leurs cheveux repousser ou renouent avec le désir sexuel. Tous disent se sentir mieux.

Il convient aujourd'hui d'aborder de manière semblable le traitement du vieillissement et celui des maladies neurologiques. Si leurs présentations cliniques et leurs pronostics diffèrent, les mécanismes chimiques qui en sont la cause sont les mêmes. Dès lors, les traitements qui sont efficaces pour les formes

les plus graves (je pense à la maladie de Charcot et à la forme évolutive de la maladie d'Alzheimer) devraient être utilisés dans des maladies à évolution plus lente, comme la maladie de Parkinson ou le vieillissement.

Je viens de rappeler l'efficacité de l'acide lipoïque dans le traitement du cancer grâce à son effet de stimulation de l'activité mitochondriale. Des essais ont été menés sur des malades atteints d'Alzheimer, avec des doses variant de 600 milligrammes par jour à deux fois 800 milligrammes par jour. L'état de ces patients s'est stabilisé, sans que des effets secondaires lourds aient été observés. Des tests semblables ont été menés pour le traitement des maladies de Parkinson et de Charcot, cette fois sur des souris. Un même résultat de retardement a été constaté, là encore sans effets dangereux. Je conseillerais de poursuivre ces recherches en associant l'administration d'acide lipoïque à celle d'hydroxycitrate, aux doses déjà testées.

Mon avis est qu'il convient de commencer par les maladies les plus agressives, les plus rapidement mortelles et, par voie de conséquence, les plus prévisibles. Prenons l'exemple de la maladie de Charcot : à l'heure actuelle, nous ne possédons aucun traitement efficace contre ce fléau, et l'espérance de vie des patients varie, selon les études, de deux à trois ans.

Je conseillerai aussi de s'intéresser sérieusement au bleu de méthylène. Ce médicament a été l'un des premiers synthétisés par l'industrie chimique allemande, en 1876. Son effet est bien connu des scientifiques : il modifie le potentiel redox des cellules, c'est-à-dire leur capacité à capter ou libérer des électrons. La liste de ses applications paraît illimitée. Antibiotique, antiparasitaire, il fait partie des médicaments essentiels selon l'Organisation mondiale de la santé. Et il est abondamment utilisé comme colorant dans l'industrie alimentaire, preuve que son maniement est aisé et qu'il est de très faible toxicité. Les scientifiques en font déjà usage dans leurs essais cliniques comme placebo : comme il colore les urines en bleu, il permet à l'expérimentateur de vérifier que son cobaye a bien pris son traitement !

Pourquoi le bleu de méthylène nous intéresse-t-il ? Parce que sa cible est la mitochondrie : il augmente la respiration mitochondriale et, par suite, le

rendement énergétique. Pour expliquer cette action, j'avancerai la piste des radicaux libres.

La notion de radicaux libres fait son apparition dans les années 1950. Les biochimistes de l'industrie pétrolière appellent ainsi les produits d'une combustion incomplète du pétrole. Par analogie, les biologistes utilisent l'expression pour désigner les conséquences d'un fonctionnement imparfait des mitochondries – une combustion inachevée du sucre et un dégagement de molécules corrosives. Les radicaux libres tuent « naturellement » certains types de cellules, par exemple celles qui produisent les cheveux ou les globules blancs – les biologistes parlent de stress oxydatifs. Bref, les radicaux libres sont des « braises dangereuses » que les cellules tentent d'éteindre.

Les traitements du cancer, comme la chimiothérapie et la radiothérapie, ont recours à des radicaux libres. Ceux-ci sont particulièrement corrosifs, au point que le traitement est injecté dans une voie veineuse centrale pour qu'il se dilue dans le flot sanguin. Dans une veine périphérique au débit plus faible, les radicaux libres brûleraient les tissus veineux. Comment agissent-ils sur les cellules cancéreuses ? L'excès de radicaux libres stimulerait l'activité mitochondriale. L'idée est venue d'employer des sources de radicaux libres moins toxiques, par exemple l'artémisine, l'oxygène hyperbare, le dioxyde de chlore ou encore... le bleu de méthylène.

Le bleu de méthylène est une molécule très sensible au pH : en milieu basique, il présente une couleur bleue ; en milieu acide, il est incolore. Je propose l'hypothèse suivante : sur des cellules dont le pH oscille entre 6,8 et 7,2 (ce qui est le cas de cellules saines), le bleu de méthylène est sans effet ni toxicité ; à un pH alcalin, il délivre des radicaux libres. L'action rappelle celle de la chimiothérapie, mais avec un effet plus sélectif.

Si le bleu de méthylène se présente comme un anticancéreux prometteur, il est aussi efficace pour traiter les troubles de la mémoire, ralentir l'évolution de la maladie d'Alzheimer ou encore soigner la dépression. Dans des tests effectués sur des souris, il s'est montré efficace contre la maladie de Charcot. La question de la dose à administrer n'est évidemment pas triviale, comme pour les formes les plus graves de cancer qui résistent à la chimiothérapie. Nous savons que le

paludisme est traité avec des doses de l'ordre de trois à quatre fois 50 milligrammes par jour. Je propose d'utiliser des doses analogues. Le bleu de méthylène pourrait être associé au traitement précédent proposé – l'administration d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate –, le tout associé à un régime cétogène.

Oui, nous sommes en train de vivre une véritable révolution en matière de traitement des maladies. En parvenant à les classer, à mettre en évidence des causes communes, nous augmentons nos chances de trouver des traitements plus efficaces et moins dangereux pour les malades. Mais une révolution qui démarre n'aboutit pas obligatoirement à la victoire. Il n'est pas garanti que nous serons demain capables de vaincre les maladies dont il est ici question. Nous devons mettre toutes les chances de notre côté, ce qui veut dire du côté des malades. Je le répète : l'une des conditions de réussite est précisément de les impliquer davantage dans nos travaux et nos programmes de recherche.

J'ai évoqué plus haut le film *Dallas Buyers Club*. Ce n'est pas par hasard. Je suis convaincu qu'il faut permettre aux malades de s'organiser afin de pouvoir parler des traitements possibles et de leur amélioration. C'est pourquoi nous avons créé le site [Guérir-du-cancer.fr](http://Guérir-du-cancer.fr), animé par et pour les malades du cancer. Nous devons soutenir ce genre d'initiatives : elles sont indispensables à la lutte contre le cancer... et à notre victoire.

