

Dr Laurent SCHWARTZ

# Les clés du **CANCER**

Une nouvelle compréhension de la maladie  
Les principes du traitement métabolique



“ Le cancer est une maladie plus simple qu'il n'y paraît. Il appelle un traitement simple et non toxique. ”

THIERRY  
SOUCAR  
  
ÉDITIONS

Dr Laurent SCHWARTZ

# Les clés du **CANCER**

Une nouvelle compréhension de la maladie  
Les principes du traitement métabolique



“ Le cancer est une maladie plus simple qu’il n’y paraît. Il appelle un traitement simple et non toxique. ”

THIERRY  
SOUCCAR  
  
ÉDITIONS



## AVERTISSEMENT

Les renseignements contenus dans ce livre sont donnés à titre informatif. Ils ne sont pas destinés à remplacer un avis médical ou une prescription et ne doivent pas être utilisés pour diagnostiquer ou traiter un problème de santé. Toutes les questions concernant votre santé requièrent une supervision médicale. L'auteur et l'éditeur déclinent toute responsabilité en cas d'événement dommageable qui pourrait être lié à l'utilisation des informations contenues dans ce livre.

Conception graphique et mise en pages: Frédéric Voisin

Infographies: Noémie Cesarone

et pour les pages 44, 66, 134 © Shutterstock

Dépôt légal: 3<sup>e</sup> trimestre 2022

ISBN: 978-2-36549-579-0

ISBN ebook: 978-2-36549-580-6

© Thierry Souccar Éditions, Vergèze, 2022

[www.thierrysouccar.com](http://www.thierrysouccar.com)

Tous droits réservés

Imprimé et façonné en France par Dupliprint (Mayenne)

Dr Laurent SCHWARTZ

# Les clés du **CANCER**



*À tous ceux qui ont eu le courage de choisir  
et donc de payer le prix.*

# Sommaire

## Avant-propos

### 1. Des histoires vraies mais étonnantes

Un nouveau regard porté par une équipe de chercheurs venus d'horizons divers

### 2. Les grandes étapes de la guerre contre le cancer

Avènement de la chimiothérapie

Quelques chiffres

La révolution de la génétique

### 3. Comment on diagnostique un cancer

L'examen clinique

L'examen de la tumeur au microscope

### 4. Le traitement conventionnel du cancer

Le traitement des cancers avec métastases

Le bilan mitigé de la chimiothérapie et de la radiothérapie

Les immunothérapies et autres thérapies ciblées

La prévention

### 5. L'industrie pharmaceutique: des trésors cachés et des dérivés technologiques

De vieux médicaments efficaces mais délaissés

Précieux sésame: le brevet



Nouveau tournant avec la biotechnologie

Les essais cliniques en cancérologie

## 6. La solution au cancer se trouve dans les vieux livres

La découverte majeure d'Otto Warburg

Pourquoi ce désaveu des travaux de Warburg

Warburg avait raison en réalité

Le cancer résulte de l'effet Warburg

Tous les cancérigènes causent l'effet Warburg

## 7. L'inflammation et le vieillissement, deux cancérigènes redoutables

L'inflammation chronique ouvre la voie au cancer

Le cancer, une maladie de la vieillesse?

Tout ce qui fait vieillir prématurément favorise le cancer

## 8. La raison de l'effet Warburg

Comment la cellule gère-t-elle cet excès d'électrons?

La biologie, une question d'entropie

Libérer l'entropie sous forme de chaleur ou de biomasse

## 9. Le traitement du cancer

Comprendre le mode d'action des traitements conventionnels

Inventer un traitement efficace

Relancer les mitochondries par le sport

L'alimentation anticancer: une alimentation saine et équilibrée

Le jeûne

Le régime cétogène

L'eau appauvrie en deutérium

L'association acide lipoïque et hydroxycitrate

Les capteurs d'électrons: le dioxyde de chlore et le bleu de méthylène  
Le traitement métabolique du cancer en résumé

## Conclusion

Rêver et donc créer

Une révolution est en marche

## ANNEXE

L'effet Warburg est présent dans toutes les maladies

La maladie d'Alzheimer

Les maladies psychiatriques

## Remerciements

## Références

# Avant-propos

**V**ous croyez connaître le cancer. Vous espérez que votre médecin maîtrise cette maladie. Il n'en est rien. Le cancer est encore largement une *terra incognita*.

Le texte que je porte est le fruit de longues réflexions et d'expérimentations conduites par beaucoup. Nous avons gommé les individualités pour ne pas perdre de vue l'essentiel: un traitement efficace du cancer.

Pour comprendre, il fallait s'affranchir de dogmes surannés et revenir aux lois de la physique qui, elles, sont universelles. Ce coup de théâtre n'a été possible que par l'apparition de nouveaux acteurs: les mathématiciens et les physiciens. Le génie des anciens a été de comprendre que la pierre n'est qu'une suite d'atomes. La chute de la pierre sur le sol, animée par la seule gravitation, s'écrit par de simples équations.

Il nous a fallu le courage d'avouer que nous ne sommes, comme tout ce qui est, que des neutrons, des protons, des électrons et de l'énergie. Il nous a fallu l'audace de comprendre que ce sont les mêmes lois qui expliquent la matière inerte et le vivant.

Comprendre le cancer n'était possible que par une lecture mathématique du vivant. Nos cellules ne sont ni bonnes ni mauvaises voire folles, elles répondent simplement aux lois de la physique.

Notre travail a été d'examiner les malades avec un œil de mathématicien pour déduire les lois qui expliquent ces maladies. Puis, tester les hypothèses, d'abord sur des cellules, puis sur des souris.

Le long chemin que nous avons parcouru laisse entrevoir une solution à ce drame. Pour cela, il va falloir partager notre savoir et susciter l'espoir qui seul lèvera les derniers obstacles.

Ce texte est technique car seule la vraie science peut nous sortir de l'ornière. Certaines intuitions doivent encore être étayées par de nouvelles expériences et, surtout, des essais cliniques doivent trancher.

Pour le non-scientifique, ce texte peut sembler difficile car un détour par la physique est nécessaire. Mais l'espoir est justifié car la vraie science est enfin là. Le drame du cancer n'a que trop duré.

## Chapitre 1

# Des histoires vraies mais étonnantes

**E**n mai 2017, **Isabelle** va mourir à Strasbourg. Elle souffre depuis plus de deux ans d'un sarcome utérin, une forme rare, mais très agressive de cancer, qui présente des métastases pulmonaires dès le diagnostic. C'est une femme indépendante sans antécédent notable. En 2015, son cancer a été traité par chimiothérapie (adriamycine, cisplatine, ifosfamide). La tumeur régresse puis disparaît mais, malheureusement, réapparaît quelques mois plus tard. Une nouvelle chimiothérapie par yondélis est entreprise. Son mari est professeur de physique à l'université et complète le traitement par de l'acide lipoïque, 800 mg (matin et soir) de l'hydroxycitrate 500 mg (matin, midi et soir), de la vitamine E 100 mg/j, de la vitamine C 1 g/j, de la marche et de l'hypnose. La maladie est un temps stabilisée et les métastases pulmonaires sont stérilisées par de la radiothérapie de précision.

En mai 2017 (donc il y a plus de quatre ans), nouvelle récurrence, méningée cette fois-ci. Isabelle souffre d'intenses céphalées. Elle vomit, sa nuque est raide. Devant ce tableau d'hypertension intracrânienne, le diagnostic de méningite carcinomateuse est évoqué, puis confirmé à l'examen par IRM. Une ponction lombaire confirme, elle aussi, la présence de cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien. Un traitement par cortisone soulage la patiente. Le médecin parle de quelques semaines à vivre. Isabelle et son mari refusent la chimiothérapie dont ils savent l'inefficacité dans la méningite cancéreuse. Ils quittent l'hôpital pour retourner chez eux.

Ils complètent le traitement par l'acide lipoïque et l'hydroxycitrate avec du dioxyde de chlore et du DMSO<sup>a</sup> qu'ils achètent sur Internet. Le dioxyde de chlore est une molécule instable. Il doit donc être préparé avant d'être bu dans un verre d'eau. Il s'obtient en mélangeant de l'hypochlorite de calcium et de l'acide chlorhydrique. Une coloration jaune et une forte odeur de piscine signent la réaction chimique. Isabelle ingère tout d'abord une goutte diluée dans de l'eau 5 fois par jour puis augmente les doses jusqu'à 4 gouttes 5 fois par jour. Parallèlement, son mari la frictionne le soir avec douze gouttes de dioxyde de chlore diluées dans 24 gouttes de DMSO.

Les céphalées disparaissent en quelques jours, elle reprend des forces. Quatre ans plus tard, elle va bien et travaille. Son oncologue est incrédule.

Je connaissais Isabelle et son mari que j'avais rencontrés à un jury de thèse à l'École Polytechnique. Je sais donc la véracité de cette histoire. Certes, un petit cancer peut ne pas évoluer pendant des années mais, une méningite carcinomateuse, certainement pas.

**Brigitte** souffre d'un cancer de la peau agressif: un mélanome. Ce cancer a prospéré. Il a été opéré en 2016 puis a récidivé six mois plus tard. Un traitement par interféron a été responsable d'hémorragies comme une immunothérapie par nivolumab, tout aussi inefficace et toxique. La radiothérapie de la jambe et donc des multiples métastases cutanées n'a pas stérilisé les lésions. En 2020, le traitement par une chimiothérapie (Déticène) n'a pas fonctionné. En février 2021, une nouvelle immunothérapie (Keytruda) est tentée sans résultat.

En juin 2021, la jambe gauche de Brigitte est tapissée de métastases cutanées suintantes et surinfectées. Pour savoir si une amputation peut la sauver, son médecin prescrit un PET-scan. Les métastases cutanées fixent le sucre radioactif de même qu'une métastase ganglionnaire dans le pli de l'aîne. L'amputation est donc contre-indiquée, les soins palliatifs sont évoqués.

Brigitte a la chance d'être suivie par le même médecin qu'Isabelle et reçoit donc le même traitement à savoir:

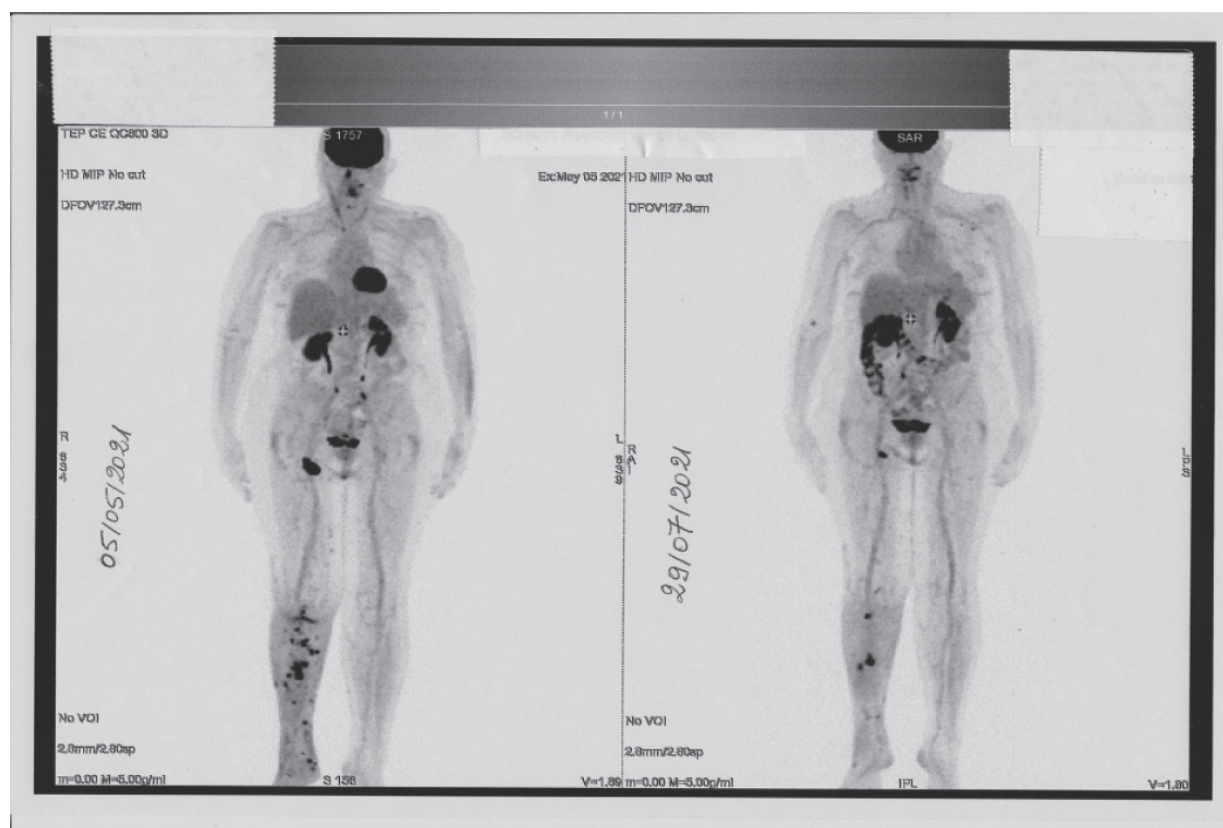
- Acide lipoïque: 800 mg, matin et soir,
- Hydroxycitrate: 500 mg, matin, midi et soir,

- Dioxyde de chlore: 5 fois 4 gouttes,
- DMSO cutané: 24 gouttes avec 12 gouttes de dioxyde de chlore en friction.

En quelques jours, les masses commencent à régresser. Elles cessent de suinter. La patiente est redevenue souriante.

Un nouveau PET-scan confirme la rémission. Cette rémission durera deux ans, deux ans inespérés.

Figure 1: PET-scan de Brigitte à 12 semaines d'intervalle.



5 mai 2021

29 juillet 2021

Brigitte a pris le traitement métabolique au début du mois de juillet. À la fin du mois, les métastases au niveau de la jambe droite ont nettement régressé.

**Anis**, lui, est un médecin tunisien, sa femme est psychiatre. En mai 2021, il présente une désorientation spatio-temporelle. Il ne sait plus ni où il est, ni la date du jour. Sa femme le fait consulter et hospitaliser dans un

hôpital parisien réputé. Un scanner montre deux lésions cérébrales qui font obstacle à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien. Les lésions sont biopsiées et montrent un glioblastome, une forme très agressive de tumeur cérébrale. L'écoulement du liquide céphalo-rachidien est dévié pour éviter l'hypertension intracrânienne. Le patient reste confus. À Paris, il se croit sur une plage de Tunisie. Le médecin propose une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie et avertit sa femme que les jours de son mari sont comptés.

Sa femme refuse la chimiothérapie et la radiothérapie dont elle sait la faible efficacité. La survie avec un glioblastome est habituellement de quelques mois. Ils rentrent en Tunisie, débutent un traitement à base d'acide lipoïque, d'hydroxycitrate, de dioxyde de chlore et de DMSO. Comme ils sont inquiets, ils doublent les doses, l'état du malade s'améliore. Anis redevient orienté, reconnaît les siens et sa ville. Il retrouve progressivement ses capacités intellectuelles mais reste très fatigué.

À la prise de sang, on note une anémie, une diminution des globules blancs et des plaquettes. Les cheveux tombent comme après une chimiothérapie. Ce sont les mêmes effets secondaires que ceux induits par la chimiothérapie anticancéreuse. Les doses sont diminuées et les effets secondaires s'estompent. Quatre mois plus tard, il va mieux, nage et conduit sa voiture. La prudence s'impose, bien sûr, mais ce n'est pas l'évolution implacable du glioblastome.

Ces cas ne sont pas isolés. Internet bruisse de patients atteints de cancer et traités par dioxyde de chlore, bleu de méthylène voire artémisine. Ces malades affirment l'effet bénéfique de ces produits. Je ne peux évidemment pas confirmer la véracité de leurs propos.

D'autres patients racontent des histoires étonnantes. Une femme d'une soixantaine d'années, ne souffrant pas de cancer mais sous régime cétogène, c'est-à-dire ne mangeant plus de sucre mais des lipides, voit ses cheveux blancs retrouver leur couleur initiale. Une autre, ménopausée depuis une dizaine d'années, a de nouveau un cycle hormonal. D'autres patients qui se traitent à l'acide lipoïque, hydroxycitrate et bleu de méthylène affirment se sentir en pleine forme, comme rajeunis. Les signes de prostatisme ou les



crises d'angoisse s'estompent. Aujourd'hui, ce sont des cas anecdotiques. Mais nous avons fait le pari de comprendre ces miracles.

## **Un nouveau regard porté par une équipe de chercheurs venus d'horizons divers**

Nous sommes des médecins qui, au cours des dernières décennies, avons appelé puis regroupé physiciens, biologistes et mathématiciens à nos côtés pour mettre fin à la tragédie du cancer. Nous avons décidé d'écrire ce texte dans l'espoir de proposer une réponse à la fois théorique et pratique. Nous sommes convaincus que nos travaux contribueront à faire disparaître ce fléau de l'humanité.

La science et, bien sûr, la médecine, ont toujours évolué par percées, suivies de longues périodes de stagnation. Il a fallu trois cents ans entre la découverte du microscope et l'identification des bactéries qui attaquent les êtres humains. Les anciens ne pensaient pas que les maladies pouvaient être causées par des germes. Il a fallu soixante ans de plus entre la découverte du bacille de la tuberculose et son traitement. Les anciens croyaient aux vaccins, pas au traitement médical des infections. Mais, quand l'efficacité des antibiotiques est devenue évidente, il n'a fallu que quelques années entre la découverte de ces substances et l'éradication de nombreuses maladies (syphilis, septicémie ou méningite...).

Certains de nos ancêtres ont compris que la chimie et donc les médicaments pouvaient aider l'humanité. L'hypertension artérielle ou les ulcères sont maintenant faciles à traiter avec des médicaments adaptés.

L'incapacité de guérir le cancer, la maladie d'Alzheimer ou bien d'autres maladies est un signe que le temps est venu pour une nouvelle percée, une réécriture de ce dont nous, les êtres humains, sommes vraiment faits.

Beaucoup ont baissé les bras et considèrent les maladies incurables comme trop complexes et au-delà de nos efforts. Ils pensent la solution inaccessible à l'échelle de notre vie. Nous avons la conviction que l'on a traité un problème simple sous un mauvais angle, que le cancer a été

examiné avec une mauvaise focale. Nous, les auteurs de ces travaux, croyons qu'il s'agit plutôt d'une maladie simple qui découle naturellement de la deuxième loi de la thermodynamique. Pour le démontrer, nous avons emprunté la lentille des physiciens.

Quand quelqu'un vous dit qu'un problème est complexe, il cache la vérité ou (plus souvent) il n'a pas compris. En médecine, et dans la vie en général, tout ce qui se comprend peut être expliqué en termes simples.

**En médecine, tout ce qui se comprend peut être expliqué en termes simples.**

Depuis leur séparation au XVIII<sup>e</sup> siècle, la médecine et la physique ont suivi des chemins divergents. La médecine s'est divisée en spécialités et s'est perdue dans les détails. Par exemple, le médecin généraliste découvre les premiers signes de l'hépatite et la traite, le gastroentérologue soigne ses conséquences (la cirrhose) et, finalement, c'est l'oncologue qui gère le cancer qui peut résulter de l'hépatite et de la cirrhose.

La physique a suivi le chemin inverse, celui de l'unification. Il n'y a que quatre forces dans l'univers (la force nucléaire forte, la force nucléaire faible, la gravitation et l'électromagnétisme). Le grand Einstein a même tenté, sans succès, d'unifier ces quatre forces en une seule. Chaque atome, comme l'oxygène ou l'uranium, est constitué des mêmes particules: protons, neutrons et électrons. L'émergence de la physique quantique a transformé la physique dans les années 1920. Les particules ont pu être décrites comme des ondes étant simultanément ici et là. Elles peuvent être considérées à la fois comme de la matière et de l'énergie. Notre monde de biologie et de médecine, limité dans son dogme, a échappé à cette révolution. La raison est que les physiciens ont un langage mathématique spécifique. Le défi, pour les médecins et les biologistes, est de comprendre à la fois le langage, souvent abscons, des physiciens pour l'appliquer à la médecine.

Il s'ensuit que la course à l'unification observée en physique devrait également s'appliquer à la médecine. Notre découverte est simple. Les êtres vivants, comme tout dans l'univers, obéissent à la deuxième loi de la

thermodynamique. Comprendre la biologie à travers le prisme de la physique est cette percée tant attendue.

Nous sommes convaincus que la médecine comme la physique peuvent être résumées en quelques équations simples. Pour voyager dans l'océan, nous avons besoin d'une carte. Pour dessiner la carte des maladies, nous avons besoin de faire un long détour dans le champ de la physique et des mathématiques. Ensuite, avec une carte aussi réaliste que possible à portée de main, nous pourrions trier les multiples options thérapeutiques offertes aux patients et inventer un traitement raisonnable.

Le cancer est une maladie banale. Par conséquent, comme le montrent Isabelle et Brigitte, le traitement est simple et non toxique. Les médicaments existent et sont facilement disponibles. C'est cette révolution qui est la vraie raison de ce texte.

---

[a.](#) Le DMSO, ou diméthylsulfoxyde, est un solvant.

## Chapitre 2

# Les grandes étapes de la guerre contre le cancer

**L**e cancer n'est pas une nouvelle maladie. Il a été identifié dans des ossements d'hommes et de femmes préhistoriques ou dans des momies. On trouve des mentions de cancer du sein dans des papyrus égyptiens. Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, il était considéré comme une forme d'infection torpide. Les métastases n'ont été décrites qu'au début des années 1800. Le cancer n'est devenu un sujet de recherche qu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, lorsqu'il a été séparé des infections chroniques, puisqu'on ne trouvait aucun germe dans un cancer profond.

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

Percevoir le corps humain comme un champ de bataille permet l'identification des germes comme envahisseurs. Les scientifiques imaginent une armée de réserve qu'ils vont nommer le système immunitaire. Ce système de défense repoussera, le cas échéant, les attaques des envahisseurs. En d'autres termes, il y avait, dans notre corps, une lutte similaire à celle des Français contre les Allemands ou les Britanniques.

Cette façon de penser a conduit à de réels progrès avec la découverte de vaccins, qui stimulent le système immunitaire, ou des antibiotiques, qui aident à lutter contre les envahisseurs. Mais un système immunitaire avec ses bonnes cellules combattant les germes qui nous envahissent n'est qu'un moyen de percevoir la réalité. Les cellules immunitaires, dont la fonction

est de détecter et d'éliminer les éléments étrangers, peuvent également attaquer les articulations lors de la polyarthrite rhumatoïde ou des poumons lors de la sarcoïdose. Pour masquer les limites de cette approche, on a créé le mot «maladie auto-immune». Dans cette perspective, le cancer est une forme de cinquième colonne, qui agirait comme un groupe de guérilleros attaquant les cellules saines. Les cellules cancéreuses semblent assez intelligentes pour échapper aux contre-attaques et se cacher des cellules immunitaires qui veulent nous protéger. Certaines cellules qui deviennent cancéreuses préfèrent s'autodétruire (apoptose) plutôt que d'attaquer les cellules saines de notre corps sacré. Tout ceci est une façon d'imaginer la réalité. Les physiciens diraient que c'est un modèle, les philosophes parleraient d'une perception délirante du réel.

À l'aube du xx<sup>e</sup> siècle, avec toujours la guerre en arrière-plan, un dogme est apparu. Les cellules cancéreuses devraient être tuées. L'avènement de la radiothérapie, qui tue sans discernement les bonnes et les mauvaises cellules, a conduit à l'éradication de certains cancers qui étaient encore confinés à un organe et n'avaient donc pas essaimés. Ces machines de radiothérapie sont le fruit d'une longue collaboration entre médecins et militaires. Le traitement par des faisceaux d'énergie plus élevée a été une conséquence de la Seconde Guerre mondiale. Exclue des derniers développements du Projet Manhattan, menant à la première bombe atomique, les Canadiens ont conçu indépendamment le premier appareil de radiothérapie avec du Cobalt 60 radioactif. Les photons étaient assez puissants pour atteindre des tumeurs profondes. Les accélérateurs linéaires modernes, inventés au début des années 1970, sont une conséquence de l'invention des radars. Les progrès réalisés dans l'industrie de la mort mènent parfois à des inventions pacifiques et utiles. Les machines ont été améliorées mais le but reste le même, irradier la tumeur pour la détruire.

Les survivants des attaques au gaz pendant la Première Guerre mondiale souffraient de taux bas et persistants de globules blancs et de plaquettes. Cela a conduit à l'utilisation de la chimiothérapie juste après la Seconde Guerre mondiale. Là encore, il a fallu du temps pour qu'une bonne idée soit appliquée. La découverte des drogues modernes est une

conséquence du programme militaire de la Seconde Guerre mondiale. Ces médicaments sont encore utilisés aujourd'hui.

## Avènement de la chimiothérapie

JD est l'acronyme qui a longtemps identifié dans la littérature médicale le premier patient de chimiothérapie. Celui-ci n'a ni nom, ni date de naissance, ni numéro de dossier médical. Panos Christakis, chercheur de la faculté de médecine de l'université de Yale, a récemment déterré l'histoire de JD. Né en Pologne en 1894<sup>1</sup>, cet homme a vécu dans le Connecticut et a travaillé dans une usine de roulement à billes jusqu'à ce qu'il tombe malade à l'âge de 46 ans en août 1940. Ce qui a commencé comme des amygdales enflées et une douleur dans la glande sous-mandibulaire droite (au-dessous de la mâchoire) s'est rapidement développé en de multiples masses grandissantes qui ont fait l'objet d'une biopsie et se sont révélés être un lymphome, une forme rare de cancer. Peu de temps après, les masses tumorales occupaient tout le côté droit du cou et le patient pouvait à peine ouvrir la bouche. Le malade a été transféré au Centre médical de Yale en février 1941 pour une radiothérapie par rayons X. Il a bénéficié d'une radiothérapie externe de faisceaux pendant 16 jours consécutifs avec une réduction considérable de la taille de la tumeur. Cependant, cette amélioration clinique a été de courte durée: en juin 1941, il a eu besoin d'une opération chirurgicale supplémentaire pour se faire enlever des ganglions cervicaux. Dans la foulée, il a subi à nouveau une radiothérapie pour réduire les tumeurs. Mais, à la fin de l'année, la situation était devenue désespérée. En août 1942, deux ans après l'apparition initiale des symptômes, il souffrait de détresse respiratoire, de dysphagie (difficulté et douleur dans la déglutition) et de perte de poids, et son pronostic semblait sans espoir.

Les médecins de JD croyaient que la moutarde à l'azote, un composé présent dans les gaz de combat, était sa seule chance de survie.

Le 27 août 1942, JD reçoit sa première dose de chimiothérapie (le premier traitement de chimiothérapie aux États-Unis et dans le monde). Les études toxicologiques effectuées chez les lapins avaient conduit à

déterminer le dosage. Il a reçu 10 injections intraveineuses quotidiennes, avec une amélioration symptomatique notée après le cinquième traitement. La biopsie réalisée à l'issue du traitement n'a révélé, et c'est remarquable, aucun tissu cancéreux. JD pouvait manger et bouger la tête sans difficulté. Cependant, la semaine suivante, le nombre de ses globules blancs et de ses plaquettes a commencé à diminuer. Conséquence, des saignements de gencives qui nécessitent des transfusions sanguines. Une semaine plus tard, il est noté qu'il produisait et expectorait des quantités considérables de mucus avec des pétéchies (taches rouges provoquées par le saignement des vaisseaux sanguins capillaires), ce qui a nécessité une nouvelle transfusion. Sept semaines plus tard, les médecins notaient la reprise de la croissance tumorale et décidaient de reprendre la chimiothérapie. Il mourut peu de temps après.

Hier comme aujourd'hui, la chimiothérapie est efficace mais un temps seulement. Hier comme aujourd'hui, il s'agit d'un traitement toxique qui entraîne en particulier une baisse des globules blancs et des plaquettes. Car, depuis le début des années 1940, le paradigme n'a pas changé. La cellule cancéreuse doit être tuée soit par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie, soit plus récemment par immunothérapie.

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

Le cancer est devenu le centre d'une recherche qui peine à trouver une vraie solution. Et les espoirs ont succédé aux pistes prometteuses. Espoir, battage médiatique et échecs. Hier, la chimiothérapie personnalisée, aujourd'hui l'immunothérapie ou la médecine de précision. Ces nouveaux traitements sont peut-être mieux tolérés et, pour certains, peut-être plus efficaces. Mais ils n'ont pas signé la fin de la guerre contre le cancer.

**Le cancer est devenu le centre d'une recherche qui peine à trouver une vraie solution.**

Les médicaments les plus efficaces utilisés aujourd'hui restent ceux qui ont été découverts dans les années 1960 et 1970. Le 5-fluorouracile, pierre angulaire du traitement du cancer du côlon et du rectum, a été breveté en 1956. La doxorubicine utilisée tous les jours pour le traitement du cancer du sein a été approuvée en 1974. Le cisplatine est un traitement contre le cancer du poumon et du côlon qui a été homologué en 1978.

L'apparent succès sur le patient JD à Yale masquait en fait un désastre. Il a figé la recherche. Le cancer devait être tué; il n'y avait pas d'autre option. Encore aujourd'hui, la chimiothérapie peut guérir nombre de cancers pédiatriques, la maladie de Hodgkin et la leucémie. Mais elle reste impuissante à guérir les cancers les plus fréquents. Force est de constater que, malgré d'énormes efforts, quatre-vingts ans après JD, presque tous les patients atteints d'un cancer méta-statique rechutent et meurent.

## Quelques chiffres

Dans le monde occidental, à chaque décès, le médecin remplit un certificat et note la cause de la mort. Des statistiques peuvent en être tirées, comparant l'évolution du taux de décès par le cancer au fil des ans selon les pays. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), basé à Lyon (France), est en charge du dépôt de ces données statistiques. On peut consulter ces dernières sur le site Internet de l'Union internationale pour la lutte contre le cancer (UICC)<sup>2</sup>. Les vraies données sur l'épidémie de cancer sont donc accessibles à chacun.

Ces données sont mises en forme pour être analysées. Les mathématiciens s'intéressent à l'augmentation de la population et à son vieillissement. Dans l'ensemble, le taux de décès par cancer pour 100 000 hommes ou femmes d'un âge donné a peu changé au cours des 60 dernières années. En d'autres termes, il n'y a aucune preuve que la guerre contre le cancer ait été gagnée. Quelques exemples:

1. En dépit de toutes les campagnes contre le bronzage ou en faveur d'un dépistage précoce ou même malgré les immunothérapies les plus chères, le nombre des décès liés à un mélanome (une forme mortelle du



cancer de la peau) est en constante augmentation, quels que soient le pays et la tranche d'âge.

2. Le taux de mortalité du cancer de la prostate est demeuré stable malgré les multiples innovations (prostatectomie, radiothérapie et nouveaux traitements hormonaux).
3. Le taux de mortalité du cancer du sein n'a cessé d'augmenter dans les années 80 et 90 pour diminuer lentement depuis. Aujourd'hui, les chances de mourir d'un cancer du sein à un âge donné sont les mêmes qu'il y a 60 ans. Il n'y a pas d'impact démontrable du dépistage précoce ou de la chimiothérapie ciblée.
4. Le taux de mortalité du cancer gastrique a diminué depuis les années 1940. La raison en est inconnue. C'est peut-être la meilleure conservation des aliments et l'avènement du réfrigérateur. Les aliments sont moins susceptibles d'être avariés et donc moins susceptibles de provoquer le cancer.

Il y a soixante ans, il n'y avait pas d'argent dans le domaine du cancer. Le marché de la chimiothérapie était le même que celui de la constipation. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique considère le cancer comme la dernière frontière, l'investissement le plus rentable, la meilleure façon d'enregistrer un profit rapide. Les autres opportunités sont fermées. Les revenus des médicaments ciblant l'ulcère, le cholestérol et l'hypertension artérielle semblent limités et saturés. La recherche n'a pas permis d'ouvrir à l'industrie le traitement des maladies neuro-dégénératives. En conséquence, les revenus de huit des dix médicaments les plus rentables proviennent soit du cancer, soit des maladies auto-immunes étroitement apparentées.

Le seul espoir d'accroître les profits est le traitement du cancer où beaucoup de progrès peuvent être réalisés à l'avenir.

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

Aujourd'hui, vous devez avertir le patient que sa fin de vie approche en détaillant au mieux les souffrances à venir. La grande majorité d'entre eux «bénéficient» de quelques cycles de chimiothérapie avant de mourir soit de la progression de la tumeur, soit des effets secondaires du traitement. Au lieu de passer leur temps compté avec leurs proches, les patients naviguent entre les rendez-vous médicaux et les scanners.

Tous les patients atteints de cancer ne meurent pas de cette maladie. Mais ceux qui survivent n'ont pas la forme la plus agressive de cancer.

## Le cas particulier du cancer du sein

La proportion de survivantes parmi des patientes atteintes d'un cancer du sein a grimpé en flèche. Le taux de survie du cancer du sein précoce est de plus de 90% à cinq ans. Mais en coulisses, on s'interroge. Ces patientes ont-elles vraiment un cancer? Vaut-il la peine de les traiter?

Ces questions surgissent du débat autour des mammographies de dépistage. Ce dépistage est proposé systématiquement aux femmes de 50 à 74 ans, l'objectif étant d'identifier les cancers du sein localisés avant qu'ils ne deviennent métastatiques. Cette mesure de prévention donne l'illusion d'un succès. Les patientes souffrant d'un petit cancer du sein sont reconnaissantes pour leur «guérison», l'industrie voit un marché en expansion et les médecins ont la sensation d'aider leurs patientes. Ils bénéficient également financièrement du fruit de leur labeur en prescrivant des séances de chimiothérapie et de radiothérapie. Mais la plupart des essais randomisés modernes n'ont pas démontré que les mammographies de dépistage diminuent la mortalité par cancer du sein<sup>3 4</sup>.

Il est écrit dans les livres de médecine que le cancer du sein prend des années à se développer. Plus tôt vous le découvrez, meilleur est le pronostic. C'est sur cette hypothèse qu'ont été développées les mammographies de dépistage. Or, il se peut que ce point de vue soit erroné. Les cancers agressifs se développent sur quelques semaines voire quelques mois, et non sur des années.

La mammographie détecte de plus en plus de cancers. Mais la grande majorité d'entre eux ne sont pas agressifs et ceux qui le sont réellement

passent à travers les mailles du filet. C'est dire l'inefficacité de cet examen et le stress inutile pour des millions de femmes.

De nombreuses études ont comparé des femmes dépistées chaque année par mammographie à un groupe témoin (c'est-à-dire composées de femmes qui ne consultent que si elles remarquent une masse palpable dans le sein). Le taux de survie est identique chez les femmes ayant subi une mastectomie que chez celles du groupe témoin.

La recherche fondamentale a suivi la même voie que la recherche clinique. Même ligne de conduite: les cellules cancéreuses sont malignes et méritent d'être éliminées. Les cellules cancéreuses qui refusent de s'autodétruire (apoptose) pour le plus grand bien du patient doivent être éradiquées.

## La révolution de la génétique

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

Effectivement, la couleur des pigments, comme celle des yeux, est codée par des gènes spécifiques. Certaines maladies proviennent en effet d'une anomalie du patrimoine génétique. Mais l'erreur a été d'étendre ces résultats à toutes les maladies, en particulier celles causées par le vieillissement. Aujourd'hui, on s'entend pour dire que peu de cancers ont une explication strictement génétique. Si une anomalie héréditaire peut expliquer l'apparition de certains cancers chez les enfants ou les jeunes adultes, le facteur génétique n'explique pas les cancers les plus fréquents chez les personnes mûres ou âgées. La piste génétique s'est donc avérée partielle. Le génome n'est qu'une pièce du puzzle que nous devons démêler.

La découverte de la double hélice de l'ADN et l'avènement de l'ordinateur ont eux aussi scellé le sort de la recherche fondamentale. L'ADN est un programme, comme celui d'un ordinateur. La biologie

moléculaire est devenue l'outil clé de la biologie moderne, effaçant d'autres approches plus anciennes et entraînant la fermeture progressive des laboratoires de physiologie. Aujourd'hui, les expériences sur les rongeurs sont interdites, sous la bannière du bien-être de l'animal. Les cellules isolées et bien nourries dans les boîtes de Petri sont devenues le seul outil des chercheurs. La science est passée de l'analyse des cellules cultivées dans l'univers normé des laboratoires à, plus récemment, la programmation informatique. Les réactions clés sont codées puis analysées grâce à l'intelligence artificielle. Les programmes informatiques ont remplacé les rongeurs, et la recherche a cessé de trouver des médicaments efficaces.

