

DR LAURENT SCHWARTZ

**PRÉFACE DU PR LUC MONTAGNIER,
PRIX NOBEL DE MÉDECINE**

CANCER

UN TRAITEMENT SIMPLE ET NON TOXIQUE

**Les premiers succès
du traitement
métabolique**

THIERRY
SOUCAR

ÉDITIONS



PRÉFACE

Notre monde change, l'humanité modifie profondément son environnement, mais nos problèmes de santé demeurent et même certains deviennent de plus en plus aigus: malgré les efforts de la médecine et de la recherche, les cancers continuent à tuer et des formes foudroyantes atteignent de jeunes enfants ou des adultes dans la force de l'âge.

Un dogme central domine la cancérologie depuis plus d'un demi-siècle: celui d'une chimiothérapie intensive relayant les bombardements de la radiothérapie. Les cellules cancéreuses meurent, mais les cellules des défenses immunitaires aussi et des clones tumoraux émergent qui résistent aux traitements, finissant par emporter le malade.

Ce dogme a fait son temps. Des traitements plus ciblés apparaissent, grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de l'immunologie. Cependant ils ont un coût exorbitant et souvent ne donnent qu'un court répit à la vie du malade. C'est qu'en effet les cellules du cancer ont acquis une capacité d'adaptation quasi infinie, en jouant du génome (mutations, translocation...) et de son expression (effets épigénétiques), et elles gardent ainsi une faculté de multiplication résistant à tous les obstacles montés contre elles.

Comme toute entité vivante, les cellules d'un cancer ont besoin d'énergie pour synthétiser les éléments de leur croissance. Cette énergie est chimique, elle est principalement apportée par l'adénosine triphosphate (ATP) qui, dans les cellules, est généré par l'oxydation de sucres. Cette oxydation se produit grâce à une longue chaîne d'enzymes (cycle de Krebs) situés dans de petits organites du cytoplasme de la cellule, les mitochondries. Or les mitochondries ont une origine bactérienne, dérivant d'une symbiose qui s'est produite il y a très longtemps dans l'évolution entre une cellule primitive possédant un noyau et une bactérie productrice d'énergie. Cette bactérie a perdu son indépendance mais a gardé son autonomie comme mitochondrie, tout en étant régulée par l'information venue du noyau et les autres fonctions de la cellule.

DÉJÀ, OTTO WARBURG...

Il y a plusieurs centaines de mitochondries dans chaque cellule qui lui fournissent ainsi l'énergie selon ses besoins. Mais là est peut-être le talon d'Achille des cellules cancéreuses. Elles respirent mal car leurs mitochondries fonctionnent mal. Cette théorie n'est pas nouvelle. En fait, dès 1924, le biochimiste Otto Warburg écrivait: *«Le cancer, comme toutes les maladies, a d'innombrables causes secondaires, mais il n'y a qu'une cause primaire: le remplacement de la respiration de l'oxygène dans les cellules normales de l'organisme par la fermentation du sucre.»*

La cellule du cancer se divise constamment, elle a besoin de davantage d'énergie, et ses mitochondries, déficitaires, ne peuvent la lui fournir. Elle compense alors en faisant appel à un circuit court de production d'ATP par fermentation du sucre. Le rendement énergétique de cette fermentation sans oxygène est bien moins bon que l'oxydation mitochondriale, alors la cellule ouvre ses vannes au sucre, elle se gorge de sucre. C'est la base même du PET Scan, où le médecin injecte du glucose radioactif pour visualiser le cancer et ses métastases.

Ayant moins besoin d'oxygène, les cellules peuvent former des tumeurs très compactes, mal vascularisées. Les tumeurs cancéreuses sont dures, et c'est souvent comme cela qu'on les détecte à la palpation.

En outre, les mitochondries fonctionnant mal, elles libèrent des molécules dérivées de l'oxygène très réactives chimiquement, ce sont des radicaux libres qui produisent une activation anormale des gènes du noyau cellulaire et entraînent une perte des défenses immunitaires.

DES PROMESSES DE TRAITEMENT ET DE PRÉVENTION

À la lumière de nos connaissances actuelles, cette théorie ouvre de nouvelles perspectives de traitement et de prévention. Il s'agit: 1) de trouver l'origine du dysfonctionnement des mitochondries, 2) de les faire revenir à un métabolisme normal.

En ce qui concerne la première question, beaucoup de recherches restent à faire. Il est clair aujourd'hui que les virus des hépatites B et C causent certains cancers du foie, que le virus du papillome est associé à la majorité des cancers du col utérin. L'ulcère qui fait le lit du cancer de l'estomac est la conséquence d'une infection par une petite bactérie, *Helicobacter pylori*. Les virus cancérogènes possèdent des gènes qui perturbent le contrôle de la division cellulaire. En ce qui concerne les bactéries, leur rôle est moins clair, probablement celui d'induire un stress oxydant mutagène.

Il est probable que le rôle des agents infectieux ait été largement sous-estimé et que d'autres germes, non encore isolés, ciblent directement la mitochondrie et donc détournent les flux métaboliques, causant ainsi d'autres cancers. À ce jour, malgré les progrès multiples, il n'y a souvent pas de cause précise à la majorité des cancers qui frappent l'enfant ou l'adulte jeune. Par exemple, l'incidence du glioblastome, une tumeur agressive de l'enfant ou de l'homme jeune, est en augmentation constante, et force est de constater que nous n'avons pas, aujourd'hui, la cause de ce drame-là. Nous pensons à un agent extérieur très répandu, virus ou petite bactérie, qui ciblerait directement la mitochondrie. Vous l'avez compris, il s'agit là d'une recherche de longue haleine mais prometteuse. Il faudra tout d'abord isoler le germe, cloner son ADN pour le séquencer et ensuite vérifier son rôle causal dans la tumeur.

Mais, dès maintenant, nous pouvons apporter une réponse partielle à la seconde question. Warburg avait compris que la mitochondrie était partiellement inactivée dans le cancer. Il y a vingt ans, il existait donc de nombreuses hypothèses quant à la raison de cette inactivation. De nombreuses voies métaboliques convergent vers la mitochondrie. Mais il était impossible de cerner les obstacles principaux qui empêchaient le sucre d'être brûlé dans la mitochondrie. Ce que l'on pressentait, c'était qu'il y avait plus d'un obstacle. Saisir les obstacles, c'est cerner un traitement. Pour cela, nous avons fait correspondre à chaque cible potentielle, un médicament susceptible de lever l'obstacle.

“UN TRAITEMENT BON MARCHÉ ET SANS DANGER MAJEUR”

Choisir des vieilles molécules, connues des médecins car prescrites dans d'autres indications, c'est s'éloigner d'une démarche commerciale. C'est par contre faciliter, en cas de réussite, un traitement bon marché et sans danger majeur. La suite fut un travail de Romain. Des centaines de combinaisons de médicaments ont été testées, sacrifiant ainsi près de 15 000 souris auxquelles le cancer avait été inoculé. Dix ans d'expérimentations et de nombreuses publications. Au terme de cette recherche, **une combinaison d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate ralentissait la croissance du cancer greffé à la souris**, et cela, que le cancer soit d'origine de la peau, du côlon, de la vessie... Ce travail a été repris par d'autres et confirmé.