## Le monde à venir

La médecine contemporaine et, plus largement, la recherche scientifique ont révolutionné notre manière d'appréhender et de comprendre l'existence humaine. À l'échelle de l'histoire de l'univers et de la Terre (nous sommes des « poussières d'étoile ») comme à l'échelle de l'évolution du vivant sur notre planète, notre espèce a dû à la fois revoir ses prétentions et prendre conscience de ses responsabilités. Car, si nos vies dépendent de processus que nous sommes désormais capables de mettre en équations, nous ne sommes pas moins responsables de la manière dont nous traitons nos corps comme des choix que nous faisons pour bâtir nos sociétés. Plus de science appelle plus de conscience, une conscience responsable et entreprenante, pour compléter le mot de Rabelais. La nouvelle compréhension du vivant, telle que je la conçois et la défends, a donc de multiples conséquences, bien sûr médicales, mais aussi économiques et même philosophiques.

### 26. POUR UNE PRATIQUE DE LA MÉDECINE AVEC LES MALADES

Chercheur, scientifique, je tiens (et c'est mon honneur) à exposer de la manière la plus correcte et la plus honnête possible l'état de nos connaissances. Mais lorsqu'il est question du monde à venir, de l'ampleur et de la vitesse de la révolution que j'entrevois, ce que je peux en dire relève de l'opinion, et non plus de la certitude.

En matière de médecine et de santé, nos sociétés sont prises en tenaille entre deux forces : d'une part, le besoin de mettre au point un traitement pour des milliers de malades ; d'autre part, le conservatisme inhérent à toute organisation. Fort heureusement, nous sommes désormais loin de la situation que j'ai connue lorsque j'étais étudiant : la connaissance était alors conservée dans des livres, eux-mêmes cantonnés dans des bibliothèques. Aujourd'hui, d'un simple clic, le malade peut entrer en possession des mêmes informations que son médecin, ce dernier conservant l'expérience et la capacité de hiérarchiser ces données.

Le fossé entre les malades et les médecins s'est notoirement rétréci. Cette évolution se poursuivra sous la pression des malades qui luttent pour leur propre survie. J'ai déjà expliqué mon intérêt et mon soutien pour les groupements et les associations de patients, par exemple Patients Like Me, qui compte 600 000 adhérents. Grâce à de telles initiatives, les malades peuvent décrire simplement – scrupuleusement, dirais-je même – leur histoire, leurs symptômes, le diagnostic des spécialistes, les traitements qu'ils essaient et, bien entendu, leur efficacité. Chacun d'entre eux a accès aux témoignages de ceux qui sont atteints de la même maladie. De cette manière, les patients deviennent peu à peu de véritables « sachants », riches de leur propre expérience des thérapies et de la mise en commun des résultats.

Que penser, dans ce contexte, du recours croissant aux algorithmes, à l'intelligence artificielle ? Chaque semaine, je participe à des réunions de concertation pluridisciplinaires ; comme l'exige notre législation, nous y discutons les cas de patients atteints du cancer pour lesquels une inflexion thérapeutique se révèle nécessaire. Désormais, le patient est littéralement « tabulé » : la taille de la tumeur, le nombre de ganglions ou encore le grade histologique sont évalués, analysés, intégrés. Je pense que ces réunions constituent un réel progrès, car elles évitent bien des dérives consécutives à la solitude du thérapeute.

Pour autant, la dimension humaine demeure nécessaire et même essentielle. Aucun programme ne pourra jamais quantifier la volonté de se battre d'un malade, son état d'épuisement ou encore l'influence de ses proches. Il revient au médecin de chercher à connaître le malade et son entourage, de deviner sa

volonté de guérir – bref, de déceler la réalité derrière les apparences mesurées, informatisées. Il faut parfois ruser : interrogé sur son addiction à la boisson, le patient alcoolique cherche le plus souvent à éluder la question. Dans ce genre de situation, j’ai recours à une parade que m’ont apprise mes maîtres à Strasbourg : je lui demande s’il boit du Vichy ou du Perrier, et il répond qu’il préfère le vin ou la bière... Un ordinateur serait-il capable d’utiliser un tel stratagème ?

Le contact humain ne peut ni ne doit être remplacé par un programme informatique ; je ne le veux pas, et les malades non plus. Rien ne peut remplacer la consultation – j’entends par là le tête-à-tête intime entre le malade et son médecin, ce vrai contact pour lequel, je le sais, la plupart des étudiants en médecine ont choisi cette filière. Le recours à des outils peut effectivement améliorer le diagnostic, guider le traitement, rendre l’un et l’autre plus sûrs, mais il ne doit pas conduire à une industrialisation de la médecine qui signifierait une exclusion de la personne humaine, qu’il s’agisse du malade ou du médecin. Je souhaite donc la disparition de ces établissements médicaux devenus inhumains pour avoir transformé les patients en simples numéros. Je souhaite qu’une révolution remette au centre de la médecine la relation du malade avec son médecin.

## 27. LA BULLE PHARMACEUTIQUE

Il faut prendre la mesure de la réalité pharmaceutique. Le marché mondial des médicaments s’élève à plus de 1 000 milliards d’euros par an. La part des génériques n’y est que de 10 %. Autant dire que cette industrie est une véritable manne financière. Pourtant, à mieux y regarder, la situation est catastrophique. Tout d’abord du côté des entreprises : le fait que, sur les vingt sociétés pharmaceutiques les plus importantes, une seule ait moins de trente ans doit nous mettre la puce à l’oreille. Il indique tout simplement qu’aucune des start-up dont les journaux nous vantent chaque jour le dynamisme et l’esprit d’innovation n’est venue bouleverser l’ordre établi. Du côté des médicaments, la situation n’est guère brillante : d’une part, les molécules destinées à traiter le cholestérol

sont en train de passer de mode et leur dangerosité commence à être prise au sérieux ; de l'autre, les firmes ont cessé de développer les molécules contre la maladie d'Alzheimer. Dès lors, pour assurer le marché des *blockbusters* – les dix molécules les plus vendues –, il ne reste plus guère que le champ des cancers. Et, de fait, quatre de ces *blockbusters* sont des anti-cancéreux.