L'informatique est un outil efficace pour peu que l'on fournisse à l'ordinateur les informations dont il a besoin. L'illusion a été de croire que toutes les réactions chimiques sont codées par le génome. Les programmes ne tiennent pas compte des réactions spontanées. Or, elles sont toutes aussi importantes, mais oubliées des informaticiens. Nous reviendrons sur ce point crucial. La recherche n'a plus qu'un lien ténu avec la pratique quotidienne de la clinique. Prenons un exemple. Les chercheurs analysent l'efficacité d'un traitement du cancer sur des souris qu'ils ont rendues cancéreuses en insérant un gène. Ce traitement sera peut-être efficace chez la souris mais il ne pourra pas l'être chez l'homme. Les cellules cancéreuses humaines n'ont pas un gène anormal mais des milliers! Le traitement n'aura donc aucune efficacité chez le cancéreux. Et, surtout, les chercheurs ont fait fi des recherches qui invalident leur hypothèse. Un exemple parmi tant d'autres: lorsqu'on introduit le noyau – et donc les gènes – d'une cellule cancéreuse dans une cellule normale, la cellule ne se cancérise pas et reste totalement normale. C'est bien la preuve que ce ne sont pas les erreurs du génome qui sont à l'origine du cancer. Nous travaillons donc sur des hypothèses fausses.

Si l'on regarde de plus près, l'hypothèse du rôle clé des gènes nous rappelle la croyance en la prédestination. Ceux qui y adhèrent croient que Dieu écrit leur destin dans Le Grand Livre avant même leur naissance. Ils sont convaincus de n'avoir pas d'autre choix que de le suivre et de le subir. Ce serait la même chose s'il y avait le gène de l'intelligence ou même le

gène du crime. «Excusez-moi!», diraient leurs porteurs, «Ce n'est pas ma faute, ce sont mes gènes!»

Pour certains, chaque événement de la vie peut s'expliquer par le génome. Ce sont des centaines de publications expliquant que l'homosexualité devrait forcément être écrite quelque part dans l'ADN. C'est un débat houleux. Certains sont d'accord avec cette hypothèse, d'autres non.

Pour de nombreux scientifiques, l'ADN contient nécessairement dans son code la maladie d'Alzheimer, le cancer et l'intelligence. Cette hypothèse n'est qu'en partie avérée. La génétique n'est responsable que de 3% de tous les cancers du sein. Seules 3% des femmes auront un cancer du sein familial, c'est-à-dire un cancer qui frappe une part importante de la famille et qui atteint les femmes encore jeunes. Pour toutes les autres, pas de trace de tare familiale. Cela signifie que la plupart de ces cancers ne sont pas héréditaires. Certains cancers chez les jeunes adultes peuvent être héréditaires et s'expliquer par la transmission d'un gène anormal, un oncogène. Le mot «oncogène» est apparu dans les années 1970 pour nommer ces gènes qui peuvent causer le cancer. Aujourd'hui, il existe une centaine d'oncogènes pouvant prédisposer au cancer.

Dans l'immense majorité des cas, les cancers du sein et du côlon ne sont pas héréditaires. Le génome du patient est tout à fait normal. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses ont, elles, un génome anormal. Il y a des centaines de milliers de mutations dans le génome de la cellule cancéreuse. Les mutations sont différentes d'une cellule cancéreuse à l'autre. La raison même de l'abondance des mutations est inconnue. Comme je l'ai rapporté plus haut, l'insertion du génome d'une cellule cancéreuse dans une cellule saine est sans conséquence.

Ce paradigme centré sur les gènes a conduit à des catastrophes. Aujourd'hui, chaque nouvelle entité chimique doit faire l'objet d'une étude pour déterminer les risques qu'elle a de provoquer un cancer. Pour dépister la cancérogénicité d'un composé chimique, le scientifique vérifie si la molécule peut cibler l'ADN. La molécule chimique est considérée comme cancérigène si elle se lie à l'ADN et l'endommage. Plusieurs extraits de la

carotte ou de la pomme de terre ciblent l'ADN et provoquent des mutations, sont-ils cancérogènes pour autant? En revanche, la plupart des pesticides ciblent les mitochondries, un organe de la cellule, et non l'ADN. Ils ne causent pas des mutations mais provoquent probablement le cancer.

Les médecins généralistes avaient une bonne idée de la toxicité de la fumée du tabac, des décennies avant qu'elle ne soit mise en évidence en laboratoire. En fait, c'est parce que les souris n'ont pas développé de cancer du poumon que l'industrie du tabac pouvait revendiquer son innocuité. Mais les rongeurs ne respirent que par le nez. Ils développent un cancer du nez, pas un cancer du poumon.

Il est toujours très difficile de voir la vérité nue. Il faut changer notre façon de percevoir le cancer. Le cancer n'est pas la lutte du mal contre le bien. La chimiothérapie ne guérit pas la plupart des cancers courants. Les mutations ne causent pas la plupart des cancers. Il n'y a ni bonnes ni mauvaises cellules. Il n'y a pas de cellules folles. Les cellules ne s'autodétruisent pas pour le bien de l'organisme.

**Une des raisons de l'échec de la cancérologie moderne a été cette volonté absolue de tuer la cellule folle du cancer. Cette cellule n'est pas folle, elle est malade et peut être traitée sans effet secondaire majeur pour le patient.**

La recherche cancérologique a voulu constamment innover. C'était une erreur. D'illustres anciens prix Nobel comme Otto Warburg ou Albert Szent-György avaient compris le cancer. Ils ne prônaient pas des traitements toxiques mais une lutte contre la fermentation cancéreuse. Faire de la recherche, c'est aussi regarder dans le miroir, mettre à plat les hypothèses et suivre les pas des grands anciens. Il était temps de revenir aux fondamentaux, de repenser les hypothèses. C'était là la raison de notre appel aux physiciens et aux mathématiciens. Ces savants ont su réécrire la physique en équations simples et robustes. Nous avons besoin de leur aide pour comprendre le cancer. Les cellules répondent aux lois de la physique, les maladies aussi. Comprendre les maladies, c'est aussi savoir les traiter.

# Comment on diagnostique un cancer

**L**e cancer a de multiples significations. Pour les géographes, c'est le tropique de l'hémisphère Nord. Pour les astrologues, c'est un signe du zodiaque. Selon les statisticiens, c'est la principale cause de décès. Pour l'industrie pharmaceutique, c'est l'espoir d'un jackpot. Pour le médecin, le cancer est une maladie fréquente qui affecte préférentiellement l'homme mûr, voire âgé.

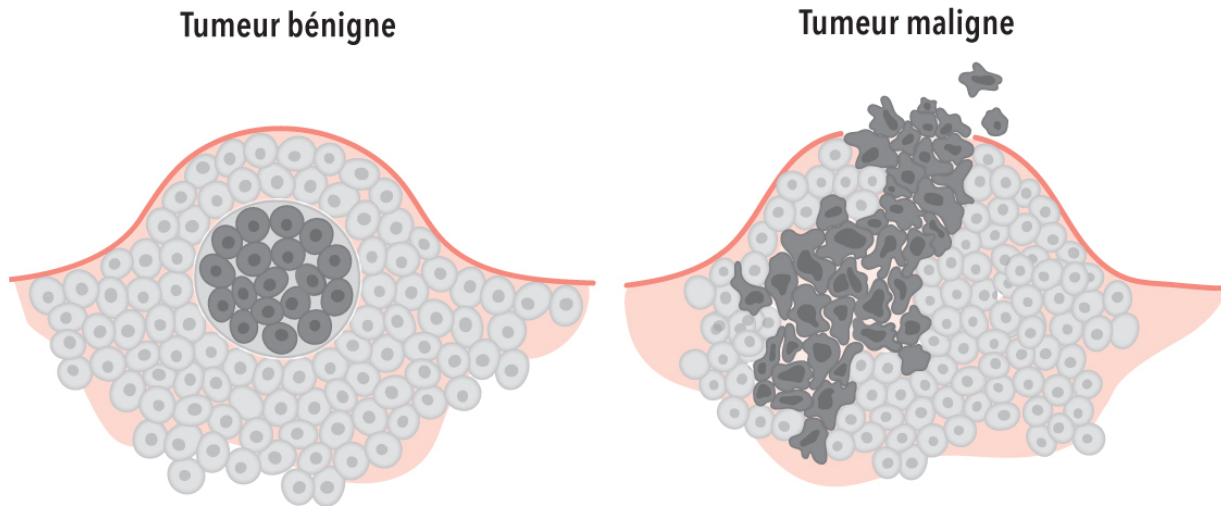
Le diagnostic est souvent fortuit. Le cancer habituellement ne fait pas mal; c'est la palpation d'une masse dans le sein ou la prostate qui le révèle. Le cancer peut causer des symptômes uniquement s'il se développe et comprime un organe. Si la tumeur bloque la circulation, il y aura un œdème en aval. Quand le cancer pancréatique comprime les canaux biliaires, le patient deviendra jaune. Les selles seront claires et l'urine mousseuse. L'invasion de la plèvre couvrant le poumon bloquera la respiration et le patient aura de la difficulté à respirer. Une tumeur au cerveau peut causer des convulsions ou un déficit neurologique. Lorsque le cancer érode un vaisseau sanguin, il y aura des saignements. Par exemple, les cancers de l'estomac font que le patient vomit du sang et les cancers du poumon lui en font cracher. Une perte de poids de plusieurs kilos ou une fièvre nocturne signifie une maladie diffuse et donc avancée.

## L'examen clinique

Le clinicien fait son diagnostic en examinant le patient. Il trouve *une masse mal définie en forme de crabe* (crabe = cancer en grec). La tumeur émet des

dendrites, ces prolongements qui envahissent les tissus environnants et rendent la chirurgie difficile. La tumeur bénigne, elle, est habituellement bien délimitée et facile à enlever. La tumeur maligne (aussi appelée cancer) est mal définie. Pour l'exciser complètement, le chirurgien doit passer à distance de ces dendrites envahissantes.

Figure 2: Tumeur bénigne *versus* tumeur maligne.



Le deuxième signe clinique du cancer est *la dureté*. Le clinicien palpe la tumeur cancéreuse, qui est dure comme un os. Une simple palpation permet donc au médecin de confirmer la nature cancéreuse de la tumeur. Le physicien dira que la tumeur est sous pression.

Un troisième signe de cancer est *le saignement*, c'est-à-dire que la tumeur saigne facilement. Les vaisseaux sanguins drainent le sang vers la tumeur, qui saigne au moindre contact.

Le clinicien poursuit l'examen physique pour rechercher d'éventuelles métastases. Ce sont des tumeurs éloignées émises par la tumeur primaire, qui sont transportées par la lymphe et le sang et vont coloniser les territoires en aval. Par exemple, le cancer de la prostate se propage aux ganglions lymphatiques et plus particulièrement aux os. Le mélanome de l'œil se propage au foie. Le cancer du poumon essaïmera, lui, à l'os, au cerveau, à la surrénale et à l'autre poumon.



Face à une masse dure mal délimitée et sanglante, le clinicien sait qu'il a affaire à une tumeur maligne. Le médecin confirme son examen clinique par un examen radiologique. Celui-ci confirme la présence d'une masse en forme d'étoile. La tumeur maligne comprime les tissus environnants qu'elle envahit avec ses dendrites. Mais l'examen radiologique a ses limites. Il n'est pas possible de détecter des tumeurs de moins d'un centimètre cube. La limite de détection est de l'ordre d'un gramme de tumeur soit près d'un milliard de cellules. Le radiologiste ne peut pas voir les petites lésions. Le patient se croira guéri alors qu'un cancer indétectable prolifère sournoisement.

## L'examen de la tumeur au microscope

Un diagnostic de cancer, même lorsqu'il est évident pour le médecin, doit être confirmé par l'anatomo-pathologiste. Le chirurgien prélève soit une partie de la tumeur (biopsie) soit toute la masse cancéreuse. L'anatomo-pathologiste examine la tumeur au microscope. Il confirmera le diagnostic en détectant les dendrites qui lacèrent les tissus sains et les envahissent. Il se prononcera également sur l'agressivité de la tumeur. Une tumeur de faible grade ressemble à un ensemble de cellules normales. Elle sera moins agressive qu'une tumeur indifférenciée qui a perdu tout signe de l'organe qui l'a vu naître. Dans près de 10% des cancers, le pathologiste ne trouve plus de lien entre le cancer et l'organe dans lequel il s'est développé. Le médecin ne sait donc pas d'où provient le cancer. La tumeur est complètement indifférenciée et a un pronostic défavorable.

Souvent, le diagnostic d'un cancer n'est pas évident. Il n'y a pas de dendrites et les cellules ne se multiplient pas à grande vitesse. Les tumeurs *in situ* qui n'ont pas encore envahi les tissus environnants restent confinées à l'épithélium. Elles sont appelées «cancer» mais le pronostic, une fois la tumeur enlevée par intervention chirurgicale, est excellent. Une grande proportion des cancers du sein détectés par dépistage sont des lésions *in situ*. Les radiologistes ont passé en revue les radiographies des mammographies de dépistage. Certains cancers *in situ* n'ont pas été diagnostiqués. Les radiologues les retrouvent sur de vieilles

mammographies et peuvent donc savoir s'il s'agit de lésions vraiment agressives. Entre 14% et 50% de ces cancers *in situ* se développent en lésions invasives et agressives dix ans plus tard. C'est dire que tous les cancers n'ont pas la même agressivité<sup>5</sup>. Il y a peu en commun entre un cancer du sein *in situ* à l'excellent pronostic et le cancer du pancréas presque toujours fatal.

Nous avons tous vécu la tragédie de Covid-19. L'une des discussions a porté sur la notion même de «patients». Au début de l'épidémie, les «patients» ont été limités aux hommes et aux femmes hospitalisés traités pour Covid-19, puis aux patients symptomatiques et finalement aux cas asymptomatiques détectés par PCR. Le monde du cancer souffre de la même imprécision. On ne peut pas mélanger dans la même étude un cancer *in situ* indolent et un cancer agressif qui tue en moins d'un an.

# Le traitement conventionnel du cancer

**L**a chirurgie est *le* traitement clé du cancer. Elle ne peut guérir le patient que si le cancer est enlevé dans son intégralité. Si la maladie se répand avec des métastases multiples ou si la tumeur primaire envahit les organes vitaux et ne peut être enlevée, le malade est habituellement incurable.

Avant d'enlever la tumeur et les tissus environnants, le chirurgien doit estimer les dommages potentiels. Avant une résection (opération chirurgicale qui consiste à enlever une partie d'organe ou de tissu) pour un cancer du poumon, le médecin effectuera des tests respiratoires pour vérifier que le patient peut survivre avec le poumon restant. Après chirurgie, la pièce chirurgicale est analysée afin de savoir si la tumeur a été excisée dans sa totalité. Le chirurgien trempe la tumeur qu'il vient d'enlever dans de l'encre. L'encre colore les limites de la tumeur et permet la visualisation des contours de la résection sous le microscope après brossage de l'échantillon chirurgical. Pour être sûr que la résection est complète, le pathologiste prendra grand soin de vérifier que les contours chirurgicaux (qu'il reconnaît parce qu'ils sont colorés) sont à une distance suffisante des bords du cancer.

Si le cancer peut être complètement éliminé par la chirurgie et s'il ne présente pas de métastases, même indétectables, le patient survivra. Mais le chirurgien n'est jamais sûr qu'il n'y a pas de petites métastases, invisibles même aux yeux du meilleur radiologiste. Le patient sera donc examiné régulièrement pour détecter l'apparition de métastases ou une rechute locale.

Il y a des cas où la tumeur ne peut pas être excisée sans dommages importants. Par exemple, la tumeur comprime une artère majeure qui ne peut pas être enlevée. Dans de tels cas, l'oncologue utilise *la radiothérapie*. Ce traitement date de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Il consiste à irradier les tissus avec un faisceau de rayons X. Le cancer réagira en diminuant de taille. Le chirurgien peut alors opérer et enlever une zone plus petite sans endommager l'artère.

Le traitement du cancer du sein nécessite très souvent une radiothérapie complémentaire. Le chirurgien veut à la fois limiter la taille de l'excision et limiter le risque de rechute. Il recourt alors à la tumorectomie qui enlève la tumeur avec une petite marge de sécurité. La radiothérapie stérilise toutes les cellules tumorales restantes qui peuvent être présentes dans le sein. Par conséquent, la mastectomie, c'est-à-dire la résection totale du sein, sera évitée.

Selon une estimation approximative, sur 100 patients guéris d'un cancer, la chirurgie est responsable de 90% du succès, la radiothérapie de 8% et la chimiothérapie des 2% restants<sup>6</sup>. Cela montre l'importance de la chirurgie dans le traitement du cancer et le faible impact réel de la chimiothérapie. En d'autres termes, la chirurgie, si elle est possible, reste la meilleure façon de guérir le malade. Aujourd'hui encore, le cancer, lorsqu'il est métastatique, est incurable.

## **Le traitement des cancers avec métastases**

Le traitement du cancer métastatique est difficile. Dans la majorité des cancers du poumon ou du pancréas, l'examen révèle, dès le diagnostic, de multiples métastases. Une chirurgie curatrice est impossible tant la maladie est étendue.

Certains cancers métastatiques se développent lentement. Certains patients atteints de cancers du sein qui se sont propagés à l'os peuvent survivre pendant de nombreuses années, même sans traitement. Une minorité de cancers du rein ont également une progression indolente. Le patient peut survivre pendant plusieurs années, même sans traitement. Mais,

beaucoup plus souvent, le pronostic est terrible. Aujourd'hui, la survie moyenne du cancer du poumon ou du pancréas ne dépasse pas six mois.

## **Le bilan mitigé de la chimiothérapie et de la radiothérapie**

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

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

Le radiothérapeute utilise plusieurs faisceaux de photons qui convergent vers le sein malade. Il limite la dose aux poumons sains (pour être en dessous du seuil de toxicité) pour concentrer le rayonnement sur le sein malade. Pour stériliser le cancer sans causer d'effets secondaires insurmontables, le radiothérapeute dispose de deux outils, l'énergie du faisceau et la dose qu'il peut délivrer au patient.

Les accélérateurs linéaires modernes fournissent des faisceaux de plus d'un méga électron volts (1 MeV) pénétrant dans le patient pour cibler les lésions en profondeur. Les livres nous enseignent que l'effet des rayons X a pour conséquence d'endommager l'ADN. Comme la chimiothérapie cytotoxique, les rayons X causent des ruptures d'ADN, ce qui entraîne des dommages irrémediables et la mort cellulaire.

Depuis les années 1930, les radiothérapeutes ont reconnu que les tumeurs où l'approvisionnement en oxygène est important sont plus sensibles à la radiothérapie. Cette sensibilité plus importante des tissus oxygénés est nommée «l'effet oxygène». La radiothérapie est donc plus efficace pour la destruction des cellules tumorales dans les régions bien

oxygénées que dans une partie mal vascularisée de la tumeur. C'est pourquoi le rayonnement est plus efficace dans le traitement de la périphérie bien oxygénée du cancer que dans celui du centre anoxique. Une telle sensibilité à l'oxygène n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses. Les cellules normales sont également plus sensibles aux radiations en présence d'oxygène. Cet «effet oxygène» est décrit dans tous les livres de cancérologie mais la raison de cet effet oxygène reste inconnue.

**La radiothérapie est donc plus efficace pour la destruction des cellules tumorales dans les régions bien oxygénées.**

On l'a compris, le traitement dont nous disposons n'est pas très efficace. La chimiothérapie ou même aujourd'hui l'immunothérapie peut faire régresser la tumeur ou arrêter la progression de la maladie mais ceci pendant un temps limité. Au mieux, nous freinons l'évolution mais nous ne guérissons pas les malades.

L'effet de la chimiothérapie s'observe après quelques semaines. L'examen clinique montre une diminution du diamètre de la masse. L'efficacité du traitement peut être confirmée avec un examen radiologique par scanner. La réponse de la tumeur peut également être analysée en surveillant des marqueurs de tumeur. Ces marqueurs sont des protéines sécrétées par les cellules cancéreuses, qui peuvent être mesurées dans le sang. Le plus connu de ces marqueurs est l'antigène spécifique prostatique (PSA), dont l'élévation est un signe de cancer de prostate. Si le traitement est efficace, le niveau des marqueurs diminuera rapidement.

Mais, même s'il y a une réponse transitoire à la chimiothérapie, les masses tumorales ne sont pas stérilisées et vont, malgré le traitement, se remettre à croître. La tumeur se développe alors plus agressivement, avec une accélération du taux de doublement (lire encadré). Dans un tel cas, le patient meurt rapidement. À ce jour, il n'a pas été démontré que la chimiothérapie a un impact majeur sur l'espérance de vie des patients atteints de cancer du poumon, du pancréas ou du cerveau. La plupart des essais montrent, au mieux, une différence de quelques semaines lorsqu'elle est utilisée. Heureusement, la chimiothérapie est très efficace dans le

traitement des cancers pédiatriques, la maladie d'Hodgkin et le cancer du testicule. Pour les autres cancers, la chimiothérapie ne peut guérir le malade atteint de métastases.

---

## Un effet secondaire méconnu

La chimiothérapie a un effet secondaire dont on parle peu. Pendant le traitement, le cancer change et devient de plus en plus agressif. La tumeur régresse pendant un certain temps mais, rapidement, elle devient beaucoup plus agressive que la tumeur originale. La cellule mute et le cancer devient résistant à la chimiothérapie. Les nouvelles lignes de chimiothérapie sont inefficaces. Là est un problème clé de la chimiothérapie, la tumeur échappe au traitement. Elle répond un temps au protocole mais, après une période de temps limitée, elle ne répondra plus à rien. À ce stade, la maladie s'est transformée en une forme plus agressive de cancer<sup>7</sup>.

---

Tout clinicien sait que la probabilité d'une réponse positive à la chimiothérapie diminue avec le temps. Le taux de réponse, c'est-à-dire de régression tumorale, à une première chimiothérapie pour un cancer du poumon, par exemple, est d'environ 30%. Cela signifie que seulement un tiers des patients traités verront leur tumeur régresser. Et la réponse au traitement durera quelques semaines ou quelques mois. La chimiothérapie perdra progressivement son efficacité et la tumeur commencera à croître encore plus rapidement. L'oncologue prescrira alors une chimiothérapie alternative composée de nouveaux médicaments. Le taux de réponse tombe à moins de 10%. À ce stade, la tumeur devient plus agressive et sera fatale rapidement. C'est là un problème clé en oncologie.

**Les bénéfices de la chimiothérapie ne sont habituellement que temporaires.**

**La transformation de la tumeur initiale en une tumeur plus agressive compense la plupart des avantages initiaux tirés de la chimiothérapie.**

## Les immunothérapies et autres thérapies ciblées

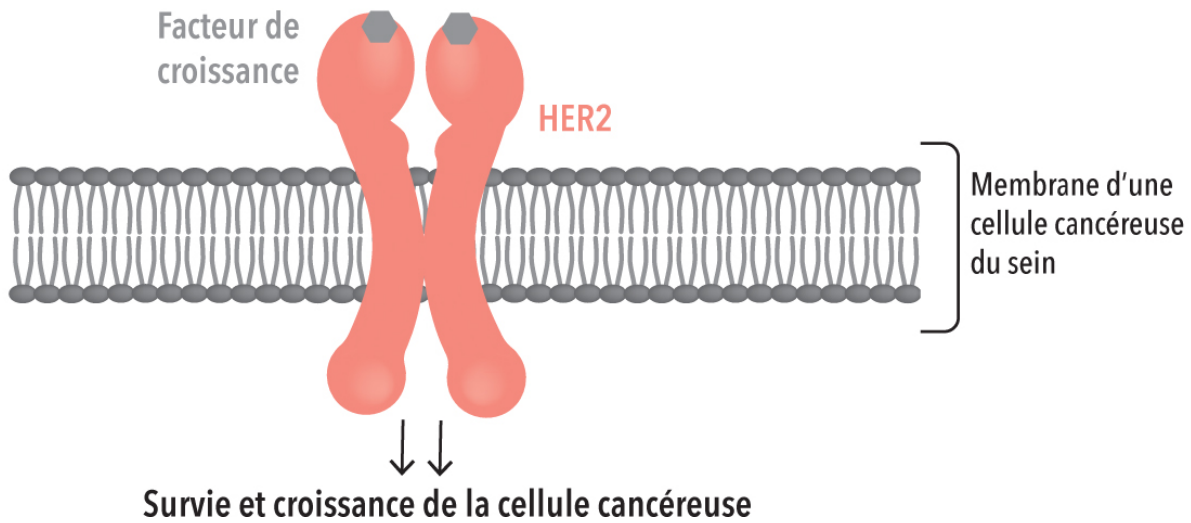
Pour améliorer le taux de survie des patients, mais aussi pour ouvrir de nouveaux marchés, l'industrie pharmaceutique a misé sur des thérapies ciblées. L'enjeu consiste à identifier une voie métabolique responsable de la prolifération des cellules. Par exemple, on a découvert que la cellule cancéreuse est dépendante d'un facteur de croissance pour se diviser. L'industrie a donc développé un inhibiteur pour bloquer cette voie. C'est l'histoire de l'*Herceptin*. En 1984, des chercheurs américains ont découvert que certaines cellules du cancer du sein expriment le gène «neu» qui code pour la protéine c-erb2. Cette protéine permet à un facteur de croissance de stimuler la prolifération de la cellule cancéreuse. En d'autres termes, le cancer sécrète une protéine qui stimule sa croissance. Tout se passe comme si le cancer appuyait lui-même sur l'accélérateur. Logiquement, des chercheurs ont proposé de bloquer cet accélérateur. La première grande société américaine de biotechnologie, Genentech, a ciblé cette protéine c-erb2 pour ralentir la croissance du cancer. Huit ans plus tard, en 1992, Genentech a commencé le premier essai clinique. L'*Herceptin* a été examiné en priorité par les autorités de santé américaines et a obtenu son approbation en septembre 1998. La drogue est devenue un blockbuster, générant des milliards de dollars de bénéfices.

La réalité clinique est tout autre. Prescrit seul, l'*Herceptin* n'a aucun effet sur la progression du cancer. Il doit être combiné avec la chimiothérapie ou les bloqueurs d'hormones pour le traitement du cancer du sein métastatique. Hoffmann-La Roche, la société pharmaceutique suisse qui a depuis racheté Genentech et donc l'*Herceptin*, affirme que ce médicament augmente la durée de survie de quelques semaines<sup>8</sup>.

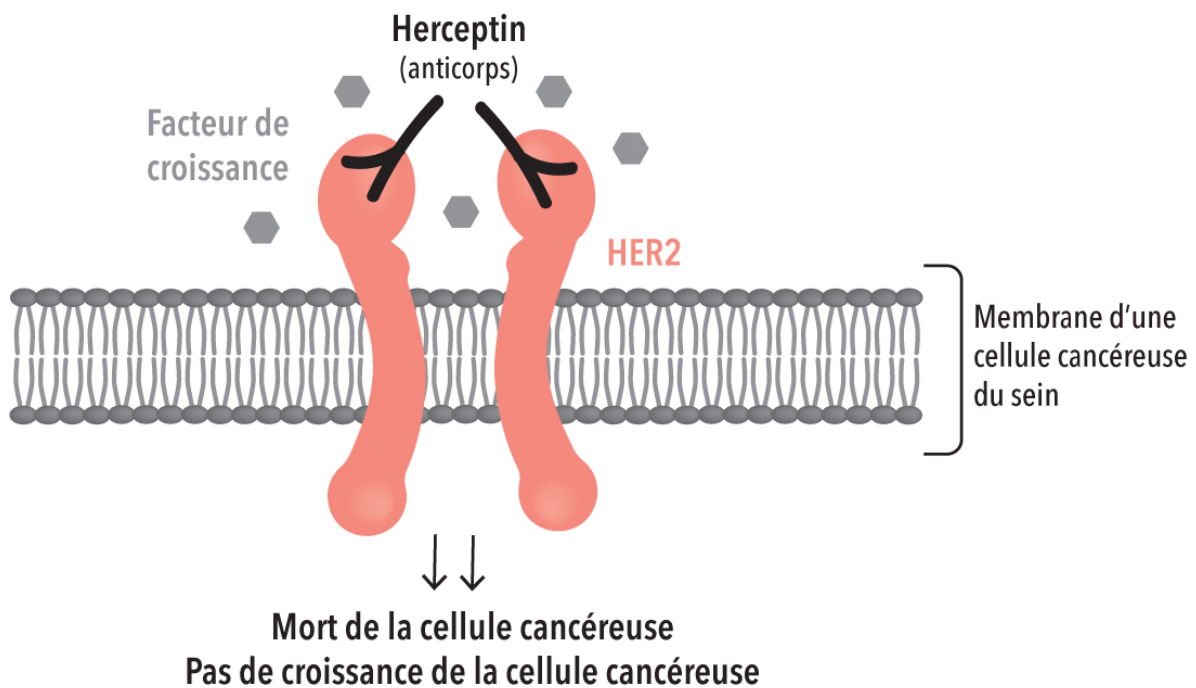
Figure 3: Mode d'action de l'*Herceptin*.



### Sans l'Herceptin



### Avec l'Herceptin



HER2 est un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire. L'Herceptin est un anticorps dirigé contre HER2. Il limite la multiplication cellulaire un certain temps.

Ce qui est plus clair, ce sont les effets secondaires. Certaines cellules normales, par exemple cardiaques, expriment, elles aussi, à leur surface c-erb2. L'Herceptin va venir se lier aux cellules cardiaques, majorant le risque d'insuffisance cardiaque.

Une approche parallèle a été *l'immunothérapie anticancéreuse*. Le cancer superficiel de la vessie a longtemps été traité par instillation intra-vésicale du BCG, le bacille de Guérin et Calmette, un vaccin contre la tuberculose. Un cathéter permet l'injection de ce vaccin dans la vessie où siège un cancer. Le BCG est un irritant et l'injection intra-vésicale est douloureuse. C'est l'irritation qui contrôle la croissance du cancer. L'injection d'autres agents abrasifs tels que la chimiothérapie intra-vésicale est aussi efficace dans le traitement du cancer superficiel de la vessie. Le BCG n'a aucune efficacité contre le cancer métastatique à distance de la vessie (dans les ganglions ou les poumons). Il est seulement efficace en raison de son action irritante locale.

## Les nouvelles immunothérapies

Depuis les années 2000, de nouvelles immunothérapies ont été développées avec un grand battage médiatique. Les anticorps monoclonaux permettent d'attaquer les tumeurs diffuses. Ce sont de nouvelles molécules facilement brevetables. Les globules blancs du patient sont stimulés et armés pour attaquer les cellules cancéreuses.

Certains patients réagissent très positivement à ces traitements. Les tumeurs régressent pendant un certain temps. Mais la majorité des patients souffrent d'effets secondaires graves parce que l'immunothérapie attaque également les tissus sains. Cette approche prometteuse est moins révolutionnaire qu'il n'y paraît. Le taux de réponse positive semble être du même ordre de grandeur que celui de la chimiothérapie cytotoxique que nous connaissons depuis des dizaines d'années. Là encore, la réponse à l'immunothérapie n'est que partielle et transitoire.

Le malade est pris dans un maelström de publicités tapageuses sur l'efficacité des thérapies ciblées. Il est vrai qu'il y a des réponses extraordinaires mais elles sont exceptionnelles. Un exemple est un cancer

agressif de la peau, le mélanome. L'immunothérapie est proposée depuis près de quinze ans dans le cas de mélanome métastatique. C'était là une maladie désespérante tant la chimiothérapie est rarement efficace. Grâce à l'immunothérapie, certains patients survivent mais la mortalité globale par mélanome n'a pas chuté. Pire, elle a augmenté de plus de 3% par an. Ce que confirment les agences internationales tel le Centre international de la Recherche contre le cancer (CIRC) de Lyon.

**Aujourd'hui, le travail de l'oncologue consiste surtout en des soins de soutien. Il prescrira la chimiothérapie pour ralentir l'évolution de la maladie et améliorer les symptômes pendant un certain temps. La radiothérapie calmera la douleur. La morphine soulagera les douleurs les plus intenses.**

## La prévention

Incapables de guérir le cancer, les chercheurs ont essayé de le prévenir. Plusieurs essais cliniques impliquant des centaines de milliers de patients ont été réalisés pour évaluer l'intérêt de la prévention du cancer. Tous ces essais ont échoué. Certains ont porté sur les médecins. L'objectif était de diviser des médecins volontaires en plusieurs groupes comparables. Un exemple parmi tant d'autres concerne 14 621 médecins finlandais ayant participé à un essai clinique d'une durée de 8 ans. Ces bénévoles ont été divisés en plusieurs groupes. Le premier groupe s'est vu administrer un placebo, le deuxième de la vitamine E, tandis que le troisième groupe a reçu de faibles doses de vitamine C. Au terme de ces huit années, l'incidence du cancer était la même dans chaque groupe<sup>9</sup>.

D'autres essais de grande ampleur ont été réalisés sur une population à haut risque, comme les travailleurs exposés à l'amiante. L'amiante est un minéral ignifuge qui a été utilisé pour prévenir les incendies. Il a été largement utilisé dans le passé pour les freins automobiles et dans la construction. L'amiante forme des particules en forme de fibres et, lorsqu'il est inhalé, il se loge dans les poumons. L'irritation chronique causée par l'amiante est cancérogène. Ces travailleurs étaient donc à haut risque de

développer un cancer de la plèvre, cette membrane qui entoure le poumon (le mésothéliome).

Les médecins ont voulu tester l'effet préventif du bêta-carotène et de la vitamine A. Là encore, ils ont comparé deux groupes de travailleurs. Non seulement ces suppléments ne diminuent pas le risque d'un cancer du poumon mais, pire, ils l'augmentent<sup>[10](#)</sup>.

D'autres essais ont ciblé les femmes à haut risque de cancer du sein. Ce risque augmente s'il y a des antécédents familiaux. Un de ces essais a été réalisé sur 2394 femmes dont un ou plusieurs membres de la famille était atteint d'un cancer du sein. Elles étaient réparties en deux groupes. Le premier a reçu un anti-œstrogène censé inhiber l'action cancérogène des œstrogènes. Le deuxième a servi de groupe témoin, n'ayant reçu qu'un placebo. Soixante-dix mois plus tard, le nombre de cancer du sein est le même dans les deux groupes<sup>[11](#)</sup>.

Aujourd'hui, nous parlons beaucoup de prévention. Mais force est de constater que la seule prévention efficace reste la lutte contre le tabac et d'autres carcinogènes comme l'alcool et l'amiante. Le reste n'est que supputation.

# **L'industrie pharmaceutique**

## **Des trésors cachés et des dérives technologiques**

**A**ujourd'hui, la quête du traitement novateur a été remplacée par celle du profit. Résultat: on délaisse des molécules simples et anciennes et on met sur le marché des molécules complexes au coût exorbitant. Cancérologues et malades font les frais de ce système.

### **De vieux médicaments efficaces mais délaissés**

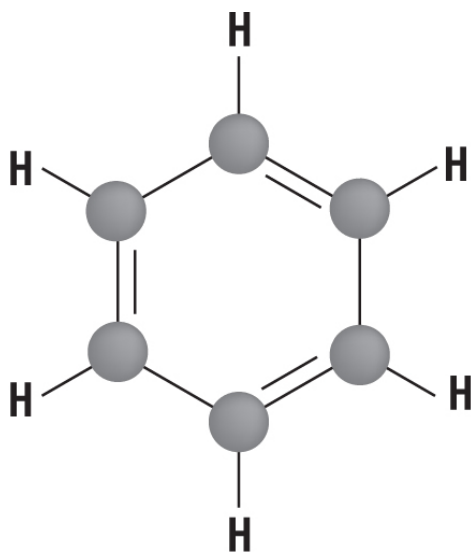
Les premiers médicaments comme la quinine ou la morphine sont des extraits de plantes. Les découvertes de vertus médicinales des plantes ont commencé avec celles de la morphine, entre 1803 et 1805. Ce composé est un agent analgésique et soporifique. L'apothicaire allemand qui a donné à ce composé un nom dérivé de celui du dieu grec des rêves, Morphée, l'a extrait de l'opium. Les premiers apothicaires sont donc des vendeurs de médicaments extraits de plantes. L'industrie chimique va changer la donne. L'expansion de l'industrie pharmaceutique est une conséquence du développement de l'industrie chimique. Dès 1828, Friedrich Wöhler synthétise l'urée avec du cyanate d'ammonium. L'urée, molécule présente dans le corps, et plus précisément dans l'urine, peut être produite en laboratoire. Un chimiste peut imiter la nature et bientôt de nouveaux produits chimiques vont être créés.

**L'expansion de l'industrie pharmaceutique est une conséquence du développement de l'industrie chimique.**

Une autre percée a été la découverte du benzène et surtout la compréhension de sa structure par Friedrich Kekulé en 1865. Cette molécule cyclique est hautement insaturée et très réactive.

Présent dans l'essence, le benzène peut être brûlé dans un moteur à explosion et permettre la locomotion. Au XIX<sup>e</sup> siècle, l'industrie chimique allemande était à la recherche de colorants synthétiques. De l'anneau aromatique du benzène, on pouvait facilement synthétiser de nombreuses teintures. Au XIX<sup>e</sup> siècle, l'aniline, un dérivé du benzène, a été la base pour une nouvelle industrie des colorants synthétiques, rapidement regroupés sous le terme «Teerfarben» (en allemand, «colorants goudronnés»). L'aniline est un liquide huileux incolore, avec une odeur désagréable, et facilement inflammable. Il s'oxyde lentement au contact de l'air, pour former une résine de couleur rouge-brun.