L'acide lipoïque et l'hydroxycitrate ont été développés et commercialisés il y a plus de cinquante ans. L'acide lipoïque est un traitement reconnu d'une complication du diabète: la neuropathie. Grâce à ces médicaments, la cellule cancéreuse récupère une activité mitochondriale et le rendement énergétique est amélioré.

À partir de résultats anecdotiques obtenus chez des patients, il semble que l'adjonction d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate à une chimiothérapie douce ou à une thérapie ciblée puisse améliorer la survie de façon significative.

Le temps est maintenant venu de soumettre ces traitements à des essais cliniques contrôlés. Les grands instituts contre le cancer ne sont pas ouverts à de tels essais. Nous faisons donc appel à l'initiative privée pour financer ces essais et poursuivre la recherche dans ce domaine dans le cadre d'une collaboration internationale avec des physiciens.

PR LUC MONTAGNIER
Prix Nobel de médecine

Le cancer et la boîte de Pandore

Cher patient,

Cet ouvrage s'adresse tout d'abord à vous. À travers ce texte court, j'ai essayé de répondre aux questions que tout malade du cancer est susceptible de se poser sur sa maladie. Au-delà de mon désir d'éclairer les patients, ma démarche est aussi celle d'un homme engagé. Je suis chercheur, médecin avant tout. Mon objectif est de tout tenter pour vous aider à survivre.

Le malade est perdu entre deux modes de pensée apparemment conflictuels. L'un issu de la médecine institutionnelle dont chacun sait les résultats jusqu'à présent limités et l'autre issu des médecines alternatives.

Mais l'un comme l'autre ont évolué. L'armure de nombreux cancérologues se fissure. La chimiothérapie avec ses effets secondaires ravageurs disparaît, au profit de traitements plus ciblés. Parallèlement, les médecines dites parallèles se plient progressivement aux règles de la science. Dans ces médecines-là, comme dans les médecines plus institutionnelles, beaucoup disparaîtra.

En réalité, les deux démarches convergent. L'une limite, par certaines thérapies ciblées, l'apport de nourriture à la cellule cancéreuse. L'autre, grâce à des compléments alimentaires, permet à la cellule de brûler cet excès de sucre dont nous reparlerons. Une grande réconciliation est en marche, qui va voir fusionner les deux approches.

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), le cancer tue huit millions de personnes dans le monde chaque année. Le taux de décès est évidemment plus élevé dans les pays à faibles ressources. Le cancer est une maladie de la pauvreté et de la promiscuité, et les pauvres ont moins facilement accès aux soins.

«Du fait de la croissance démographique et du vieillissement de la population, ce chiffre pourrait s'élever à 19,3 millions en 2025» précise le CIRC. Le cancer est aussi une maladie du vieillissement. Une maladie du vieillissement prématuré. Si nous sommes tous condamnés à vieillir, le cancer ne doit pas pour autant être présenté comme une fatalité. Il existe des remèdes. Ils ont démontré leur efficacité sur des dizaines de patients pourtant condamnés. Des patients, renvoyés chez eux pour mourir, ont pu «apprivoiser» la maladie. Certes, ils ne sont pas guéris totalement, mais leur cancer est devenu une maladie chronique. Leurs conditions de vie s'en sont nettement améliorées. Leur espérance de vie également. Certains vivent toujours après plusieurs années de traitement alors que leur pronostic de survie ne dépassait guère quelques mois.

Condamnés à très court terme, ces patients désespérés ont fait le choix de participer à des essais thérapeutiques. Désespérés, parce qu'il ne leur restait que très peu de temps à vivre. Courageux et effrayés, tout comme les membres de mon équipe et moi qui partagions leurs angoisses sans leur cacher nos propres peurs. Nous fondions de grands espoirs sur nos traitements, tout en sachant que les malades réagissent différemment aux thérapies. Nous ne pouvions leur assurer que le succès serait au rendez-vous. Nous pouvions seulement espérer que nos traitements expérimentaux, alternatifs à la chimiothérapie lourde qu'ils ne supportaient plus, leur assureraient plus longtemps de meilleures conditions de survie.

Nous avons agi sans le soutien des institutions de lutte contre le cancer. Trop peu de scientifiques, de médecins, osent s'aventurer en dehors des chemins balisés, hors de la pensée dominante.

La raison de l'immense échec qu'a longtemps été la cancérologie moderne tient paradoxalement aux premiers succès de la chimiothérapie à la fin des années 1940. Des médicaments dérivés des gaz toxiques permettent à des malades jusque-là incurables de survivre, voire de guérir. Le cancer devenait un ennemi à tuer. Certains cancers répondaient et cette victoire partielle a figé les lignes. Mais la chimiothérapie est inefficace, hier et encore aujourd'hui, pour le traitement des cancers les plus fréquents. Nous y reviendrons.

Mais cette fausse piste, qui consistait à tuer les cellules cancéreuses, nous a tous (chercheurs, médecins, institutions, industrie pharmaceutique, médias, patients...) trop longtemps égarés. Elle a aussi ouvert la voie à tous les excès. En 50 ans, des centaines de milliards de dollars ont été engloutis dans la recherche anticancer, devenue une véritable quête du Graal. Pourtant, on meurt presque autant du cancer aujourd'hui qu'en 1960. Force est de constater que nous nous sommes perdus en route...

Mais qui osera dire à la face du monde que la chimiothérapie fait plus de mal que de bien ? Qui osera reconnaître que nous sommes impuissants à soigner une maladie aussi vieille que le monde, simplement parce que nous refusons de comprendre que le cancer n'est qu'une maladie de la digestion cellulaire ? L'illusion d'une victoire prochaine aura surtout contribué à bâtir une nouvelle bulle économique.

Si le cancer tue, lui se porte plutôt bien, merci ! Il fait vivre tout un secteur économique. Le marché du cancer (médicaments, traitements, équipements, personnel médical, centres spécialisés, activités dérivées du cancer...) double tous les cinq ans. Selon l'*IMS Health*, une société d'études spécialisée dans la pharmacie et la cancérologie, le cancer est le premier marché du médicament dans le monde. Un « emballement » qui nous conduit droit dans le mur.