Le problème, je l'ai déjà expliqué, réside dans l'efficacité limitée de ces traitements. Qu'à cela ne tienne, me direz-vous, il suffit de découvrir de nouvelles molécules, de nouveaux traitements. Mais, pour cela, il faudrait pouvoir compter sur une politique de recherche et d'innovation audacieuse. Je viens de parler des start-up : je constate que l'objectif de la lutte contre le cancer permet aujourd'hui encore à de jeunes pousses de la biotechnologie de lever des fonds d'un montant parfois astronomique et conduit des villes moyennes à se doter de leur technopôle, comme jadis elles décidaient d'entreprendre la construction d'une cathédrale. Mais, une fois de plus, pour quels résultats concrets ? Le pipeline qui devrait amener de nouveaux médicaments aux malades reste désespérément vide. Investissements massifs d'une part, marché en danger de l'autre : je suis persuadé que l'industrie pharmaceutique est en train de préparer une bulle financière équivalente à celle qu'ont connue le monde de l'immobilier ou celui d'Internet.

J'estime en effet que cette industrie s'est engagée sur une mauvaise piste. Au lieu de s'en tenir aux exigences de la recherche scientifique et d'en accepter les risques, elle s'est mise en quête du profit à court terme. La capitalisation boursière de l'industrie pharmaceutique est équivalente à celle des secteurs bancaire et pétrolier. Les Madoff de la pharmacie se lèchent les babines, mais, un jour ou l'autre, le château de cartes va s'écrouler, laissant les petits épargnants ruinés et les patients toujours sans traitement efficace. La santé, la guérison d'un malade ne se monnayent pas. Nécessaire pour découvrir de nouveaux médicaments, pour construire des hôpitaux, l'argent est un dangereux poison en médecine et en pharmacie lorsqu'il devient la raison d'être de ces arts.

Est-il encore possible d'empêcher une telle catastrophe ? Pour cela, il faudrait que les laboratoires changent radicalement leur façon d'envisager la recherche, l'innovation, mais surtout la maladie. Je pense avoir expliqué pourquoi dans ce



livre. L'industrie pharmaceutique devrait aussi admettre que l'ère de la prospérité est derrière elle. Car la mise au point d'un traitement enfin efficace pour le cancer entraînera inmanquablement un bouleversement économique. Des entreprises le vivront comme un drame et même en mourront. D'autres y verront une chance et prospéreront. Pensons aux maisons de retraite et aux centres de loisirs ouverts aux seniors : ils verront croître le nombre de leurs pensionnaires, de leurs clients. Le monde des assurances vivra lui aussi un chambardement : les clients vieillissant plus lentement et vivant plus longtemps, le montant des primes distribuées à leur décès s'effondrera, offrant ainsi un bénéfice majeur à ce secteur économique. Il n'est donc pas étonnant que les compagnies d'assurance spéculent en bourse et comptent parmi les premiers investisseurs dans l'industrie pharmaceutique. Je le redis : vaincre le cancer impliquera inmanquablement une révolution, avec des gagnants et des perdants, ainsi qu'une remise en cause parfois violente de l'ordre établi en médecine. Mais la priorité n'est-elle pas la guérison des malades ?

## 28. LA PEUR DE MOURIR

Mes travaux sur le cancer, les connaissances sur le vivant auxquelles ils m'ont conduit, les réflexions sur les maladies et leurs traitements – bref, tout ce qui fait le contenu de ce livre m'invite, me contraint même, à prendre très au sérieux les processus, les forces, les pressions, les énergies d'origine physique, chimique, biologique, qui, d'une manière ou d'une autre, nous traversent, nous influencent, nous meuvent, parfois nous manipulent, voire nous tiennent sous leur coupe. S'y ajoutent les circonstances sociales et culturelles auxquelles nous ne pouvons échapper et qui exercent aussi leur pouvoir sur nous. De quoi avoir parfois l'impression que nous ne sommes que de simples particules exposées à un champ de force, des pantins soumis au gré de forces supérieures...

Dans une telle perspective nourrie par les travaux scientifiques, comment le concept de liberté, qui n'a jamais quitté l'horizon de la réflexion philosophique, pourrait-il ne pas être interrogé à nouveaux frais ? Que deviennent les notions de

volonté libre, de libre arbitre, de responsabilité ou encore de prédestination lorsque le « Connais-toi toi-même » intègre les données des sciences, de la mécanique quantique à la génétique ? Que deviennent-elles lorsque les êtres humains sont examinés à l'aide des instruments scientifiques que j'ai présentés et élaborés ici, par exemple celui que j'ai qualifié d'équation de la vie ?

Longtemps, je me suis cru unique ; aujourd'hui, je sais que c'est faux. Ma pratique médicale, mes travaux de recherche en science m'ont conduit à admettre que, le plus souvent, nous sommes habités par les mêmes rêves, les mêmes craintes, les mêmes angoisses. Bref, nous sommes à bien des égards tous identiques. Et les animaux ne sont guère différents de nous : eux aussi sont dotés d'intelligence et de mémoire, eux aussi peuvent exprimer de la joie et de la peine. Mon chien Lucky, compagnon de mon adolescence, aimait courir dans les prairies d'Alsace et chasser le lapin – ou, devrais-je dire plutôt, braconner. Passé les premières fois où j'ai pu fièrement rapporter à ma mère de quoi assurer le repas du lendemain, je n'ai plus su quoi faire des proies capturées par Lucky. Je lui ai donc interdit de chasser et de tuer. Mais c'était un chien de chasse. Lorsque, au cours d'une promenade, je le voyais revenir avec un sourire narquois aux lèvres et une certaine lueur dans les yeux, je savais qu'il venait de cacher dans un fourré le lapin qu'il avait capturé. Lucky ne savait ni écrire une version latine, ni utiliser un ordinateur ; son cerveau était moins plissé, moins performant que le nôtre ; pourtant, il était capable, tout comme moi, tout comme nous, d'être fier et de mentir.