Figure 4: Molécule de benzène.



L'intérêt commercial de l'aniline vient de sa capacité à teindre les tissus avec un bon rendement. À partir du troisième quart du XIX<sup>e</sup> siècle, le terme de «colorants anilines» signifiait par extension que toute matière colorante organique et encre liquide dérivait du benzène.

Cette découverte a été à la fois un succès scientifique et financier. L'histoire de Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) commence en 1865,

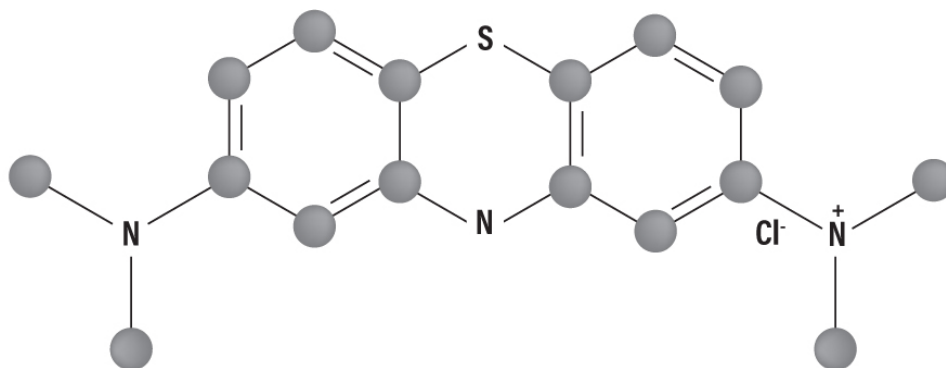
avec une trentaine d'employés produisant de l'aniline, de la soude et d'autres colorants dérivés du goudron. C'est la naissance de l'industrie chimique allemande. Elle est jusqu'à présent la plus puissante du monde. La BASF a rapidement compris que les dérivés du benzène et de l'aniline pouvaient être très utiles en dehors de l'industrie de la teinture. De nombreux médicaments ont été synthétisés, à commencer par le paracétamol (un dérivé de l'aniline) qui est encore utilisé aujourd'hui. Mais ces dérivés du benzène permettent aussi de synthétiser les pesticides et les explosifs.

**Le dénominateur commun entre les premiers médicaments, les pesticides et les explosifs est l'anneau aromatique de benzène facile à fabriquer.**

## Le bleu de méthylène

Le bleu de méthylène est la plus ancienne des drogues synthétiques, datant même d'avant l'aspirine. Heinrich Carro l'a fabriqué en 1876 pour la firme allemande BASF. Ce produit est une molécule simple. La fusion de deux anneaux de benzène avec, pour pont, un azote et un atome de soufre, conduit à un composé aromatique tricyclique. Carro l'a nommé par analogie avec d'autres colorants de l'époque comme le bleu prussien. Le bleu de méthylène n'a rien à voir avec l'île grecque de Mytilène ou avec la molécule de méthyle. Aujourd'hui, nous savons que c'est du chlorure de méthylthionium, un phénothiazine.

Figure 5: Molécule de bleu de méthylène.



Heinrich Carro était à la recherche d'un pigment bleu pour l'industrie textile. Aujourd'hui encore, le bleu de méthylène est utilisé pour l'encre des stylos. Pour effacer le texte, les effaceurs reposent sur l'application d'un acide. Quand on acidifie le bleu de méthylène, il change de couleur pour devenir transparent. Cette instabilité du bleu de méthylène a empêché tout développement majeur en tant que colorant textile. Mais, aujourd'hui, il reste un colorant très utilisé dans l'industrie alimentaire ou dans les magasins de farces et attrapes. Si on l'ingère, l'urine prend une couleur bleu intense.

Parallèlement, la BASF s'est diversifiée et lancée dans l'industrie pharmaceutique. De façon logique, le bleu de méthylène a été testé par la BASF pour son activité médicale. À la Bibliothèque nationale de France, il existe une centaine de livres écrits à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup> siècle par des médecins qui ont utilisé le bleu de méthylène dans le traitement d'une grande variété de maladies. Ces livres font état de ses vertus contre les infections.

Avant la Première Guerre mondiale, les maladies infectieuses étaient les principaux fléaux. Le bleu de méthylène a été utilisé pour teindre les parasites et ainsi les voir au microscope. En laboratoire, en sus de sa capacité à teindre, il peut aussi tuer de nombreuses bactéries et parasites. Il a été testé avec succès dans la lutte contre la tuberculose, la lèpre et la malaria. Dans ces vieux ouvrages, la dose n'est pas toujours précisée – elle était encore largement empirique. Dans l'un d'eux, on considérait comme critère le fait que la peau du lépreux ne devait pas être trop bleue.

Pendant la Seconde Guerre mondiale, les États-Unis ont traité les soldats *larga manu* (encore une fois, avec un dosage très variable) pour prévenir et traiter le paludisme lors de la guerre du Pacifique. La conjonctive, la membrane la plus superficielle du blanc de l'œil, de blanche devient bleue. De nos jours encore, le bleu de méthylène est un traitement reconnu pour combattre les infections mais à une dose plus faible (de l'ordre de 300 mg pour un adulte)<sup>[12](#)</sup>.

**L'Organisation mondiale de la santé considère le bleu de méthylène comme un médicament essentiel.**



Aujourd'hui, l'Organisation mondiale de la santé considère le bleu de méthylène comme un médicament essentiel.

Dans les années 1930 (soit plus de 50 ans après sa découverte), plusieurs publications ont montré que le bleu de méthylène était le premier antidépresseur. Il servira par la suite de colonne vertébrale aux premiers neuroleptiques, y compris le fameux Largactil.

Un autre dérivé de cette molécule est la chloroquine. Le bleu de méthylène est ce que l'industriel appelle «un produit phare»; une molécule sur laquelle construire de nouveaux produits chimiques plus efficaces, qui peuvent être brevetés.

Dans les années 1950, le bleu de méthylène est testé comme anticancéreux. Les résultats sont positifs mais seront oubliés pendant près de 75 ans<sup>13</sup>.

## Précieux sésame: le brevet

Le brevet confère au laboratoire pharmaceutique qui l'a déposé une exclusivité commerciale pendant une durée donnée. L'enjeu économique du dépôt de brevet est colossal mais il comporte quelques travers. Exemple avec l'histoire du Prontosil.

En 1932, Bayer (alors part de l'IG Farben, géant de la chimie allemande) synthétise de nombreux colorants dont le Prontosil, un autre dérivé du benzène développant une couleur rouge bordeaux. Chez la souris, le Prontosil est efficace dans le traitement des infections. Les résultats cliniques sont positifs mais la communauté médicale ne réagit pas. Les médecins ne font confiance qu'aux vaccins pour prévenir les infections. En 1936, Franklin Delano Roosevelt Junior, le fils du président des États-Unis, se meurt d'une infection ORL. Les médecins l'estiment condamné à mourir bientôt. Un professeur de Harvard tente le Prontosil en dernier recours, après avoir lu des articles, et sauve le jeune homme.

Bayer a breveté le Prontosil. La compagnie française Rhône-Poulenc a tenté de contourner le brevet. Elle avait compris que le Prontosil était une pro-droge, un composé biologiquement inactif qui peut être métabolisé

dans le corps pour produire un médicament. L'ingrédient actif du Prontosil est un sulfamide. Les sulfamides sont aussi efficaces que le Prontosil et faciles à fabriquer. Mais ces médicaments ne peuvent pas être brevetés parce qu'ils ont été synthétisés il y a longtemps. Comprenant les ressorts du marché, les industriels essayent d'inventer de nouveaux médicaments en liant chimiquement le sulfamide à d'autres molécules. Les chimistes donnent rapidement naissance à des centaines de médicaments sulfamides de deuxième génération. Ces molécules-là sont brevetables et peuvent être vendues sans crainte de la concurrence. Par conséquent, le Prontosil n'a pas généré les bénéfices attendus par Bayer. Bien qu'éclipsé rapidement par les nouveaux sulfamides et, au milieu des années 1940 et dans les années 1950, par la pénicilline et d'autres agents antibactériens qui se sont avérés plus efficaces contre plus de types de bactéries, le Prontosil est resté sur le marché jusqu'aux années 1960.

En 1937, plus de 100 personnes sont mortes après avoir ingéré de «l'élixir sulfanilamide» fabriqué par l'entreprise S.E. Massengill Company dans le Tennessee. Ce produit était une combinaison d'un sulfamide et de diéthylène glycol, un solvant toxique qui est aujourd'hui utilisé comme antigel. Selon les lois de l'époque, il a été possible de poursuivre la S.E. Massengill Company en justice en raison de ce simple détail technique: le produit avait été appelé un «élixir», ce qui implique littéralement une solution d'éthanol. Ce qui n'était pas le cas. Répondant à cet épisode, le Congrès américain a adopté le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938 qui, pour la première fois, exige des preuves qu'un médicament ne présente pas de risque avant sa mise en vente sur le marché. La FDA était née. C'est-à-dire le contrôle par le gouvernement du médicament et de la publicité faite par les industriels.

Les brevets sont l'un des principaux enjeux du développement de médicaments. Pour l'industriel, il s'agit de protéger son médicament contre toute concurrence indue. Heureusement, les chercheurs n'ont pas tous été attirés par la valorisation et les redevances. En 1921, Frederick Banting et Charles Best ont isolé l'insuline du pancréas. Ils ont injecté de l'insuline à des patients diabétiques, leur permettant de survivre. Banting et Best ont offert le brevet à des industriels qu'ils considéraient comme honnêtes et

dont ils partageaient les valeurs morales d'altruisme, sans aucune compensation. Ces premières usines pharmaceutiques étaient situées près des abattoirs pour être en mesure d'isoler l'insuline du pancréas du porc.

Jusque dans les années 1980, les industriels ont découvert de nouvelles molécules. Ils pouvaient les breveter et poursuivre des essais cliniques et ainsi améliorer leurs marges bénéficiaires. Mais le nombre de molécules simples et efficaces est limité. Pour prospérer, il faut inventer des médicaments de plus en plus complexes. Ces molécules complexes sont dégradées dans le corps en des dizaines de composés, chacun avec sa possible toxicité. Le profil thérapeutique des molécules complexes devenait difficile à prévoir, le risque pour le malade se majorait. L'industrie a jeté toutes ses forces dans le développement de ces nouvelles molécules et nous en avons oublié progressivement les vieilles.

## Nouveau tournant avec la biotechnologie

Les années 1990 ont vu l'explosion de la biotechnologie. Une nouvelle classe de médicaments fait son apparition. Il ne s'agit plus de chimie mais d'une nouvelle façon de concevoir l'industrie pharmaceutique. Les molécules deviennent de plus en plus compliquées à synthétiser et à produire. L'industriel introduit un gène dans une bactérie et fait fabriquer le médicament par des micro-organismes. Le rendement est bien meilleur que par la chimie traditionnelle. Les premiers essais se font sur l'insuline. Le rendement de la bactérie est nettement supérieur à celui de l'extraction de l'insuline du pancréas de porc.

Rapidement, les industriels vont réussir à produire des anticorps monoclonaux par génie génétique. Un nouveau traitement, l'immunothérapie, verra le jour. Ces nouveaux médicaments sont beaucoup plus coûteux à concevoir mais peuvent générer d'énormes profits. Selon des données de l'Assurance Maladie, avec l'immunothérapie, le coût moyen pour traiter un cancer du poumon, par exemple, s'est envolé de 50%, pour atteindre 25 300 euros par patient.

Autrefois, l'industrie pharmaceutique faisait de la recherche en embauchant les meilleurs chimistes et biologistes. Aujourd'hui, il y a une utilisation massive des ordinateurs pour la prédiction *in silico* (par des modèles informatiques) de propriétés chimiques et biologiques. Autrefois, l'industrie démarchait les médecins grâce à un réseau de représentants qui venaient vanter les médicaments. Aujourd'hui, elle se focalise sur les leaders d'opinion au sein des sociétés savantes. Ces derniers rédigent des «*guidelines*», c'est-à-dire des protocoles. Le médecin n'est plus libre de sa prescription mais doit suivre les recommandations des pontes de la profession. Pour homogénéiser les traitements, pour que le malade à Brest soit traité comme à la capitale, chaque dossier est présenté à une commission pluridisciplinaire. Là se réunissent l'oncologue, l'anatomo-pathologiste, le radiologue, le radiothérapeute. Le temps de la liberté de prescription est révolu, l'uniformisation est de mise, le contrôle omniprésent.

L'industrie pharmaceutique dégage d'énormes profits et nombre de leaders d'opinion travaillent désormais pour l'industrie. La majorité des contrats a pour but la recherche mais beaucoup servent en fait à la promotion de ces molécules issues de la biotechnologie. C'est dire que nombre de ceux qui travaillent à ces protocoles et ces consensus ont intérêt à promouvoir les médicaments les plus chers! Les conséquences sont une infiltration de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et d'entités similaires dans d'autres pays comme l'Agence européenne du médicament; les revues internationales à comité de lecture sont aussi fortement subventionnées par l'industrie pharmaceutique. Celle-ci se transforme. Alors qu'elle faisait du progrès thérapeutique son seul but, la quête du traitement novateur a été remplacée par celle du profit. Le but du chercheur devient de satisfaire l'actionnaire.

**La quête du traitement novateur a été remplacée par celle du profit. Le but du chercheur devient de satisfaire l'actionnaire.**

Les molécules simples et anciennes n'entraînent plus de gains financiers, sauf lorsqu'elles sont, comme le paracétamol, vendues en

quantité astronomique. On a donc décidé de créer l'industrie des médicaments génériques pour tirer parti de ces miettes. La loi aide cette industrie à se protéger. L'entreprise doit remplir et déposer des dossiers à répétition avant d'obtenir l'autorisation de mettre un médicament en vente. Le coût de la procédure limite aussi le nombre de concurrents parmi les fabricants. Mais la principale raison de la léthargie de l'industrie des génériques est qu'il s'agit d'une branche de l'industrie pharmaceutique traditionnelle! Son leader, Teva, fabrique à la fois des génériques et des médicaments brevetés. Nous ne pouvons pas lui demander d'être révolutionnaire, ni de déclarer la guerre des prix à l'industrie pharmaceutique traditionnelle.

## La manne des blockbusters

Le Lipitor, la statine la plus vendue, a déjà rapporté à son fabricant, Pfizer, 125 milliards de dollars. Le Lipitor ou toute autre statine diminue le niveau de cholestérol mais ne parvient pas à changer la survie des patients souffrant de crises cardiaques<sup>14</sup>. L'inefficacité médicale ne pèse pas bien lourd face à de tels bénéfices financiers. On peut faire la même observation au sujet des campagnes incessantes de vaccination et de l'abus d'aluminium qu'elles entraînent (l'aluminium étant ajouté dans certains vaccins comme adjuvant), ou même des prescriptions excessives de sédatifs et d'antidépresseurs. Les bénéfices de l'industrie pharmaceutique ont évidemment un coût social élevé, ils sont supportés par les États et le contribuable: le cancer a coûté 140 milliards de dollars à l'Europe en 2021.

## Les essais cliniques en cancérologie

Le but principal d'un essai thérapeutique est d'enregistrer un médicament, c'est-à-dire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). La firme doit donc établir les risques attenants à sa prescription (essai de phase 1) et les résultats cliniques (essai de phase 2-3). Mais le but ultime est de vendre le traitement et ce, le plus cher possible. L'industrie restera à distance des maladies rares (dites maladies orphelines), car la taille du

marché est nécessairement faible. D'où la quasi-inexistence des essais sur les cancers pédiatriques, trop rares pour être rentables; l'industrie a peur de l'imprévisible et préférera suivre l'exemple de molécules déjà connues. Il faut copier une molécule existante dont on connaît autant le profil de toxicité que d'efficacité. Le risque industriel est moindre que d'inventer un traitement radicalement nouveau. Nombre de ces nouvelles molécules sont donc des copies de traitements plus anciens.

Pour chacune, la législation impose de démontrer l'absence de toxicité et l'efficacité. Mais en pratique clinique, le médecin utilise une combinaison de médicaments. Il faudra donc aussi tester la toxicité et l'efficacité des combinaisons.

Les essais cliniques sont devenus une spécialité à part entière, avec sa part de juridique et de travail méticuleux. Mais aussi son manque de génie et sa difficulté à évoluer.

Chaque soldat est prêt à se sacrifier; et *a fortiori* tout patient atteint d'un cancer, avec de nombreuses métastases, qui sait qu'il va mourir. Mais ni l'un ni l'autre n'est prêt à gâcher le temps de vie qu'il lui reste en attentes, en traitements coûteux et inefficaces ou en essais cliniques stériles. Aujourd'hui, une grande partie de ces essais sont dits de «non-infériorité», ils cherchent à démontrer qu'un nouveau médicament n'est pas inférieur à la norme de soins. Pourquoi un patient bien informé voudrait-il participer à ces études cliniques commerciales?

## Chapitre 6

# La solution au cancer se trouve dans les vieux livres

**I**l est des maladies que l'on sait traiter. Le diabète est causé par une diminution de la sécrétion d'insuline. L'injection d'insuline traitera le diabétique qui survivra. L'infection est causée par des germes. Un antibiotique en viendra à bout. En revanche, nous n'avons compris ni le cancer ni la maladie d'Alzheimer. Pour cacher cet échec, nous nous sommes inventé une fable, celle d'un ennemi intelligent doté de superpouvoirs. Il n'y aurait pas un cancer mais des milliers de pathologies cancéreuses qui varient selon le site d'origine, le grade et l'étendue métastatique.

Il est toujours difficile de voir la réalité. La recherche contre le cancer se doit d'être repensée. Les hypothèses qui nous ont guidés jusqu'ici ne sont probablement pas les bonnes.

Notre groupe de recherche propose de changer de perspective. Mais changer d'approche passe d'abord par une lecture approfondie de la littérature, par une relecture des anciens scientifiques; faire du neuf avec du vieux.

Nous avons fait un pari scientifique, qui est notre seule façon d'avancer: le cancer est une maladie simple. Si le cancer est réellement complexe, il y a peu de chances que notre recherche ait un impact. Parier, c'est aussi douter, et nous avons eu peur de nous tromper.

Réécrire le cancer passe par une lecture approfondie de la littérature. Nous ne sommes pas les premiers à buter sur l'apparente complexité de la maladie. D'autres avant nous s'étaient posé les mêmes questions.

La formation que nous avons reçue est celle d'un scientifique, non pas d'un historien. Or une partie de la solution au cancer se trouve dans les

vieux livres. Le chemin vers la guérison se trouve déjà écrit dans les vieux textes. Avant d'être perçu comme une maladie du génome, le cancer était une maladie du métabolisme. Et ceci pour Otto Warburg et d'autres prix Nobel germaniques. Cela a été écrit dans des ouvrages, s'empoussiérant dans les bibliothèques. Ce n'est que récemment que ces travaux ont été repris et complétés. Pour nous, le nouveau se trouve en relisant les anciens.

## La découverte majeure d'Otto Warburg

En 1857, Louis Pasteur (1822-1895) étudie la levure de bière. Il a travaillé à Lille et a obtenu un contrat pour améliorer la qualité de la bière locale. Les levures sont nécessaires pour fermenter le sucre en alcool. Louis Pasteur remarque que les levures se multiplient lorsque l'air est pauvre en oxygène. Si on ajoute de l'oxygène, les levures cessent de se diviser. Otto Warburg (1883-1970) a lu les publications de Louis Pasteur. Warburg était un Allemand respectueux des lois. Pendant la Première Guerre mondiale, il a servi dans la cavalerie en tant qu'uhlan et a reçu la croix de fer pour sa bravoure. Albert Einstein lui conseilla de ne pas risquer sa vie à la guerre, de quitter l'armée et de retourner à l'université. Il estimait que la vie de Warburg était trop précieuse et que la science avait besoin de lui.

Au début du <sup>xx</sup>e siècle, l'Allemagne était un leader dans la recherche scientifique. Les chimistes avaient percé les mystères de la respiration cellulaire et des différentes enzymes en jeu. Warburg comprenait le rôle clé de la respiration cellulaire.

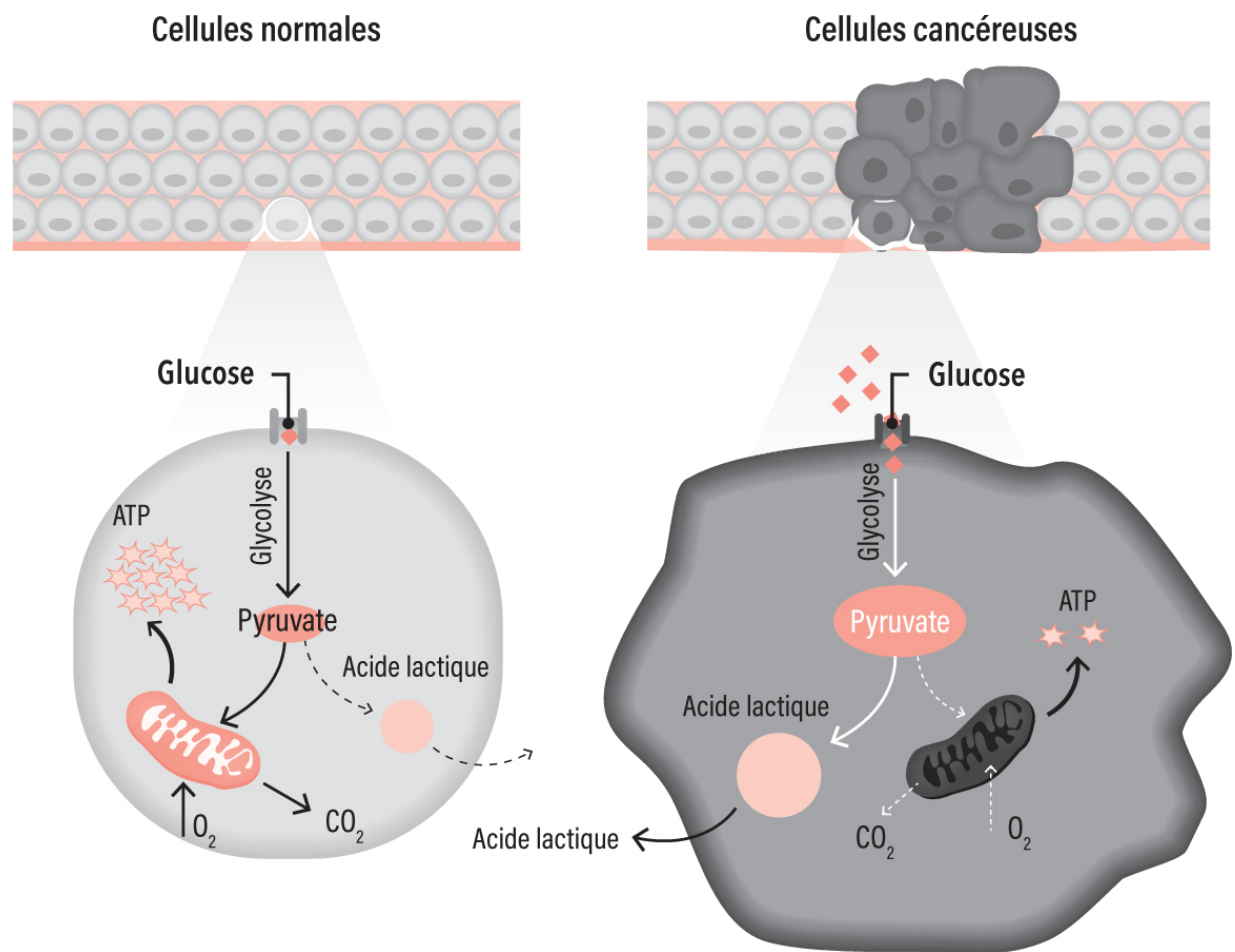
En 1920, Otto Warburg fait sa plus grande découverte. Travaillant sur la respiration cellulaire et identifiant les différentes enzymes, il étudie la respiration des cellules cancéreuses.

Les cellules normales oxydent le sucre lorsqu'il y a suffisamment d'oxygène. Warburg a démontré que les cellules cancéreuses, à l'opposé des cellules normales, ne pouvaient pas brûler le glucose (sucre), même en présence d'oxygène. De fait, les cellules cancéreuses décomposent la molécule de glucose en deux molécules de pyruvate, elles-mêmes dégradées en acide lactique. Ce phénomène correspond à la glycolyse



anaérobie, qui fabrique deux molécules de triphosphate d'adénosine (ATP). La cellule normale peut brûler le pyruvate dans les mitochondries, en faire de l'eau et du gaz carbonique ( $\text{CO}_2$ ) et produire 36 molécules d'ATP. Une molécule de glucose produit 36 molécules d'ATP dans la cellule normale mais seulement 2 ATP dans la cellule cancéreuse. Pour survivre à cette baisse de rendement et obtenir suffisamment d'ATP, la cellule cancéreuse doit avaler une concentration accrue de glucose. C'est ce qu'on appelle l'effet Warburg.

Figure 6: L'effet Warburg.



La cellule normale peut soit brûler le glucose (et produire 36 molécules d'ATP), soit fermenter (et ne produire que 2 molécules d'ATP). Le cancer, c'est le blocage en mode fermentation (effet Warburg). La cellule ne peut brûler le pyruvate qu'elle rejette sous forme d'acide lactique, ce qui va acidifier le milieu dans lequel baigne la cellule cancéreuse.

Pour citer Otto Warburg en 1956: *«Le cancer, plus que toute autre maladie, a d'innombrables causes secondaires. Mais, même pour le cancer, il n'y a qu'une seule cause principale. Résumée en quelques mots, la cause première du cancer est le remplacement de la respiration à base d'oxygène dans les cellules normales par une fermentation du sucre. Toutes les cellules normales répondent à leurs besoins énergétiques par la respiration de l'oxygène, tandis que les cellules cancéreuses répondent en grande partie à leurs besoins énergétiques par la fermentation.»*<sup>15</sup>

Dix ans plus tard, Otto Warburg déclare lors de la conférence sur la première cause et la prévention du cancer, le 30 juin 1966 à Lindau, en Allemagne: *«L'oxygène, source d'énergie pour les plantes et chez les animaux, est détrôné dans les cellules cancéreuses et remplacé par une réaction chimique ancestrale, à savoir la fermentation du glucose.»* Et de terminer sa conférence avec émotion: *«Mais personne aujourd'hui ne peut dire que l'on ne sait pas ce qu'est le cancer, ni quelle en est sa cause première. Au contraire, il n'y a pas de maladie dont la cause première soit mieux connue, de sorte qu'aujourd'hui l'ignorance ne peut plus servir d'excuse pour ne pas faire plus en matière de prévention. Que la prévention du cancer advienne un jour ne fait aucun doute car l'homme souhaite survivre. Mais, quant à savoir combien de temps la prévention sera négligée, cela dépend de combien de temps les faux prophètes réussiront à bloquer l'application des connaissances scientifiques dans le domaine du cancer. En attendant, des millions d'hommes doivent mourir inutilement d'un cancer.»*<sup>16</sup>

Au moment de sa découverte, dans les années 1920, Otto Warburg a été largement acclamé et reconnu. L'effet Warburg a été une percée dans la lutte contre le cancer. Mais cette hypothèse a rapidement disparu de la littérature scientifique. Au début des années 1980, le travail de Warburg était encore présent dans les livres de médecine avant de disparaître progressivement. Le paradigme avait changé. Ce changement de paradigme n'était pas basé sur la science. Il n'y avait aucune expérience réfutant le rôle clé du métabolisme. En 1988, le biologiste américain Jerry Shay a démontré que rétablir le métabolisme des cellules cancéreuses empêchait la prolifération de la tumeur<sup>17</sup>.

Dans les livres de médecine des années 1980 à 2010, le cancer n'est plus considéré comme une maladie du métabolisme mais comme une maladie génétique. Ce changement s'est effectué progressivement sans expérience décisive. Un changement d'opinion n'est pas la preuve que le paradigme précédent était erroné ou avait besoin d'être révolutionné en profondeur.

## Pourquoi ce désaveu des travaux de Warburg

La raison est à chercher à la fois dans l'Histoire et la Science. Warburg, contrairement à de nombreux scientifiques allemands, n'a pas immigré aux États-Unis ou en Grande-Bretagne. Il est resté en Allemagne et a trouvé un arrangement avec le régime nazi. Quand les Nazis sont arrivés au pouvoir, ils ont relevé les gens d'origine juive de leurs fonctions professionnelles. Mais il y eut quelques exceptions. Warburg avait une mère protestante et un père d'origine juive (qui s'était converti au protestantisme). Bien qu'il ait été banni de l'enseignement, il a été autorisé à poursuivre ses recherches. Selon le Reichsbürgergesetz de 1935 (cf. Lois de Nuremberg), les Nazis considéraient Warburg comme un demi-juif. En 1941, Warburg perd un moment son poste car il émet des critiques sur le régime mais, quelques semaines plus tard, un ordre personnel de la chancellerie d'Hitler lui ordonne de reprendre ses recherches sur le cancer. Göring s'arrange également pour qu'il soit classé comme un quart-juif. En septembre 1942, les Nazis publient une demande officielle d'égalité de statut («Gleichstellung») avec les Allemands, qui lui est été accordée.

La raison de ce traitement de faveur tient peut-être à la peur d'Hitler de contracter le cancer – il a développé un polype de corde vocale (une lésion pré-maligne) en 1935 et 1944. Le führer a la phobie de cette maladie, ce qui explique peut-être aussi que l'Allemagne nazie ait rédigé les premières lois contre le tabagisme et l'amiante.

Warburg tenait à ses habitudes. Il mangeait une nourriture particulière qu'aujourd'hui on appellerait «bio». Il ne se déplaçait pas sans ses fruits et légumes. Il était aussi très proche de ses chevaux. Après-guerre, il hésita à quitter l'Allemagne. Il déclara: *«Je peux travailler avec mes collègues*

*étrangers, mais je ne supporte pas de faire la conversation à leurs femmes».* Et ce, bien qu'il ait reçu une offre de la Fondation Rockefeller aux États-Unis d'Amérique pour financer son travail à condition qu'il émigre. Mais il ne bougea pas. Malheureusement, son génie scientifique diminua après-guerre, et sa contribution à la science ne fut plus à la hauteur de la première partie de sa vie.

Frustré par la résistance à ses idées, Warburg citait souvent un aphorisme qu'il attribuait à Max Planck: *«La Science progresse un enterrement à la fois».*

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

L'un des opposants les plus farouches de Warburg, Sidney Weinhouse, a déclaré dans les années 1970: *«Un jugement équilibré reconnaîtrait, je crois, à l'hypothèse de Warburg, le mérite d'avoir stimulé deux générations d'études et de discussions sur certains des mécanismes les plus fondamentaux de la régulation cellulaire; et, en provoquant des idées et des questions controversées, d'avoir contribué de manière significative à notre connaissance du métabolisme des cellules cancéreuses. D'un autre côté, cependant, il a conduit beaucoup trop de chercheurs dans des impasses, et vers de vaines tentatives de comprendre ou de traiter le processus néoplasique. Révélateur, même indirectement, d'une certaine anomalie fondamentale dans l'expression génétique, le taux élevé de glycolyse peut encore aider à percer le mystère du cancer. Il se peut que le passage du temps et de nouvelles idées puissent ramener la glycolyse à sa prééminence d'origine. À l'heure actuelle, toute la conception de l'initiation ou de la survie du cancer par respiration «défectueuse» et glycolyse élevée semble trop simpliste pour être considérée avec sérieux. S'il y a quelque chose que nous avons appris de la biologie cellulaire moderne, c'est que la régulation de l'activité cellulaire et de la prolifération est extrêmement complexe».*<sup>18</sup>

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

Figure 7: Otto Warburg (1883-1970).



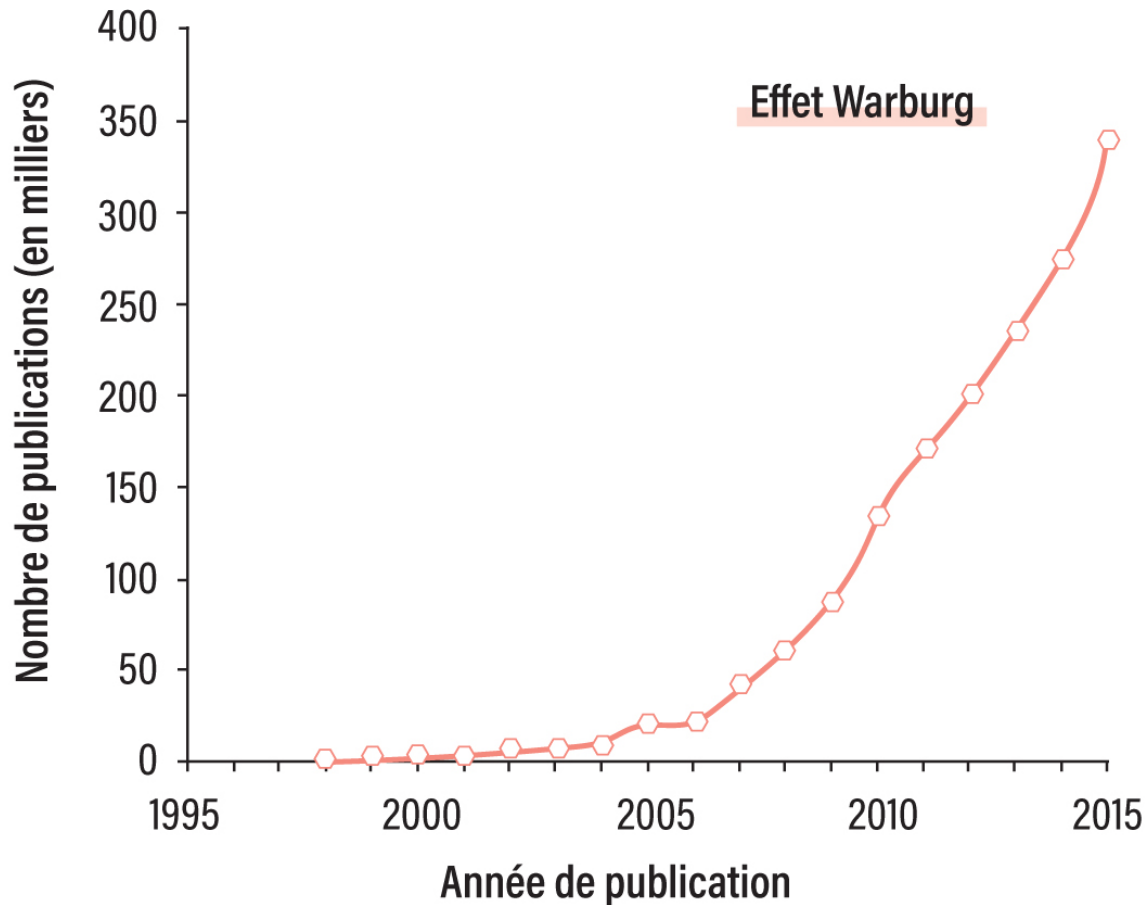
Otto Warburg dans son laboratoire à l'Institut Kaiser Wilhelm (Berlin). (Crédit: Archives fédérales allemandes)

## Warburg avait raison en réalité

Le travail de Warburg a aujourd'hui cent ans. Warburg, qui ne disposait que de la microscopie conventionnelle, ne pouvait pas détecter les mitochondries. Aujourd'hui, nous analysons ces organites à l'aide de microscopes électroniques. Warburg a également œuvré avant la découverte de la structure des gènes. Aujourd'hui, la biologie moléculaire permet de mieux comprendre l'effet Warburg. Les voies métaboliques activées sont parfaitement décrites et ce sont des dizaines de milliers de publications modernes qui étayent les travaux du scientifique allemand.

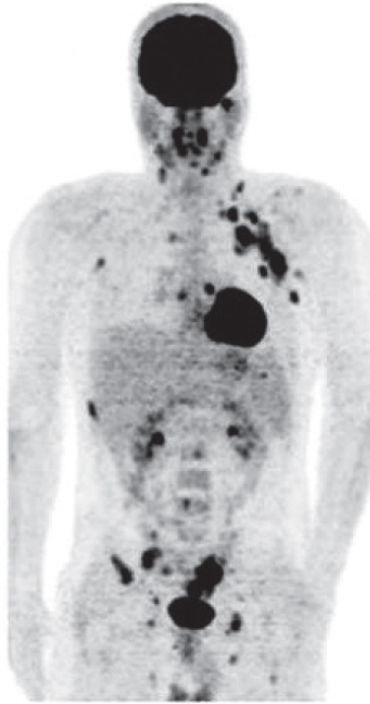


Figure 8: Nombre d'articles scientifiques publiés par an trouvés sur Internet avec les mots-clés «effet Warburg» et «cancer» ou «tumeur». [19](#)



Mais la vraie raison du retour en vogue de l'effet Warburg est l'imagerie médicale. Lorsque le médecin veut savoir l'étendue de la maladie cancéreuse, il prescrit fréquemment un PET-scan. Un sucre radioactif, le fluoro-deoxy-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), est injecté dans la veine du patient. Ce sucre sera capté par les cellules tumorales et permettra de les visualiser. Le médecin saura si le cancer est opérable, s'il a disséminé et formé des métastases.