Conscients que le cancer nourrit tout un système économique, les institutions et ceux qui nous dirigent n'ont pas le courage de voir la vérité en face. Sans doute ont-ils trop peur d'ouvrir la boîte de Pandore... Notre rapport à la vérité est étrange. Il est très difficile d'accepter comme « vrais » un fait, une information, à partir du moment où ceux-ci remettent en question nos convictions ou nos croyances. Alors, on rejette ce qui nous dérange, en faisant semblant de croire à notre « histoire », à la légende que nous avons pris l'habitude, collectivement, de bâtir pour faire « mentir la vérité ». Ainsi, l'information ne serait pas vraie ou fausse; elle serait plutôt convenable ou totalement insupportable. Les médias ont leur part de responsabilité dans cette dissonance cognitive collective. Les médecins « sous emprise » aussi, ainsi que les instances politiques et de santé, les agences de régulation et de contrôle, comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les associations de citoyens sont les grandes absentes du débat sur les thérapies anticancer. Pourtant, aujourd'hui, nous sommes en mesure de proposer aux malades de nouvelles avancées thérapeutiques, dont l'efficacité pourrait être supérieure à celle de la chimiothérapie, tout en entraînant bien moins d'effets secondaires.

Avec mes équipes, nous avons suivi la piste du métabolisme du cancer ouverte par le prix Nobel Otto Warburg dans les années 1920. Comme je l'explique dans ce livre, nous pensons avoir trouvé un moyen de ralentir la maladie, parfois même de la stopper en associant des médicaments simples, non toxiques et bon marché. Des médicaments issus de la pharmacopée existante. Nos tests sur nos patients volontaires le prouvent.

Je nourris l'espoir que d'autres poursuivront nos travaux. Et j'en appelle aux institutions pour que des essais thérapeutiques soient menés sur une grande échelle. Il est urgent que de nouveaux protocoles thérapeutiques puissent voir le jour rapidement. La science progresse souvent par bonds. J'espère, avec mes amis et nos successeurs, contribuer à faire en sorte que ce fléau appartienne à un passé lointain. Je sais que nous ne sommes qu'aux balbutiements de cette histoire. Le temps de la recherche n'est pas celui des malades. Mais nos patients n'ont pas le temps d'attendre...

En dépit de ces avancées, la communauté scientifique se montre frileuse. Guérir le cancer est possible, mais encore faut-il le vouloir. Mes confrères préfèrent les essais randomisés en double aveugle¹, validés par des méta-analyses, des réunions de consensus, les autorités de santé... Ils craignent le vent de la liberté et se cachent derrière des normes par peur de procès qui n'arriveront jamais.

Les travaux de mon équipe sont publiés dans de très sérieuses revues scientifiques à comité de lecture. Nos publications sont accessibles à tous. Les médias, victimes eux aussi de la pensée dominante, portent peu d'intérêt à nos recherches qu'ils comprennent mal. Ce livre s'adresse aussi à eux.

En réalité, mon message s'adresse à tous les citoyens. Parce que chacun de nous a été, est ou sera directement ou indirectement touché par le cancer. Alors il est temps de maîtriser nos peurs et de regarder la vérité telle qu'elle est. Pour cela, chacun doit prendre ses responsabilités et décider de «savoir». Il est temps de se donner les moyens d'être acteur de sa santé, de ses traitements, c'est-à-dire de sa vie.

Il est temps aussi pour nous, médecins, d'informer nos patients et leurs proches que des voies de recherche et des thérapies alternatives peuvent être efficaces et compléter les traitements classiques. Le poids de la peur inhibe et empêche le malade – et souvent aussi ses proches – de s'informer. Sans soutien du corps médical, ils sont évidemment paniqués à l'idée de prendre une décision qui sort des protocoles habituels. Même lorsqu'ils sont convaincus que les thérapies qu'on leur recommande ont peu de chances de réussir. Pourtant, le citoyen est un être responsable aux superpouvoirs... s'il le décide. Or rien ne changera s'il ne s'empare pas lui-même du problème. Les thérapies qui fonctionnent continueront à être dispensées seulement à ceux qui ont accès à l'information ou osent remettre en question les traitements habituels.

Oui, il est temps que chacun puisse décider en adulte, en son âme et conscience. Pour le patient, cette décision relève de l'intime. Pour le médecin, elle relève d'un serment qui le lie à son patient. Le temps est venu de laisser chacun faire un choix conscient et éclairé hors de toute pression, tout en permettant aux praticiens d'accompagner leurs patients sans risquer leur carrière ou leur réputation.

¹ L'essai randomisé est considéré comme la méthode scientifique la plus rigoureuse en recherche médicale. Il vise à démontrer l'efficacité d'un traitement. Les patients sélectionnés pour l'essai sont répartis de manière aléatoire en deux groupes: le premier groupe reçoit le traitement, tandis que le second reçoit généralement un placebo. Cette répartition aléatoire a pour but d'obtenir des groupes les plus homogènes possibles. Afin de limiter encore les biais, ni les médecins ni les patients ne connaissent la nature du traitement administré (on parle d'essai en double aveugle ou en double insu).

Pour une médecine plus humaine

Il peut sembler surprenant, voire désinvolte, pour un médecin d'écrire un texte dans lequel il dévoile à des patients parfois condamnés ce qui lui semble probable, sans en être totalement sûr. Les malades souhaitent des traitements efficaces, non des promesses de traitement ou des hypothèses fumeuses... Ils veulent savoir ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas. Ils apprennent à se résigner à mourir mais ils n'acceptent pas de passer à côté d'un traitement efficace et sans danger.

Je ne suis que médecin. J'ai passé près de trente ans à travailler sur un seul sujet, le cancer. Le plus dur a été d'accepter que mes maîtres, en France ou à Harvard, ne savaient pas. Malgré tous les effets d'annonces, toutes les clameurs, il est une vérité: le roi est nu!

Il y a près de vingt ans, je choisis d'écrire ma vérité, mon premier livre, *Métastases*, publié chez Hachette. Médecin, j'étais confronté à la mort de mes malades. Scientifique, je savais le peu de perspective réelle d'une recherche partiellement dévoyée. J'y décrivais, déjà, les limites de la chimiothérapie et des espoirs illusoire. Le lendemain de la publication d'un article, pourtant anodin, dans *Le Nouvel Observateur*, j'étais exclu de l'Assistance publique et mes malades chassés de l'hôpital. Je passerai sur les péripéties juridiques et ma réinsertion de façade.

Vingt ans plus tard, ce livre était juste.

Je me suis alors attelé à réécrire le cancer. Pour cela, j'ai osé sortir du carcan du politiquement correct. J'y ai été guidé par d'autres, des anonymes de la science, mais j'ai payé le prix fort. Le prix de la liberté et, je crois, de la vérité. J'ai fait l'objet de multiples attaques au seul motif de mes convictions. Une version moderne de la chasse aux sorcières avec des procès sans fin et leur corollaire: l'épuisement humain et les soucis financiers.

Ce que je vais partager avec vous est mon intime conviction. **Le cancer n'est qu'une maladie simple et donc banale.** Ce travail d'élaboration a été confirmé d'abord par des expérimentations animales, puis par d'autres laboratoires. **Un traitement simple et sans toxicité ralentissait la croissance de tous les cancers implantés dans le flanc de la souris.**

Mais il manquait la preuve ultime, celle qui ferait la vraie différence. La guérison. Ou au moins la stabilisation des malades. J'ai tenté de convaincre mes confrères, les cancérologues universitaires parisiens. Je me suis rendu dans les ministères ou auprès des institutions tel l'Institut national du cancer. Armé du soutien, à la fois de mes collègues de l'École polytechnique et du doyen de Harvard qui reproduisait nos résultats. Ce fut un échec.