De fait, au regard de ce que nous révèlent les sciences, nous les êtres vivants, moi, mon chien, sommes bien plus semblables, bien plus égaux que nous ne le soupçonnions, jusque dans nos craintes. Il y a peu, j'ai subi une invasion de souris dans mon appartement. D'abord, je les ai laissé vivre. Puis j'ai calculé le nombre de souris avec lequel je risquais de devoir cohabiter au bout d'un an, sachant qu'un souriceau peut être père à l'âge de deux mois et que les portées sont de dix souriceaux naissant tous en bonne santé... Alors, j'ai pris la décision d'acheter de la « mort aux rats » et des pièges à rongeur. Le lendemain, j'ai retrouvé une souris les pieds englués dans un piège. Elle me regardait avec des

yeux que je qualifierais d'« implorants ». Elle avait très bien compris ce que j'allais faire d'elle et ses yeux trahissaient sa peur de la mort.

Bien entendu, nous, les humains, disposons de nombreux moyens pour gérer nos émotions. Lorsqu'ils étaient petits et devaient affronter les cauchemars de la nuit, nos enfants venaient se réfugier dans notre lit. Nous n'osions évidemment pas leur avouer que les adultes aussi peuvent avoir peur. Un avenir incertain, la menace de la maladie, l'issue fatale de la mort ont remplacé les monstres de notre enfance et nos sociétés ont inventé, pour gérer ces craintes, d'autres solutions que le lit des parents, le père Noël ou les super-héros. Les rites magiques, les pèlerinages, les chasses aux sorcières et aux hérétiques ont été remplacés par les médecins et les psychiatres, les antidépresseurs et les somnifères, pour soigner les souffrances de nos corps et de nos âmes.

Plus difficile à combattre est la peur de mourir. Je la connais bien : je l'ai perçue maintes et maintes fois au chevet de patients vivant leurs derniers instants. Pourtant, au début de la maladie, alors que la mort n'était encore que théorique, ils m'ont affirmé qu'ils voulaient mourir dans la dignité, ont signé des papiers pour désigner un proche de confiance chargé de refuser en leur nom toute réanimation futile, de demander à abrégé toute souffrance inutile. Mais, quand la mort approche, tous ne parlent plus que de la vie. En plus de trente ans de carrière, jamais je n'ai vu un patient se suicider, jamais je n'ai été sérieusement sollicité par un patient pour abrégé ses souffrances : le cancéreux veut vivre.

À cette peur, nos cultures ont opposé de multiples parades. Parce qu'il est impossible de nier l'évidence de la mort, elles ont imaginé une existence qui lui succéderait, voire plusieurs dans le cas de la réincarnation. Une existence qui pourrait être plus douce, plus agréable. Cette vie au-delà de la mort a pu être, selon les religions et les cultures, réservée à des élus – les guerriers valeureux morts au combat, les saints personnages, les rois ou les pharaons... Elle a aussi pu être ouverte à tous, mais le plus souvent dans les limites d'un *numerus clausus* ou d'un jugement à la fin des temps. Tous les moyens sont bons pour nous rassurer, y compris le sentiment d'appartenir à une élite.

Nombreux sont les courants et les idéologies politiques qui ont pris la relève des traditions religieuses pour tenter à leur tour de nous rassurer en nous promettant un avenir radieux. Aucun d'entre eux ne manque de cosmogonies, d'hymnes, de prophètes et de martyrs, avec parfois l'aide d'un discours scientifique, erroné ou pervers. Mais rien n'y fait : toutes les tentatives pour nous projeter au-delà de la mort semblent dérisoires face à sa toute-puissance destructrice, annihilatrice. Alors, il ne reste plus qu'une seule solution : tenter d'en repousser l'échéance en augmentant notre contrôle sur le vivant.

Nous avons déjà commencé à le faire en recourant à des algorithmes. Par exemple, lorsque nous prôtons une politique en faveur de la fin de vie à domicile, savons-nous qu'elle a essentiellement été dictée par ces assistants intelligents ? Ce sont des intelligences artificielles qui ont calculé qu'il est trop coûteux de maintenir dans chaque hôpital une salle mortuaire pour deux cents décès par an. Qu'ajouter à une analyse aussi « froide » ? Les algorithmes nous aident à dissimuler et à fuir la réalité, celle du travail comme celle de la mort. Ils créent pour nous des mondes virtuels où nous tentons d'apaiser notre peur de mourir et notre ennui. Mais, comme nos corps nous encombre encore trop, ces algorithmes participent aussi aux grands desseins du transhumanisme.

Intelligence artificielle, génie génétique, nanotechnologies : les prophètes du transhumanisme affûtent leurs armes pour vaincre demain la mort de l'être humain, dépouiller son génome de toutes ses tares ou même télécharger sa conscience sur un support informatique, plus fiable qu'un organisme vivant, décidément mortel. Certes, nous nous effrayons encore : est-il licite de modifier le génome des malades pour les soigner ? Pouvons-nous agir de cette manière sur un fœtus lorsque nous le savons condamné ? Que pouvons-nous faire avec les gènes d'un mort ? Voilà de quoi alimenter et justifier les travaux des comités d'éthique, et même inquiéter les futurs soignants. Je constate ainsi que, aujourd'hui, en première année de médecine, les cours d'éthique pèsent davantage que ceux d'anatomie. Je ne minimise pas l'apport de ces discussions à l'art de la casuistique : en son temps, la question du sexe des anges a fait de même. Mais pouvons-nous attendre de ces comités d'éthique, des avis et des normes qu'ils édictent, de quoi calmer et cacher nos peurs lorsque nous devons

affronter la souffrance et la mort, mais aussi la barbarie et l'égoïsme qui se trouvent au cœur de nos existences ? La sainteté est réservée à quelques élus, quelques privilégiés. Et je ne crois pas qu'ils appartiennent au mouvement transhumaniste.

En revanche, nous ne pouvons pas, nous ne devons pas oublier les malades, les vrais malades, ceux qu'aucun transfert de gènes ne guérira, malgré les dizaines de milliards de dollars et d'euros investis, engloutis. Arrêtons de délirer. Revenons à ce que nous pouvons connaître, aux mécanismes simples de la vie, à ceux sur lesquels et avec lesquels nous pouvons agir.