Figure 9: PET-scan pour établir un bilan tumoral.



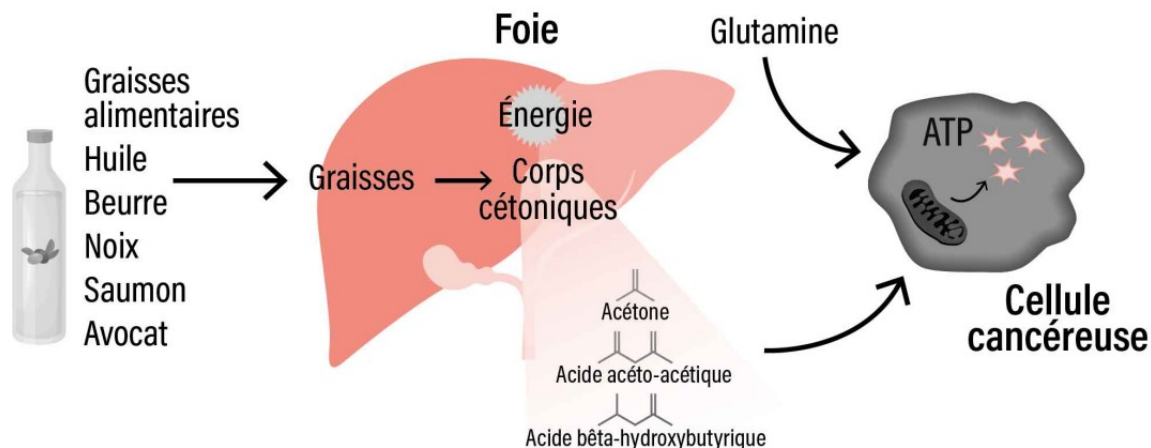
Le médecin injecte un dérivé radioactif de glucose dans les veines du patient. Ce produit sera véhiculé par le sang puis excrété par les urines (c'est la raison pour laquelle le cœur et les urines apparaissent en noir). Ce sucre va être capté par le cerveau qui apparaît lui aussi en noir mais surtout par la tumeur. Ici, nous voyons que le patient a de multiples métastases au niveau des ganglions de l'aisselle et de l'aîne. Il a aussi des métastases au niveau des côtes et du bassin.

Cependant, le principal problème avec le travail de Warburg est l'interprétation qui en est faite. Otto Warburg découvre la fermentation cancéreuse avant que les mitochondries soient clairement isolées. Pour de nombreux scientifiques dans la recherche sur le cancer, l'effet Warburg est le signe que les mitochondries ne fonctionnent pas. Mais Warburg n'a jamais prétendu que les mitochondries étaient inactives dans les cellules cancéreuses. Peter Pedersen (Université Johns Hopkins, États-Unis) parle dans un texte de 2007 d'idées fausses sur «l'effet Warburg»<sup>20</sup>. En réalité, les cellules cancéreuses ont des mitochondries mais celles-ci fonctionnent peu et mal. Les cellules cancéreuses tirent une partie de leur énergie de leurs mitochondries et l'autre, la plus importante, de la fermentation cancéreuse. Otto Warburg avait raison.

La mitochondrie ne peut pas brûler le sucre ou, plus précisément, son dérivé, le pyruvate. En revanche, et nous le verrons plus loin à la [page 162](#), elle peut utiliser un autre carburant: les corps cétoniques. Ces derniers sont des molécules produites lors de la dégradation des lipides dans l'organisme. Il existe trois corps cétoniques: l'acétone, l'acide acétoacétique et l'acide bêta-hydroxybutyrique. Ce sont des produits du métabolisme des graisses. Dans le cancer, la mitochondrie ne peut se nourrir de glucose mais elle peut se nourrir indirectement des lipides<sup>21</sup>.

Le sens de «l'effet de Warburg» a donc évolué récemment. Les cellules cancéreuses respirent et brûlent les lipides voire des acides aminés comme la glutamine. Les mitochondries fonctionnent mais les flux métaboliques ont été fortement perturbés.

Figure 10: Le cancer peut se nourrir des corps cétoniques.



Les cellules cancéreuses ne parviennent pas à brûler le glucose mais elles ont la capacité de brûler certains dérivés des graisses, les corps cétoniques, et des acides aminés comme la glutamine.

## Le cancer résulte de l'effet Warburg

Cela fait longtemps qu'on débat sur la question de savoir si le cancer est une maladie ou un ensemble de maladies très diverses. Pour la plupart des



chercheurs, le cancer regroupe une grande variété de maladies avec différents pronostics, sites d'origine, modes de propagation... Mais, malgré cette apparente complexité, il y a une unité sous-jacente. Le cancer est une maladie simple. C'est l'idée centrale d'un article scientifique majeur publié en 2011 dans la revue médicale *Cell*<sup>22</sup>. Les auteurs, Douglas Hanahan et Robert Weinberg, s'accordent à croire que la complexité du cancer peut être réduite à quelques principes sous-jacents. L'article soutient que tous les cancers partagent huit caractéristiques qui régissent la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses.

1. Les cellules cancéreuses se divisent sans stimulus extérieurs.
2. Elles résistent aux signaux inhibiteurs qui pourraient autrement arrêter leur croissance.
3. Elles résistent à leur propre mort cellulaire programmée.
4. Elles stimulent la croissance des vaisseaux sanguins pour fournir des nutriments aux tumeurs.
5. Elles peuvent se multiplier à l'infini.
6. Elles envahissent les tissus locaux et métastasent à distance de leur lieu d'origine.
7. Elles ont un métabolisme anormal.
8. Elles échappent au système immunitaire.

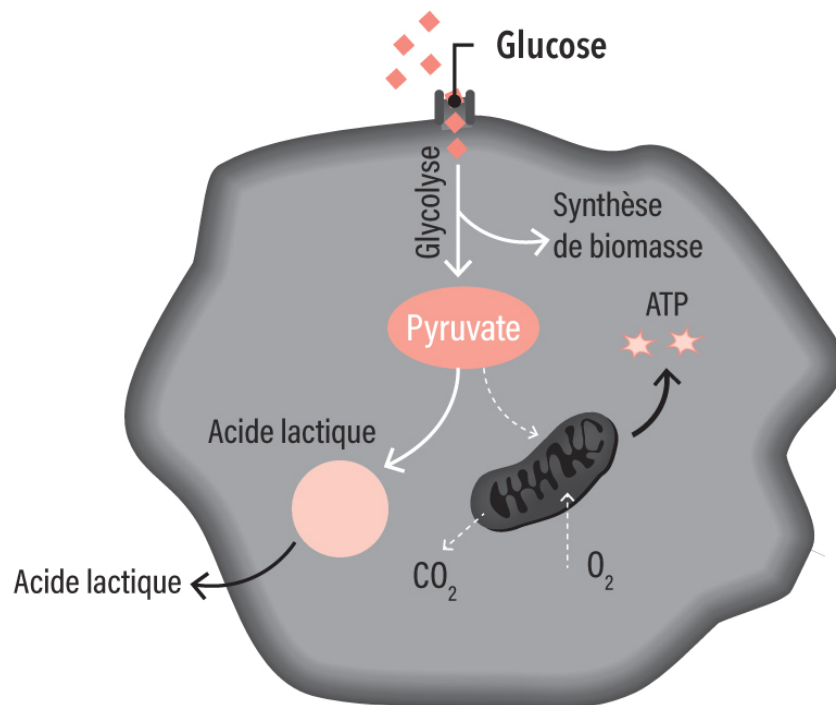
Cette publication a été citée plus de 50 000 fois dans d'autres publications scientifiques. C'est dire l'impact de ce travail. Notre but n'est pas d'ajouter de nouvelles caractéristiques mais, au contraire, de simplifier le tableau en trouvant l'unité sous-jacente.

Ces huit caractéristiques sont une conséquence directe de l'effet Warburg, décrit il y a cent ans. L'effet Warburg est un goulot d'étranglement. Les cellules ne peuvent pas brûler le glucose parce que le pyruvate ne peut pas atteindre les mitochondries. (Pour le spécialiste, la pyruvate déshydrogénase ne fonctionne pas.) Par conséquent, le pyruvate ne peut pas être brûlé en gaz carbonique et en eau pour fournir de l'énergie à la cellule. Le rendement énergétique chute et n'est que de 5% de celui de la

cellule normale. Pour survivre, la cellule cancéreuse n'a qu'une solution: ouvrir ses portes et consommer une concentration accrue de glucose.

### **L'effet Warburg est un goulot d'étranglement.**

Figure 11: L'effet Warburg, un goulot d'étranglement.



La cellule tumorale ne peut brûler le pyruvate, son rendement énergétique chute. Elle va compenser en consommant une quantité accrue de sucre qu'elle ne pourra pas brûler. Ces molécules dérivées du sucre sont allées dans une autre direction. Elles vont être utilisées pour synthétiser de la biomasse (de l'ADN, de l'ARN et des membranes...). En d'autres termes, la cellule tumorale consomme une quantité accrue de glucose, ne peut le brûler et augmente de volume.

Une partie du pyruvate qui ne peut pas être brûlé sera transformée en acide lactique excrété par la cellule; le reste sera converti en biomasse.

**La division cellulaire et la prolifération sont la conséquence de l'effet Warburg.**

En laboratoire, on trouve des preuves du rôle majeur de l'effet Warburg quand le chercheur injecte, avec une micropipette, des mitochondries normales dans les cellules cancéreuses. La cellule cancéreuse est à nouveau capable de brûler du pyruvate et la croissance s'arrête. Ces cellules sont redevenues bénignes.

La contraposée est vraie. L'injection de noyaux de cellules cancéreuses dans les cellules normales n'augmente pas la croissance. Ces cellules peuvent encore brûler du glucose parce que les mitochondries sont normales et ne forment pas de tumeurs. Voilà un argument de plus pour démontrer le rôle clé du métabolisme dans la cancérogénèse<sup>23</sup>.

La prolifération cellulaire est une conséquence directe de l'effet Warburg. Comme la cellule ne peut pas brûler complètement son combustible, elle utilise le glucose non pour fournir de l'énergie mais pour fabriquer de l'ADN, des lipides, des protéines, bref, tout ce dont elle a besoin pour se diviser.

## Les métastases sont une conséquence de l'effet Warburg

Quand une cellule ne cesse de se diviser, elle envahit progressivement l'organe. Des dendrites tumorales vont fuser. Voilà la raison de la forme stellaire et fractale des cellules cancéreuses envahissant les tissus environnants. Les cellules épithéliales normales ressemblent aux pavés dans les rues de Paris. Elles sont disposées les unes à côté des autres et tapissent l'épithélium. Le cancer est une barricade. Sous l'effet de la pression de la fermentation cancéreuse, les cellules changent de plan, sautent les unes sur les autres. D'où la forme en étoile si typique du cancer.

Tout médecin a appris, pendant ses années d'école de médecine, qu'à la palpation, un nodule de cancer est plus dur que le tissu environnant. Sous pression, certaines cellules s'échappent de ces barricades, fument dans les tissus environnants et pénètrent dans le flux sanguin pour former des métastases, sortes de colonies à distance.

## L'effet Warburg déclenche une réponse immunitaire

Lorsque l'anatomo-pathologiste examine au microscope une coupe de cancer, il remarque que la tumeur est infiltrée de lymphocytes et de macrophages. C'est la réaction inflammatoire omniprésente en cancérologie. Dans la doxa actuelle, les biologistes affirment que cette réaction inflammatoire est une réponse à l'agression cancéreuse, une défense de l'organisme contre ce tissu étranger. Le tissu cancéreux ne peut brûler ce sucre qu'il capte en grande quantité. Il va donc décharger dans le tissu environnant ces déchets (comme l'acide lactique) qu'il ne peut consommer. Mais ce qui est un déchet pour la cellule cancéreuse est un aliment de choix pour d'autres cellules. Comme des animaux qui viennent manger dans les décharges, d'autres cellules se dirigent vers cette nourriture. Des vaisseaux se forment en direction de la tumeur ainsi que des lymphocytes ou des macrophages. Les vaisseaux, les fibroblastes et les cellules inflammatoires viennent tous se nourrir de ces déchets que rejette la cellule cancéreuse.

L'ensemble de ces caractéristiques du cancer que rassemblaient Hanahan et Weinberg s'explique par la fermentation cancéreuse. Notre pari était donc bon. Le cancer, sous son apparente complexité, est une maladie plus simple qu'il n'y paraît.

## Tous les cancérigènes causent l'effet Warburg

Revenons à Otto Warburg. Il affirmait à raison que le cancer a une cause primaire: la fermentation. Il affirmait que le cancer avait des causes secondaires comme le tabac ou les produits chimiques qui causent la fermentation et donc le cancer.

Le cancer peut être causé par de nombreux agents, certains virus dits oncogènes, des produits chimiques, la combustion du tabac et surtout l'inflammation chronique et le vieillissement.

Lorsque Peyton Rous découvrit, en 1910, qu'un virus pouvait transmettre le cancer, on aurait pu penser que le cancer était une maladie virale. À cette époque, les virus sont trop petits pour être vus au microscope

optique. Rous retire une tumeur du poulet qu'il sait contagieuse et la broie. Il filtre le broyat et injecte à un autre poulet la solution dont il a éliminé toute cellule et bactérie. Seules des particules infiniment petites sont injectées. Le poulet va développer un cancer. Bien plus tard, le virus sera isolé et purifié. C'est un virus oncogène, c'est-à-dire capable d'induire un cancer. Certains cancers sont donc bien d'origine virale.

Cependant, comme Warburg l'a écrit en 1956, *«Le cancer de Rous chez le poulet, auquel on colle aujourd'hui l'étiquette "tumeur virale", fermente le glucose, et vit comme un anaérobie partiel ainsi que toutes les tumeurs.»*

Des virus (les papillomavirus) sont responsables de certains cancers du col de l'utérus. Ils sont transportés par le sperme et se logent dans les cellules de l'épithélium cervical au point d'impact. Des vaccins comme le Gardasil ciblent ces papillomavirus humains et diminueraient le risque de cancer du col utérin.

Ces papillomavirus infectent la cellule du col utérin, entrent dans la machinerie cellulaire et détournent les flux métaboliques à leur seul avantage. L'infection par le papillomavirus provoque l'effet Warburg et donc le cancer du col de l'utérus. La cellule infectée ne peut brûler le sucre, fermente et se divise.

La carcinogenèse, qu'elle résulte d'une infection virale, d'une activation oncogène ou d'un agent chimique, produit une déficience similaire dans la respiration cellulaire. L'infection par un virus oncogène ou l'exposition à un carcinogène provoque l'effet Warburg. Comme l'a déclaré le professeur Thomas Seyfried (Boston College, États-Unis): *«Toute condition non spécifique qui endommage la capacité respiratoire d'une cellule, mais n'est pas assez grave pour tuer la cellule, peut potentiellement ouvrir la voie au cancer. Parmi ces nombreuses conditions non spécifiques pouvant diminuer la capacité respiratoire d'une cellule, initiant ainsi la carcinogenèse: inflammation, carcinogènes, rayonnement, hypoxie intermittente, mutations rares de lignée germinale, infections virales et âge».*

**L'infection par un virus oncogène ou l'exposition à un carcinogène provoque l'effet Warburg.**

Nous devons voir ce que ces virus oncogènes, l'amiante, les rayons ultraviolets, les rayons X et tous ces carcinogènes ont en commun. La réponse vient des laboratoires de toxicologie. Pour vendre une nouvelle entité chimique, l'industrie doit prouver qu'elle n'est pas cancérigène. La seule façon de savoir si un composé est cancérigène est de le tester chez les animaux. La peau de l'animal (habituellement un rongeur) est rasée, puis frottée avec le produit à analyser à plusieurs reprises pour causer le cancer. Tester la toxicité de nouveaux produits nécessite le sacrifice de milliers de souris. Les protocoles disent tous la même chose. Si le produit provoque une inflammation de la peau, il doit être considéré comme cancérigène. Mais toutes les souris ne naissent pas égales. Certaines d'entre elles sont plus sujettes à l'inflammation et au cancer; d'autres y sont moins susceptibles. La race des souris fait l'objet de vifs débats chez les toxicologues. On peut choisir une souris qui est moins sensible au cancer pour obtenir de meilleurs résultats.

Ce que ces carcinogènes, virus, rayons X, rayons ultraviolets ou produits chimiques ont en commun, c'est qu'ils causent tous une inflammation. Une infection par papillomavirus provoque une inflammation du col de l'utérus, puis le cancer. Les rayons ultraviolets causent des coups de soleil (érythème); le tabac provoque une bronchite chronique; une consommation excessive d'alcool entraîne l'hépatite. Le médecin, comme le toxicologue, constate que **l'inflammation est (avec l'âge) le carcinogène le plus puissant**. Le but du chapitre suivant est de démontrer que l'inflammation fait le lit du cancer. Là aussi il y a des modifications métaboliques. La cellule inflammatoire comme la cellule tumorale fermente. Mais, à la différence de la cellule cancéreuse, la cellule inflammatoire peut retrouver le chemin de la normalité. C'est un effet Warburg mais il est transitoire.

## Chapitre 7

# **L'inflammation et le vieillissement**

## **Deux cancérigènes redoutables**

Une évidence pour le clinicien est que la majorité des cancéreux sont âgés. Les deux tiers ont plus de 70 ans. Il remarque aussi que l'inflammation (bronchite chronique, hépatite ou simple irritation chronique...) fait le lit du cancer. Nous allons donc aborder dans ce chapitre le lien entre le vieillissement, l'inflammation et le cancer. Pour comprendre le cancer, il faut comprendre l'inflammation et le vieillissement qui en font le lit.

Certes, tous les cancéreux ne sont pas des vieillards; mais les dramatiques cancers des enfants ne doivent pas faire oublier que les cancers touchent préférentiellement l'homme mûr ou vieillissant. Les cancers de l'enfant ne sont que la conséquence d'un vieillissement précoce suite à une anomalie du génome. Les cellules sont plus fragiles et le passage en «mode fermentation» se fait plus rapidement.

### **L'inflammation chronique ouvre la voie au cancer**

Au début du xx<sup>e</sup> siècle, des chercheurs ont voulu provoquer le cancer chez des animaux. Ils ne savaient pas que des produits chimiques ou des virus pouvaient induire un cancer. Ils ont donc eu recours à l'inflammation chronique. Ils brûlaient, à de nombreuses reprises, la peau des animaux pour finalement causer le cancer. L'autre option était d'utiliser ce qu'on appelait la carcinogénèse physique, oubliée depuis longtemps. Ces chercheurs implantaient ainsi de la silicone sous la peau de l'animal. Si

l'implant était lisse, il n'y avait ni inflammation ni cancer. Cependant, si l'implant était fait de la même silicone mais qu'il était abrasif, le rat développait une inflammation et plus tard un cancer.<sup>24</sup>

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

De nombreuses molécules chimiques, des traumatismes, la chaleur ou au contraire le froid, une infection, la pollution, une allergie ou même des piqûres de moustiques peuvent être cause d'inflammation.

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

## **Quand il y a inflammation, la pression osmotique dans les tissus augmente**

Lorsqu'il y a inflammation, il se produit une fuite vasculaire. C'est une caractéristique constante de l'inflammation. Les vaisseaux sanguins ont été lésés et fuient. Cette fuite vasculaire est causée par des dommages directs, résultant d'un corps étranger, d'une brûlure ou d'une nécrose. Elle entraîne la fuite de protéines qui s'échappent du sang pour inonder les tissus environnants. Dans le tissu sain, il n'y a pas de protéines à l'extérieur des vaisseaux sanguins dans l'espace extracellulaire. Dans l'inflammation, en raison des dommages vasculaires, des protéines s'écoulent du vaisseau endommagé, atteignant l'espace extracellulaire pour être décomposées en peptides plus petits puis digérés. Cette concentration accrue de protéines est une signature de l'inflammation. Dans l'épanchement pleural<sup>b</sup>, quand la cause est inflammatoire (inhalation d'amiante, par exemple), il y a présence



de protéines dans le liquide pleural. Dans la rectocolite, il y a des protéines dans les selles.

Quand il y a suspicion de méningite, une inflammation des méninges provoquée par des bactéries ou des virus, le médecin fait une ponction dorsale. L'insertion d'une aiguille dans le canal rachidien permet de recueillir le liquide céphalo-rachidien pour les tests diagnostiques. Normalement, il y a un petit écoulement de liquide céphalo-rachidien et une absence de protéines dans le liquide. S'il y a une inflammation telle que la méningite, il y a une pression accrue et des protéines sont présentes dans le liquide.

De même, après un long exercice, un marcheur a des ampoules signant une inflammation des pieds. Le liquide est jaune parce qu'il est riche en protéines.

Les vaisseaux sanguins fuient et les protéines s'échappent pour se répartir dans les tissus enflammés. Dans chaque inflammation, le liquide extracellulaire est riche en protéines. Ces protéines sont captées par les cellules environnantes. Dans le jargon des physiciens, la concentration accrue de protéines *augmente la pression osmotique*.

**Dans chaque inflammation, le liquide extracellulaire est riche en protéines.**

L'inflammation est une notion clinique. L'augmentation de la pression osmotique est une notion physique. Elles sont synonymes: un phénomène physique donne des symptômes cliniques. Dans chaque inflammation, il y a une élévation de la concentration de protéines dans le liquide extracellulaire. La pression osmotique, normalement à 300 mOsm, augmente à 500 voire 600 mOsm. Inversement, si une solution de pression osmotique élevée est injectée sous la peau des souris, il y aura inflammation.

Cette augmentation de la pression a une autre conséquence. Elle induit l'effet Warburg et donc favorise le cancer. Lorsque le médecin suspecte une inflammation profonde, il va injecter du sucre radioactif qui va se fixer au niveau du foyer inflammatoire. La captation de sucre signifiera qu'il y a

inflammation. Elle sera plus faible que pour un cancer mais le principe biologique qui sous-tend ces deux tests de diagnostic est le même.

La démonstration du rôle clé de l'inflammation dans le cancer viendra du laboratoire de Frédéric Bouillaud à l'Institut Cochin de Paris en 2019. Bouillaud cultive des cellules dans une boîte de Petri. Il dilue dans le milieu de culture, une molécule inerte qui ne peut être absorbée par la cellule. La pression osmotique va augmenter. En quelques secondes, la cellule ouvre ses portes au glucose, arrête ses mitochondries et sécrète de l'acide lactique, même en présence d'oxygène. C'est l'effet Warburg<sup>25</sup> dont on sait qu'il est à l'origine du cancer.

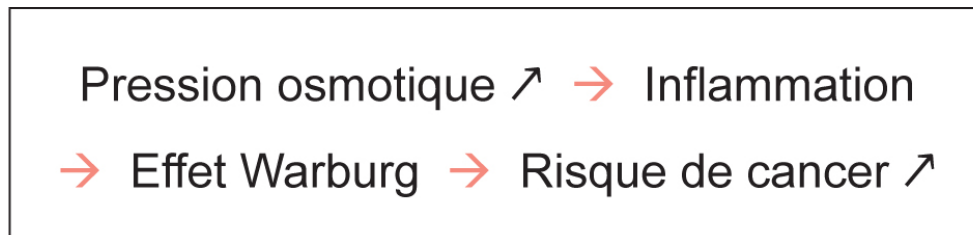
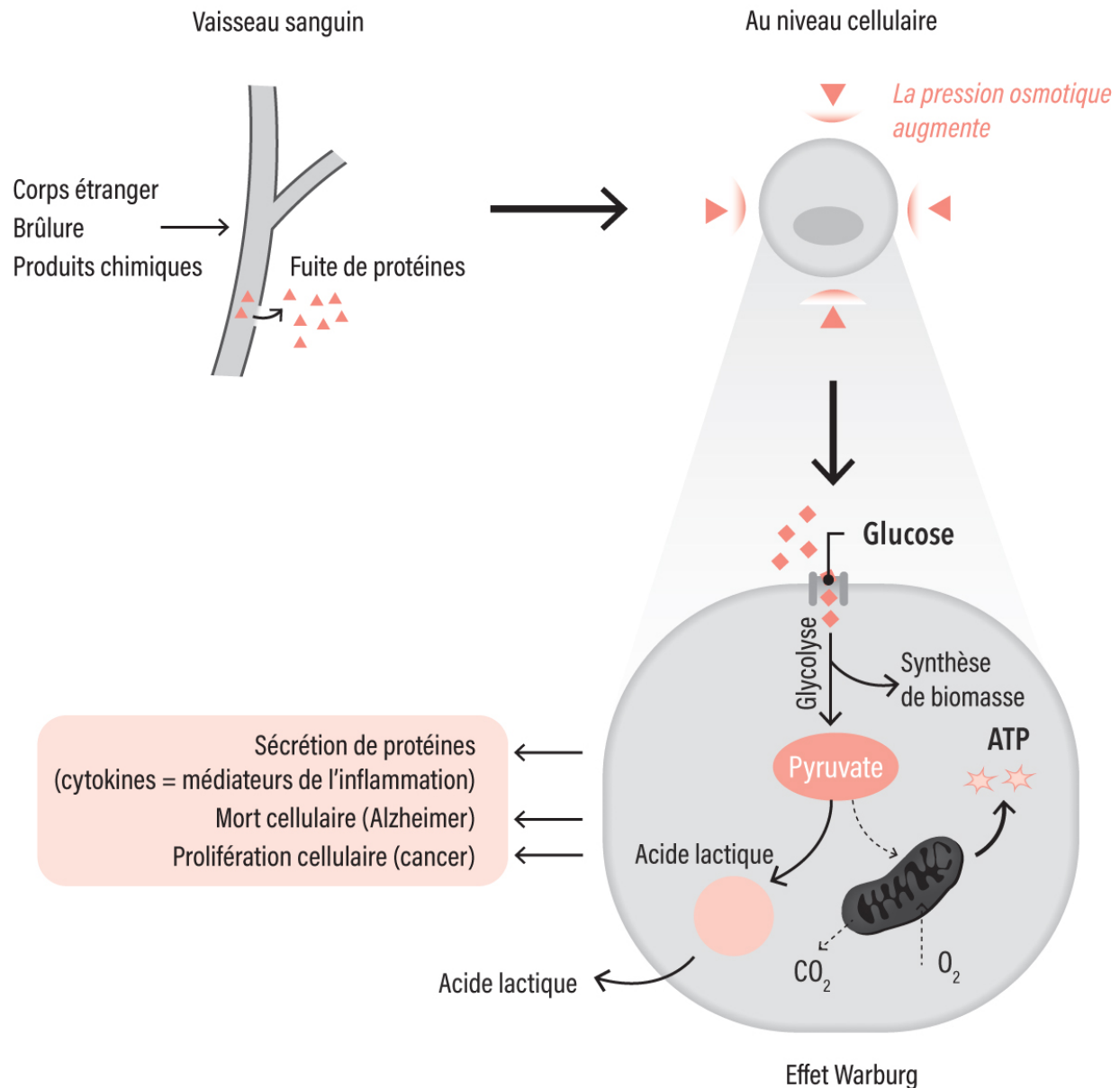


Figure 12: L'inflammation, un puissant cancérigène.



Dans le corps humain, le glucose et l'oxygène diffusent des vaisseaux vers les cellules. Dans un environnement normal, ces deux molécules arrivent ensemble à la cellule; cette dernière peut respirer et combiner les protons et les électrons avec l'oxygène pour former de l'eau. La cellule respire et dégage de la chaleur. Mais l'oxygène diffuse moins bien que le sucre. S'il y a inflammation (ou simple vieillissement), l'oxygène arrivera moins bien car il diffuse mal. Le sucre en revanche atteindra la cellule. L'oxygène se raréfiant, le métabolisme de la cellule s'orientera vers la fermentation. Il en résultera l'effet Warburg et des maladies dont le cancer.

## Le cancer, une maladie de la vieillesse?

À l'exception notable du cancer chez les enfants, le cancer est une maladie d'hommes et de femmes d'âge mûr, voire âgés. Le diagnostic des deux tiers des cancers survient habituellement après l'âge de 70 ans. En ce sens, le cancer, mais aussi Parkinson et les maladies d'Alzheimer, sont les fléaux des personnes âgées. Ce lien entre vieillesse et cancer est souvent éludé parce qu'il n'est pas compris. Avec l'âge, nos tissus changent de structure. Ils se déshydratent, perdent de l'élasticité et se raidissent. On dit qu'ils deviennent *fibrotiques*. La peau de parchemin du vieil homme en témoigne.

Il y a un vieil adage en médecine: «*La vieillesse n'est pas une maladie mais une conséquence normale et inévitable de la vie*». Nous naissons, puis nous grandissons et nous vieillissons inexorablement, dernière étape avant la mort qui nous attend tous. Et comme la vieillesse n'est pas une maladie, il n'est pas nécessaire de recourir à un médecin ou à la pharmacopée.

**La vieillesse n'est pas une maladie mais une conséquence normale et inévitable de la vie.**

Le médecin traite habituellement les conséquences de la vieillesse, comme la maladie de Parkinson ou le cancer, et non leur cause, c'est-à-dire la vieillesse elle-même. C'est un dogme. Et comme tous les dogmes, nombreux sont ceux qui cherchent à les remettre en question. Nos pharmacies sont pleines de traitements plus ou moins efficaces contre les rides, tâches de vieillesse, varices et autres marques laissées par le temps. Beaucoup essaient de trouver une alternative à l'inexorable décrépitude.

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

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

## L'augmentation récente de l'espérance de vie est une conséquence du progrès humain

Sur les murs de Paris, on peut lire le nom de ceux qui ont donné leur nom à la rue. Habituellement sont indiquées la date de naissance et la date du décès. Peu ont vécu plus de soixante ans. Il y a toujours eu des personnes âgées mais elles étaient beaucoup moins nombreuses qu'aujourd'hui – Fontenelle (1657-1757) fait figure d'exception, lui qui a vécu près de 100 ans. En d'autres termes, l'espérance de vie (durée moyenne de vie) a nettement augmenté.

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

Il y a beaucoup d'explications à cette augmentation de la longévité. La vaccination contre la variole, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, a permis de gagner près de sept ans<sup>26</sup>. Aujourd'hui, les décès d'enfants sont de plus en plus rares: 15% des enfants nés en 1900 mouraient avant l'âge d'un an, contre 5% de ceux nés en 1950 et 0,4% de ceux nés en 2015. Cette baisse de la mortalité infantile est la conséquence non seulement de la découverte d'antibiotiques et de vaccins, mais aussi de la fin de la promiscuité – chez les plus pauvres, l'enfant dormait dans la même chambre que ses parents et grands-parents. Aujourd'hui, les enfants ont leur propre chambre et sont moins susceptibles de mourir de la tuberculose transmise par le grand-père. Il est plus compliqué de comprendre la raison de l'augmentation récente et persistante de l'espérance de vie. Des années 1950 au début des années 1980, des traitements efficaces ont été inventés pour les patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète et d'ulcères. Cependant, depuis cette période prospère, les découvertes sont au point mort.

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

de décès fournit des indices sur ce casse-tête. Dans tous les pays développés, au moment du décès et avant de procéder à l'inhumation, la cause de la mort doit être inscrite sur le certificat de décès.

Recueillir et compiler ces données est la prérogative des gouvernements de nombreux pays. Cela permet de recouper les données d'âge avec la cause du décès, mais aussi avec la profession et le sexe du défunt. Nous pouvons également faire des comparaisons d'un pays à l'autre et voir l'évolution de la mortalité due à une maladie particulière.

Les progrès du <sup>xx</sup>e siècle ont prolongé la durée de vie. Le nombre des hommes âgés mais fringants s'est multiplié. Mais la durée maximale de vie est restée stable. Jeanne Calment a atteint l'âge de 122 ans. Nous pouvons espérer vivre jusqu'à 120 ans, mais pas 200 ans. Cette limite est peut-être insurmontable.

Toutes les études menées par les épidémiologistes indiquent qu'il est toujours préférable d'être un gestionnaire qu'un col bleu. Si l'on veut vivre vieux, il vaut mieux être une femme qu'un homme; être aisé qu'être pauvre, être éduqué que sans aucune formation.

Bien que l'augmentation de la durée de vie ait concerné tous les segments de la population, un travailleur vit en moyenne cinq ans de moins qu'un cadre et un homme en moyenne six ans de moins qu'une femme. Ces différences sont présentes dans tous les pays.

L'explication de cette récente augmentation de la durée de vie a peu à voir avec les progrès de la médecine. Il y a de moins en moins de cols bleus. Nous sommes devenus riches et brûlons moins de calories que nos ancêtres. La plupart d'entre nous passons nos journées devant un ordinateur. Nos ancêtres labouraient la terre ou cassaient des cailloux, qu'il pleuve ou qu'il vente.

Les statistiques indiquent que la différence entre les riches et les pauvres est principalement due au nombre de calories consommées. Lorsque le labeur est pénible, la mortalité augmente pour cause de crise cardiaque, de cancer et de maladie d'Alzheimer.

En termes d'espérance de vie, il vaut mieux être maître d'école que pêcheur breton. Le travailleur vieillit toujours plus vite que le bourgeois.

Cela n'est pas sans rappeler un phénomène physique: la fatigue des matériaux. Si un métal est soumis à des coups répétés, il finira par se briser. Certains métaux, comme la fonte, sont plus cassants que d'autres, comme l'acier. Mais, s'ils subissent un travail physique répétitif et traumatisant, ils risquent tous de rompre.

Une autre différence statistique, tout aussi flagrante, est que les femmes vivent plus longtemps que les hommes, quel que soit le pays. Une Américaine, une Japonaise ou une Russe survivra habituellement à son mari. La différence entre l'homme et la femme commence bien avant la naissance<sup>[27](#)</sup>.

Les hommes sont plus fragiles que les femmes, et ceci, même avant la naissance. Dans les jours qui suivent la fécondation, le risque de fausse couche est 25% plus élevé pour un fœtus masculin. Le risque de décès pendant l'accouchement est également plus élevé chez les nourrissons de sexe masculin<sup>[28](#)</sup>.

Pour chaque maladie, les chances de survie sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Pour tous les types de cancer, les femmes sont, en moyenne, affectées plus tard que les hommes. En moyenne, les tumeurs sont moins agressives pour les femmes que pour les hommes. Le risque de métastase est plus faible chez les femmes. À âge équivalent, les hommes sont également plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson que les femmes.

Les statistiques mondiales montrent que les femmes souffrent d'un cancer et d'Alzheimer en moyenne six ans plus tard que les hommes. Pendant longtemps, l'explication populaire a été l'exposition aux hormones féminines. Les hormones expliquent la différence physique et sexuelle entre l'homme et la femme mais elles n'expliquent pas la différence d'espérance de vie. Il n'existe aucune donnée qui confirme que les œstrogènes puissent prévenir la maladie d'Alzheimer, les crises cardiaques ou le cancer. Au contraire, de fortes doses d'hormones semblent favoriser à la fois le cancer et la dégénérescence cérébrale<sup>[29](#)</sup>.

Et pourtant, cette logique hormonale a longtemps été à la mode. À la ménopause, beaucoup de femmes se sont vu prescrire des substituts

hormonaux par leur gynécologue. Ces hormones peuvent avoir un effet stimulant sur la lubrification vaginale et la libido. Par ailleurs, nous savons depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle que les hormones sont cancérigènes. Les femmes ou les hommes castrés ne développent pas de cancer du sein ou de prostate. Les doses quotidiennes d'hormones les favorisent.

Exit la prescription très répandue d'œstrogènes pendant la ménopause! Mais les mythes ont la vie dure. Beaucoup de femmes croient qu'elles peuvent ralentir la vieillesse en prenant des phytoœstrogènes à base de soja, s'imaginant que ces œstrogènes-là sont moins dangereux. Elles ne font que déplacer le problème.

Mais l'espérance de vie n'a pas toujours augmenté. À la suite de l'effondrement de l'URSS, l'espérance de vie des Soviétiques a baissé de près de 10 ans. À cela, plusieurs raisons, au premier rang desquelles l'alcool et l'état de délabrement du système de soins. Aux États-Unis, l'espérance de vie baisse depuis près de dix ans. La raison en est autre. La prescription *larga manu* de morphiniques, et en particulier du fentanyl, a causé des centaines de milliers de morts. L'industrie pharmaceutique a convaincu les autorités de santé que la douleur était un fléau et que le fentanyl n'était ni dangereux ni addictif. Les médecins ont donc prescrit cet analgésique pour éviter les douleurs telles que celle causée par la banale angine. Les Américains (pour la plupart pauvres) se sont retrouvés drogués par le fentanyl, et souvent les médecins impuissants ont renouvelé l'ordonnance. Le cabinet de conseil McKinsey était à la manœuvre. Il a depuis été condamné à une amende record de 573 millions de dollars. Des millions de foyers détruits et de morts sans raison.

Une autre raison de la baisse de la durée de vie des Américains est l'usage déraisonnable des sodas riches en sucre. La malbouffe cause le diabète et ses conséquences comme l'infarctus, le cancer ou l'Alzheimer. Chacun peut constater que cette épidémie d'obésité ne se limite pas aux États-Unis.