Isolé, j'ai choisi de traiter mes malades librement, sans la protection de l'institution et de la blouse blanche. Avec eux, nous avons ouvert la boîte de Pandore et mis à nu la misère humaine. J'ai invité les malades à ma table. Nous avons partagé leurs angoisses et ma peur. La blouse blanche ne sert qu'à séparer le malade du soignant, l'ignorant du «sachant», à protéger le médecin de l'angoisse du patient. Porté comme l'uniforme dans l'armée, il affiche le grade et permet de distinguer et de tenir à distance celui qui est en demande de celui qui sait.

Aujourd'hui, je n'aspire qu'à une seule chose: retourner à la science et à l'anonymat. Les honneurs et l'argent ne m'ont jamais intéressé. J'ai agi en honnête homme et j'ai fait ce que j'ai cru être mon devoir. J'ai fait ce que j'aurais souhaité que d'autres fassent pour moi.

Mon temps de corsaire, d'explorateur, s'achève. C'est aux malades, les premiers concernés, de reprendre le flambeau. À eux de trouver la martingale qui manque encore, dans un mélange de raisonnement et d'empirisme.

Il est le temps de la réconciliation. Car la médecine institutionnelle, elle aussi, a évolué.

CHAPITRE 2

La violence des chiffres

J'ai publié des dizaines d'articles scientifiques dans des revues à comité de lecture, souvent prestigieuses. Pour publier et donc être accepté par ses pairs, il faut avoir une idée, la valider expérimentalement et convaincre le comité de lecture. Le but du comité est de débusquer l'erreur et aider l'auteur à clarifier ses idées et son propos. Chaque année, sont publiés des centaines de milliers d'articles sur le seul sujet du cancer. Il existe des milliers de revues scientifiques dont la vocation est le partage de l'information médicale. Plus les résultats sont simples et attendus, plus l'accès à la publication est facile.

Ces revues scientifiques vivent de l'industrie pharmaceutique comme les quotidiens de la presse des publicités. Mais comme les recettes de publicité baissent dans le monde médical (comme c'est le cas pour la presse grand public), l'auteur de l'article scientifique se doit de payer en sus souvent près de 2 000 euros par article pour «frais d'impression».

Vous ne trouverez pas d'article critiquant Volkswagen dans les journaux pour passionnés d'automobile. Les scandales impliquant l'Oréal ou LVMH sont passés sous silence dans la presse féminine. Il est un article que je n'ai jamais pu publier dans les journaux médicaux. C'est le seul. Il remettait directement en cause le bilan de la cancérologie moderne.

Avec l'aide d'un jeune informaticien astucieux, Nicolas Hafner, et de Mireille Summa, enseignante chercheuse en statistiques à l'université Paris-Dauphine, nous avons colligé les certificats de décès des principaux pays occidentaux depuis 1960. Quand la mort survient, le médecin rédige un certificat de décès qui est un document légal nécessaire aux funérailles et à l'ouverture de la succession. Sans certificat de décès, il y a suspicion d'homicide et une enquête est ouverte. Sur le certificat le médecin mentionne obligatoirement la cause de décès (sous le sceau du secret médical).

Les certificats de décès sont alors colligés par des agences gouvernementales. Les différents pays partagent leurs données au Centre international de la recherche sur le cancer (CIRC) basé à Lyon. Le CIRC y fait un peu de recherche mais surtout guide les gouvernements à définir les agents cancérigènes et à établir des normes. Un petit mot pour les normes. Celles-ci sont fixées de façon collégiale par des experts reconnus qui déclarent leurs conflits d'intérêt réels ou potentiels. Comme dans toute organisation internationale, un consensus doit être

trouvé. Personne ne va défendre le virus du sida, qui sera donc vite considéré comme cancérigène. D'autres auront intérêt à noircir le trait et les ultraviolets se verront responsables du malin mélanome (il faut vendre des crèmes). Quant à l'amiante...

Toujours est-il qu'au CIRC, il est une mine de données, en accès libre, pour mathématiciens. Une mine qui n'intéresse personne.

Au risque de vous surprendre, il existe des milliers de publications concernant un aspect ponctuel de l'évolution de l'épidémie cancéreuse. On publie sur l'évolution de la mortalité par cancer du sein dans un État américain ou un département français. On sait que le tabac fait des ravages effroyables en Chine et que le cancer de l'estomac disparaît progressivement au Japon alors qu'il était un fléau dans ce pays. Le cancer du côlon, qui est exceptionnel au Japon, est un fléau aux États-Unis. Il y a une importante communauté japonaise sur la côte Ouest des États-Unis. Le taux de cancer de l'estomac chez les immigrants japonais diminue rapidement. Mais le cancer du côlon monte. Un effet de la mondialisation auquel nos écologistes n'avaient pas pensé.

Au risque de vous surprendre, il n'existe **aucun tableau global** de l'épidémie. Un tableau de bord qui permettrait de comprendre et de juger la validité des politiques de santé. Il fallait colliger et analyser les données du CIRC. Et cela n'est pas simple. Les maladies sont classées par l'Organisation mondiale de la santé. Et les classifications changent et se précisent. Aujourd'hui, par exemple, un cancer de la paroi latérale de l'oropharynx est classé C 10 2 ce qui n'est pas pour aider à la tâche.

Pour avoir ce tableau de bord, il faut analyser les données de nombreux pays. En cinquante ans, la carte du monde a changé. L'Allemagne de l'Est, l'URSS, la Yougoslavie ont disparu. La Croatie, la Serbie ou la Russie sont apparues. Un vrai casse-tête pour amateurs de big data. D'autant que la population a augmenté en nombre mais aussi vieilli. Pour gommer l'effet de l'accroissement et du vieillissement de la population, il existe des techniques mathématiques. Ce sont là des techniques connues et acceptées. Les épidémiologistes parlent d'ASR (*Age Standardized Rate*, taux de mortalité standardisé selon l'âge ou TMS en français). C'est ce que nous avons fait.

Les résultats confirment ce que chacun sait. La mortalité par cancer est de plus en plus importante au fur et à mesure que l'on vieillit. La mortalité par cancer est bien plus faible pour les femmes que pour les hommes (voir courbes ci-après).

En cinquante ans, beaucoup a changé. Dans les pays où le cancer de l'estomac était un fléau, il baisse rapidement. La raison en est inconnue. Meilleure hygiène? Moins de nitrates? Il y a convergence progressive et normalisation: les forts taux de cancer de l'estomac de certains pays diminuent pour rejoindre les plus faibles taux observés dans d'autres pays. L'inverse est vrai pour d'autres cancers. Là où le cancer du côlon était rare, il monte. Là où il était élevé, il baisse. Il y a globalisation des maladies. Nous voyons les mêmes films que les Japonais, les Australiens ou les Américains. Nous mangeons une nourriture de plus en plus semblable. Nous mourons aussi des mêmes maladies. Dans notre jargon, nous parlons d'un effet Mc Donald. Tout s'homogénéise, même les causes de mort par cancer.