## 29. TUER LE DIABLE

En 1492, une expédition composée de nobles seigneurs, de pieux ecclésiastiques et de porteurs hardis entreprit l'ascension des Alpes. Ces hommes voulaient savoir si le diable se cachait dans ces montagnes. Rassurés de ne point l'y trouver, ils s'empressèrent de lui interdire ce territoire en y plantant une croix. Ils ne doutaient pas un instant de la présence de son antre dans quelque autre endroit reculé de la planète. Lorsque, bientôt, d'autres explorateurs découvraient des terres jusqu'alors inconnues, ils répéteraient le geste de ces alpinistes. Leurs croix désigneraient seulement l'absence du diable, pas leur victoire sur lui. Car, ils en étaient persuadés, personne ne s'attaque au diable, à Satan, à Méphistophélès ou à Lucifer ; mieux vaut l'éviter, le fuir.

Le cancer est un nom plus moderne donné au diable. Nous n'avons encore jamais osé l'affronter de face ni l'attaquer. À la guerre nous avons préféré les rites et les règles supposés nous en débarrasser, le faire fuir. Nous demandons aux malades de lui sacrifier un sein ou une prostate pour s'en préserver. Nous proposons de verser à la Ligue contre le cancer et à d'autres institutions du même genre ce que nos prédécesseurs versaient aux œuvres de charité. Comme le diable, le cancer, sous la forme des produits cancérigènes, flotte dans l'atmosphère, hante et pollue nos cités, notre air, notre eau. Le cancer est

diabolique. Mais il est temps, je le répète, de nous débarrasser de ces représentations dépassées pour nous battre réellement contre lui.

Pour ce faire, il n'y a pas trente-six solutions : nous devons recourir à la recherche scientifique, au savoir. Le diable, ou plutôt la peur qu'il peut susciter, se nourrit de notre ignorance. J'ai donc fait le pari que la science, et elle seule, pourrait venir à bout du cancer. J'ai creusé cette voie, exhumé le travail de mes prédécesseurs, validé leurs découvertes. J'ai fouillé la pharmacopée d'antan ou celle que nous tenons éloignée des malades du cancer. En bref, j'ai – ou, devrais-je plutôt dire, nous avons – scruté les mystères de la vie pour trouver les bons traitements. Et nous avons commencé à vaincre nos peurs. Nous avons donné raison à Tristan Bernard, dont les propos sont rapportés par François Jacob à la fin de *La Logique du vivant* : « Le temps de la peur est fini. Maintenant commence le temps de l'espoir. » Cet espoir a un prix que je n'ai pas cherché ici à cacher. Nous ne pourrions tester et mettre au point de véritables traitements efficaces qu'à une seule condition : admettre que les mêmes lois physiques et chimiques, les mêmes processus biologiques, font exister tous les êtres vivants, des plus simples aux plus complexes. C'est pour tous la même équation de la vie.

N'espérons pas fuir le réel en nous confectionnant des bulles de virtualité plus acceptables, moins effrayantes. Ces bulles finissent toujours par éclater et laissent place à une théorie plus exacte, à une pratique plus efficace. Je sais que les obstacles sont nombreux, en premier lieu ceux de l'argent et du (faux) pouvoir. Rappelons-nous l'émergence de la chimie à partir des antres de l'alchimie ; il en sera de même, j'en suis sûr, du traitement du cancer et de la médecine en général. Et j'ai dit l'importance de la place des patients dans cette révolution de la médecine que j'appelle de tous mes vœux.

Je passais récemment en jugement devant le Conseil de l'ordre des médecins. Un confrère, sans doute attentionné, me reprochait d'affirmer que le cancer n'est qu'une maladie simple et de diffuser ainsi auprès des patients en désarroi la perspective d'une voie de salut possible, mais non encore démontrée par des batteries de tests rigoureux. Il avait raison : je n'ai pas, nous n'avons pas encore la preuve définitive que l'approche développée dans ce livre est exacte.

Toutefois, nous avons une présomption forte, étayée par une abondante littérature. Dès lors, pourquoi ne pas courir le risque, prendre le pari ? Et, ici, l'un des premiers paris consiste à penser que ce qui est simple est vrai. Les phénomènes vivants sur notre planète, complexes, sans doute, mais tellement performants, tellement résistants, ne peuvent pas échapper à un tel pari, à une telle règle.

Nous devons être optimistes, sans rien perdre de notre lucidité. Je n'ai pu ici qu'esquisser quelques-unes des conséquences que pourrait avoir cette révolution de la médecine. Bien d'autres échappent encore à notre conscience et à notre imagination. Interrogé sur les impacts de la Révolution française de 1789, Zhou Enlai, le Premier ministre chinois, répondit qu'il était trop tôt pour répondre ; il disait cela en 1970. J'aime cette anecdote qui nous invite à l'humilité face au temps nécessaire pour changer nos sociétés, nos habitudes, même lorsqu'il s'agit d'une chose aussi grave que la maladie et la mort. Mais n'ayons aucun doute : les traitements de la vieillesse et des maladies qui lui sont attenantes auront des effets majeurs sur les sociétés, ne serait-ce qu'à travers la diminution de la mortalité et l'apparition de « vagues » de centenaires. Serons-nous capables de gérer ces conséquences pour le meilleur, et non pour le pire ? Et, au-delà, qu'apportera la compréhension de la vie, de l'équation de la vie ? La fin des maladies ? Je le crois.

### 30. LE COURAGE D'INNOVER

Au risque de surprendre, je ne crois pas que la mort d'un adulte vieillissant soit un drame. La mort fait partie de la vie et, lorsque l'existence arrive à un certain seuil, elle est même souhaitable. La peur de souffrir, la peur de mourir, si prégnantes soient-elles aujourd'hui comme hier, malgré les progrès annoncés de la médecine, ne sont pas les vraies raisons de la dépression dans laquelle est plongée notre société. Pour moi, ces raisons résident dans l'absence de création, l'absence d'espace de liberté vraie. Faute de pouvoir créer du neuf, et donc avancer, notre société fait désormais du surplace.

Or nous connaissons les qualités requises pour aborder l'avenir, pour construire le futur. Dans le domaine que je connais peut-être le mieux, celui de la recherche médicale, il n'y a pas d'autre choix que d'adopter un esprit de lutte et de sacrifice – et certainement pas dans le seul but d'obtenir un siège à l'Académie de médecine ou à l'Académie française. N'oublions pas que les scandales et les drames médicaux les plus récents ne sont pas le fait de chercheurs libres, dont je suis, mais d'entreprises qui ont pignon sur rue et de diplômés de la science établie. Parmi ces derniers, aucun n'est en prison. Tous ont conservé leurs honneurs académiques ou siègent dans des commissions ministérielles. C'est affligeant.