## Pourquoi on vieillit



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

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

Pour les généticiens, seule une anomalie génétique pourrait expliquer le vieillissement. À première vue, tout semblerait leur donner raison. Certains animaux vivent plus longtemps que d'autres. Plus important encore, il existe des maladies génétiques qui entraînent un vieillissement précoce. La plus connue est un syndrome rare (quelques dizaines de cas dans le monde): la progéria. Ces enfants meurent à la fin de l'adolescence d'un infarctus cardiaque, de la maladie d'Alzheimer ou d'une dégénérescence diffuse. Ces enfants ont également un visage anormal. La tête est exceptionnellement grande. Les enfants atteints de progéria n'ont pas de cheveux. La maladie étant génétique, un gène anormal a été cloné. Ce gène code pour une protéine présente dans le noyau cellulaire. De ce fait, la structure du noyau cellulaire est elle aussi anormale. Mais il n'y a pas que la structure nucléaire qui est modifiée. Le tissu de soutien (collagène) est également anormal. Ceci explique les multiples malformations dont le faciès si reconnaissable<sup>30</sup>.

La progéria a clairement une explication génétique. Une mutation dans un gène cause la maladie. Mais la lecture biochimique est beaucoup plus compliquée. Cette mutation a de nombreuses conséquences, dont certaines se situent au niveau de l'architecture des tissus et du métabolisme.

## **La limite de Hayflick**

Dans les années 1960, Leonard Hayflick, un scientifique américain, a cultivé des fibroblastes<sup>c</sup> provenant d'embryons humains. Après analyse de leur prolifération, il montre que ces cellules peuvent se diviser entre 50 et 70 fois. Ayant atteint leur limite, les fibroblastes cessent de se diviser et meurent. Les scientifiques parlent de la «limite de Hayflick». Hayflick poursuit ses recherches en analysant les fibroblastes de sujets âgés. Plus l'âge est avancé, plus le nombre de divisions potentielles est faible. Cultivées dans une boîte de Petri, les cellules des patients plus âgés se divisent moins fréquemment. Pour Hayflick, l'explication réside dans la biologie moléculaire. Nos gènes mettent une limite au-delà de laquelle la cellule ne peut plus se diviser. La vieillesse n'est que la conséquence de la dégénérescence de notre génome.

Depuis la découverte de cette limite apparente à la vie cellulaire, ce phénomène a été remis en question. Hayflick a analysé les cellules de soutien, les fibroblastes, mais a négligé les cellules souches. Dans une boîte de Petri, ces cellules souches peuvent se diviser un nombre de fois bien plus grand. D'autres scientifiques sont plus critiques. Ils pensent que la limite Hayflick n'est qu'un artefact de laboratoire: les cellules prolifèrent dans une boîte de Petri. Lorsqu'il y en a trop, le technicien de laboratoire détache les cellules du support plastique, les sépare les unes des autres, puis en transfère quelques-unes dans une nouvelle boîte de Petri. Pour certains, la limite de Hayflick ne refléterait que la résistance à ces manipulations. Après plusieurs attaques, les cellules fragiles finiraient par mourir.

## **La découverte des télomères**

Les télomères sont situés à l'extrémité des chromosomes, c'est-à-dire à la fin des brins d'ADN. Ils ne codent pas pour des gènes et ne sont pas exprimés. Les biologistes disent que les télomères sont de l'ADN non codant. Leur fonction semble être de protéger les extrémités des chromosomes et donc de préserver leur intégrité. Une perte de télomères rendrait les chromosomes plus fragiles et plus susceptibles d'induire le cancer.

En 1971, un scientifique soviétique, Alexis Olovnikov, avance une nouvelle hypothèse: la limite de Hayflick serait la conséquence de la réduction de la longueur des télomères, protecteurs des chromosomes. Olovnikov suggère que les télomères raccourcissent, au fil des divisions cellulaires, jusqu'à ce que la cellule meure. Ainsi, la mort cellulaire liée à la vieillesse ne serait que la conséquence du raccourcissement des télomères. Mais un tel point de vue ne reste qu'une hypothèse. Ce qui est certain aujourd'hui, c'est que les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. Et qu'ils raccourcissent plus vite chez les hommes que chez les femmes<sup>31</sup>.

En biologie, le débat concernant le rôle des télomères dans le vieillissement est féroce. D'importantes sommes d'argent ont été investies dans cette recherche. De nombreuses start-up ont essayé d'allonger les télomères et de bloquer ainsi le vieillissement. C'est un énorme échec. Aujourd'hui, il n'y a aucune preuve que la longueur des télomères ne soit rien de plus qu'un marqueur de la vraie cause du vieillissement<sup>32</sup>.

## **La clé du vieillissement n'est pas dans le seul génome**

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

L'âge est visible. La peau du bambin est dodue et hydratée. Au fil des ans, la peau se dessèche. La peau du vieil homme est dure, le parchemin recouvert de vaisseaux superficiels qui saignent au moindre traumatisme. Les organes internes perdent de la souplesse et deviennent durs. Cette perte de souplesse n'est pas spécifique à l'homme: la viande de veau est plus tendre que celle d'un animal plus vieux.

Nous devons concilier les différentes perspectives. Le clinicien et le biologiste ne voient pas l'image sous le même angle. Le premier examine le patient et le second s'occupe des cellules du patient.

Les cellules sont alimentées par le réseau sanguin. Entre les vaisseaux sanguins et l'épithélium se trouve la protéine la plus commune dans le corps: le collagène. Son nom reflète l'histoire. Les anciens ont extrait le collagène des tendons pour faire de la colle de bois. Les fibres de collagènes soutiennent l'épithélium qui le recouvre.

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

Le gérontologue observe que le vieil homme a perdu son élasticité. Le collagène ne peut plus coulisser et donc se casse. C'est l'explication des rides mais aussi des hernies et autres anévrysmes. Les tissus se déchirent. La peau devient comme du papier parchemin et les tissus se raidissent. Cette perte de flexibilité affecte tous les tissus. Les rides qui font la fortune des chirurgiens esthétiques sont une conséquence directe de la diminution de l'élasticité de la peau.

Les tissus perdent leur élasticité parce que le collagène est englué avec du sucre. La réaction de Maillard a été décrite au XIX<sup>e</sup> siècle. Si vous faites cuire la viande à feu vif, la viande se déshydrate. Il y aura des dépôts noirs sur la poêle. Il s'agit d'un assemblage de protéines et de glucides dénaturés par la chaleur. **Dans notre corps, les protéines et les glucides ont cuit à 37 °C pendant une longue période.** Les chimistes parlent de la réaction de Maillard, les biologistes de produits de glycation tandis que les femmes sont préoccupées par leurs taches de vieillesse. Les sucres construisent des ponts entre les protéines qui modifient la conformation du collagène et le rendent cassant. C'est un point clé dans le vieillissement cellulaire.

Le biologiste prélève des échantillons des tissus d'un jeune animal et le compare à celui d'animaux plus âgés. Il confirmera ce que le clinicien a observé. L'architecture et la composition des tissus ont changé. Ce biologiste peut colorer les fibres de collagène et voir les ruptures dans ces filaments. Il constatera également que les cellules inflammatoires se sont infiltrées dans le tissu. Le muscle est amoindri. Il y a moins de cellules musculaires. Les tissus sont infiltrés par des lymphocytes: des globules

blancs. Le foie est lacéré de fibres de collagène qui n'existaient pas dans celui des jeunes. Les artères seront partiellement obstruées par des plaques d'athérosclérose qui s'accompagnent d'une inflammation sous-jacente. Cette inflammation diffuse entraîne une augmentation de la protéine C réactive (CRP) et du taux de sédimentation (ESR)<sup>33</sup>.

## Avec l'âge, le rendement énergétique des mitochondries diminue

Avec l'âge, les mitochondries souffrent. L'oxygène n'arrive qu'à faible débit. Les analyses biochimiques montrent que les vieilles mitochondries sont moins efficaces. Leurs membranes ont raidi et baissé en efficacité énergétique<sup>34</sup>.

La raison de cette facette de l'effet Warburg peut être simple. L'oxygène diffuse mal dans un tissu déshydraté de vieillard. La présence de ponts entre les fibres de collagène réduit la diffusion de l'oxygène – ils jouent le même rôle qu'un sac en plastique qui bloquerait la respiration. Les tissus vieillissants n'ont donc pas assez d'oxygène. Les mitochondries fonctionnent mal. Les tissus passent à l'effet Warburg et vont fermenter<sup>35</sup>. La cellule vieillissante ne brûlera pas efficacement. Elle libérera ses déchets, comme l'acide lactique, dans le flux sanguin. C'est la raison du syndrome inflammatoire du vieillard. D'autres molécules qui ne peuvent pas être brûlées seront libérées dans l'environnement cellulaire et s'accumuleront autour des cellules vieillissantes; ce sont les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer ou les corps de Lewy de la maladie de Parkinson. D'autres encore resteront dans la cellule et lui permettront de se diviser. Ce sont les tumeurs.

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

vieillesse, mais aussi dans le cancer ou la maladie d'Alzheimer, le tissu est dur et enflammé.

### **Dans le cancer, le tissu est dur et enflammé.**

Au cours de l'Histoire, la médecine s'est divisée en différentes spécialités. Le gériatologue traite le vieil homme, l'oncologue, le patient cancéreux, le neurologue, le patient Alzheimer. Mais tout porte à croire qu'il s'agit d'un continuum. Le vieillissement est une diminution du rendement énergétique. Cette diminution est augmentée dans le cancer et la maladie d'Alzheimer. Le cancer est une conséquence du vieillissement et la maladie d'Alzheimer aussi.

Pendant la vieillesse, le rendement énergétique diminue si l'on en juge uniquement par les performances physiques. Ce rendement énergétique réduit cause un syndrome inflammatoire diffus. La peau se déshydrate et durcit. Comme dans le cancer, de nouveaux vaisseaux apparaissent et saignent facilement.

### **Tout ce qui fait vieillir prématurément favorise le cancer**

Le médecin sait aussi que la vieillesse fait le lit de toutes les pathologies. Plus le patient apparaît âgé, plus il est à risque. Toute personne qui fait plus âgée que l'âge inscrit sur sa carte d'identité aura une crise cardiaque, un cancer ou la maladie d'Alzheimer plus tôt.

Ce vieillissement peut être accéléré par un génome anormal. Il peut l'être également par des produits chimiques qui tous sont des cancérogènes. Le fumeur ne souffre pas seulement d'un cancer du poumon. Le dioxyde de carbone et d'autres substances toxiques, une fois inhalées, sont transportés dans le sang et provoquent de multiples pathologies. Les fumeurs meurent autant de maladies cardio-vasculaires que de cancer du poumon. Le tabagisme est la principale cause de l'infarctus du myocarde, mais aussi des accidents cérébro-vasculaires. D'autres maladies du vieillissement sont présentes chez les fumeurs, comme la maladie d'Alzheimer ou divers autres

cancers (tête et cou, vessie ou œsophage). Le fumeur vieillit tôt. Il fait plus que son âge. Il meurt plus tôt.

L'alcool est un autre cancérigène. Il est responsable du cancer de la tête et du cou et des tumeurs du foie et de l'œsophage. L'alcoolique vieillit aussi prématurément. Son foie durcit comme celui du vieil homme et les troubles neurologiques causés par l'alcool ressemblent à la sénilité.

---

## Le secret de la méduse

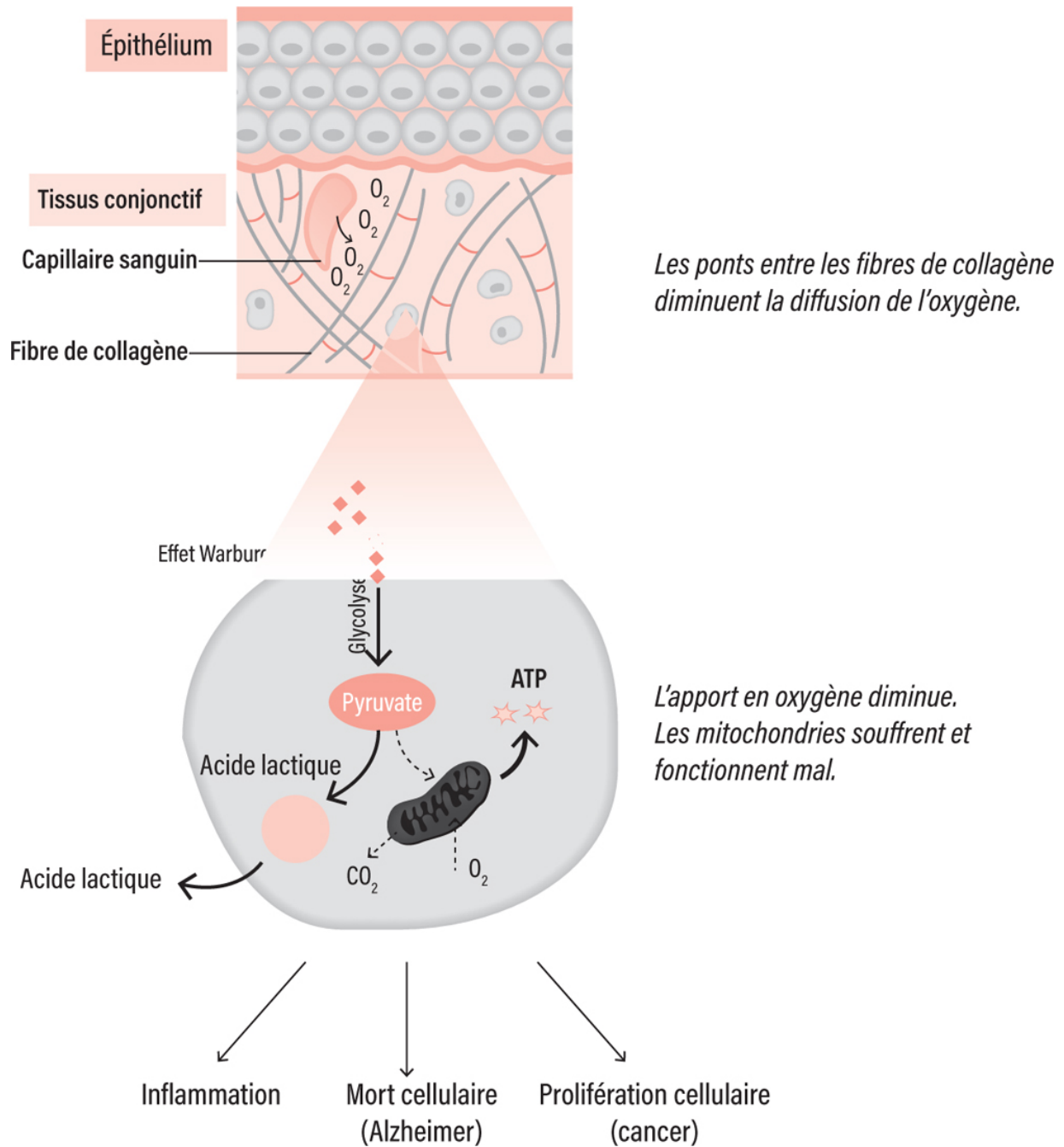
Il y a des animaux qui ne vieillissent pas. Ils peuvent même rajeunir.

*Turritopsis nutricula* est une méduse. Comme pour tout animal, la naissance de cette méduse se produit à partir de l'union du sperme et de l'ovule. Elle prend en grandissant la forme d'un polype asexué qui est attaché à une roche au fond de la mer. À la puberté, ce polype se transforme en méduse adulte, se détache de la roche et est emporté par le courant. Si l'environnement manque de nourriture, les méduses peuvent régresser en un polype, perdre leurs caractéristiques sexuelles et «rajeunir»<sup>36</sup>.

Cette méduse n'est pas éternelle parce que, dans la vraie vie, les prédateurs la mangent, mais elle ne vieillit pas. La raison de l'immortalité de cette méduse reste un mystère profond. Les généticiens louent, sans preuve, le génome exceptionnel des méduses. Nous aurions tendance à faire une hypothèse complètement différente. Le corps de la méduse est flasque et n'a pas de squelette. La grande majorité des molécules qui la composent sont des molécules d'eau. La preuve: quand elle arrive jusqu'à la plage, la méduse se dessèche et disparaît presque entièrement. Leur corps ne peut pas se raidir et ne peut donc pas vieillir<sup>37</sup>. Ses mitochondries auront toujours assez d'oxygène.

---

Figure 13: Le vieillissement, un puissant cancérigène.



- b. L'espace pleural est la région entre les deux couches de la membrane mince qui recouvre les poumons.



- c. Les fibroblastes sont des cellules du tissu conjonctif, le tissu de soutien des organes.

# La raison de l'effet Warburg

**O**n l'a compris, le cancer résulte de l'effet Warburg. Tout converge vers la mitochondrie. Le cancer est avant tout une maladie métabolique. Mais il nous reste à comprendre maintenant la raison de l'effet Warburg et de la fermentation cancéreuse. Albert Szent-Györgyi de Nagyrápolt (1893-1986) est issu d'une des familles de la noblesse hongroise. Szent-Györgyi commença ses études à la faculté de médecine de Budapest mais, bientôt ennuyé par les cours, il se mit à à faire des recherches dans le laboratoire d'anatomie de son oncle. Ses études furent interrompues en 1914 et il dut servir comme infirmier militaire pendant la Première Guerre mondiale. En 1916, dégoûté de la guerre, il se tira une balle dans le bras et prétendit avoir été blessé par un tir ennemi; il fut alors renvoyé chez lui en congé médical. Il put ainsi finir ses études de médecine et recevoir son doctorat en 1917.

Albert Szent-Györgyi désirait comprendre la complexité de la vie. Il voulait devenir bactériologiste mais il comprit que le sujet était trop difficile. Il sera chimiste. Pour lui, la nature commence avec des électrons et des protons pour former des molécules, qui s'agrègeront pour contribuer à la vie.

Comme Otto Warburg, Szent-Györgyi étudie la respiration cellulaire et les molécules qui peuvent la moduler. C'est en travaillant sur l'oxydo-réduction qu'il découvre «l'acide hémoxonique», qui deviendra l'acide ascorbique, alias la vitamine C. Cette découverte lui vaudra le prix Nobel de médecine en 1937.

Antifasciste, il travaillera pour un accord entre la Hongrie, qui avait alliance avec les Allemands durant la Deuxième Guerre mondiale, et les alliés. Après-guerre, il se réfugiera aux États-Unis dans le Connecticut. Là, malgré son prix Nobel, il aura de la peine à obtenir un financement pour ses recherches. Il ne veut pas rédiger de demandes de financement car il refuse d'indiquer les résultats probables de sa recherche. Pour lui, chercher ne peut pas être contraint par un plan. La recherche se décide du jour au lendemain et ne peut être planifiée des mois voire des années à l'avance.

Figure 14: Albert Szent-Györgyi (1893-1986), prix Nobel de médecine 1937 © DR.



Au laboratoire de biologie marine de Woodshole dans le Connecticut, il tente de percer le mystère du cancer en utilisant les équations de la physique quantique. Il revient sur l'effet Warburg. Dans les années 1950, la controverse faisait rage. Warburg voyait le cancer comme une conséquence de la fermentation cancéreuse. Un autre prix Nobel allemand, Heindrich Wieland, pensait que cette fermentation était la conséquence d'un déséquilibre électronique.

Szent-Györgyi expose des cellules à du cyanure. Les cellules ne peuvent plus utiliser l'oxygène et donc ne peuvent plus brûler le sucre. Elles

fermentent. Ces mêmes cellules sont alors exposées au bleu de méthylène. Ce colorant restaure la respiration cellulaire. Szent-Györgyi comprend que le bleu de méthylène capte les électrons et lève la fermentation cancéreuse. Pour lui, la biologie est moins complexe qu'il n'y paraît. Tout n'est qu'affaire d'électrons et de protons. Szent-Györgyi affirme que l'effet Warburg n'est que la conséquence d'un excès d'électrons. La prolifération cellulaire est liée à l'excès d'électrons. C'est là une intuition géniale. Isolé dans un institut dédié à la mer, il ne poursuivra pas ses recherches pour le traitement du cancer<sup>38</sup>. Ses hypothèses seront oubliées. C'est le Pr Marc Henry, chimiste à Strasbourg, qui m'en a parlé le premier, il y a quelques années.

**L'effet Warburg n'est que la conséquence d'un excès d'électrons.**

## **Comment la cellule gère-t-elle cet excès d'électrons?**

Lorsque la cellule «respire», ses mitochondries fonctionnent: la cellule brûle le glucose, elle arrache des électrons et des protons au glucose pour les combiner à de l'oxygène et former ainsi de l'eau.



C'est la réaction chimique dont toute vie dépend. Nous fabriquons ainsi l'équivalent de deux verres d'eau par jour. C'est ce que les biologistes appellent l'eau métabolique.

Pour employer le langage des chimistes, les protons et les électrons sont oxydés pour former de l'eau métabolique. Cette eau est le constituant principal de la vie et nous sommes composés à 70% d'eau. Si l'on regarde non le poids, mais le nombre de molécules qui nous composent, c'est 99% d'eau. C'est dire le rôle clé de la synthèse de l'eau.

La synthèse de l'eau est la réaction la plus énergétique qui soit. Quand les ingénieurs veulent envoyer une fusée sur la lune, le carburant est constitué d'hydrogène et d'oxygène. C'est l'oxydation de l'hydrogène en eau qui dégagera la fusée de la gravitation terrestre pour l'envoyer vers la

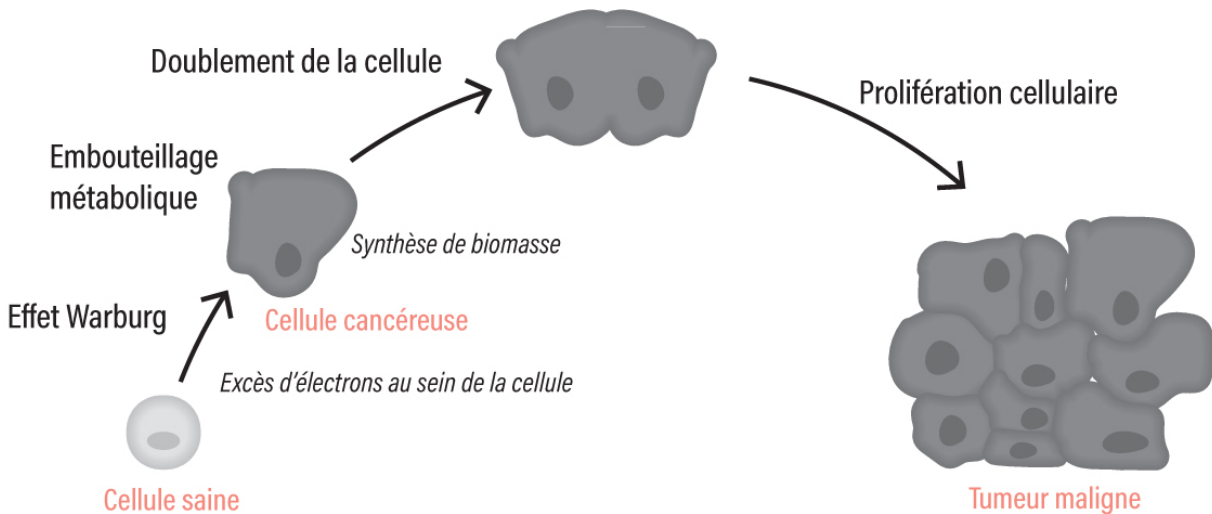
lune. Plus près de nous, les ingénieurs développent la voiture à hydrogène. La combustion de l'hydrogène avec l'oxygène de l'air en synthétisant de l'eau permettra à la voiture d'avancer.

Si la synthèse de l'eau se fait de façon harmonieuse, la cellule respirera et combinera protons, électrons et oxygène. La mitochondrie fonctionnera, la cellule respirera, le métabolisme sera oxydatif.

S'il y a un déséquilibre, par exemple pas assez d'oxygène, des électrons ne pourront pas se combiner à de l'oxygène et former de l'eau. Les mitochondries fonctionneront mal, ce sera un gigantesque embouteillage métabolique. Les électrons seront alors prisonniers de la cellule. La cellule étant constituée essentiellement d'eau, elle n'est pas conductrice. Ces électrons ne pourront pas fuir comme dans un fil électrique. La cellule devra donc excréter ces électrons en les combinant à d'autres molécules. Les électrons vont se lier à des molécules comme le NAD pour former le NADH ou le NADP pour former le NADPH. Ces molécules véhiculent des électrons et entraînent la synthèse d'autres molécules. Pour la cellule, synthétiser des protéines, de l'ADN ou des membranes, c'est-à-dire synthétiser de la biomasse et proliférer, est une façon d'utiliser ces électrons qui, autrement, l'empoisonneraient. C'est l'excès d'électrons qui est responsable de la synthèse de molécules et de l'effet Warburg. C'est l'excès d'électrons qui est responsable de la prolifération cellulaire.

**C'est l'excès d'électrons qui est responsable de la prolifération cellulaire.**

Figure 15: Le développement d'un cancer.



Une cellule se cancérise quand les électrons, les protons et l'oxygène ne peuvent plus s'unir et être éliminés de la cellule sous forme d'eau.

Une cellule qui respire, oxyde et brûle le sucre. Une cellule cancéreuse est réduite. Par «réduite», le chimiste entend qu'il y a un excès d'électrons. Ces électrons ne peuvent se lier à l'oxygène pour former de l'eau et donc vont pousser à la prolifération. La cellule ne brûle pas le sucre et donc prolifère. La biologie, c'est aussi simple que cela. En d'autres termes, l'oxydation, c'est la vie. La réduction (et donc l'excès d'électrons) est responsable à la fois de la croissance et donc de la reproduction, mais aussi du cancer. Dans le cas du cancer, cet excès d'électrons va être responsable de l'effet Warburg et donc de la croissance tumorale.

Dans la cellule malade, l'oxygène ne peut oxyder les électrons et les protons arrachés au glucose. Il en résultera ce que beaucoup appellent un stress oxydatif. L'oxygène se fixera sur d'autres cibles et en particulier les protéines. Celles-ci seront oxydées et inactivées. La démonstration se voit dans le miroir. Avec les années, les cheveux s'éclaircissent et blanchissent. Quand un adolescent a les cheveux blancs, c'est qu'il a utilisé un oxydant, comme de l'eau oxygénée. L'oxydation des cheveux en modifie la couleur, ils blanchissent. Chez le vieillard, l'éclaircissement des cheveux est la conséquence de cet oxygène qui ne trouve plus sa cible dans la mitochondrie et va donc oxyder les protéines des cheveux.<sup>[39](#)</sup>

Les atomes d'oxygène et les électrons vont aussi réagir avec les molécules d'eau omniprésentes pour former des radicaux libres qui formeront entre autres de l'eau oxygénée.

La notion de radicaux libres en biologie date des années 1950, quand des chimistes issus de l'industrie pétrolière s'intéressent à la biologie. Aujourd'hui, pour beaucoup, les radicaux libres sont une clé de la biologie, mais aussi des maladies. Le cancer, mais aussi le vieillissement ou la maladie d'Alzheimer, seraient une conséquence de l'excès de radicaux. L'idée largement véhiculée par la presse grand public serait que ces radicaux seraient toxiques et responsables de tous les maux. Comme tous les dogmes, il faut les revoir sous l'angle de la vraie science.

Dans une cellule normale, les électrons se lient à l'oxygène et à l'hydrogène pour former de l'eau. La détérioration de cette réaction conduit à la création de dérivés actifs de l'oxygène tel l'eau oxygénée.

Avant de parler du traitement du cancer, je vous propose de faire un détour par la physique. Pour ceux que la physique rebute, ils peuvent passer directement au chapitre suivant.

## La biologie, une question d'entropie

L'hyperspécialisation est une caractéristique de la médecine moderne, qui a pour conséquence de répartir les différentes maladies du corps en spécialités séparées. Par exemple, le médecin généraliste s'occupe de l'alcoolisme; le gastroentérologue s'occupe de la cirrhose du foie tandis que l'oncologue s'occupe de sa complication finale, le cancer du foie. Quand l'oncologue parle de prolifération cellulaire, le physicien, lui, parle de libération d'entropie sous forme de molécules. Pour mieux traiter nos patients, nous devons unifier ces différents concepts et adopter un langage commun.

L'une des erreurs en biologie a été de mettre en avant la notion d'énergie et non celle d'entropie. Cela découle du fait que l'énergie a été la première notion à émerger dans la mécanique, la chimie et la thermodynamique.

Pour élucider la biologie, nous devons revenir aux lois de la physique. Au début des années 1830, le Français Sadi Carnot et son homologue allemand Rudolf Clausius ont inventé le mot «entropie» qui signifie étymologiquement «dans le cycle». Sadi Carnot travaillait sur le cycle du moteur à vapeur de la locomotive. Si vous brûlez 1000 calories dans la chaudière du moteur de la locomotive, celui-ci se déplacera de l'équivalent de 300 calories; 700 calories seront perdues dans l'air sous forme de chaleur. Il y a production d'entropie. L'entropie est une mesure de la dispersion de l'énergie. En d'autres termes, il s'agit d'une mesure de la quantité d'énergie d'un système qui n'est pas disponible pour y faire un travail utile. C'est l'énergie qui ne peut être utilisée pour mobiliser la locomotive.

### **L'entropie est une mesure de la dispersion de l'énergie.**

Tous les processus spontanés dissipent l'énergie sous forme d'entropie. Telle est la vie. De toutes les relations en physique auxquelles on donne le titre de «loi», la deuxième loi de la thermodynamique est celle pour laquelle il semble ne pas y avoir d'exception dans tout l'univers. Cette loi exige que l'entropie de tout système isolé augmente toujours. En d'autres termes, la quantité de chaleur libérée par une machine peut être réduite mais elle ne peut jamais être éliminée. Les biologistes et les médecins n'ont pas perçu que le vivant et les maladies obéissent aussi à la deuxième loi de la thermodynamique.

Si la notion d'entropie vous déconcerte, ne soyez pas découragé. Ilya Prigogine, prix Nobel de chimie en 1977, a explicitement déclaré que *«l'entropie est un concept très étrange»*<sup>[41](#)</sup>.

Comme toutes les machines, la vie obéit également à la deuxième loi de la thermodynamique. Il y a production d'entropie dans tous les moteurs, y compris chez vous et moi. La locomotive dégage de la chaleur. Nous aussi. Notre température est à peu près constante à 37 °C. Nous produisons de la chaleur. La chaleur est libérée dans les airs et voyagera en diffusant jusqu'à l'espace lointain. De même, un ordinateur doit libérer l'entropie sous forme de chaleur, qui se rendra également dans le cosmos. C'est



pourquoi la localisation de la plupart des centres de données de Google ou Facebook est proche du pôle Nord, tout au nord de la Suède. La température extérieure est suffisamment froide pour absorber la quantité considérable de chaleur générée par ces gigantesques ordinateurs.

La cellule, comme tout système matériel, doit libérer l'entropie pour se conformer à la deuxième loi de la thermodynamique. L'entropie ne peut qu'augmenter. Comme toute réaction chimique, la vie utilise des molécules à faible entropie (nourriture) qu'elle transforme en composés moléculaires à haute entropie (déchets). Pour la cellule, ces déchets sont soit de la chaleur, soit des molécules à haute entropie. La cellule normale brûle et libère de l'entropie sous forme de chaleur. La cellule malade libère des molécules qui peuvent être des composants pour constituer une autre cellule dans le cas du cancer, des plaques amyloïdes dans le cas de la maladie d'Alzheimer, des cytokines dans le cas de l'inflammation.

Pour la cellule, se diviser en deux cellules filles est un moyen de libérer la moitié de son entropie en conformité avec la deuxième loi de la thermodynamique.

Tableau 1: La vie, une question d'entropie.

<b>Entropie relarguée sous forme de chaleur</b>	<b>Entropie relarguée sous forme de molécules</b>
Catabolisme	Anabolisme
Cellule différenciée	Prolifération cellulaire
Respiration	Fermentation
Oxydation	Réduction
Mitochondrie active	Mitochondrie au repos
Acidose intracellulaire	Alcalose intracellulaire

Nous voyons que l'intérêt de la physique est d'arriver à un langage commun basé sur la science. L'anabolisme est le terme scientifique utilisé lors de la libération de l'entropie sous forme de molécules. Cela correspond à la prolifération cellulaire pour le biologiste, à la fermentation dans une brasserie ou à la croissance de l'enfant. Pour les chimistes, l'anabolisme est un processus réducteur, tandis que le catabolisme est oxydatif ([tableau 1](#)).

## **Libérer l'entropie sous forme de chaleur ou de biomasse**

La médecine nous montre que nos cellules oscillent entre deux comportements. Elles peuvent brûler et émettre de l'entropie sous forme de chaleur. Mais elles peuvent aussi synthétiser des molécules et émettre de l'entropie sous forme de produits chimiques qui permettent la division cellulaire et la production de déchets tels que les protéines pendant l'inflammation.

Cette oscillation entre biomasse et production de chaleur explique le cycle circadien, le cycle biologique du jour et de la nuit. Pendant la journée, l'homme travaille et libère son entropie sous forme de chaleur. La température monte de 36 °C le matin à 37,5 °C le soir. La nuit, la température baisse, la libération d'entropie se produit principalement sous forme de biomasse. Les poils de la barbe poussent. La nuit est le temps de la sécrétion pour de nombreuses hormones. L'érection matinale témoigne de cette sécrétion hormonale. Les cellules se divisent la nuit. De même, une augmentation de la température à l'ovulation prouve le lien existant entre l'entropie et le cycle menstruel des femmes.

**Dans une cellule saine, les mitochondries libèrent l'entropie principalement sous forme de chaleur.**

**Dans les cellules prolifératives, l'entropie est libérée sous forme de biomasse.**

La croissance cellulaire obéit à des lois de physique, comme tout ce qui nous entoure. La vie d'une cellule est un phénomène réglé. Après s'être divisée, la cellule va tout d'abord augmenter de volume (phase G1). Les ions vont entrer dans la cellule qui va grossir puis l'ADN va se dupliquer en deux (phase S). C'est là une phase de synthèse, la mitochondrie est au repos<sup>42</sup>.

La phase suivante est la phase G2. La mitochondrie est active et dégage de l'entropie sous forme de chaleur. La température aux abords de la mitochondrie est à près de 50 degrés. La cellule est donc soumise à un gradient thermique, l'intérieur étant plus chaud que l'extérieur. Les membranes, sous l'effet du flux de chaleur, vont onduler puis se diviser en deux. La division cellulaire, encore appelée mitose, est la simple conséquence de l'augmentation de température dégagée par la mitochondrie. Le passage de l'unité à deux n'est qu'une affaire de thermodynamique<sup>43</sup>.

Nous avons dressé et démontré un tableau somme toute assez simple. L'excès d'électrons pousse à la synthèse de biomasse. Le reste est automatique. La cellule grossit et le gradient de température généré pousse à la division de la cellule en deux cellules filles.

# Le traitement du cancer

**N**ous avons vu que le cancer était une conséquence de l'effet Warburg. Le but du traitement du cancer est donc de lever cet effet Warburg. Pour cela, il va falloir diminuer le flot électronique qui est responsable de la synthèse tumorale. Mais, avant de discuter les traitements novateurs, essayons de comprendre le mécanisme des traitements qui ont fait leurs preuves.

## Comprendre le mode d'action des traitements conventionnels

Aujourd'hui, la chimiothérapie et la radiothérapie sont censées être efficaces, car elles ciblent l'ADN et tuent la cellule tumorale. Ce n'est que partiellement vrai.

La chimiothérapie cytotoxique<sup>d</sup> est efficace dans le traitement de la maladie de Hodgkin (cancer des ganglions lymphatiques), du cancer des testicules et des tumeurs chez l'enfant. Ces médicaments anticancéreux sont extrêmement réactifs. Ils ne peuvent pas être injectés dans les fines veines périphériques, mais doivent être infusés lentement dans des réservoirs implantés sous la peau et reliés aux veines profondes. De là, le débit important de ces veines centrales permet de diluer ces molécules hautement toxiques dans un important flux sanguin. La chimiothérapie atteint l'ADN de la cellule tumorale et le détruit en le brisant en morceaux. L'ADN devient irréparable et la cellule meurt. C'est ce qui est écrit dans les livres de médecine<sup>44</sup>.