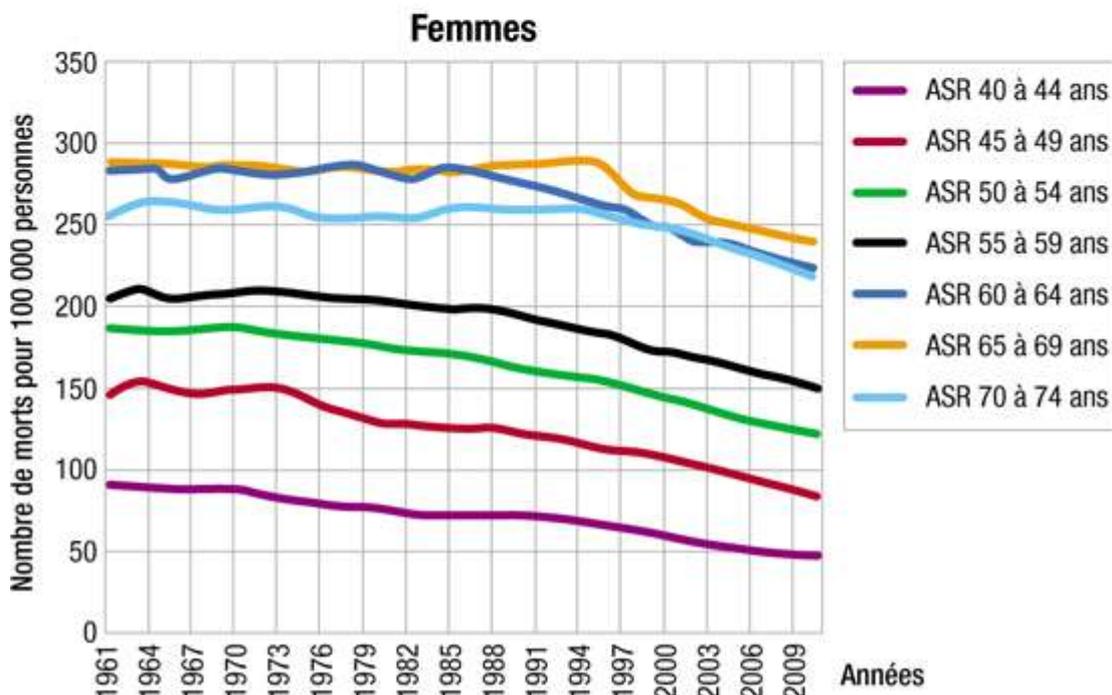
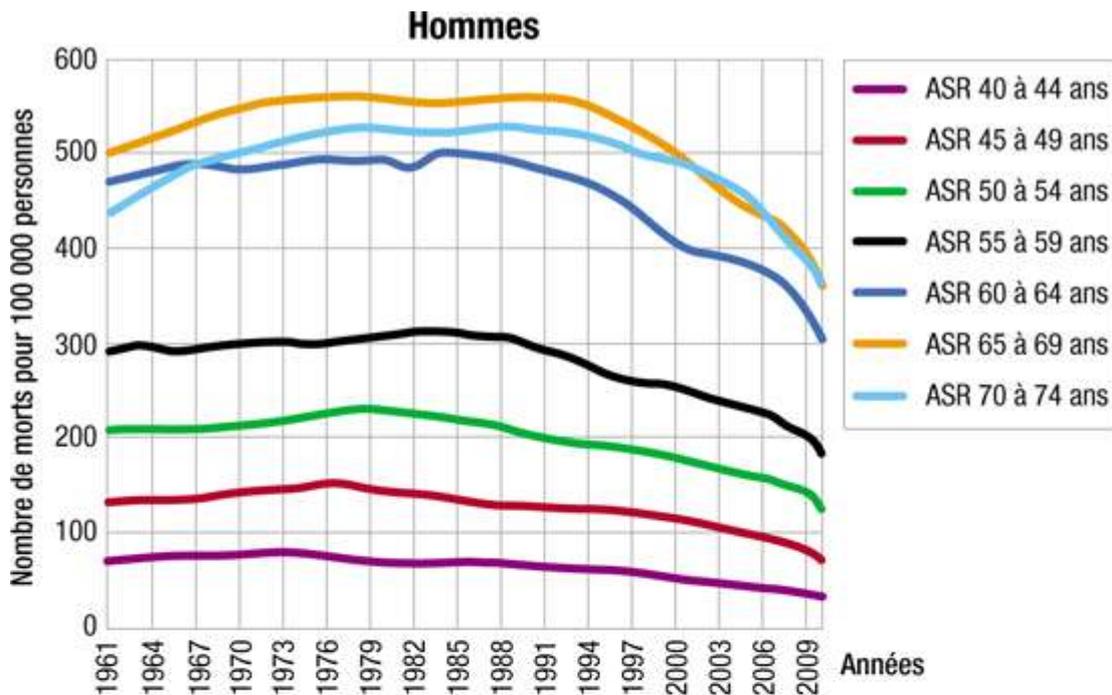
Mais si on s'éloigne un peu du tableau, on voit un résultat essentiel. La raison qui veut que nous ne soyons pas publiés. Les données de mon équipe de recherche indiquent clairement que **la mortalité par cancer n'a que peu varié depuis 1960 (- 13%)**. Ceci dans tous les pays occidentaux que nous avons analysés (19 pays). Il s'agit d'ASR, donc, comme nous

l'avons vu ci-dessus, d'un taux de mortalité obtenu en «normalisant» la population c'est-à-dire en supprimant les biais de vieillissement et d'accroissement de la population. En clair, en comparant ce qui est comparable. C'est un désastre (voir courbes ci-après).

Un exemple: regardons de plus près le cancer de la prostate. La mortalité n'a que peu évolué en cinquante ans. Et parallèlement durant ces cinquante ans, sont apparus la radiothérapie profonde, la résection de la loge prostatique, le dépistage précoce et les hormonothérapies modernes.