Nous ne pouvons pas abandonner l'initiative individuelle, la décision personnelle. Nos ancêtres, en particulier ceux qui avaient la charge de gouverner, n'avaient pas peur de dire oui ou non. Aujourd'hui, même le « grand chef » ne décide plus : il est surveillé, jaugé par un conseil, contraint par des règles, des normes. Sans doute celles-ci sont-elles nécessaires, mais pour encadrer, pas pour interdire ; pour ouvrir un espace de possibles, pas pour le refermer.

En médecine comme ailleurs, il faut laisser de la place à l'hérésie, qui n'est, nous dit la science étymologique, qu'une « opinion particulière » avant d'être éventuellement dangereuse. Or, dans bien des domaines, nous fonctionnons à contre-courant de ce qui revendique une particularité, une originalité, et pourrait être une nouveauté. Nous multiplions les interdictions et les certitudes affirmées, les inquisitions et leurs folies purificatrices. Nous répétons cette triste époque durant laquelle les peintres soviétiques n'étaient autorisés à peindre que Lénine haranguant la foule. Nous cherchons à fossiliser le monde, et nous avec. Je suis terrifié d'assister ainsi au crépuscule de la démocratie, au sacrifice de la liberté.

Les conséquences en sont déjà évidentes : nous ne faisons plus de progrès, nous nous contentons de reproduire ceux du passé en les modifiant légèrement. En informatique, cela se résume à une miniaturisation de plus en plus poussée de techniques éprouvées, au lieu d'en inventer de nouvelles. Il en est de même en médecine, qu'il s'agisse de la cancérologie, de la neurologie ou de la psychiatrie. Le scanner et l'IRM ont remplacé les vieilles images radiologiques, les stents permettent aux cardiaques de mieux respirer, etc. Nous avons appris à utiliser les



nouvelles technologies. Mais nous n'avons pas élaboré le moindre concept réellement nouveau. Rien de nouveau sous le soleil ! Si l'histoire de nos sociétés, de notre espèce, était un fleuve, nous serions en train de naviguer au milieu de « paresseux » méandres plutôt que d'impétueux torrents... À mes yeux, les Bill Gates, Mark Zuckerberg et autres n'ont rien de Christophe Colomb ni de Galilée.

L'équation de la vie permettra-t-elle de rouvrir un espace de liberté dans une société qui ne respire plus, qui stagne dans la médiocrité ? Je l'espère, même si je sais bien qu'elle n'y parviendra pas à elle seule. Je sais seulement, pour la mettre en œuvre dans ma pratique médicale, qu'elle permet une compréhension renouvelée de l'existence non seulement biologique, mais plus largement humaine. Connaître ce qui peut l'être par notre intelligence, maîtriser ce qui peut l'être grâce à cette connaissance, par une équation, une loi, ce n'est pas réduire l'être humain. C'est au contraire se donner les moyens de penser autrement et de conserver intact ce à quoi il tient tant : sa liberté.

## CONCLUSION

# La vie est simple

La vie est simple, infiniment simple. C'est du moins la conclusion à laquelle m'ont conduit mon engagement dans la lutte contre le cancer, mes travaux avec des chercheurs venus d'autres disciplines que la médecine ou la biologie et mon ébauche de classification des maladies visant à mettre au point des traitements plus efficaces. C'est aussi ce que j'ai tenté de vous démontrer dans cet ouvrage, tout en sachant que cette conclusion, si elle ouvre des perspectives encourageantes en matière médicale, en fait naître d'autres, plus gênantes peut-être, en matière philosophique. Nous, les êtres humains, ne sommes ni complexes ni uniques. Que l'émergence de la vie humaine sur terre soit la volonté et l'œuvre d'un Dieu créateur ou le fruit de processus aléatoires, notre existence relève des lois de la physique et du déterminisme qui leur est associé. Nous ne pouvons plier ces lois à notre volonté, nous devons seulement *nous y plier*.

À ce premier constat s'en ajoute un deuxième, guère plus enthousiasmant : selon le principe de Carnot – la deuxième loi de la thermodynamique –, nous ne pouvons échapper à la pente qui mène à plus de désordre et, en fin de compte, à la mort. Nous pouvons gérer les années qui la précèdent, les étendre, faire en sorte de rester en forme, mais l'issue est et sera toujours la mort. Vieillir, mourir sont des processus inéluctables de la vie multicellulaire.

La vie n'en reste pas moins simple. Et, tant que nous en sommes pourvus, gratifiés, nous pouvons agir sur ses processus – les fonctions organiques de notre corps ou de celui des autres. Nous pouvons mettre dans notre camp ce que j'appelle l'équation de la vie. Je suis donc persuadé que les experts ont

parfaitement raison lorsqu'ils prévoient une médecine à la fois plus technique et plus personnalisée. Comme le métallurgiste qui suit en permanence la consistance et la température de l'acier grâce à des capteurs adéquats, le médecin aura de plus en plus recours à des instruments qui mesurent les forces en tout genre auxquelles sont soumises les cellules de notre corps. Il pourra agir sur elles, agir avec elles, afin de traiter les maladies dont nous serons victimes. Demain, nous vivrons mieux et un peu plus longtemps, mais toujours pas éternellement.

Je n'hésite donc pas à parler de la fin des maladies. Le cancer, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson seront vaincus demain, comme l'ont été hier les maladies infectieuses. Je sais que cette perspective augure d'une véritable révolution médicale qui bouleversera l'échiquier des pouvoirs intellectuels et économiques. D'ores et déjà, et avec raison, les malades revendiquent une place, une responsabilité, un pouvoir. Aurons-nous le courage, la volonté d'accomplir cette révolution dont nous ne vivons que les premiers soubresauts ?