En fait, ces molécules de chimiothérapie, tout comme la radiothérapie, ne ciblent pas seulement l'ADN. Elles réagissent également avec chaque

composant cellulaire, et en particulier les protéines. Si la chimiothérapie ne faisait «que» tuer les cellules, le médecin pourrait rapidement mesurer l'impact du traitement qu'il administre. Or, il n'y a aucun résidu détectable, dans le sang ou dans l'urine du patient, de ces cellules tumorales qui sont mortes du fait de l'injection de la chimiothérapie. L'oncologue n'est pas capable d'évaluer en quelques minutes ni quelques heures l'efficacité de sa chimiothérapie. Il n'a aucun moyen de savoir s'il injecte le bon traitement. En laboratoire, les rayons X ou la chimiothérapie tuent les cellules. Chez le patient, il n'y a aucun signe de mort cellulaire après radiothérapie. **Les cadavres de cellules ont disparu!**

Il est généralement facile de détecter les résidus de cellules mortes dans le sang. À la suite d'une crise cardiaque, par exemple, le cardiologue trouve dans le sang des enzymes spécifiques, telles que la troponine, souvent présente exclusivement dans les cellules cardiaques. Si le taux sanguin de troponine est augmenté, cela signifie que des cellules cardiaques sont mortes et ont libéré de la troponine dans la circulation sanguine. Le médecin sait qu'il a affaire à un infarctus cardiaque.

Pendant le traitement du cancer par chimiothérapie, l'oncologue ne trouve aucune trace de mort cellulaire. Il doit attendre des semaines pour évaluer l'efficacité de son traitement.

## **Au cœur de l'action: l'oxygène singulet**

Le mode d'action des traitements conventionnels, chimiothérapies et radiothérapie, consiste à former des superoxydants dans l'organisme: oxygène singulet et ozone.

Pour comprendre comment ces espèces réactives de l'oxygène se créent et tuent les cellules cancéreuses, faisons un petit détour par la mécanique quantique.

Le monde de la physique quantique est étrange. Les particules peuvent être simultanément à différents endroits. Elles tournent sur elles-mêmes autour d'un axe. Les électrons tournent sur eux-mêmes dans une direction ou dans la direction opposée. Les physiciens parlent de «spin». Un point

crucial est que la réactivité chimique des atomes est radicalement différente selon le spin des électrons.

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

J'écris ce texte sur une table en bois. La table baigne dans l'atmosphère riche en dioxygène triplet et pourtant elle ne brûle pas. Pour que le bois brûle, l'oxygène ne doit pas être sous sa forme triplet, mais sous sa forme singulet. L'allumette chauffe l'oxygène, change sa structure quantique et modifie le spin des électrons, de sorte qu'à partir du triplet, il devient singulet. L'oxygène singulet et le carbone du bois réagissent pour former du dioxyde de carbone, libérant une grande quantité d'entropie sous forme de chaleur. En d'autres termes, c'est cet oxygène singulet qui va allumer le feu. Ceci simplement parce que le spin des électrons aura changé.

Les oxygènes singulet et triplet ont la même formule physique écrite que  $[O_2]$ . La seule différence est le spin de l'électron. Sous forme singulet  $[^1O_2]$ , deux électrons de la plus haute énergie forment une paire. Un électron tourne dans un sens, tandis que le second tourne dans le sens inverse. En revanche, dans l'état triplet  $[^3O_2]$ , les deux électrons tournent dans le même sens. La forme singulet du dioxygène est plus élevée en énergie et beaucoup plus réactive que la forme triplet. Diverses méthodes de production d'oxygène singulet existent. Nous pouvons allumer une allumette pour changer le dioxygène triplet en singulet.



En laboratoire, l'irradiation du gaz oxygène par des rayons infrarouges en présence d'un colorant organique jouant le rôle de sensibilisant, comme

le rose bengale, le bleu de méthylène ou la porphyrine, entraîne la production d'oxygène singulet.

L'oxygène singulet réagit avec l'eau pour former de l'ozone ( $O_3$ ).

L'ozone est un puissant oxydant. L'exposition à l'ozone entraîne l'oxydation et la destruction des molécules de vie comme l'ADN ou les protéines pour former du dioxyde de carbone et de l'azote. En présence d'ozone, la matière organique brûlera et ne laisse aucun résidu. Cela pourrait expliquer l'absence de cadavres lorsque l'ozone tue les cellules. Ils ont été complètement brûlés en gaz et minéraux.

Comme les accélérateurs linéaires de particules utilisés pour les besoins du traitement de radiothérapie, les étoiles émettent des rayons X à haute énergie. Les astronomes sont donc des spécialistes de l'interaction des rayons X avec l'eau, la molécule la plus abondante de l'univers. Ils notent la synthèse de grandes quantités d'un atome de courte durée de vie: l'oxygène singulet. Celui-ci endommage à son tour les protéines et l'ADN, mais surtout synthétise l'ozone.

Si la concentration d'oxygène singulet est suffisamment élevée, la quantité d'ozone sera suffisante pour détruire l'ADN, les protéines et les membranes. Il n'y aura plus de cadavres. Plusieurs semaines plus tard, l'oncologue palpera une tumeur de plus en plus molle. À plus faibles doses, l'oxygène singulet aura un autre effet. Il permettra aux mitochondries de respirer. Sa réactivité permet à la mitochondrie de redémarrer, un peu comme une allumette peut allumer le feu. La tumeur excrète son entropie sous forme de chaleur et cesse de croître. Mais l'efficacité du traitement ne conduit pas à la guérison. À un moment donné, le cancer va recommencer à croître.

**L'oxygène singulet a un autre effet: il permettra aux mitochondries de respirer.**

**Les immunothérapies, de nouvelles façons de créer de l'oxygène singulet**

Aujourd'hui, les nouvelles immunothérapies apportent de l'espoir aux patients. Les oncologues rapportent que certains patients présentant un mélanome métastatique (cancer de la peau), autrefois systématiquement mortel, survivent pendant une longue période. C'est là un progrès réel. On ne comprend pas pourquoi le mélanome réagit mieux que d'autres cancers. Des essais similaires sur le cancer du pancréas ou le glioblastome ont été des échecs<sup>45</sup>.

L'immunothérapie vise à stimuler le système immunitaire pour qu'il attaque de nouvelles proies telles que les cellules cancéreuses. La plupart de ces immunothérapies sont constituées d'anticorps qui permettent aux globules blancs d'attaquer, de tuer et de manger les cellules des mélanomes. Ces traitements ne sont pas mieux tolérés que les anciennes chimiothérapies parce que ces globules blancs activés peuvent attaquer et dévorer les poumons, les articulations ou même le cerveau du patient.

Les globules blancs activés par immunothérapie attaquent les cellules cancéreuses. Ils s'attachent à la cellule cible et la tuent. Mais, une fois encore, il n'y a pas de cadavre de cellule. La scène de crime est vide. La cellule tumorale s'est évaporée, sa matière organique disparaissant sous forme de dioxyde de carbone et d'eau. Le globule blanc utilise ses propres molécules de chlore pour synthétiser le dioxyde de chlore. C'est ce même dioxyde de chlore qui a été pris par les malades dont nous avons parlé au début de ce livre, mais les concentrations locales sont beaucoup plus élevées<sup>46 47</sup>. Nous en reparlerons plus loin.

L'immunothérapie est un moyen de fournir de l'oxygène singulet et de brûler la tumeur. Nous verrons bientôt, en fin d'ouvrage, que d'autres molécules anciennes et d'un maniement plus facile peuvent avoir le même effet.

**L'immunothérapie est un moyen de fournir de l'oxygène singulet et de brûler la tumeur.**

**Inventer un traitement efficace**



Nos recherches montrent que l'excès électronique est la raison première de l'effet Warburg. Le but du traitement sera donc de baisser la pression électronique pour lever cet effet Warburg et stopper la croissance des cellules cancéreuses. Pour cela, il existe de nombreuses possibilités.

Le sport est une façon de stimuler l'activité des mitochondries. Le sportif est en sueur, preuve de l'intense activité mitochondriale. Il brûle ces aliments.

Un autre traitement complémentaire consiste à diminuer la source même des électrons. Cela passe par une modification de l'alimentation, d'où le jeûne et le régime cétogène hypocalorique.

Une possibilité complémentaire est de relancer la mitochondrie. Les électrons vont retrouver leur cible, l'oxygène, et former de l'eau. C'est ainsi que fonctionne l'association de deux compléments alimentaires: l'acide lipoïque et l'hydroxycitrate.

Enfin, il existe de vieilles molécules pouvant cibler directement les électrons, à savoir le bleu de méthylène ou le dioxyde de chlore. Elles aussi vont lever l'effet Warburg.

Tous ces traitements ont un but: baisser la pression électronique, lever l'effet Warburg et bloquer la croissance tumorale.

## Relancer les mitochondries par le sport

Pour empêcher la cellule cancéreuse de synthétiser de la biomasse et donc empêcher la croissance cellulaire, il y a deux approches. La première consiste à réduire la quantité de nourriture qui peut être digérée par la cellule cancéreuse (jeûne et régime cétogène). Une approche complémentaire consiste à augmenter la libération d'entropie sous forme de chaleur. Cela permettra à la cellule de respirer, les mitochondries continueront de brûler des aliments et de libérer l'entropie.

Lorsque Winston Churchill a été interrogé sur les raisons de sa bonne santé à la fin de sa vie, il a répondu en fumant son fameux cigare: «*Pas de sport*». Il avait tort. Le sport a de multiples effets bénéfiques. Il augmente le sentiment de bien-être, réduit le risque de surpoids et ralentit la progression

des cancers. Il existe de multiples essais randomisés, dans le cadre desquels des patients atteints de cancer, avec ou sans programme d'activité physique, sont suivis sur de longues périodes. On impose à un groupe de patients une activité physique chaque jour tandis que l'autre n'y est pas astreint, et l'on compare la progression du cancer dans les deux groupes. L'impact du sport sur la survie est majeur. Une publication parmi tant d'autres conclut ainsi: *«pratiquer des sports après l'excision du cancer du sein semble augmenter la survie beaucoup plus que la chimiothérapie adjuvante»*<sup>48</sup>.

### **L'impact du sport sur la survie est majeur.**

Tous les sports ne sont pas équivalents. Lorsque le besoin énergétique est immédiat comme lors d'un sprint, les humains ou les animaux n'utilisent pas les mitochondries. Ainsi, le coureur qui se lance dans un 100 mètres aura recours à la glycolyse anaérobie – au sein des cellules musculaires, le sucre sera décomposé en quelques centièmes de seconde en acide lactique. La quantité d'énergie fournie sera limitée, mais elle sera libérée très rapidement.

On ne peut pas demander à un athlète de courir un marathon à la vitesse du sprint, à cause de l'épuisement rapide de ses réserves énergétiques que cela entraînerait. De même, un guépard peut courir à près de 100 km/h mais il s'arrête, épuisé, au bout de quelques centaines de mètres, après avoir produit trop d'acide lactique.

Les sports d'endurance, en revanche, stimulent l'activité mitochondriale. Pour les patients atteints de cancer, marcher régulièrement ou même courir est un bon moyen d'augmenter la libération d'entropie sous forme de chaleur. Le sport stimule la formation de mitochondries et permet à la tumeur de brûler, ce qui empêche les cellules cancéreuses de se diviser davantage<sup>49</sup>.

### **L'alimentation anticancer: une alimentation saine et équilibrée**

La nature de l'alimentation conseillée en cas de cancer est un sujet de discussion sans fin. Les recommandations alimentaires officielles ont pris un virage à 180 degrés en trente ans et j'admets qu'il y a de quoi en perdre son latin.

Dans les années 1970, les chercheurs expliquaient le danger majeur de consommer des graisses saturées et de l'hypercholestérolémie. Des études épidémiologiques suggéraient que les maladies cardio-vasculaires étaient le privilège des populations qui présentaient un taux sanguin de cholestérol élevé. Par conséquent, l'alimentation devait être pauvre en cholestérol, en graisses saturées et, par là, riche en sucre. C'était un non-sens, basé sur la science tronquée et financée par une industrie qui profitait de la peur. Comme l'industrie du tabac, l'industrie sucrière a financé des études biaisées et subventionné des chercheurs sans scrupule. La saga du cholestérol était née. Les graisses étaient bannies et un boulevard a été ouvert au sucre industriel et aux glucides<sup>50</sup>.

Tout était faux, les données avaient été trafiquées et le cholestérol était innocent. Pour lutter contre le cholestérol, les autorités sanitaires avaient recommandé un changement de régime alimentaire. Le sucre avait remplacé la graisse. Or le sucre était le véritable coupable de l'épidémie de maladies cardio-vasculaires et de cancer. Nous avons remplacé le cholestérol innocent par du sucre tueur.

Dans les vieux livres de cuisine, on trouve pléthore de viandes rôties et des fromages à gogo. Il y a peu de desserts et surtout pas de soda. Il y a cent ans, la consommation de sucre était de quelques kilos par adulte et par an. Aujourd'hui, elle est de plus de 40 kg. Mais il n'y a pas que la consommation qui a augmenté; la nature du sucre a changé. Nous sommes passés du glucose au fructose. Et là encore, le changement s'est fait au détriment de la santé.

Au début des années 1960, l'industrie alimentaire découvre le fructose. Ce sucre est fabriqué en grandes quantités à partir du maïs. Comme le glucose, le fructose est un sucre. Mais il y a des différences fondamentales entre les deux. Contrairement au glucose, le fructose ne vous fera pas vous

sentir rassasié. Consommer un soda à haute teneur en fructose ne coupe pas la faim; au contraire, il la stimule.

Le glucose est absorbé par le foie et le cerveau qui inhibe la sensation de faim. Le fructose n'est pas capté par le cerveau, il ne peut être digéré que par le foie. Dans le foie, le fructose se transformera en graisse. C'est la raison de l'obésité chez les adolescents qui consomment quantité de sodas et dont les foies sont alourdis par de la graisse. Ils sont généralement atteints de *stéato-hépatite non alcoolique* (NASH) également appelée «maladie du foie gras».

Le fructose, comme l'alcool, est une drogue. Mais, à la différence de l'alcool, le fructose ne change pas le comportement du drogué, en particulier, boire du soda n'encourage pas la violence. Le fléau du fructose ressemble à celui du tabac dans les années 1950. Les institutions sont silencieuses. L'industrie ronronne et subventionne les études biaisées que portent les journalistes sans scrupule.

Aujourd'hui, les glucides représentent 60% des calories consommées. Que l'on soit malade ou bien portant, nous devons tous revenir à une alimentation plus équilibrée. Pour réduire la consommation de glucose, nous devons retourner à l'alimentation de nos grands-parents, composée majoritairement d'aliments bruts ou peu transformés. Nous devons rééquilibrer notre assiette en compensant les glucides par du gras.

L'épidémie de cancer a suivi celle de l'obésité. Plus le malade est en surcharge pondérale, plus son risque de cancer (mais aussi de diabète ou d'infarctus) est important.

De nombreux hôpitaux se sont rués dans la brèche et recommandent des jeûnes complets en Suisse, en Allemagne ou au Mexique.

En France, de nombreux centres de bien-être se sont créés pour permettre aux patients de retrouver une alimentation plus équilibrée. C'est là un atout pour les malades.

Mais cette alimentation anticancer reste encore controversée. Force est de constater la faiblesse des études scientifiques. Quand un patient me demande la valeur réelle du chou, du thé vert ou d'autres compléments alimentaires, je suis obligé d'avouer mon ignorance. L'impact d'un aliment

seul est très faible sans doute, c'est l'alimentation dans son ensemble qui importe, la qualité des aliments et, en particulier, celle des huiles.

Quitte à me répéter, l'alimentation est affaire de spécialistes, il faut savoir les écouter et rester prudent.

## Le jeûne

La façon la plus ancienne de ralentir la croissance cellulaire est de priver la cellule de toute alimentation. À partir du XIX<sup>e</sup> siècle, le jeûne est une option proposée aux patients atteints de cancer.

Faire perdre du poids à un patient atteint d'un cancer et en surpoids est tout à fait logique. L'obésité est l'un des fondements du cancer. Ceci est vrai pour les cancers de toutes origines, qu'il s'agisse d'un homme ou d'une femme. Chez les animaux, la restriction calorique ralentit l'apparition et le taux de croissance des cancers<sup>51</sup>. Il faut être beaucoup plus prudent en revanche chez le patient amaigri et cachectique. C'est dire l'importance du suivi médical lors d'un jeûne.

Le jeûne n'a pas pour objectif premier la perte de poids. Certes, on peut maigrir en jeûnant mais, dès qu'on reprend une alimentation consistante, le poids est repris. L'intérêt premier du jeûne est le contrôle de la sécrétion d'insuline. L'insuline fait entrer le sucre dans la cellule. Elle stimule donc la croissance<sup>52</sup> de la cellule en la gavant de sucre. Si celle-ci est tumorale, le cancer augmentera de volume.

### L'insuline fait entrer le sucre dans la cellule.

Un jeûne strict fera baisser la glycémie de 20%. Cette baisse partielle tient au fait que le corps compensera et puisera dans ses réserves de protéines pour fabriquer du glucose. Mais, à la différence de la personne qui s'alimente normalement, il n'y aura pas de sécrétion d'insuline après le repas. Comme il n'y a plus de pic d'hyperglycémie, l'insuline n'est plus sécrétée. La croissance tumorale est ralentie. Jeûner a d'autant plus de sens que le patient est déjà en état d'hyperinsulinémie. Par exemple, lors d'une inflammation chronique dont on sait qu'elle fait le lit du cancer, il existe

une sécrétion accrue d'insuline<sup>53</sup>. Le jeûne fera baisser ce taux et ralentira la croissance tumorale.

Le rôle du jeûne contre le cancer est soutenu par de multiples témoignages de patients, mais n'a pas été exploré par les essais conventionnels. À ce jour, aucun essai thérapeutique n'a testé la valeur du jeûne chez les patients atteints de cancer. Le jeûne ne peut pas être breveté. Il y a peu d'argent à faire. En outre, il est notoirement difficile de vérifier ce que le patient mange vraiment.

Le monde du jeûne s'est progressivement formé en chapelles rivales. Certains «experts» conseillent le jeûne sur de longues périodes, d'autres sur des périodes courtes mais répétées. Les jeûnes de six semaines sont très populaires. D'autres conseillent le jeûne tous les jours pendant 18 heures; d'autres ne mangent pas pendant 3 jours par semaine. Ce n'est pas de la vraie science, c'est de l'empirisme. Il faudrait que des résultats cliniques puissent être scientifiquement documentés.

Le jeûne a un autre objectif, il améliore la tolérance à la chimiothérapie. Là, les travaux scientifiques sont solides. C'est le travail de Valter Longo, professeur à l'université de Californie du Sud, qui montre que le jeûne permet à la souris de mieux supporter ce traitement. Longo développe alors une alimentation à faible valeur calorique. Il la prescrit trois jours avant la chimiothérapie puis au décours de celle-ci. Un essai thérapeutique confirme, chez l'homme cette fois, la valeur du jeûne pour limiter la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse<sup>54</sup>.

**Le jeûne a un autre objectif, il améliore la tolérance à la chimiothérapie.**

## **Le régime cétogène**

L'alimentation classique est composée majoritairement de glucides, elle apporte en moindre quantité protéines et lipides. À l'inverse, le régime cétogène consiste à consommer très peu de glucides, juste ce qu'il faut de protéines et beaucoup de lipides. Cela peut sembler déroutant, et pourtant, le corps sait parfaitement fonctionner dans ces conditions. Le foie peut

dégrader les lipides en petites molécules: les corps *cétoniques* (l'acétylacétate, l'hydroxybutyrate et l'acétone). Les cellules peuvent capter les corps cétoniques et s'en nourrir. En particulier, le cerveau peut passer d'une alimentation riche en glucose à une alimentation riche en corps cétoniques. Ces corps cétoniques peuvent être dosés dans le sang ou plus fréquemment dans les urines à l'aide de bandelettes réactives. Quand ils sont présents en quantité importante, on dit que la personne est en cétose. Elle dégagera alors une haleine particulière.

L'idée de l'utilisation d'un régime cétogène contre le cancer est une conséquence des travaux d'Otto Warburg. Le cancer consomme du sucre. Il faut donc substituer à ce glucose une alimentation riche en lipides. Le régime cétogène est un régime alimentaire pauvre en glucides, moins de 10% des calories, et riche en graisses.

Le régime cétogène a une longue histoire en médecine. Hippocrate, le célèbre médecin de la Grèce antique, cite son efficacité dans le traitement de l'épilepsie. Aujourd'hui encore, il est utilisé dans cette indication (lire encadré qui suit).

---

## Le régime cétogène soigne l'épilepsie

Il existe de graves formes d'épilepsie que les médicaments ne peuvent pas contrôler. Dans les services de neurologie des hôpitaux modernes, il y a une diététicienne spécialisée dans l'alimentation cétogène. Il y a plus de 50% de chances qu'un régime cétogène espace, voire contrôle, ces attaques<sup>[55](#)</sup>. Les neurones impliqués dans les crises d'épilepsie sont sous contrôle d'autres neurones, qui les inhibent. La cause de l'épilepsie est un dysfonctionnement de ces neurones inhibiteurs qui ne peuvent pas bloquer l'activité anarchique. Pendant la crise d'épilepsie, les neurones inhibiteurs fonctionnent mal, les mouvements deviennent incontrôlables. Le régime cétogène permettrait à ces neurones inhibiteurs de brûler les corps cétoniques et, par là, de fonctionner normalement en bloquant les crises d'épilepsie.

---

En 1942, dans l'Allemagne nazie, le Dr Wilhelm Brünig sera le premier à introduire le régime cétogène contre le cancer. Il combine trois injections quotidiennes d'insuline avec un régime pauvre en sucres mais enrichi en graisses, l'objectif étant d'abaisser le taux de sucre dont se nourrit la tumeur et de remplacer ce sucre par des corps cétoniques. Au début, les tumeurs répondent et diminuent de taille mais, quelques semaines plus tard, la croissance de la tumeur reprend.

Aujourd'hui, le régime cétogène est devenu une mode. Les nageurs de combat ou des sportifs du Tour de France sont en cétose, car une alimentation cétogène améliore les résultats sportifs. Le monde d'Internet bruisse de rumeurs et beaucoup rapportent l'effet bénéfique du régime cétogène dans la maladie d'Alzheimer ou dans le syndrome de fatigue chronique.

---

## Le régime cétogène pourrait-il soigner la maladie d'Alzheimer?

Le régime cétogène a été proposé dans la maladie d'Alzheimer. Le monde de l'Internet fourmille de témoignages suggérant l'efficacité de ce régime alimentaire. Des vidéos circulent, qui montrent des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson avant et après le régime cétogène. Les patients sont transformés. Ces résultats étonnants sont confirmés chez la souris avec une diminution des stigmates de la maladie<sup>56</sup>.

---

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

La cellule cancéreuse est une cellule malade. Elle ne peut pas digérer complètement le sucre en raison du blocage d'une enzyme, la pyruvate déshydrogénase. La cellule capte le glucose qu'elle ne peut digérer, ce qui entraîne un gigantesque embouteillage métabolique. Les résidus de glucose



qui ne sont pas brûlés alimentent à la fois la sécrétion d'acide lactique et la prolifération des cellules.

La cellule cancéreuse est fragile. Elle ne peut pas brûler de sucre. En revanche, elle peut se nourrir de protéines et de corps cétoniques pour survivre.

Une équipe canadienne travaille sur les corps cétoniques. Elle utilise un cyclotron qui peut synthétiser des corps cétoniques radioactifs donc traçables. Les chercheurs injectent à des souris cancéreuses ces corps cétoniques radioactifs et regardent ce qu'il se passe. Les tumeurs ingèrent les corps cétoniques, confirmant encore une fois que les cétones sont une nourriture de choix pour le cancer<sup>57</sup>.

Comme le glucose, la glutamine ou d'autres acides aminés, les corps cétoniques sont aussi un carburant pour la cellule cancéreuse.

## **Le régime cétogène doit-il être recommandé ou déconseillé?**

Ce que les médecins ont observé, de façon répétée, est que les malades, traités pour cancer, qui adoptent un régime cétogène se sentent mieux. Ils augmentent leur activité physique et semblent rajeunir. D'autres médecins traitent d'autres affections, comme l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer, avec le même régime cétogène. Leurs opinions sont unanimes. L'alimentation semble améliorer la qualité de vie. Les patients sont plus dynamiques et certainement plus heureux, malgré leur maladie. Tout se passe comme s'ils avaient retrouvé de l'énergie.

Dans les faits, les malades sont laissés à eux-mêmes. Ils écoutent les différents témoignages sur Internet et naviguent entre des livres d'une fiabilité douteuse. Cela fait longtemps que les autorités sanitaires auraient dû faire des tests rigoureux. Les malades en paient le prix.

Qu'il s'agisse du cancer ou de la maladie d'Alzheimer (lire encadré [p. 162](#)), c'est la même chose: on dispose de témoignages par centaines et de données animales suggérant l'efficacité du régime, mais pas d'essais cliniques testant ces options thérapeutiques<sup>58</sup>. Les opposants à cette

approche médicale invoquent l'absence d'essais randomisés testant ce régime dans le cancer. Ils ont raison. Ces tests doivent encore être organisés. Les institutions sont notoirement prudentes face au changement. Les malades, encouragés par le «oui-dire», luttent tout simplement pour leur survie.

Beaucoup de patients atteints de glioblastome (une forme agressive de cancer du cerveau) témoignent de l'efficacité du régime cétogène. Les glioblastomes sont des tumeurs qui sont habituellement mortelles dans un délai d'un an. Un régime cétogène ralentit l'évolution au point que des scientifiques américains l'ont recommandé comme traitement de référence<sup>59</sup>.

Les glioblastomes sont des tumeurs particulières car elles ne peuvent brûler les corps cétoniques. En termes plus techniques, il y a une modification du génome de ces tumeurs avec des mutations (une enzyme, la succinyl Co A transférase [SCOT] est inactivée). Le régime cétogène est dans ce cas sans danger<sup>60</sup>. Pour les autres cancers, il faudra être prudent. Comme nous l'avons vu, ils ont la capacité de consommer des corps cétoniques; il faudra donc bloquer cette voie métabolique-là. L'inhibition de la SCOT est une cible thérapeutique majeure. Récemment, mon maître le Dr Maurice Israël (CNRS, Gif-sur-Yvette) a publié un article avec l'aide du pharmacien Raymond Abolhassani (anciennement Institut Pasteur) à Paris, qui montre qu'en bloquant l'entrée des corps cétoniques dans la tumeur, on réduit sa croissance<sup>61</sup>. Nous espérons que l'industrie pharmaceutique s'y intéressera et mettra au point des médicaments efficaces.

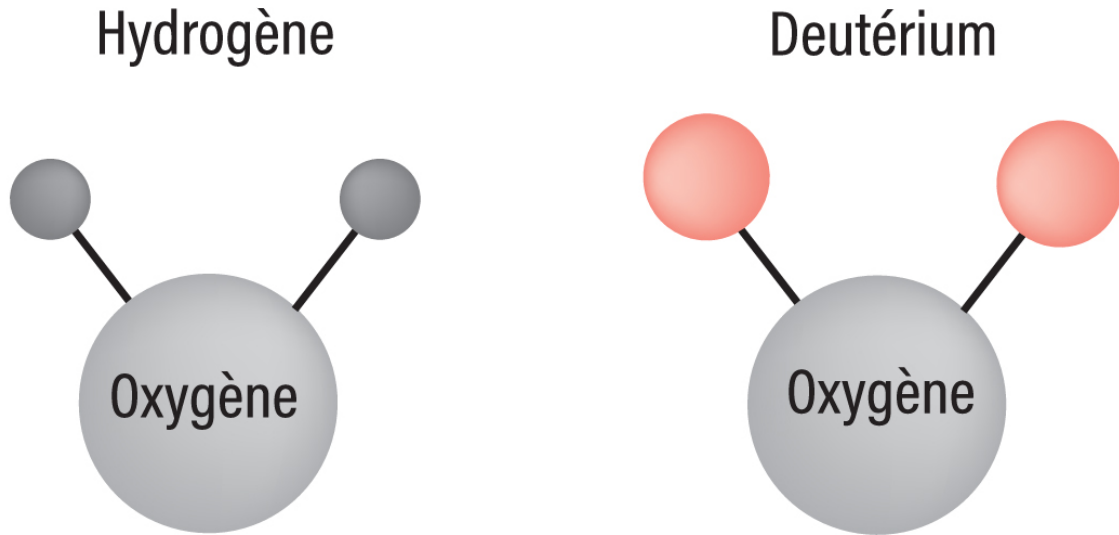
Quant au régime cétogène, je suis perplexe. Il me semble intéressant pour les glioblastomes. Pour les autres tumeurs, je conseille un régime amaigrissant si le patient est en surpoids. Je lui conseille aussi de réduire l'apport en glucides (sucres rapides *et* lents).

## L'eau appauvrie en deutérium

Le rôle de l'alimentation dans le traitement du cancer est crucial, mais il ne doit pas faire oublier celui de l'eau.

Le deutérium est un isotope lourd de l'hydrogène. L'immense majorité des noyaux d'hydrogène sont composés d'un seul proton. Mais 0,015% (soit un sur 6600) de ces noyaux d'hydrogène ne sont pas composés d'un seul proton, mais d'un proton et d'un neutron. Le poids de l'atome a donc doublé.

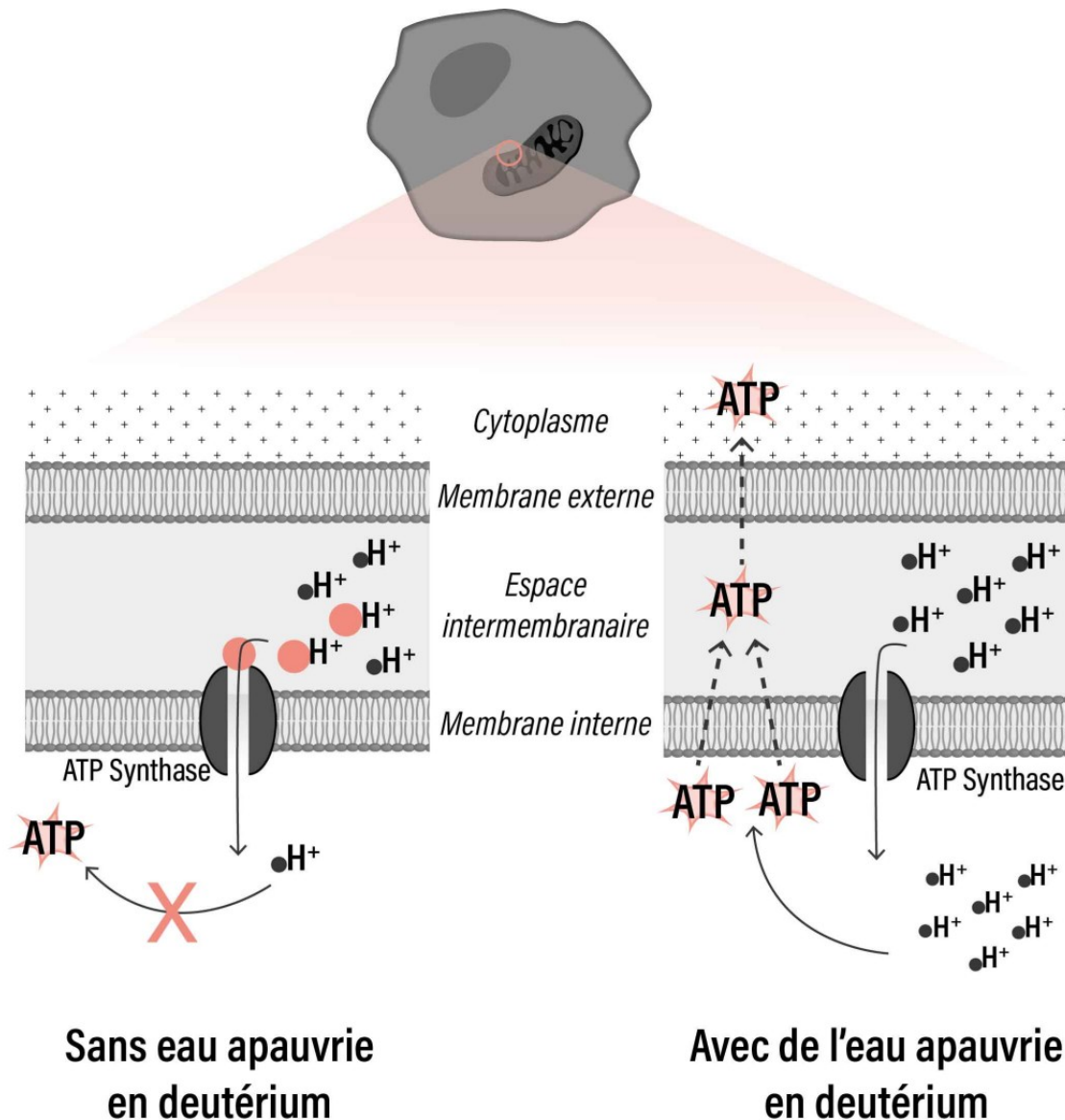
Figure 16: Le deutérium.



Ce deutérium a connu son heure de gloire lors de la bataille de l'eau lourde durant la Deuxième Guerre mondiale. Dans de l'eau lourde, les noyaux d'hydrogène sont essentiellement du deutérium. Cette eau lourde ralentit les flux de neutrons dans les réacteurs nucléaires et facilite la production de plutonium, ce combustible de la bombe atomique. C'est la raison pour laquelle, les Alliés ont unis leurs efforts pour ralentir la production d'eau lourde par les Allemands.

Aujourd'hui, le deutérium est extrait de l'eau pour les besoins de l'industrie nucléaire. Il en résulte une eau appauvrie en deutérium qui peut être utilisée en biologie et en médecine. L'eau appauvrie en deutérium est donc un produit de l'industrie nucléaire. L'usage de cette eau en médecine a longtemps été l'apanage de l'Europe de l'Est et en particulier des Hongrois.

Figure 17: Le mode d'action de l'eau appauvrie en deutérium.



Lors de la digestion cellulaire, le proton est arraché à la molécule de glucose, il est transporté dans la mitochondrie où il sera excrété entre la membrane interne et la membrane externe de cette mitochondrie. De là, le proton va entrer dans la mitochondrie en faisant tourner une pompe qui s'appelle l'ATP synthase. Cette pompe à son tour activera la fabrication d'ATP. Le proton, une fois dans la mitochondrie, sera combiné aux électrons et à l'oxygène pour synthétiser de l'eau.

Cette mécanique de précision va se gripper quand la masse de l'hydrogène est doublée par le deutérium. Le deutérium va bloquer l'ATP

synthase et la synthèse de l'eau ne pourra pas avoir lieu.

**Une eau appauvrie en ce lourd deutérium va relancer l'activité mitochondriale (la synthèse de l'eau). L'entropie pourra s'échapper sous forme de chaleur et la croissance cellulaire ralentira<sup>62</sup>.**

Une eau appauvrie en deutérium module et diminue la fréquence des cancers induits par des molécules chimiques.

L'eau normale contient 150 ppm de deutérium. Il existe plusieurs formes commerciales vendues à l'étranger à 125, 105, 85, 65, 45 and 25 ppm. Il semble bien de débiter avec une eau à 85 ppm puis de baisser régulièrement par paliers de deux mois. L'eau pauvre en deutérium n'est pas dénuée d'effet secondaire car elle stimule le métabolisme, en particulier cérébral, et certains patients se sont plaints d'insomnie. C'est dire que ce traitement ne peut se faire sans supervision médicale.

Des milliers de patients cancéreux, pour la plupart hongrois, complètent leur traitement avec une boisson appauvrie en deutérium. Les médecins hongrois ont mené des études cliniques randomisées comparant des patients qui, en sus du traitement conventionnel, buvaient de l'eau appauvrie, à d'autres patients traités sans modification de l'eau de boisson. Ils affirment qu'une eau pauvre en deutérium double la survie.<sup>63</sup>

La question de l'association d'eau appauvrie en deutérium avec des thérapeutiques comme l'acide lipoïque et l'hydroxycitrate, le bleu de méthylène ou le dioxyde de chlore n'a pas été étudiée.

Comme tout traitement qui stimule l'activité mitochondriale, l'efficacité de l'eau appauvrie en deutérium ne se limite pas au cancer. De nombreux sportifs veulent améliorer leur performance. Les scientifiques affirment que cette eau est bénéfique dans ce cas<sup>64</sup>. De même, une boisson pauvre en deutérium diminue l'obésité pathologique en relançant la combustion mitochondriale<sup>65</sup>.

## **L'association acide lipoïque et hydroxycitrate**

Il existe plusieurs façons de relancer l'activité mitochondriale. Il faut corriger le gigantesque embouteillage métabolique qui caractérise la cellule

cancéreuse. Les mitochondries ne peuvent pas brûler et libérer l'entropie sous forme de chaleur parce que le nutriment n'atteint pas les mitochondries. Il faut que les électrons retrouvent leur cible, l'oxygène, pour former de l'eau.

Il existe une enzyme, appelée pyruvate déshydrogénase (PDH). La pyruvate déshydrogénase permet le passage du pyruvate, le principal dérivé du glucose, vers les mitochondries en acétyl-CoA. Si la PDH est bloquée, le pyruvate ne peut pas être brûlé par les mitochondries. Cela provoque une accumulation de pyruvate qui prendra un autre chemin et, soit sera excrété sous forme d'acide lactique, soit contribuera à la formation de biomasse. Une voie métabolique s'ouvrira, appelée la voie des pentoses phosphates par les spécialistes, qui conduira à la synthèse de blocs de construction (ADN, protéines, etc.) qui rendent la croissance possible. C'est l'effet Warburg.