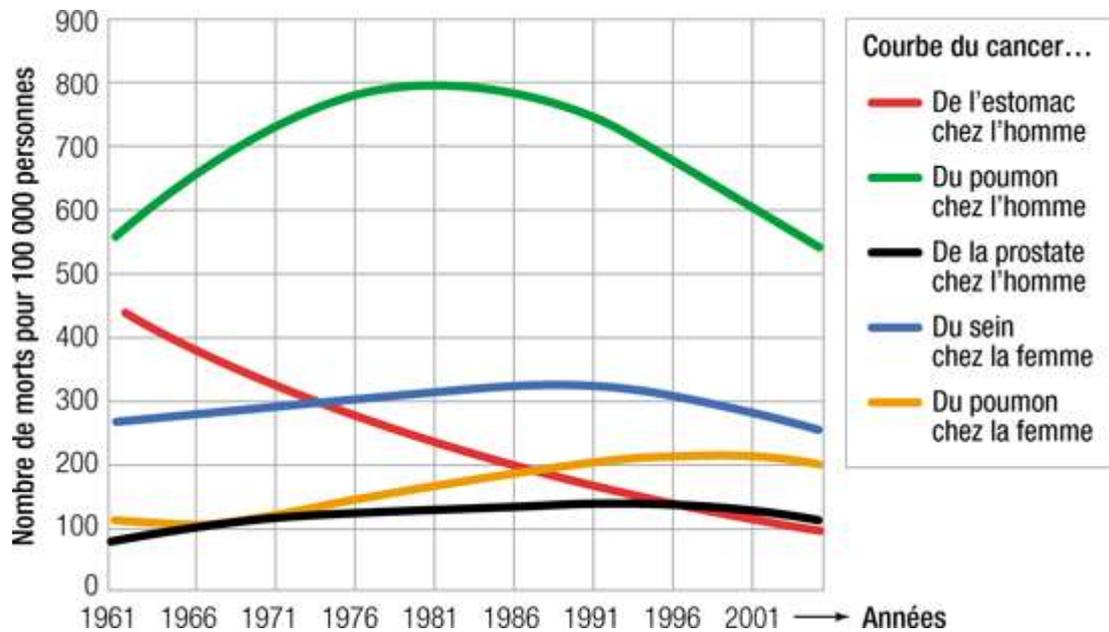
Évolution de la mortalité due au cancer au cours des 50 dernières années

(dans 19 pays occidentaux, d'après des données du Circ) ASR = taux de mortalité standardisé



Ces graphiques montrent le taux de mortalité par cancer (standardisé selon l'âge) entre 1960 et 2010. Ils montrent que la mortalité par cancer est de plus en plus importante au fur et à mesure que l'on vieillit et qu'elle est bien plus faible pour les femmes que pour les hommes.

Évolution de la mortalité au cours des 50 dernières années selon le type de cancer (dans 19 pays occidentaux)



La mortalité par cancer du poumon chez l'homme a augmenté fortement jusqu'en 1980 puis a baissé dans les mêmes proportions. Cela s'explique par l'impact indiscutable de la lutte contre le tabagisme. Ce graphique montre aussi la faible évolution de la mortalité par cancer de la prostate.

La mortalité par cancer du sein, elle non plus, n'a pas bougé de façon nette (- 11%). Elle a augmenté entre 1960 et 1980 puis a baissé discrètement depuis pour retrouver des niveaux comparables à 1960. Par contre pour des raisons inconnues, la mortalité par cancer de l'estomac a baissé de 78% (voir courbe ci-dessus).

Un succès a été remporté contre une forme rare de leucémie, un cancer du sang. Un traitement est mis au point, le Glivec, qui tue les cellules malades, la mortalité chute de moitié en deux ans. Indiscutable.

On peut discuter sans fin de la taille du trait. Le cancer n'est pas guéri, loin de là. Entre 1960 et 2010, le seul budget du National Cancer Institute (l'institut national du cancer américain) a été de plus de 100 milliards de dollars.

Je le rappelle, ce sont des données de **mortalité**. Nous n'avons pas accès à des données de mortalité sur les nouveaux cas de cancers. Mais depuis cinquante ans, le nombre de nouveaux cas de cancers a explosé. Le dépistage précoce a-t-il eu un bénéfice?

Les fausses pistes

- **LE DÉPISTAGE PRÉCOCE**

Prôner le dépistage précoce, c'est avouer l'échec des thérapies curatives. On ne parle plus aujourd'hui du dépistage systématique de la tuberculose, cette infection étant facilement curable.

Il est vrai qu'une légende urbaine très répandue prétend que des milliers de nouveaux cancers apparaissent chaque jour dans notre corps et que notre système immunitaire agit comme le font les pompiers pour éteindre l'incendie et tout nettoyer. Cette rumeur a autant de valeur scientifique que les discussions de café du commerce. Aucune donnée, expérience ou publication scientifique ne vient corroborer cette assertion.

La généralisation des techniques de dépistage du cancer du sein (par mammographie) ou de la prostate (par dosage de PSA²) n'a pas fait apparaître de bénéfices flagrants pour les patients. Le dépistage systématique est de plus en plus controversé. En effet, dépister, c'est découvrir de petites tumeurs. Or ces petits cancers sont rarement agressifs. Ils auraient pu rester à l'état dormant pendant des décennies, voire durant toute la vie du patient.

De grosses études scientifiques suggèrent une très discrète augmentation du nombre de patients guéris (au prix d'effets secondaires majeurs). Elles sont loin de faire l'unanimité. Récemment, le gouvernement américain a pris la décision d'arrêter le dépistage systématique du cancer de la prostate. En Suisse, le Swiss Medical Board déconseille les programmes de dépistage systématique du cancer. Jugée peu efficace et risquée, la mammographie est remise en question, d'autant que les problèmes de surdiagnostics engendrent inutilement des traitements agressifs (ablation, chimiothérapie, radiothérapie...). Quiconque a été touché directement ou indirectement par le cancer sait de quoi il retourne. Les effets traumatisants aux plans physique et psychologique sont dévastateurs pour les malades, et aussi bien souvent pour leurs proches. Le cancer cause d'importants dommages collatéraux... En France, les institutions ne semblent pourtant pas pressées de remettre en cause la pertinence du dépistage systématique. Elles vont même jusqu'à l'organiser en lançant un troisième Plan anticancer (2014-2019) dont *«la priorité va à la prévention et au dépistage, deux leviers d'action majeurs pour prévenir et faire reculer la maladie»*. À ce jour, l'impact du dépistage sur la survie n'est guère convaincant.

Ces campagnes de dépistage systématique ont eu un effet pervers. Nombre de «patients» se sont vu affublés de cancers qui n'en étaient pas vraiment. Ils sont venus grossir le nombre de «survivants» du cancer, masquant par-là l'ampleur de l'échec. Je vous le répète, on meurt autant de cancer du sein ou de la prostate aujourd'hui qu'il y a cinquante ans.

- **LA CHIMIOTHÉRAPIE**

La chimiothérapie anticancéreuse, elle non plus, ne date pas d'hier. Ces vieilles molécules, dérivées des gaz de combat de la Première Guerre mondiale, forment encore aujourd'hui la base des traitements anticancéreux. Les scientifiques avaient noté que les soldats qui avaient survécu au gaz présentaient un taux anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Le gaz les avait fait chuter car il les avait en grande partie détruits.

Le 5-fluoro-uracile, le cisplatine, le Taxol ou son cousin français, le Taxotère ou la doxorubicine existent tous depuis bien longtemps et leurs génériques sont commercialisés partout. La logique qui sous-tend ce traitement est de tuer l'ennemi, cette cinquième colonne que représente le cancer. Inutile de revenir sur les miracles de la chimiothérapie dans les traitements des cancers de l'enfant, du cancer des ganglions ou la maladie de Hodgkin. Ces succès indiscutables ont hélas masqué l'essentiel: le traitement n'avait qu'une efficacité transitoire sur la majorité des cancers de l'adulte.