Je ne peux m'empêcher de regarder plus loin. J'observe les parents qui, comme je l'ai fait moi-même, procurent, imposent à leur enfant un moment de calme afin de lui permettre de s'endormir. Une antique coutume qui doit tenir compte désormais de la télévision, de l'ordinateur et des jeux vidéo ! Mais je vois aussi la nécessité que ressentent les adultes de recourir à des pratiques aux mêmes effets : celle du sport pour vider leur trop-plein d'énergie, celle du yoga ou de la méditation pour ralentir leur métabolisme. Et je m'interroge : de quel excès d'énergie, de quel excès d'angoisse avons-nous donc besoin de nous débarrasser ? Nos ancêtres ne paraissaient pas souffrir comme nous de l'insomnie ou de l'anxiété. Est-ce l'énergie que nous consommons, que nous gaspillons, qui nous met dans ces états ? Pression, énergie : nous retrouvons les facteurs dont j'ai montré qu'ils sont au cœur du vivant.

Je me dois d'être honnête avec vous : la fin probable des maladies ne coïncide pas nécessairement avec le début d'une ère de bien-être facile et béat. Je l'ai répété : la vie est simple, mais elle est aussi binaire, passant sans cesse de la synthèse à la combustion. Jamais elle ne s'arrête. La connaissance, la conscience

que nous en avons aujourd'hui ne lui ont guère ôté son caractère dramatique. Là n'est pas le moindre de ses mystères.

## Références

### **Myopathie de Duchenne**

Chaubourt, E., Voisin, V., Fossier, P., Baux, G., Israël, M., De La Porte, S. (2002), « Muscular nitric oxide synthase (muNOS) and utrophin », *Journal of Physiology-Paris*, 96 (1-2), p. 43-52.

Israël, M. (2004), *Four Hidden Metamorphoses : A Remark on Blood, Muscle, Mental Diseases and Cancer*, John Libbey Eurotext.

Voisin, V., Sébrié, C., Matecki, S., Yu, H., Gillet, B., Ramonatxo, M., De la Porte, S. (2005), « L-arginine improves dystrophic phenotype in mdx mice », *Neurobiology of Disease*, 20 (1), p. 123-130.

### **Différenciation cellulaire et mitochondries**

Da Veiga Moreira, J., Peres, S., Steyaert, J. M., Bigan, E., Paulevé, L., Nogueira, M. L., Schwartz, L. (2015), « Cell cycle progression is regulated by intertwined redox oscillators », *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 12 (1), p. 10.

Gollihue, Jenna L., Alexander G. Rabchevsky (2017), « Prospects for therapeutic mitochondrial transplantation », *Mitochondrion*, 35, p. 70-79.

McCully, J. D., Levitsky, S., Pedro, J., Cowan, D. B. (2016), « Mitochondrial transplantation for therapeutic use », *Clinical and Translational Medicine*, 5 (1), p. 16.

Schwartz, L., Da Veiga Moreira, J., Jolicoeur, M. (2018), « Physical forces modulate cell differentiation and proliferation processes », *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22.2, p. 738-745.

Schwartz, L., Seyfried, T., Alfarouk, K. O., Moreira, J. D. V., Fais, S. (2017), « Out of Warburg effect : An effective cancer treatment targeting the tumor

specific metabolism and dysregulated pH », in *Seminars in Cancer Biology*, Academic Press, vol. 43, p. 134-138.

## **Alzheimer**

Callaway, N. L., Riha, P. D., Bruchey, A. K., Munshi, Z., Gonzalez-Lima, F. (2004), « Methylene blue improves brain oxidative metabolism and memory retention in rats », *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77 (1), p. 175-181.

Hager, K., Kenklies, M., McAfoose, J., Engel, J., Münch, G. (2007), «  $\alpha$ -Lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease – A 48 months follow-up analysis », in *Neuropsychiatric Disorders : An Integrative Approach*, Vienne, Springer, p. 189-193.

Holmquist, L., Stuchbury, G., Berbaum, K., Muscat, S., Young, S., Hager, K., Münch, G. (2007), « Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias », *Pharmacology & Therapeutics*, 113 (1), p. 154-164.

Levy Nogueira, M. (2015), « Mechanical stress as the common denominator between chronic inflammation, cancer, and Alzheimer's disease », *Frontiers in Oncology*, 5, p. 197.

Nogueira, M. L., Epelbaum, S., Steyaert, J. M., Dubois, B., Schwartz, L. (2016), « Mechanical stress models of Alzheimer's disease pathology », *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), p. 324-333.

Nogueira, M. L., Hamraz, M., Abolhassani, M., Bigan, E., Lafitte, O., Steyaert, J. M., Schwartz, L. (2017), « Mechanical stress increases brain amyloid  $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -synuclein concentrations in wild-type mice », *Alzheimer's & Dementia* (numéro ? page ?).

Rex Sheu, K. F., Kim, Y. T., Blass, J. P., Weksler, M. E. (1985), « An immunochemical study of the pyruvate dehydrogenase deficit in Alzheimer's disease brain », *Annals of Neurology*, 17 (5), p. 444-449.

Sorbi, S., Bird, E. D., Blass, J. P. (1983), « Decreased pyruvate dehydrogenase complex activity in Huntington and Alzheimer brain », *Annals of Neurology*, 13 (1), p. 72-78.

## **Maladie de Charcot**

Manfredi, G., et Zuoshang X. (2005), « Mitochondrial dysfunction and its role in motor neuron degeneration in ALS », *Mitochondrion*, 5.2, p. 77-87.

Melli, G., Taiana, M., Camozzi, F., Triolo, D., Podini, P., Quattrini, A., Lauria, G. (2008), « Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy », *Experimental Neurology*, 214 (2), p. 276-284.

## **Inflammation**

Abolhassani, M., Wertz, X., Pooya, M., Chaumet-Riffaud, P., Guais, A., Schwartz, L. (2008), « Hyperosmolarity causes inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A », *Inflammation Research*, 57 (9), p. 419-429.

Galili, Y., Ben-Abraham, R., Rabau, M., Klausner, J., Kluger, Y. (1998), « Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue », *The American Journal of Surgery*, 175 (1), p. 30-32.

Maczurek, A., Hager, K., Kenklies, M., Sharman, M., Martins, R., Engel, J., Münch, G. (2008), « Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (13-14), p. 1463-1470.

Schwartz, L., Guais, A., Pooya, M., et Abolhassani, M. (2009), « Is inflammation a consequence of extracellular hyperosmolarity ? », *Journal of Inflammation*, 6 (1), p. 21.