La pyruvate déshydrogénase n'est pas une protéine simple, c'est un complexe de sous-unités multiples. En d'autres termes, un cauchemar pour un biochimiste! L'un des douze cofacteurs de ce complexe est un médicament fréquemment prescrit en Europe du Nord: l'acide alpha-lipoïque.

La présence d'acide alpha-lipoïque stimule la pyruvate déshydrogénase. Ainsi, le pyruvate peut être brûlé par les mitochondries. Des dizaines de publications scientifiques décrivent l'efficacité antitumorale de ce médicament. Si les mitochondries recommencent à fonctionner, elles généreront de la chaleur sous forme d'entropie en brûlant du pyruvate. Conséquence directe, la croissance ralentit.

L'acide alpha-lipoïque a été découvert par les Allemands au début des années 1950. La première utilisation de l'acide alpha-lipoïque concernait la neuropathie périphérique. À la suite d'un diabète mal équilibré, les nerfs perdent graduellement la sensibilité périphérique. Dans notre jargon médical, nous disons que le patient a la sensation d'avoir des jambes de coton. Plusieurs essais cliniques randomisés démontrent l'efficacité de l'acide lipoïque dans le traitement de la neuropathie diabétique<sup>66</sup>. Ces essais ont aussi montré l'innocuité de ce traitement.

L'acide lipoïque stimule le rendement énergétique. Nous avons un collègue et ami qui est depuis longtemps médecin référent auprès d'une équipe cycliste du célèbre Tour de France. Beaucoup d'athlètes prennent de l'acide lipoïque de leur propre chef pour améliorer leurs résultats.

Dans le cancer, les mitochondries ne peuvent pas brûler le glucose. En outre, du citrate «fuit» de la mitochondrie, exporté pour fabriquer des membranes cellulaires. Le citrate, une substance acide présente en grande quantité dans les agrumes, en particulier dans le citron, quitte les mitochondries pour aller dans le cytoplasme environnant. Pour que ce citrate ne serve pas à fabriquer de la biomasse, mais au contraire soit brûlé, il faut bloquer une autre enzyme clé, la citrate lyase. C'est le rôle de l'hydroxycitrate qui va permettre à la cellule cancéreuse de brûler le citrate et de dégager de l'entropie sous forme de chaleur.

Si le lecteur non scientifique fait abstraction des termes techniques, la démonstration peut sembler élémentaire. Cependant, il a fallu plus de dix ans pour le développer et plusieurs années d'expérimentation, sans parler du sacrifice de près de 20 000 souris! Tout ceci a aussi eu un coût de plusieurs millions d'euros.

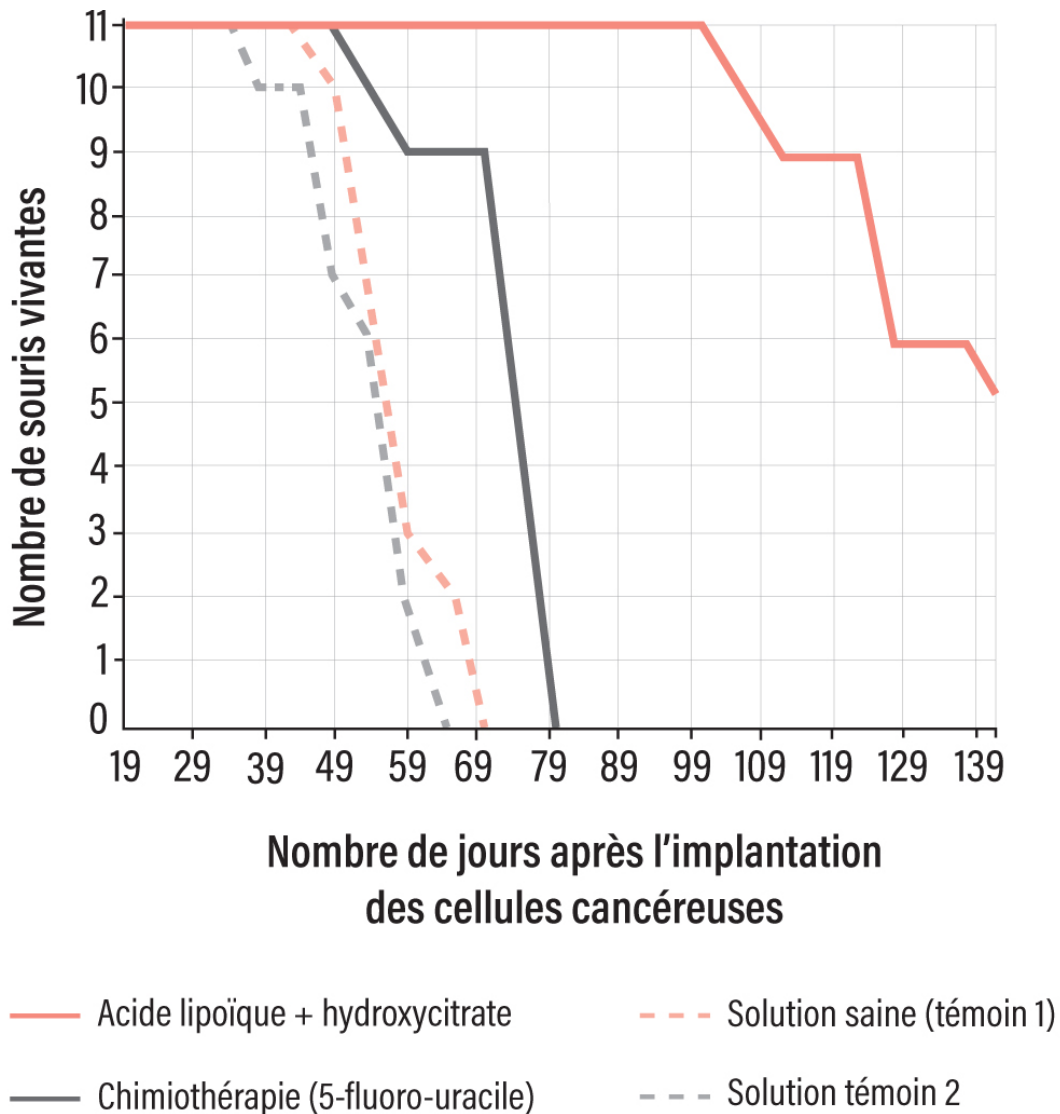
Des cellules tumorales injectées dans le flanc d'une souris se transforment en une tumeur palpable en quelques jours, et la souris meurt en quelques semaines. Séparément, l'acide lipoïque et l'hydroxycitrate ont peu d'effet. Il faut les associer pour voir la croissance tumorale cesser. Cette combinaison d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate est extrêmement efficace pour ralentir la croissance des cancers de tous types (vessie, côlon, poumon, mélanome cutané, etc.). C'est là une démonstration supplémentaire que le cancer est une maladie unique<sup>67</sup>.

Comme tout citoyen, le médecin doit respecter la loi. Il ne peut mener des essais thérapeutiques que dans le cadre réglementé par les institutions. Toutefois, le médecin est sous le feu contradictoire d'une autre loi. Il se doit de respecter l'assistance à personne en danger. Quand un médecin sait que son patient a une courte espérance de vie, mais pense qu'un traitement peut prolonger sa vie dans de bonnes conditions, il se doit de faire l'impossible.



C'est dire la situation pour le moins inconfortable dans laquelle se trouvent nombre de cancérologues.

Figure 18: Effet de l'association acide lipoïque – hydroxycitrates sur l'espérance de vie de souris atteintes d'un carcinome de la vessie.



L'association acide lipoïque – hydroxycitrates a freiné le développement de la tumeur et a permis (Je doubler la durée de survie des souris par rapport à la chimiothérapie).

Sur le plan réglementaire, l'acide lipoïque est à la fois un médicament (il en existe une forme intraveineuse) et un complément alimentaire lorsqu'il est sous forme orale. L'hydroxycitrates est vendu comme



complément alimentaire. Ces deux molécules ont déjà été prescrites séparément à des centaines de milliers de malades du cancer.

L'acide lipoïque peut être obtenu dans les pharmacies en Allemagne, en Autriche ou en Andorre où il est prescrit *larga manu*, mais on ne peut pas le trouver dans les pharmacies françaises. Ne bénéficiant plus de la protection propre aux brevets, aucun industriel français ne veut payer de frais d'enregistrement pour le produire s'il n'est pas assuré d'un «monopole légal». Il est en revanche en vente libre dans les magasins de compléments alimentaires ou sur Internet.

Contrairement à la croyance populaire, l'hydroxycitrate n'aide pas à la perte de poids, bien qu'il soit toujours vendu comme coupe-faim. L'hydroxycitrate est extrait d'un fruit exotique, *Garcinia cambodgia* ou tamarin de Malabar. Celui-ci ressemble à une citrouille et est riche en hydroxycitrate. Hoffmann-La Roche, une grande société pharmaceutique suisse, l'a proposé pour traiter l'obésité il y a cinquante ans mais, en raison de son manque d'efficacité, elle a dû arrêter sa commercialisation. L'hydroxycitrate pur n'est pas disponible dans le commerce. Cela a forcé les malades à prendre un complément alimentaire riche en hydroxycitrate à 60%, les 40% restant étant composés de sel et d'excipients (autres ingrédients inactifs).

Les malades ont pris ces médicaments aux doses usuelles prescrites dans d'autres indications. Ce n'est pas de la science mais de la prudence. Des collègues italiens ont donné ces mêmes doses à un groupe de malades et ont observé à la fois une absence de toxicité et des résultats inattendus, qu'ils ont également publiés dans une revue à comité de lecture<sup>68</sup>.

Dans ces études préliminaires, le traitement était le suivant:

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

Ce traitement n'a pas d'effet secondaire majeur. Certains patients se sont plaints d'un inconfort fugace. Contrairement à ce que l'on observe souvent chez les patients atteints de cancer, l'adjonction de faibles doses de chimiothérapie orale à l'association acide lipoïque-hydroxycitrate a permis à ceux de cette étude de passer le cap et de survivre dans des conditions

acceptables. Ce n'est peut-être pas une panacée mais c'est déjà un énorme progrès<sup>69</sup>.

J'ai tenté d'organiser des essais thérapeutiques. J'ai contacté de multiples institutions, y compris l'Institut du cancer alors dirigé par le professeur Agnès Buzyn. Je m'y suis rendu accompagné par une délégation de l'École Polytechnique où je travaillais à l'époque avec le professeur Jean-Marc Steyaert. L'accueil a été froid, mais poli. Nous avons exposé nos résultats scientifiques, mais ce fut un échec. Une autre tentative a eu lieu à l'Agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM). Là aussi, un échec. Et toujours sans explication.

Nous ne comprenons pas pourquoi ces travaux n'ont pas eu plus de répercussions. La raison principale est peut-être financière. Ces molécules sont depuis longtemps tombées dans le domaine public et ne sont plus couvertes par un brevet. Ce serait aux pouvoirs publics de soutenir davantage cette alternative. La création récente de la fondation Guérir du Cancer sous l'égide de la Fondation de France pourrait permettre le début de ce travail clinique (lire encadré [p.185](#)).

Il existe pléthore de molécules ciblant la mitochondrie, mais je ne les ai pas toutes testées chez l'animal. Elles sont possiblement tout aussi efficaces. La recherche tranchera. Je pense en particulier à la coenzyme Q10 et à l'acétyl-L-car-nitine. La coenzyme Q10 est utilisée par la mitochondrie pour transporter les électrons. L'acétyl-L-carnitine sert à transporter les acides gras dans les mitochondries, où ils seront utilisés pour fournir de l'énergie.

## **Les capteurs d'électrons: le dioxyde de chlore et le bleu de méthylène**

On trouve des témoignages de malades du cancer dans de nombreux livres, journaux intimes ou de nos jours sur Internet. Souvent, ils essaient différents traitements par eux-mêmes. La plupart ne sont pas efficaces. D'autres semblent plus intéressants. C'est le cas du dioxyde de chlore.

Un homme d'une soixantaine d'années, Norbert, a demandé des conseils pour son cancer du pancréas inopérable. N'importe quel médecin connaît la gravité de ce diagnostic. On lui a conseillé de prendre de l'hydroxycitrate et de l'acide lipoïque, de suivre un régime à faible teneur en glucides et une chimiothérapie avec 5-fluorouracil. Norbert a refusé la chimiothérapie et a pris à la place du dioxyde de chlore. Un véritable réseau de patients commençait à naître sur Internet. Norbert avait reçu l'idée du dioxyde de chlore d'un autre survivant du cancer pancréatique. Il a survécu près de trois ans sans chimiothérapie. Il mourut plus tard d'une perte de poids, probablement la conséquence d'un jeûne exagéré.

Le dioxyde de chlore a une longue histoire qui remonte à sa découverte par Berthollet (1748-1822) durant la Révolution française. Chimiste, élève de Lavoisier, spécialiste des teintures, il est surtout connu pour sa découverte d'une molécule proche du dioxyde de chlore, l'eau de Javel. L'eau de Javel est ainsi nommée car les premières usines étaient situées quai de Javel à Paris. Quand Louis XVIII meurt en 1822, le corps est enduit de dioxyde de chlore pour limiter la pestilence. L'obstétricien Ignace Semmelweis se lava les mains dans de l'eau chlorée avant d'aller en salle d'accouchement et montrera ainsi l'importance de l'asepsie (lire encadré).

---

## Semmelweis découvre l'importance de l'asepsie

Semmelweis est un Hongrois d'origine allemande qui étudie la fièvre puerpérale, c'est-à-dire l'infection des femmes qui accouchent. C'est alors une cause majeure de mortalité de la mère et du bébé. À l'époque, les médecins l'attribuaient au confinement, à la promiscuité, à la mauvaise aération ou au début de la lactation. En juillet 1846, Semmelweis est nommé chef de clinique dans un hôpital de Vienne. En avril 1847, le taux de mortalité des mères atteint 18% à l'hôpital. Des femmes préfèrent accoucher dans la rue plutôt que là. Curieusement, le deuxième service d'obstétrique a, pour la même maladie, un taux de mortalité de 3% seulement, alors que les deux services sont situés dans le même hôpital et emploient les mêmes techniques. Le recrutement des soignants en est *a priori* identique, puisque l'admission dans l'un ou l'autre des services est

basée sur le jour de la semaine. La seule différence est le personnel qui y travaille: le premier sert à l'instruction des étudiants en médecine.

Semmelweis émet plusieurs hypothèses, successivement réfutées par ses observations ou ses expériences. Il remet en question l'atmosphère putride (ce qui semble le plus sensé dans la conception médicale de l'époque), puis le régime alimentaire ou des soins différents.

C'est en 1847 que la mort de son ami Jakob Kolletschka lui ouvre enfin les yeux. Kolletschka meurt d'une infection après s'être blessé accidentellement au doigt avec un scalpel, au cours de la dissection d'un cadavre. Sa propre autopsie révèle une pathologie identique à celle des femmes mortes de la fièvre puerpérale. Semmelweis voit immédiatement le rapport entre la contamination par les cadavres et la fièvre puerpérale, et il étudie de façon détaillée les statistiques de mortalité dans les deux services obstétriques.

Il en conclut que c'étaient lui et les étudiants qui, depuis la salle d'autopsie, apportaient sur leurs mains les particules de contamination aux patientes qu'ils soignaient dans le premier service. À l'époque, la théorie des maladies infectieuses n'a pas encore été formulée. C'est pourquoi Semmelweis conclut que c'est une substance cadavérique inconnue qui provoque la fièvre puerpérale. Il prescrit alors, en mai 1847, l'emploi d'une solution d'hypochlorite de calcium, le précurseur du dioxyde de chlore, pour le lavage des mains entre le travail d'autopsie et l'examen des patientes; le taux de mortalité chute de 12% à 2,4%, résultat comparable à celui du deuxième service.

Il demande que ce lavage à l'hypochlorite soit étendu à l'ensemble des examens qui mettent les médecins en contact avec de la matière organique en décomposition. Le taux de mortalité chute alors encore, pour atteindre 1,3%.

Sa découverte est rejetée par l'institution médicale. En juillet 1865, Semmelweis est opportunément accusé de maladie mentale par ses collègues et interné dans un asile psychiatrique, le Niederösterreichische Landesirrenanstalt, à Vienne. Il est battu à mort par les gardiens, qui le laissent mourir de ses blessures. Les conditions réelles de sa mort furent longtemps tenues secrètes par la communauté médicale, qui allait jusqu'à

enseigner qu'il se serait coupé au doigt pendant une opération, et serait mort d'un empoisonnement généralisé du sang. L'écrivain français Louis Ferdinand Céline, de son vrai nom le Dr Destouche, en fera le sujet de sa thèse de médecine.

---

L'usine de traitement de l'eau de Niagara Falls, dans l'État de New York, a utilisé pour la première fois du dioxyde de chlore pour le traitement de l'eau potable en 1944 afin de détruire «les composés phénoliques producteurs de goût et d'odeurs». La ville de Bruxelles l'a utilisé à grande échelle en 1956. Aujourd'hui, le dioxyde de chlore est utilisé dans de nombreuses applications industrielles de traitement de l'eau en tant que biocide, notamment dans les tours de refroidissement, les eaux de traitement et la transformation des aliments. C'est dire que les données de toxicité du dioxyde de chlore sont parfaitement connues.

Parallèlement, le dioxyde de chlore est utilisé par de nombreux praticiens, dans le cadre des traitements non conventionnels du paludisme, des infections torpides et aujourd'hui de Covid-19.

Jusqu'à peu, je ne connaissais pas le dioxyde de chlore. Ce sont les malades qui m'en ont parlé et Internet bruisse de témoignages sur l'efficacité de ce traitement. Ces témoignages sont toujours à prendre avec précaution, mais ils doivent aussi être entendus. Nous nous sommes contentés de vérifier que sur des cellules en culture, le dioxyde de chlore relançait bien l'activité mitochondriale.

Le dioxyde de chlore est une petite molécule, il traverse les membranes et va se lier aux électrons pour relarguer les inoffensifs ions chlorure que l'on retrouve aussi dans le sel de cuisine (NaCl). En ciblant la tumeur, qui est alcaline, le dioxyde de chlore favoriserait l'efficacité du traitement.

Le dioxyde de chlore est une molécule instable. Il faut le préparer avant l'emploi. Le patient mélange une goutte d'hypochlorite de sodium avec une goutte d'acide (citrique ou chlorhydrique). Après trois minutes, le composé a changé de couleur et devient jaune, dégageant un gaz qui rappelle l'odeur de la piscine. C'est ce que le patient ingère, dilué dans de l'eau. Comme le composé est instable, il faut le prendre fréquemment, idéalement toutes les

deux heures. Le malade augmentera progressivement la dose pour prendre jusqu'à 4 à 5 gouttes toutes les deux heures. La toxicité se limite à une sensation de nausées et de diarrhées. Il convient alors de baisser la dose pour reprendre le traitement.

Le traitement par dioxyde de chlore est astreignant et les malades se plaignent surtout du dégoût de cette odeur de piscine. Ils font état d'une alternative. Diluer le dioxyde de chlore dans un solvant inerte, le diméthylsulfoxyde (DMSO). Cette mixture est appliquée sur la peau qu'elle traversera pour se diriger vers la tumeur. Les patients mélangent 12 gouttes de dioxyde de chlore dans 20 gouttes de DMSO dont ils se frottent la peau le soir.

Ce dioxyde de chlore est le même que celui que synthétise la cellule immunitaire qui va tuer sa cible. C'est là que l'on voit que des approches différentes peuvent mener aux mêmes conclusions. Tous les chemins mènent à Rome.

## Le bleu de méthylène

Le bleu de méthylène est le plus vieux médicament de synthèse, car il date de 1876. Comme nous l'avons vu ([p. 66](#)), il dérive du benzène. C'est un analogue du flavine adénine dinucléotide (FAD), une petite molécule proche du NAD dont nous parlions plus avant. Le FAD sert, comme le NAD, à véhiculer les électrons dans la cellule. Comme le FAD ou le NAD, le bleu de méthylène peut véhiculer les électrons. Le bleu de méthylène va donc capter ces électrons et les extraire de la cellule.

Le bleu de méthylène est un traitement reconnu du traitement de l'empoisonnement par cyanure. Il existe dans tous les services de réanimation une forme injectable. C'est aussi le traitement d'une maladie rare, la méthé-moglobinémie. Le cyanure est un poison de la mitochondrie. Son ingestion entraîne un blocage de la chaîne respiratoire. L'eau ne peut plus être synthétisée. Il y a un embouteillage métabolique avec engorgement électronique.

## **Le bleu de méthylène va capter ces électrons et les extraire de la cellule.**

Le bleu de méthylène, en stimulant les mitochondries, semble être efficace dans de nombreuses maladies. Le bleu de méthylène améliore la mémoire<sup>70</sup>. Il calme également les craintes à la suite d'un traumatisme stressant<sup>71</sup>. Il est également actif dans le traitement des épisodes dépressifs<sup>72</sup>.

L'histoire de ce médicament ne s'arrête pas là. Dans les années 1990, plus de cent ans après sa découverte, il y a une preuve de l'efficacité du bleu de méthylène dans le traitement des maladies neurodégénératives<sup>73</sup>. Le bleu de méthylène réduit l'importance des conséquences d'un accident vasculaire cérébral<sup>74</sup>. C'est dire que c'est une molécule bien connue testée dans de rigoureux essais randomisés. Sa toxicité est faible, mais il ne doit pas être prescrit en même temps qu'un antidépresseur.

En Europe, un médecin peut prescrire du bleu de méthylène. Mais le pharmacien doit mettre le médicament dans des pilules. Aucune société pharmaceutique ne vend de capsules prêtes à l'emploi. On le trouve parfois en vente libre sur Internet. Il est principalement utilisé en aquaculture pour limiter les infections du poisson.

Le bleu de méthylène est un composé chimique synthétique. Comme tous les médicaments, il a des effets secondaires. Il est excrété intact par le rein et colore l'urine en bleu foncé. Le bleu de méthylène peut également causer un sentiment de besoin intense d'uriner, malgré une vessie presque vide. Son principal effet secondaire est cérébral. Les patients dépeignent un sentiment de bien-être. La plupart des antidépresseurs sont chimiquement dérivés du bleu de méthylène, c'est la raison pour laquelle il ne doit pas être combiné avec un autre antidépresseur. Et comme les antidépresseurs, son arrêt doit être graduel.

Comme il n'y a pas d'essais cliniques du bleu de méthylène dans le cadre du cancer, ni l'efficacité, ni a fortiori la dose ne sont connues. Le bleu de méthylène a été prescrit à dose élevée (1 g/j) pour traiter le paludisme lors de la guerre du Pacifique. Il n'y aurait comme effet secondaire que la

teinte bleue de la sclère des yeux. Plus prudemment, les malades du cancer rapportent qu'une dose de 75 mg deux fois par jour serait suffisante.

Vous l'avez compris, nous avons fait le pari de la science. Ce sont aujourd'hui des milliers de publications qui confortent le rôle central du métabolisme dans le cancer. Il nous reste maintenant un obstacle à franchir, celui des essais cliniques. Comme je vous l'ai dit plus haut, j'ai tenté de convaincre de leur nécessité. Mais, sans soutien institutionnel ou financier, cela n'est pas possible. Entre-temps, les patients sont pris dans une tenaille insupportable. D'un côté l'agressivité de la maladie, de l'autre la peur de l'aventure. Quant à moi, j'ai repris mon bâton de pèlerin et nous avons développé, grâce à la fondation Guérir du Cancer, une collaboration avec le laboratoire polytechnique de Montréal afin de réaliser tous les tests nécessaires à un essai clinique; j'espère que cette démarche aboutira.

---

## La fondation Guérir du Cancer

Cette fondation a pour but de subventionner la recherche sur une approche métabolique du cancer. Cette fondation, financée par des dons, a été créée sous l'égide de la fondation de France. Actuellement, elle soutient des essais précliniques sur l'efficacité du traitement métabolique combiné au bleu de méthylène sur les tumeurs ovariennes au laboratoire polytechnique de Montréal, une analyse biochimique du potentiel rédox sur la chaîne de transport des électrons dans les laboratoires du CNRS à Bordeaux, ainsi qu'une étude théorique sur les radicaux libres.

<https://guerir-du-cancer.fr/>

NB: Le contenu de l'ouvrage n'appartient qu'à l'auteur et non à la fondation Guérir du Cancer.

---



d. Cytotoxique signifie «qui tue les cellules».

# Le traitement métabolique du cancer en résumé

Le monde de la cancérologie n'est pas fait d'un bloc. Les avis divergent quant à la nature même du cancer. Certains pensent qu'il s'agit d'une maladie complexe dont l'origine se trouve dans le génome. Donc seuls des traitements complexes, mais adaptés au patient, pourront en venir à bout.

D'autres pensent qu'il s'agit d'une maladie plus simple qui vient de la mauvaise synthèse de l'eau métabolique en raison d'un dysfonctionnement des mitochondries. Il est donc logique que l'approche thérapeutique varie selon les thérapeutes.

Ma position est la suivante: je suis partisan de surtout ne rien changer si le traitement conventionnel est curatif. La chimiothérapie est un traitement efficace dont on ne saurait se passer. Dire le contraire est une insanité.

Le traitement métabolique n'est pas la panacée. Les données des études animales montrent que ce traitement sensibilise la tumeur à la chimiothérapie.

Sur les souris, l'effet est transitoire. Les tumeurs cessent de pousser mais, dès que l'on arrête le traitement métabolique, la croissance tumorale reprend. C'est dire que ce traitement s'inscrit sur la durée, comme celui de l'hypertension artérielle ou du diabète.

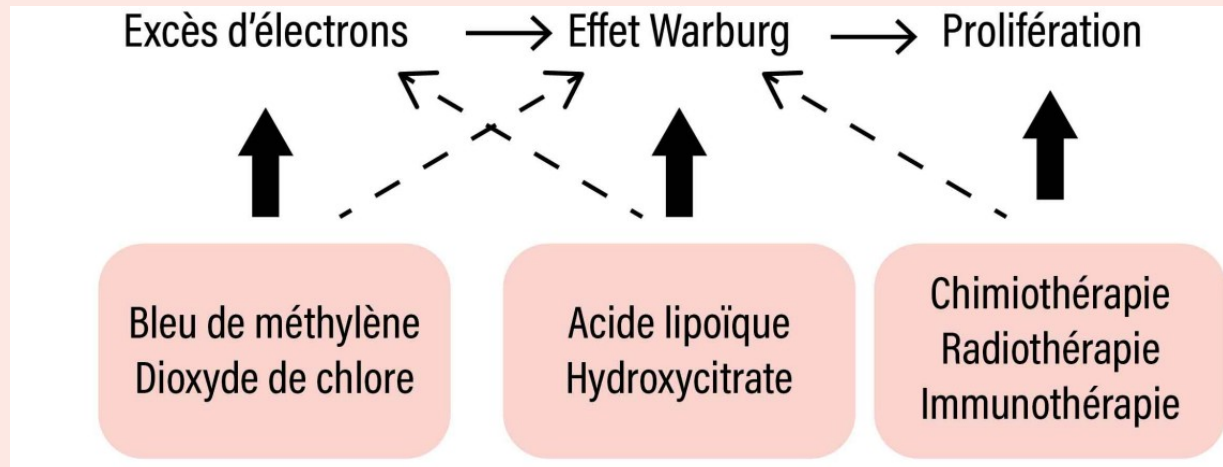
Vu l'absence d'essai thérapeutique, le malade se trouve seul juge.

Le traitement métabolique pourra consister en:

1. une activité sportive si cela est possible;
2. une alimentation hypocalorique et hypoglucidique (*low carb* en anglais);
3. un traitement relançant l'activité mitochondriale tel l'acide lipoïque à raison de 800 mg matin et soir, associé à de l'hydroxycitrate à raison de

500 mg matin, midi et soir;

4. du bleu de méthylène à raison de 75 mg matin et soir, combiné éventuellement avec du dioxyde de chlore (lire [p. 181](#)).



# Conclusion

Ce que nous montrent les malades, c'est qu'un traitement métabolique visant à relancer les mitochondries, capter les électrons et à rejeter l'entropie sous forme de chaleur aura probablement un effet bénéfique dans la lutte contre le cancer.

Les malades affirment que le traitement métabolique leur permet aussi d'être plus alertes. Le sport devient plus facile. Ils se sentent souvent mieux, sont plus agiles intellectuellement voire plus volubiles. Leurs mitochondries cérébrales et musculaires ont probablement aussi été réactivées.

Ils rapportent des améliorations voire des guérisons de cancers agressifs par des traitements que ne comprend pas la médecine traditionnelle. Certains cas sont rapportés ici. D'autres, bien plus nombreux, sont recueillis sur Internet. Faisons le pari que ces malades disent vrai. Il va falloir s'organiser pour tester ces approches, analyser les résultats. Savoir s'il s'agit de rémissions transitoires ou de vraies guérisons. Si tel est le cas, il faudra organiser ces traitements, mettre en place des lieux de soins, normaliser l'approvisionnement en médicaments certifiés. Il faut que les malades cessent d'acheter les médicaments sur Internet à des vendeurs inconnus et non validés. Des médecins devront être formés pour encadrer ces traitements. Il est un temps pour les explorateurs dont nous sommes. Il est un temps pour la prise en charge normée et les protocoles de soin, cette fois-ci efficaces, du cancer.

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

Il y a toujours une immense frustration de toucher à la compréhension de la maladie et de ne pas avoir un traitement simple et définitif. C'est à d'autres qu'il revient de s'attaquer aux essais cliniques. Ils auront probablement plus de chance que moi. Les temps auront changé.

## Rêver et donc créer

Vous l'avez compris, nous avons ouvert la boîte de Pandore. Nous avons fait un pas décisif dans la compréhension du vivant. Comme à chaque fois, le merveilleux a été déplacé. Les cellules folles ont été remplacées par des flux d'électrons et de protons. La vie n'est plus un hasard merveilleux mais la conséquence inéluctable du deuxième principe de la thermodynamique. Nous sommes avant tout de l'eau animée par des flux de particules. Ces flux de particules véhiculent de l'information.

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

Le merveilleux n'a pas disparu et les rêves sont là. Les molécules d'eau communiquent entre elles. Elles obéissent aux lois d'une physique qui n'est pas encore comprise et baignent peut-être dans une matière grise et une énergie grise que nous ne saisissons pas encore. Les physiciens nous apprennent que les neutrons, les protons et les électrons, c'est-à-dire l'ensemble des atomes, ne constituent qu'une part infime de la masse de l'univers. Le reste serait cette masse et cette énergie grises dont personne ne sait, aujourd'hui, ce qui la compose<sup>75</sup>.

Entre ces molécules d'eau règne le vide. Mais on sait aujourd'hui que le vide n'est pas le néant. Le vide n'est qu'un état de la nature de faible énergie. Quand le vide est soumis à une oscillation, une énergie émerge<sup>76</sup>.

On peut rêver et penser que nos molécules d'eau soient en contact et échangent avec ce monde inconnu. On peut rêver et voir ces molécules comme le lien avec un monde encore à découvrir.

Rêver est nécessaire, comprendre l'est aussi.. Quant à moi, je vois qu'il reste tant à découvrir. C'est ce qui me permet de lutter dans ce monde de déraison. Je suis convaincu que ces découvertes se poursuivront. Nos enfants apprendront la vie dans des univers lointains. Nous comprendrons probablement que nous ne sommes pas que matière mais aussi ondulation. La physique quantique nous apprend qu'une particule peut être ici et là en

même temps, qu'elle peut être particule ou matière. Que sa nature dépend de l'observateur.

Plusieurs amis m'ont raconté leur sensation de mort imminente. L'un d'entre eux fait un arrêt cardiaque en salle de réveil à l'hôpital. Il se voit quitter son corps et remarque les chirurgiens s'activer sur lui. Le cœur redémarre et il réintègre son enveloppe charnelle. J'ai moi aussi vécu cela. Après une chute, je me suis cassé quatre vertèbres. J'ai perdu connaissance et me suis vu quitter mon corps.

Les anciens mythes décrivent le corps et l'âme. La physique démontrera peut-être un jour que nous ne sommes pas que matière. C'est en rêvant que les sociétés avancent.

## Une révolution est en marche

Le but de ce manifeste est d'annoncer une révolution en cours et à venir. Le cancer et les maladies connexes sont en voie d'être compris et vont donc être guéris. Des médicaments efficaces existent et sont déjà disponibles. Ce sont des molécules d'usage courant et donc de faible coût et sans danger. Ces traitements doivent évidemment être validés et améliorés. Mais il est aujourd'hui très probable que ces fléaux vont disparaître.

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

Nous avons fait le choix de l'honnêteté et de la transparence car les enjeux sont élevés. Personne ne peut, à lui seul, répondre à toutes ces questions. Il est temps pour d'autres scientifiques et non-scientifiques de se joindre à nous et de reprendre le flambeau. La tâche est lourde, les défis majeurs, l'espoir écrasant.

Je sais aussi le goût d'insatisfaction que peuvent ressentir les malades en quête d'un traitement immédiat contre le mal qui les ronge. Nous avons

choisi de revenir à la science et n'avons pas (encore) la panacée. Croyez que je partage leur angoisse. J'ai fait ce que j'ai pu.

## ANNEXE

# L'effet Warburg est présent dans toutes les maladies

L'inflammation et la vieillesse sont des facteurs de risque de nombreuses maladies comme la maladie d'Alzheimer et de Parkinson ou l'infarctus du myocarde. Ces maladies partagent avec le cancer un point commun: l'effet Warburg<sup>77</sup>. Mais l'importance de la mitochondrie ne se limite pas aux maladies liées à l'âge. Universelle, elle semble en particulier jouer un rôle clé dans les maladies psychiatriques.

## La maladie d'Alzheimer

Elle a été décrite pour la première fois par le neurologue allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915). Alzheimer était un bon médecin luttant contre la mise en œuvre de politiques inhumaines à l'asile. Il a exigé que son personnel traite les patients avec humanité, interagisse et parle fréquemment avec eux, ou leur propose des bains thérapeutiques. Auparavant, les patients dans un asile recevaient peu de soins, d'où l'utilisation fréquente de la salle d'isolement et de la camisole de force.

Alzheimer a étudié le cas d'une femme nommée Augusta Deter, victime de la politique de l'époque dans la communauté psychiatrique. Cette patiente de 51 ans montrait des symptômes comportementaux étranges, y compris une perte de mémoire à court terme. L'asile de Francfort était très cher pour son mari qui cherchait activement un établissement moins onéreux. Alzheimer est intervenu en trouvant un accord avec M. Deter: en contrepartie d'une aide financière pour que la



patiente reste à Francfort, il recevrait à sa mort son dossier médical ainsi que son cerveau.

À la mort d'Augusta Deter, le 8 avril 1906, Alzheimer fit livrer l'organe convenu à Munich, dans le laboratoire où il travaillait avec le psychiatre Emil Kraepelin. Avec deux médecins italiens, il utilisa les techniques de coloration de Bielschowsky pour identifier les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires. Ces anomalies cérébrales deviendront des identificateurs de ce qui sera plus tard connu sous le nom de maladie d'Alzheimer. Aloïs Alzheimer a discuté publiquement de ses résultats sur la pathologie cérébrale et les symptômes de la démence présénile le 3 novembre 1906 à Tübingen, lors de la réunion des psychiatres du sud-ouest de l'Allemagne. Les participants à cette conférence ont semblé indifférents à ce qu'il avait à dire. Le conférencier suivant devait s'exprimer sur le thème de la «masturbation compulsive». Le public attendait avec tant d'impatience cette allocution qu'il a laissé partir Alzheimer sans aucune question ou commentaire sur sa découverte.

Après la conférence, Alzheimer a publié un court article résumant sa présentation; en 1907, il écrit un document détaillant la maladie et ses conclusions. Cette dernière ne prendra le nom de maladie d'Alzheimer qu'en 1910, lorsque Kraepelin la désigne ainsi dans le chapitre sur la «démence présénile et sénile» de la 8<sup>e</sup> édition de son *Manuel de psychiatrie*.

Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement contre la maladie d'Alzheimer et il n'y a pas d'espoir réel dans un avenir prévisible. Le mieux que nous avons à offrir consiste en des soins de soutien et des conseils psychologiques pour le patient et sa famille.

La recherche sur la maladie d'Alzheimer a tout parié sur une hypothèse: les plaques amyloïdes. Il s'agit de dépôts de protéines à l'extérieur des neurones, riches en protéines. Ces dépôts sont compacts d'où leur nom «amyloïde» (du grec «*qui ne peut être moulu*»). Pour les chercheurs, ces dépôts sont la cause de la maladie et doivent donc être éliminés.

L'industrie a essayé de développer des anticorps ciblant les plaques amyloïdes, mais sans aucun résultat positif.

L'absence d'un modèle animal fiable a limité la recherche dont on a tant besoin pour trouver un remède. Au lieu d'attendre des mois que les souris vieillissent et deviennent séniles pour tester sur elles les traitements, les chercheurs ont essayé d'insérer des gènes dans leur génome. Ces souris sont devenues transgéniques. Comme Augusta Deter, la souris encore jeune devient sénile.