Aujourd'hui encore, plus de la moitié des cancéreux atteints de tumeur du cerveau, du pancréas, du poumon ou du foie sont morts dans les six mois qui suivent le diagnostic.

La chimiothérapie est dangereuse, et pas seulement à cause de sa haute toxicité. Je ne parlerai pas ici des effets secondaires du traitement qui entraîne perte de cheveux, diminution des taux de globules ou de plaquettes, nausées et vomissements. La majorité des essais montre que des tumeurs se stabilisent ou régressent, mais l'espérance de vie ne s'en trouve que peu améliorée. Les cancers resurgissent un jour ou l'autre, plus malins et plus agressifs que jamais. Et le bénéfice pour le patient est très discutable. Au mieux, la chimiothérapie ne prolonge que de quelques jours la survie des patients atteints de cancers du poumon, du foie, du cerveau. Et à quel prix!

Les progrès tant annoncés ne sont donc pas au rendez-vous.

Un bémol, toutefois. Toutes les chimiothérapies ne sont pas équivalentes. Certaines substances sont plus violentes que d'autres. En réalité, les améliorations récentes dans les traitements des cancers tiennent essentiellement à une «désescalade» thérapeutique. Les traitements sont mieux ciblés, mieux accompagnés et, par conséquent, mieux tolérés. C'est un vrai progrès, mais sûrement pas une révolution.

En réalité, on ne sait pas pourquoi la chimiothérapie est efficace dans certaines tumeurs comme les cancers de l'enfant et peu efficace voire clairement toxique chez l'adulte. En réalité on ne sait pas comment elle fonctionne.

Au laboratoire tout est simple. La chimiothérapie tue les cellules malignes. C'est clairement vrai quand celles-ci sont isolées, au laboratoire en boîte de Pétri. C'est peut-être moins vrai chez le patient... Quand un individu souffre d'infarctus, avant même l'apparition de signes à l'électrocardiogramme (ECG), le médecin pose son diagnostic en faisant un dosage sanguin. Les cellules du cœur sont mortes, nécrosées et ont relâché dans le sang des enzymes qui étaient à l'intérieur. La présence de ces enzymes cardiaques dans le sang signe la mort cellulaire et permet le diagnostic.

Après une chimiothérapie, rien de tel. Le cancérologue attend plusieurs semaines avant de procéder à un examen, soit clinique soit radiologique, et affirmer ou infirmer la réponse au traitement. Il se passe probablement autre chose.

Si le cancérologue veut un résultat plus précoce, il demandera un PET-scan (du glucose marqué au fluor radioactif est injecté dans une veine, il va aller se fixer préférentiellement sur les cellules tumorales qui seront ainsi repérées à l'imagerie). Si le traitement est efficace, la captation tumorale du glucose radioactif diminuera, voire disparaîtra. Les molécules cytotoxiques utilisées en chimiothérapie sont de véritables bombes: elles visent l'ADN, mais perturbent l'équilibre cellulaire, la mitochondrie (la «centrale énergétique» de chaque cellule)

et la captation de sucre. Dans le jargon des pharmacologues, ce ne sont pas des drogues «propres».

Les chimiothérapies ont été inventées pour tuer. Une de leurs cibles est la mitochondrie. Nous en reparlerons.

Quand, en laboratoire, les cellules cancéreuses sont exposées à de la chimiothérapie, toutes ne meurent pas. Certaines sont comme sidérées et restent figées pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Elles cessent de croître. Elles se remettent à «respirer». Cela dure quelque temps, puis le naturel cancéreux reprend le dessus. Le fait que certaines cellules soient mortes est une explication probable à cette réaction. D'autres ont été blessées. Elles vont s'arrêter de croître un temps et modifier leur fonctionnement pour réparer les dégâts consécutifs à l'agression (causée par la chimiothérapie). Cette phase de sidération n'est que peu étudiée, alors qu'elle semble pourtant essentielle.

• L'HORMONOTHÉRAPIE

Les hormones sont l'autre grand pilier du traitement médical du cancer. Et elles, au laboratoire, ne tuent pas les cellules.

C'est au XIX^e siècle que les premiers médecins comprennent qu'en stérilisant les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein, on pouvait les aider à survivre un temps. Le cancer du sein et celui de la prostate peuvent être traités, un temps, par des hormones. Pour le cancer du sein, avec les œstrogènes, les anti-œstrogènes, les progestatifs, les inhibiteurs de l'aromatase (une des enzymes qui permet la synthèse des hormones sexuelles), voire les anti-androgènes. Le médecin choisira le traitement le moins gênant pour le malade. On ne traite heureusement plus les femmes avec des androgènes qui leur faisaient pousser la barbe. Toutes ces hormones influencent le métabolisme cellulaire. C'est probablement la raison de leur efficacité similaire.

• L'IMMUNOTHÉRAPIE OU L'ÉCHEC À VENIR

Autant être clair: le cancer n'est pas une maladie du système immunitaire. Dans certaines maladies génétiques rares, les défenses immunitaires sont inexistantes. C'est le cas notamment des «enfants-bulles», incapables de se défendre contre les agressions bactériennes. S'ils survivent à l'épreuve (grâce à une atmosphère protégée et aux traitements antibiotiques), leur risque de développer une tumeur est à peine supérieur à la moyenne.

Le système immunitaire est une construction intellectuelle, qui date de plus de cent ans. Il évoque, d'un côté, les méchants microbes qui veulent nous dévorer vivants et, de l'autre, un service d'ordre qui nous défend et nous protège. C'est le combat du bien contre le mal en somme... Cette façon de voir a peut-être du sens pour celui qui lutte contre une infection bactérienne (un abcès, par exemple), car le système immunitaire semble protéger le malade de la septicémie.

Par ailleurs, en boîte de Pétri, au laboratoire, on sait cultiver les cellules. Certaines cellules flottent dans le liquide de la boîte. D'autres, les cellules immunitaires, s'accrochent au plastique et tentent «de le dévorer». Mais il arrive aussi que nos cellules «immunitaires» se «trompent» de cibles et attaquent le cerveau, les articulations, le foie...

Et comme nos scientifiques tiennent à la notion de système immunitaire, ils ont inventé le concept de maladies «auto-immunes». Ainsi le système immunitaire attaque, digère et détruit

les articulations lors d'une maladie auto-immune (la spondylarthrite ankylosante ou le rhumatisme articulaire aigu, par exemple).

Nos cellules immunitaires ont faim. Les bactéries qui nous infectent sont pour elles autant de proies à dévorer. C'est en les détruisant pour les manger qu'elles nous sauvent la vie.