Schwartz, L., Abolhassani, M., Pooya, M., Steyaert, J. M., Wertz, X., Israël, M., Chaumet-Riffaud, P. (2008), « Hyperosmotic stress contributes to mouse colonic inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A », *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 295 (5), p. G934-G941.

Sutendra, G., Dromparis, P., Bonnet, S., Haromy, A., McMurtry, M. S., Bleackley, R. C., Michelakis, E. D. (2011), « Pyruvate dehydrogenase inhibition by the inflammatory cytokine TNF $\alpha$  contributes to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension », *Journal of Molecular Medicine*, 89 (8), p. 771.

Vary, T. C. (1996), « Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle : effects on plasma lactate », *Shock* (Augusta, Ga.), 6 (2), p. 89-94.

### **Schizophrénie**

Dickey, C. C., McCarley, R. W., Shenton, M. E. (2002), « The brain in schizotypal personality disorder : a review of structural MRI and CT findings », *Harvard Review of Psychiatry*, 10 (1), p. 1-15.

Johnstone, E., Frith, C. D., Crow, T. J., Husband, J., Kreel, L. (1976), « Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia », *The Lancet*, 308 (7992), p. 924-926.

Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F., et Weinberger, D. R. (1990), « Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia », *New England Journal of Medicine*, 322 (12), p. 789-794.

### **Café**

Ho, L., Varghese, M., Wang, J., Zhao, W., Chen, F., Knable, L. A., Pasinetti, G. M. (2012), « Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice », *Nutritional Neuroscience*, 15 (1), p. 37-45.

Shimoda, H., Seki, E., Aitani, M. (2006), « Inhibitory effect of green coffee bean extract on fat accumulation and body weight gain in mice », *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6 (1), p. 9.

### **Mitochondries**

Brierley, G. P., et Jung, D. W. (1988), « K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiport in mitochondria », *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 20 (2), p. 193-209.

Warburg, O. H. (1969), « The prime cause and prevention of cancer », K. Triltsch, p. 6-16.

### **Protonthérapie**

Bacal, M., Gaudin, C., Bourdier, A., Bruneteau, J., Buzzi, J. M., Golovanivsky, K. S., Schwartz, L. (1996), « A compact radiological X-ray source », *Nature*, 384 (6608), p. 421.



Olsen, D. R., Bruland, Ø. S., Frykholm, G., et Norderhaug, I. N. (2007), « Proton therapy – a systematic review of clinical effectiveness », *Radiotherapy and Oncology*, 83 (2), p. 123-132.

Schwartz, L. H., Laisne, A., Ivanov, A. A., Mandrillon, P., Chauvel, P., Mazal, A., Buzzi, J. M. (1995), « Quel appareillage pour la protonthérapie de demain ? », *Bulletin du cancer/Radiothérapie*, 82 (4), p. 365-369.

### **Allométrie**

Demetrius, L., Legendre, S., Harremöes, P. (2009), « Evolutionary entropy : a predictor of body size, metabolic rate and maximal life span », *Bulletin of Mathematical Biology*, 71 (4), p. 800-818.

Levine, H. J. (2007), « Rest heart rate and life expectancy », *J. Am. Coll. Cardio.*, 30 (4), p. 1104-1106.

White, C. R., Seymour, R. S. (2005), « Allometric scaling of mammalian metabolism », *Journal of Experimental Biology*, 208 (9), p. 1611-1619.

### **Entropie**

Aoki, I. (1991), « Entropy principle for human development, growth and aging », *Journal of Theoretical Biology*, 150 (2), p. 215-223.

Bortz II, W. M. (1986), « Aging as entropy », *Experimental Gerontology*, 21 (4-5), p. 321-328.

Drachman, D. A. (2006), « Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease », *Neurology*, 67 (8), p. 1340-1352.

Hayflick, L. (2007), « Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both », *PLoS Genetics*, 3 (12), e220.

### **Livres**

Israël, M. (2004), *Four Hidden Metamorphoses : A Remark on Blood, Muscle, Mental Diseases and Cancer*, John Libbey Eurotext.

## REMERCIEMENTS

Ce livre a été écrit grâce à l'aide précieuse de Jacques Arnould un être pudique, sensible et travailleur. En mémoire de nos cafés matinaux au Molière.

Merci aussi à Joël de Rosnay pour son soutien courageux de la première heure.

Les idées qui soutiennent le texte ont été élaborées puis accouchées avec d'autres scientifiques, au premier rang desquels Olivier Lafitte (Villetaneuse, X-Mines), Jorgelindo Da Veiga Moreira (École Polytechnique), Marcel Lévy (Hôpital de la Pitié Salpêtrière), Sabine Peres (Faculté d'Orsay), Mireille Summa (Paris-Dauphine) et Mario Jolicoeur (École Polytechnique de Montréal). Marc Henry (Chimie Strasbourg) m'a fait entrevoir la simplicité de la chimie sous-jacente à la biologie.

Les expériences ont été réalisées par Raymond Abolhassani (Nosco) puis plus récemment par Frédéric Bouillaud (Institut Cochin). Francois Wolvoski a été un ami précieux. Le site Guérir-du-Cancer.fr a été créé puis animé par Jacques Delemontex. Jacques Delemontex et Zohra Mejri ont ainsi permis aux patients de se parler et d'améliorer nos découvertes.

Le travail a été partiellement soutenu par Alex Bongrain. Bertrand Halff, Philippe Gaudin, Paul Henri Job et Alain Schmitz m'ont permis de naviguer à travers les orages. Un grand merci aussi à Éléonore Moine et aux époux Walter de Saint Amarin. Merci enfin à Henri Trubert pour son professionnalisme.

Et surtout merci aux malades pour leur confiance.

Si vous souhaitez être tenu informé des parutions  
et de l'actualité des éditions Les Liens qui Libèrent,  
visitez notre site :  
<http://www.editionslesliensquiliberent.fr>

Cette édition électronique du livre  
***La fin des maladies ?***  
du Docteur Laurent Schwartz  
a été réalisée le 26 mars 2019  
par Melissa Luciani  
pour le compte des éditions  
[Les Liens qui Libèrent](#) et du studio [Actes Sud](#).  
Elle repose sur l'édition papier du même ouvrage,  
achevé d'imprimer en mars 2019  
(ISBN : 979-10-209-0705-9).

ISBN : 979-10-209-0706-6