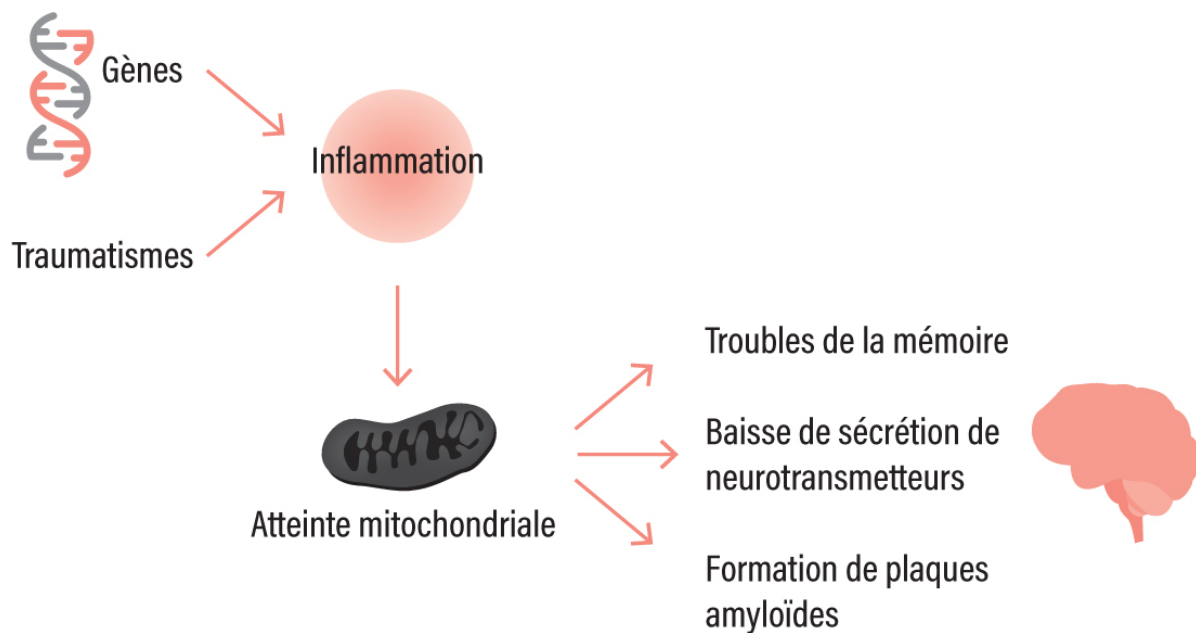
La maladie d'Alzheimer est rarement héréditaire. Quand c'est le cas, comme pour Augusta Deter, le patient est frappé par la maladie avant l'âge de 60 ans. Pour la forme la plus courante de la maladie d'Alzheimer, qui survient apparemment au hasard chez les personnes âgées, on n'a encore trouvé aucun gène coupable. Nous n'avons pas non plus de modèle animal pour cette forme courante. Les souris transgéniques sont coûteuses (chacune d'elles coûte environ 300 dollars). Tel traitement peut fonctionner chez les souris transgéniques mais il échoue toujours chez l'homme. Aujourd'hui, le traitement de la maladie d'Alzheimer est similaire à celui de l'époque d'Aloïs Alzheimer. Aucun progrès réel n'a été réalisé depuis un siècle.

Revenons sur les analogies entre le cancer et la maladie d'Alzheimer. Dans les deux cas, ce sont essentiellement des maladies de l'homme âgé. Certes, il existe de rares formes chez l'adulte de moins de 60 ans comme Augusta Deter, mais elles restent des exceptions. Comme pour le cancer, il existe un facteur de risque commun: l'inflammation et, en particulier, les traumatismes physiques.

Les traumatismes crâniens provoquent une inflammation du cerveau qui est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Des militaires ayant survécu à la déflagration d'une explosion ou des joueurs de football américains risquent davantage la sénilité. Pour confirmer le lien causal entre l'inflammation et la maladie d'Alzheimer, nous avons soumis des souris à des traumatismes répétitifs. Plusieurs fois par jour, l'expérimentateur laisse tomber une petite bille de métal sur la tête du petit animal. La souris qui a subi pendant six mois ce supplice développe à la fois la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson. Ce procédé est barbare mais c'est la seule façon d'obtenir la maladie d'Alzheimer chez la souris<sup>78</sup>.

Les médecins ont analysé des cerveaux morts de la maladie d'Alzheimer. Comme pour le cancer, ils ont trouvé un lit inflammatoire et des mitochondries endommagées. Comme la cellule cancéreuse, la cellule malade d'Alzheimer sécrète de l'acide lactique. Ces maladies sont plus proches qu'on ne l'imaginait. Dans le cancer, l'atteinte mitochondriale résultera dans la croissance de la tumeur. Dans la maladie d'Alzheimer, l'atteinte mitochondriale résultera à la fois en la mort du neurone et la sécrétion de ces plaques amyloïdes.

Figure 19: La maladie d'Alzheimer.



Le cerveau est l'organe qui a la plus forte consommation en énergie du corps (environ 20% de l'oxygène du corps et 25% du glucose) alors qu'il ne représente que 3% sa masse. Dans la maladie d'Alzheimer comme dans le cancer, les flux métaboliques sont perturbés. Dans le cancer, il y a synthèse de protéines et d'acide nucléique qui résulte en la division cellulaire. Dans la maladie d'Alzheimer, il y a des dépôts extracellulaires, les plaques amyloïdes. Ce sont deux maladies plus proches qu'il n'y paraît. Les plaques amyloïdes, mais aussi la mort des neurones, semblent être la conséquence de l'inefficacité mitochondriale<sup>79</sup>. Cibler la mitochondrie, c'est changer de

paradigme. Cela a d'autant plus de sens que des molécules ciblant la mitochondrie ont déjà montré leur efficacité chez l'homme.

### **Dans la maladie d'Alzheimer comme dans le cancer, les flux métaboliques sont perturbés.**

L'acide lipoïque a été testé dans des maladies liées au vieillissement. Une dose de 600 mg, deux fois par jour, semble ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer<sup>[80](#)</sup>.

Un autre essai randomisé compare la prise d'acide lipoïque et d'acides gras à un placebo. Malgré un nombre faible de participants, l'effet sur les malades est suffisamment important pour être statistiquement significatif<sup>[81](#)</sup>. Des travaux récents montrent qu'il y a une efficacité du bleu de méthylène dans le traitement des maladies neuro-dégénératives<sup>[82](#) [83](#)</sup>.

## **Les maladies psychiatriques**

La fille d'une amie proche a 16 ans, c'est une écolière studieuse et sans histoire. Nous l'appellerons Charlotte. Brutalement, sans explication apparente, elle cesse de se nourrir. En quelques mois, son poids passe de 52 kg à 35 kg. Son amaigrissement s'accompagne de troubles du comportement. Elle devient agressive et s'isole. Elle ne se voit pas malade et elle est contente de perdre du poids. Elle court et fait de nombreuses séances de gymnastique intensive. Sa famille l'oblige à l'hospitalisation. Un isolement strict est décrété, associé à un traitement antidépresseur. Au bout de plusieurs mois, elle est autorisée à revoir sa famille, car elle a repris plusieurs kilogrammes. Elle est définitivement libérée au bout de neuf mois, ayant retrouvé son poids de 50 kg. Quelques mois après, elle rechute avec réapparition de l'agressivité et des troubles du comportement. Elle consulte un psychiatre libéral qui débute un traitement par lithium et bleu de méthylène. L'amélioration est rapide et tant l'anorexie que les troubles du comportement disparaissent en quelques jours. Elle arrête le lithium deux ans plus tard et le bleu de méthylène un an après. Six ans après le début de

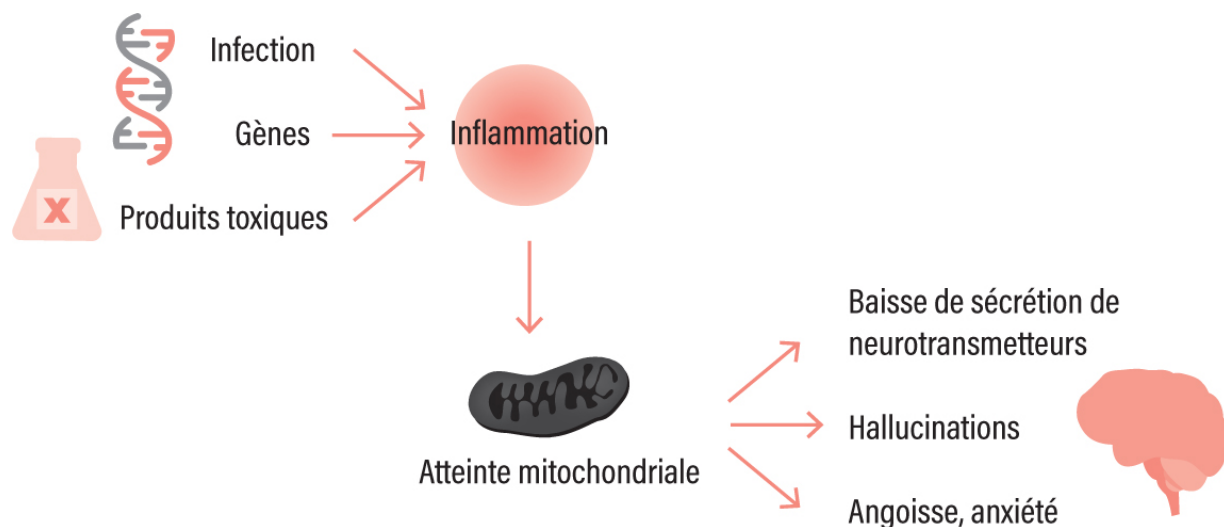
la maladie, elle mène une vie normale sans aucun traitement. Elle est guérie. Que s'est-il passé?

La psychiatrie est, avec le cancer, l'autre grand échec de la médecine moderne. De nouvelle génération, des médicaments tels que le Prozac ont été largement commercialisés. Le Prozac est l'un des premiers «blockbusters» et a rapporté d'énormes bénéfices aux actionnaires d'Eli Lilly. Pour les patients, ces médicaments coûteux n'ont pas changé le cours de la maladie. La psychanalyse peut aider à s'adapter aux difficultés de la vie. Elle est d'une efficacité limitée dans le traitement de la psychose. Comme en cancérologie, en psychiatrie, il faut aussi un changement radical. Comme en cancérologie, on ne sait pas pourquoi les patients sont malades. La cause de l'autisme, de l'anorexie ou de la schizophrénie reste insaisissable. Nous en sommes encore à blâmer les malheureux parents pour les terribles maladies de leurs enfants. Comme en cancérologie, le traitement reste souvent illusoire.

Reprenons ce que nous a appris le cancer. Une inflammation change les voies métaboliques. La cellule cancéreuse ne peut brûler et se met à synthétiser. Ten-tons maintenant d'appliquer ce mode de raisonnement à la psychiatrie.

Parfois, le patient atteint de maladie psychiatrique décède, par exemple, lors d'un accident de voiture. Le cerveau peut alors être analysé lors de l'autopsie. Comme pour le cancer et la maladie d'Alzheimer, l'analyse du cerveau révèle une inflammation. Dans le cadre de l'anorexie mentale, de l'autisme, de la schizophrénie, il y a une infiltration du cerveau par les cellules immunitaires avec une réaction inflammatoire ([tableau 2, p. 206](#)).

Figure 20: Les maladies psychiatriques.



L'inflammation cérébrale entraîne l'effet Warburg. On peut voir les stigmates de cet effet Warburg lors de la ponction lombaire en mesurant la concentration d'acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien. La mitochondrie ne peut brûler les dérivés du glucose et sécrète de l'acide lactique. Dans chacune de ces maladies psychiatriques, il y a une augmentation de la concentration en acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien. Cet acide lactique peut également être observé par IRM.

La démonstration du rôle de l'acide lactique a été faite il y a plus de cinquante ans dans l'anxiété morbide. Elle peut être écrasante et nuire à la vie quotidienne. Pendant les crises d'anxiété, il y a une concentration accrue d'acide lactique, stigmate de l'effet Warburg. Pour prouver que l'acide lactique est la clé de l'anxiété, les chercheurs des années 1960 ont injecté cette molécule dans le sang des souris. Celles-ci ont montré des signes d'anxiété<sup>84</sup>. Nous savons tous qu'une respiration rapide et superficielle émaille les crises d'anxiété. L'oxygène n'arrive pas au cerveau. Le médecin demande au patient de se calmer. La respiration s'apaise et redevient efficace, une concentration suffisante d'oxygène atteint le cerveau et la crise d'anxiété s'estompe.

Mais cette atteinte mitochondriale aura une autre conséquence, la diminution de la sécrétion de neurotransmetteurs. Les neurones communiquent les uns avec les autres en sécrétant de petites protéines, les neurotransmetteurs. Un neurone sécrètera un neurotransmetteur (dopamine,

sérotonine...) qui sera capté par le neurone adjacent. Si la mitochondrie est atteinte, c'est toute l'architecture cérébrale qui dysfonctionne. L'influx neurologique ne peut plus circuler. Le bleu de méthylène et le lithium prescrits à Charlotte ont probablement ciblé la mitochondrie. L'activité mitochondriale est relancée. L'inflammation diminue et la sécrétion de neurotransmetteurs reprend.

Il n'y a pas que dans le cancer, l'Alzheimer ou la psychiatrie que la mitochondrie semble la clé. Cela vaut pour l'ensemble des maladies dans lesquelles on note une composante inflammatoire. Dans toutes ces maladies, les chercheurs montrent que la mitochondrie souffre. Dans toutes ces maladies, cette souffrance est responsable d'un embouteillage métabolique avec sécrétion d'acide lactique. C'est dire que ces maladies sont peut-être le résultat d'une même cause.

Tableau 2: Liste des maladies ayant pour points communs l'inflammation et la déficience des mitochondries.

Maladie	Inflammation	Déficience des mitochondries	Sécrétion d'acide lactique
Autisme	✓	✓	↗
Schizophrénie	✓	✓	↗
Méningite	✓	✓	↗
Encéphalite	✓	✓	↗
Alzheimer	✓	✓	↗
Parkinson	✓	✓	Info non disponible
Huntington	✓	✓	↗
Infarctus	✓	✓	↗
Insuffisance cardiaque	✓	✓	↗

Infection	✓	✓	↗
Fibrose	✓	✓	↗
Emphysème	✓	✓	↗
Cancer	✓	✓	↗
Arthrite	✓	✓	↗
Myosite	✓	✓	Info non disponible
Cirrhose	✓	✓	↗
Maladie de Crohn	✓	✓	↗
Scléro-dermie	✓	✓	Info non disponible
Lupus	✓	✓	↗
Vieillissement	✓	✓	↗

Chacune de ces maladies a une composante inflammatoire associée à des mitochondries défectueuses et à une sécrétion accrue d'acide lactique<sup>[85](#)</sup>.

Ce que nous montrent aussi les malades, c'est que le cancer, le vieillissement et les autres maladies sont tous les rameaux d'un même arbre. Le cancer, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, ou même tout simplement la vieillesse, ont une cause commune: l'excès d'électrons et l'incapacité de la cellule à exporter l'entropie à l'extérieur du corps sous la forme inoffensive de chaleur. Il est possible qu'un jour, le traitement de ces maladies cliniquement si différentes soit le même.

Un traitement visant à relancer la mitochondrie, capter les électrons et rejeter l'entropie sous forme de chaleur aura probablement un effet bénéfique dans toutes ces indications.



# Remerciements

Ce texte que j'ai porté a été écrit sur de nombreuses années avec l'apport de beaucoup. Je pense d'abord aux malades qui ont eu le courage de tenter l'impossible et de rapporter leurs expériences. Sortir de ce qui est convenu, se révolter contre l'innommable a un prix lourd que beaucoup ont payé.

Je voudrais particulièrement remercier: Romain Attal, normalien et physicien à Universcience, et le Dr Luc Benichou pour les déjeuners du mardi. C'est autour d'un poisson frais acheté au marché d'Étaples qu'a été réécrit le rôle clé des électrons dans la synthèse tumorale. Frédéric Bouillaud (Inserm, Institut Cochin) a montré que la simple pression induisait la fermentation cancéreuse. C'est aussi un spécialiste du bleu de méthylène. Jorgelindo Da-Veiga Moreira et le Pr Mario Jolicœur (École Polytechnique de Montréal) conduisent les expériences sur l'oxygène singulet ainsi que sur l'action du bleu de méthylène sur les tumeurs. Anne Devin (CNRS, Bordeaux) travaille sur la mitochondrie et plus particulièrement sur le rôle clé de la pression électronique. Le Dr Maurice Israël (CNRS, Gif-sur-Yvette), personnage éclectique et inventeur de génie, a été le premier à m'initier aux flux métaboliques cellulaires. Le professeur Marc Henry (chimie, université de Strasbourg) est à l'origine du travail sur l'entropie, sur l'eau métabolique et l'écriture physique des maladies. Miroslav Radman (membre de l'académie des sciences des États-Unis) a travaillé sur la carbonylation des protéines, Sabine Pérès (informaticienne, université de Lyon) a modélisé les flux métaboliques. Le Pr Pascal Ragouet (faculté de sociologie, Bordeaux) a été de tous les combats et tente de comprendre les motivations des patients. Le Dr Marcel Lévy (neurologue, Pitié-Salpêtrière) est à l'origine du travail sur les flux métaboliques dans la maladie d'Alzheimer. Raymond Abolhassani et Minoo Hamraz ont effectué les premières expérimentations à l'Institut Pasteur de Paris puis de Téhéran.

La professeure Mireille Summa (mathématiques, Paris Dauphine) a analysé l'évolution de la mortalité par cancer au fil des ans.

Merci aux professeurs Ashraf Bakkar (biologiste, université du Caire), Olivier Lafittte (mathématicien, CNRS à Montréal), Claire Poignard (INRIA, Bordeaux) et Jihad Zallat (faculté de physique de Strasbourg) pour les discussions scientifiques.

Merci aussi aux docteurs Avetyan (Paris), Cartier (Benfeld), Rozain (Morges), Vierling (Sarrebouurg), Deries (Grenoble) et Letexier (Saint-Malo) ainsi qu'à Mme Boudreault (Montréal) pour les discussions cliniques.

Jacques Délémontex, Jean-Luc Matthieu (Cour des comptes) ainsi que Jeanne et Jules Schwartz mais encore Elvire Sieprawski et Thierry Souccar ont rendu ce travail possible. Maître Paul-Henri Job et Joël de Rosnay ont toujours été là en cas de coups durs.

Enfin, François Wlfofski a permis, en organisant la fondation Guérir du Cancer sous l'égide de la Fondation de France, le financement des expérimentations.

Un grand merci à ma femme, la professeure Anne-Catherine Robert-Hauglustaine de m'avoir soutenu dans ce combat périlleux.

Je voudrais dédier ce livre à la mémoire du professeur Luc Montagnier.

Ceci a été une grande aventure que, j'en suis sûr, nous sommes tous fiers d'avoir vécue et d'y avoir survécu.

# Références

1. Christakis P. (2011). Birth of chemotherapy at Yale. *The Yale journal of biology and medicine*, 84(2), p. 169.
2. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
3. Welch, H. G. *Devrais-je être testé pour le cancer? Peut-être pas et voici pourquoi*. Univ de California Press, 2006.
4. Duperray B. *Dépistage du cancer du sein – La grande illusion*. Thierry Souccar Éditions, 2019.
5. Erbas, B., Provenzano, E., Armes, J., Gertig, D. (2006). The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast cancer research and treatment*, 97(2), 135-144.
6. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2008). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology* (Vol. 2). Lippincott Williams & Wilkins.
7. Shet, T., Agrawal, A., Chinoy, R., Havaladar, R., Parmar, V., Badwe, R. (2007). Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy—implications for a pathologist. *The breast journal*, 13(5), 457-464.
8. Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., D'Amico, R. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 12;2014(6):CD006242.
9. Gaziano, J. M., Glynn, R. J., Christen, W. G., Kurth, T., Belanger, C., MacFadyen, J., ... & Buring, J. E. (2009). Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 301(1), 52-62.
10. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., ... & Hammar, S. (1996). Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 88(21), 1550-1559.
11. Powles, T., Eeles, R., Ashley, S., Easton, D., Chang, J., Dowsett, M., ... & Davey, J. (1998). Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *The Lancet*, 352(9122), 98-101.

- [12.](#) Lu, G., Nagbanshi, M., Goldau, N., Jorge, M. M., Meissner, P., Jahn, A., Mueller, O. (2018). Efficacy and safety of methylene blue in the treatment of malaria: a systematic review. *BMC medicine*, 16(1), 1-16.
- [13.](#) Pursell, R. T. (1957). Treatment of cancer in dogs by intravenous methylene blue. *Nature*, 180 (4597), 1300-1300.
- [14.](#) DuBroff, R., & de Lorgeril, M. (2015). Cholesterol confusion and statin controversy. *World journal of cardiology*, 7(7), 404.
- [15.](#) Warburg O. (1956). On the Origin of Cancer Cells. *Science*, 123(3191), p.309-14.
- [16.](#) Racker Efraim. (1982). Otto Warburg at a Turning Point in 1932. *Trends in Biochemical Sciences*, 7(12), p.448-49.
- [17.](#) Shay, J. W., & Werbin, H. (1988). Cytoplasmic suppression of tumorigenicity in reconstructed mouse cells. *Cancer research*, 48(4), 830-833.
- [18.](#) Weinhouse, «The Warburg hypothesis fifty years later», *Zeitschrift Für Krebsforschung und Klinische Oncologie*, Vol. 87 Issue 2, 1976, p115-126.
- [19.](#) Otto, A.M. (2016) Warburg effect(s) – a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab* 4, 5.
- [20.](#) Pedersen P. (2007). Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the “Warburg Effect”, i.e, elevated glycolysis in the presence of oxygen. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 39(3), 211.
- [21.](#) Israël, M., & Schwartz, L. (2020). The metabolic rewiring observed in cancer renders tumor cells dependent of ketone bodies and vulnerable to SCOT inhibition. *Endocrinol Diabetes Metabol J.*, 4, 14.
- [22.](#) Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
- [23.](#) Seyfried, T. N., Flores, R. E., Poff, A. M., & D'Agostino, D. P. (2014). Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*, 35(3), 515-527.
- [24.](#) James, S. J., Pogribna, M., Miller, B. J., Bolon, B., Muskhelishvili, L. (1997). Characterization of cellular response to silicone implants in rats: implications for foreign-body carcinogenesis. *Biomaterials*, 18(9), 667-675.
- [25.](#) Hamraz, M., Abolhassani, R., Andriamihaja, M., Ransy, C., Lenoir, V., Schwartz, L., Bouillaud, F. (2020). Hypertonic external medium represses cellular respiration and promotes Warburg/ Crabtree effect. *The FASEB Journal*, 34(1), 222-236.
- [26.](#) (<https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/graphiques-cartes/graphiques-interpretes/esperance-vie-france/>)

- [27.](#) Byrne, J. Warburton, D. Opitz, JM, Reynolds, JF. (1987). Male excess among anatomically normal fetuses in spontaneous abortions. *American journal of medical genetics*, 26(3), 605-611.
- [28.](#) Ulizzi, L., Zonta, LA. (2002). Sex differential patterns in perinatal deaths in Italy. *Human biology*, 879-888.
- [29.](#) Kaufman, MJ, Kanayama, G., Hudson, JI, Pope, HG. (2019). Supraphysiologic-dose anabolic–androgenic steroid use: A risk factor for dementia? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 100, 180-207.
- [30.](#) Lewis, M. (2003). PRELP, collagen, and a theory of Hutchinson–Gilford progeria. *Ageing research reviews*, 2(1), 95-105.
- [31.](#) Aubert, G., Lansdorp, PM (2008). Telomeres and aging. *Physiological reviews*, 88(2), 557-579.
- [32.](#) Victorelli, S., Lagnado, A., Halim, J., Moore, W., Talbot, D., Barrett, K., Passos, J. F. (2019). Senescent human melanocytes drive skin ageing via paracrine telomere dysfunction. *The EMBO journal*, 38(23), e101982.
- [33.](#) Sang, Y., Fung, E., Xu, A., Lan, HY (2017). C-reactiv protéine and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Dec; 44 Suppl 1:9-14.
- [34.](#) Navarro, A., Boveris, A. (2007). The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 292(2), C670-C686.
- [35.](#) Schwartz, L., Peres, S., Jolicoeur, M., & da Veiga Moreira, J. (2020). Cancer and Alzheimer’s disease: intracellular pH scales the metabolic disorders. *Biogerontology*, 1-12.
- [36.](#) Piraino, S., Boero, F., Aeschbach, B., & Schmid, V. (1996). Reversing the life cycle: medusae transforming into polyps and cell transdifferentiation in *Turritopsis nutricula* (Cnidaria, Hydrozoa). *The Biological Bulletin*, 190(3), 302-312.
- [37.](#) Marc Henry. (2005). The state of water in living systems: From the liquid to the jellyfish. *Cellular and Molecular Biology*, p. 51: 677-702.
- [38.](#) Szent-Györgyi, A. (1963). Lost in the twentieth century. *Annual review of biochemistry*, 32(1), 1-15.
- [39.](#) Krisko, A., Radman, M. (2019). Protein damage, ageing and age-related diseases. *Open biology*, 9(3), 180249.
- [40.](#) Slade, D., Radman, M. (2011). Oxidative stress resistance in *Deinococcus radiodurans*. *Microbiology and molecular biology reviews*, 75(1), 133-191.
- [41.](#) Prigogine, I. (1989). What is entropy? *Naturwissenschaften*; 76, 1-8.
- [42.](#) da Veiga, J., Lafitte, O., & Schwartz, L. (2017). A simple mathematical model for the growth and division of cells. *MathematicS In Action*, 8(1), 1-8.

- [43.](#) Attal, R., & Schwartz, L. (2021). Thermally driven fission of protocells. *Biophysical Journal*, 120(18), 3937-3959.
- [44.](#) Govindan, R., DeVita, V. T. (Eds.). (2009). DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology Review*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [45.](#) Kroschinsky, F., Stölzel, F., von Bonin, S., Beutel, G., Kochanek, M., Kiehl, M., Schellongowski, P. (2017). New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care*, 21(1), 1-11.
- [46.](#) C. S. Foote, T E. Goyne, R. I. Lehrer. (1983). Assessment of chlorination by human neutrophils. *Nature*, 301(5902): 715.
- [47.](#) Wang, L., Bassiri, M., Najafi, R., Najafi, K., Yang, J., Khosrovi, B., Robson, M. C. (2007). Hypochlorous acid as a potential wound care agent: part I. Stabilized hypochlorous acid: a component of the inorganic armamentarium of innate immunity. *Journal of burns and wounds*, 6.
- [48.](#) Daley, A. J., Crank, H., Saxton, J.M., Mutrie, N., Coleman, R., Roalfe, A. (2007). Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13), 1713-1721.
- [49.](#) Eynon, N., Ruiz, J. R., Meckel, Y., Morán, M., Lucia, A. (2011). Mitochondrial biogenesis related endurance genotype score and sports performance in athletes. *Mitochondrion*, 11(1), 64-69.
- [50.](#) Kearns, C. E., Schmidt, L. A., Glantz, S. A. (2016). Sugar industry and coronary heart disease research: a historical analysis of internal industry documents. *JAMA internal medicine*, 176(11), 1680-1685.
- [51.](#) Lv, M., Zhu, X., Wang, H., Wang, F., Guan, W. (2014). Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(12), e115147.
- [52.](#) Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., Longo, V. D. (2018). Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 18(11), 707-719.
- [53.](#) Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1793-1801.
- [54.](#) de Groot, S., Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M. J., Ehsan, I., Vreeswijk, M. P., ... & Kroep, J. R. (2020). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature communications*, 11(1), 1-9.
- [55.](#) Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Cross, J. H. (2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 7(6), 500-506.

- [56.](#) Van der Auwera, I., Wera, S., Van Leuven, F., Henderson, ST (2005). A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutrition & metabolism*, 2(1), 1-8.
- [57.](#) Authier, S., Tremblay, S., Dumulon, V., Dubuc, C., Ouellet, R., Lecomte, R., Bénard, F. (2008). Acetoacetate Utilization by Breast and Prostate Tumors: a PET and Biodistribution Study in Mice. *Molecular imaging and biology*, 10(4), 217-223.
- [58.](#) Seyfried, B. T. N., Kiebish, M., Marsh, J., Mukherjee, P. (2009). Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet. *Journal of cancer research and therapeutics*, 5(9), 7.
- [59.](#) Seyfried, T. N., Shelton, L., Arismendi-Morillo, G., Kalamian, M., Elsakka, A., Maroon, J., Mukherjee, P. (2019). Provocative question: should ketogenic metabolic therapy become the standard of care for glioblastoma? *Neurochemical research*, 44(10), 2392-2404.
- [60.](#) Maurer, G. D., Brucker, D. P., B  hr, O., Harter, P. N., Hattingen, E., Walenta, S., Rieger, J. (2011). Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC cancer*, 11(1), 1-17.
- [61.](#) Abolhassani R, Tenenbaum G, Berg, Israel M. Inhibition of SCOT and ketolysis decreases tumor growth. *Japanese Journal of oncology and clinical research* 3:1-12.
- [62.](#) Olgun, A. (2007). Biological effects of deuteronation: ATP synthase as an example. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 4(1), 1-4.
- [63.](#) Kovács, A., Guller, I., Krempels, K., Somlyai, I., J  nosi, I., Gyomgyi, Z., Ember, I. G. S. (2011). Deuterium depletion may delay the progression of prostate cancer. *Journal of Cancer Therapy*, 2(4), 548-556.
- [64.](#) Gy  re I., Somlyai G. (2005) The effect of deuterium depleted drinking water on the performance of sportsmen. *Hungarian Review of Sports Medicine* 46/1:27-38.
- [65.](#) Halenova, T., Zlatskiy, I., Syroeshkin, A., Maximova, T., & Pleteneva, T. (2020). Deuterium-depleted water as adjuvant therapeutic agent for treatment of diet-induced obesity in rats. *Molecules*, 25(1), 23.
- [66.](#) Mijnhout, G. S., Kollen, B. J., Alkhalaf, A., Kleefstra, N.,Bilo, H. J. (2012). Acide lipoïque alpha pour la neuropathie périphérique symptomatique chez les patients atteints de diabète: une méta-analyse des essais contrôlés randomisés. *International Journal of Endocrinology*, 2012.
- [67.](#) Schwartz, L., Abolhassani, M., Guais, A., Sanders, E., Steyaert, J. M., Campion, F., & Isra  l, M. (2010). A combination of alpha lipoic acid and calcium hydroxycitrate is efficient against mouse cancer models: preliminary results. *Oncology reports*, 23(5), 1407-1416.
- [68.](#) Baronzio, G., Schwartz, L., Crespi, E., Guais, A., Sanders, E., Fiorentini, G. (2012). Early clinical and toxicological results of a combination of natural glycolysis inhibitors



(METABLOC) on cancer patients. *Biomedical Research*, 23, 219-222.

[69.](#) Schwartz, L., Buhler, L., Icard, P., Lincet, H., Summa, G.M., Steyaert, J.M. (2014). Metabolic cancer treatment: Intermediate results of a clinical study. *Cancer Ther*, 10, 13-19.

[70.](#) Rodriguez, P., Zhou, W., Barrett, DW, Altmeyer, W., Gutierrez, JE, Li, J., Duong, TQ (2016). Multimodal randomized functional MR imaging of the effects of methylene blue in the human brain. *Radiology*, 281(2), 516-526.

[71.](#) Zoellner, LA, Telch, M., Foa, EB, Farach, FJ, McLean, CP, Gallop, R., Gonzalez-Lima, F. (2017). Enhancing extinction learning in posttraumatic stress disorder with brief daily imaginal exposure and methylene blue: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(7),e782-e789.

[72.](#) Alda, M., McKinnon, M., Blagdon, R., Garnham, J., MacLellan, S., O'Donovan, C., MacQueen, G. (2017). Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: randomised crossover study. *The British Journal of Psychiatry*, 210(1), 54-60.

[73.](#) Schirmer, RH, Adler, H., Pickhardt, M., Mandelkow, E. (2011). Lest we forget you—methylene blue... *Neurobiology of aging*, 32 (12), 2325-e7.

[74.](#) Shen, Q., Du, F., Huang, S., Rodriguez, P., Watts, LT, Duong, TQ (2013). Neuroprotective efficacy of methylene blue in ischemic stroke: an MRI study. *PLoS One*, 8 (11), e79833.

[75.](#) Verlinde, E. (2017). Emergent gravity and the dark universe. *SciPost Physics*, 2(3), 016.

[76.](#) Rugh, S. E., Zinkernagel, H., & Cao, T. Y. (1999). *The Casimir effect and the interpretation of the vacuum. Studies in History and Philosophy of Science Part B: Studies in History and Philosophy of Modern Physics*, 30(1), 111-139.

[77.](#) Schwartz, L., Henry, M., Alfarouk, K. O., Reshkin, S. J., Radman, M. (2021). Metabolic Shifts as the Hallmark of Most Common Diseases: The Quest for the Underlying Unity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3972.

[78.](#) Nogueira, M. L., Hamraz, M., Abolhassani, M., Bigan, E., Lafitte, O., Steyaert, J. M., Schwartz, L. (2018). Mechanical stress increases brain amyloid  $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -synuclein concentrations in wild-type mice. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 444-453.

[79.](#) Schwartz, L., Peres, S., Jolicoeur, M., & da Veiga Moreira, J. (2020). Cancer and Alzheimer's disease: intracellular pH scales the metabolic disorders. *Biogerontology*, 1-12.

[80.](#) 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* (pp. 189-193). Springer, Vienna.

[81.](#) Shinto, L., Quinn, J., Montine, T., Dodge, HH, Woodward, W., Baldauf-Wagner, S., Kaye, J. (2014). A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and



alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 38(1), 111-120.

[82.](#) Schirmer, RH, Adler, H., Pickhardt, M., Mandelkow, E. (2011). Lest we forget you—methylene blue... *Neurobiology of aging*, 32 (12), 2325-e7.

[83.](#) Shen, Q., Du, F., Huang, S., Rodriguez, P., Watts, LT, Duong, TQ (2013). Neuroprotective efficacy of methylene blue in ischemic stroke: an MRI study. *PLoS One*, 8 (11), e79833.

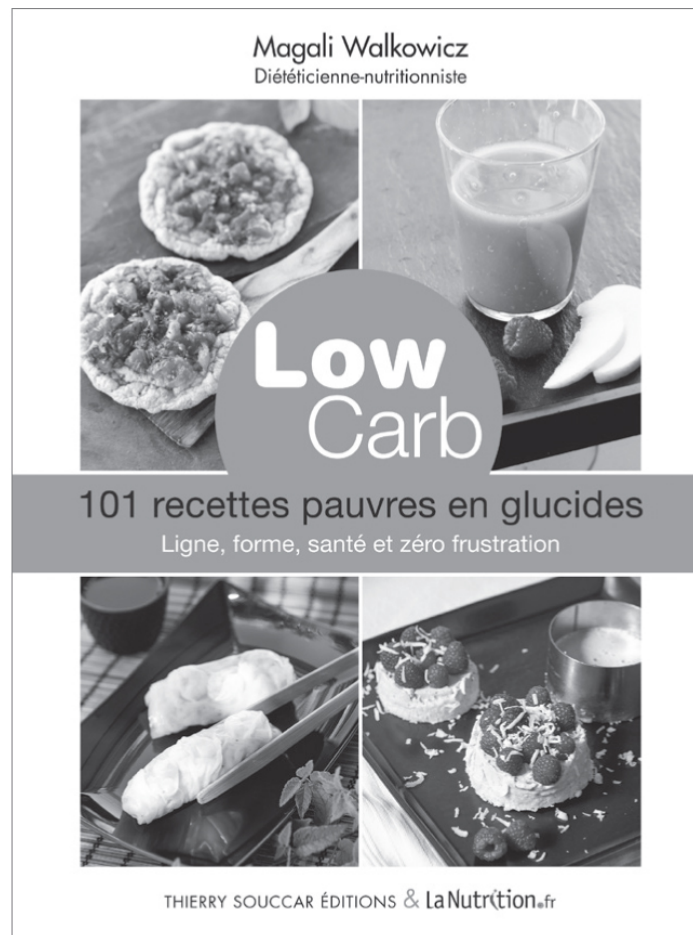
[84.](#) Pitts Jr, F. N., & McClure Jr, J. N. (1967). Lactate metabolism in anxiety neurosis. *New England Journal of Medicine*, 277(25), 1329-1336.

[85.](#) Schwartz, L., Devin, A., Bouillaud, F., & Henry, M. (2020). Entropy as the Driving Force of Pathogenesis: An Attempt of Diseases Classification Based on the Laws of Physics. *Substantia*, 4(2).

Également chez  
Thierry Souccar Éditions



*Comment jeûner*  
336 pages - 22,90 €



*Low Carb - 101 recettes pauvres en glucides*  
208 pages - 19,90 €

En vente sur [thierrysouccar.com](http://thierrysouccar.com) et en librairies