Pour les microbes: nous-mêmes sommes de la nourriture. Pour les lymphocytes (globules blancs): les bactéries qui attaquent l'organisme constituent aussi une réserve de nourriture. Certaines bactéries, plus agiles que les autres, réussiront à se cacher, comme le bacille de Koch, qui cause la tuberculose. Il va se dissimuler à l'intérieur même de nos cellules et se multiplier lentement mais sûrement, bien à l'abri au plus profond de notre organisme.

Le vaccin est un moyen de dresser les plus mobiles de nos cellules à manger plus vite et plus efficacement ces envahisseurs. En langage simple: vacciner revient à éduquer nos cellules à tuer l'envahisseur le plus vite possible. Pour les cellules tueuses, c'est toujours l'heure de la curée... et elles ne font aucun prisonnier! C'est grâce à leur festin que nous sommes protégés.

Dans le cadre du cancer, il existe deux types de vaccins. Le premier a un sens. Parfois un virus peut causer un cancer. Il s'insère dans la machinerie cellulaire et cause des tumeurs. Le col utérin (plus rarement, l'anus) peut être infecté par un virus dissimulé dans le sperme libéré lors de l'éjaculation. Le virus se niche alors dans le génome et empoisonne la cellule de l'épithélium du col. La fermentation cancéreuse bat alors son plein et la tumeur fleurit. Des vaccins ont été conçus pour dresser les cellules immunitaires à manger ce virus avant qu'il ne provoque un cancer. Mais il arrive parfois que les cellules immunitaires se trompent de cibles et s'attaquent à des tissus parfaitement sains...

Un vaccin préventif est efficace. Mais il est sans grande utilité en Occident, tant le cancer du col est rare. Pire, l'industrie pharmaceutique a préféré passer sous silence ses effets indésirables alors que les publicités incitaient les mères («Si vous aimez vos enfants, vaccinez-les») pour reprendre l'esprit de l'accroche...) à faire vacciner leurs filles.

Mais là où il y a escroquerie évidente, c'est quand des scientifiques prétendent guérir le cancer par une immunothérapie. L'espoir est de dresser les globules blancs pour leur apprendre à manger les cellules cancéreuses et pas les cellules normales de l'individu. Des vaccins anti-cancer ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché. Cela coûte plus de 100 000 euros pour le traitement d'un malade. Et les données cliniques analysées par les seules firmes montrent des améliorations minimales de la survie. Un jour, on montrera que ces améliorations étaient elles aussi fictives.

Je pense que le cancer est une maladie beaucoup plus simple que cela et son traitement se doit d'être abordable.

La vraie raison de l'engouement pour le système immunitaire est l'existence de régression spontanée de cancer.

Certains cancers, même disséminés, disparaissent sans laisser de trace. C'est rare, mais j'en ai moi-même été témoin à trois reprises au cours de ma carrière. Aucune explication ne permet d'expliquer ce phénomène. Les anciens y voyaient la main de Dieu. Aujourd'hui d'autres y voient, sans plus de preuve, l'efficacité du «système immunitaire».

Ce qui est vrai et indiscutable, c'est qu'autour du cancer il y a une coque fibreuse (on parle de stroma). Ce stroma est constitué de cellules normales non cancéreuses. Au sein de ce tissu bénin fument des dendrites cancéreuses, dont nous reparlerons. Les chercheurs ont cru à une réaction immunologique parce que le stroma est constitué d'un mélange de cellules, dont des cellules de soutien (fibroblastes), des vaisseaux sanguins et des cellules immunitaires. C'est hélas une fausse piste de plus. Le cancer n'est pas une maladie du système immunitaire mais une maladie du métabolisme.

Je le répète: le cancer est plus simple que cela! La tumeur croît dans un organe confiné, la pression qui résulte de la prolifération cellulaire entraîne une contre-pression. «Une réponse», disent les biologistes. La balle rebondit sur le sol. La pression exercée par le cancer perturbe l'environnement et le durcit.

Le tissu d'alentour se fibrose pour résister à la pression de la fermentation cancéreuse, d'où ce stroma fibreux qui entoure la tumeur, mais ne suffit pas à la contenir. Le cancer recrache ce qu'il ne peut digérer. Ces déchets (dont l'acide lactique dont nous reparlerons) sont d'excellents aliments, dont raffolent les cellules immunitaires, mais aussi les cellules vasculaires. Tels des animaux errants, ces cellules du stroma se dirigent vers la décharge, qui regorge de nourriture. La nourriture étant abondante, elles prolifèrent, elles aussi.

Les cellules immunitaires s'activent pour manger les restes du festin. Le réseau vasculaire construit à la va-vite va fuir. L'alimentation qui s'en échappe accentue la pression sur les cellules qui s'y trouvent. Cette pression est le signal qui permet à la cellule immunitaire de comprendre que ce milieu est riche en nourriture. Comme dans un réflexe pavlovien, elles sécrètent alors des protéases pour manger. C'est aussi simple que cela.

Ces protéases sont des enzymes qui vont tronçonner les protéines avant de les digérer. Il en existe un herbier infini. Les marqueurs (PSA, ACE, CA 15-3, CA19-9) qui permettent au cancérologue de suivre l'évolution du cancer ne sont rien d'autre que des protéines qui ont été tronçonnées par ces protéases. Je le redis: comme tout dans l'univers, le cancer répond aux lois de la physique. Hélas, l'interdisciplinarité n'est pas la norme dans l'enseignement supérieur, pas plus que dans la pratique de la médecine, dont la physique est la grande absente. C'est regrettable, car les lois de la physique peuvent nous aider à éclairer d'un jour nouveau la recherche sur le cancer.

• LE DOGME GÉNÉTIQUE

Tout n'est pas faux dans l'approche génétique du cancer.

Certains virus causent des cancers en s'insérant dans le génome des cellules. Les patients atteints du sida ne développent pas beaucoup plus de cancer que les autres individus. Une exception cependant chez certains, qui souffrent plus fréquemment de cancers de la peau, notamment du sarcome de Kaposi (qui se manifeste par une sorte de tache violacée). Les cellules de la peau sont infectées par un autre virus que le virus du sida. Appartenant à la famille de l'herpès, il se niche dans les cellules de la peau, s'insère dans le génome et cancérise. Le virus qui entraîne le sarcome de Kaposi est un cousin de celui qui provoque le cancer du col utérin.

Le fait que des virus soient cancérogènes n'est pas neuf. Injectés dans des poulets sains, ceux-ci vont rapidement développer un cancer.

Le virus du sarcome de Rous (*Src*) est un rétrovirus, identifié comme l'oncogène provoquant des tumeurs chez le poulet. Il a été découvert en 1911 par le chercheur américain Francis Peyton Rous (1879-1970), prix Nobel de physiologie ou médecine, mais en 1966, soit cinquante-cinq ans plus tard.

Un autre fait indiscutable, certains cancers sont héréditaires: 3% des cancers du sein, 2% des tumeurs cérébrales, 1% des cancers de la prostate sont transmis à la génération suivante.

Un gène anormal est présent dans le génome et transmet la maladie. Aujourd'hui, grâce à l'analyse du génome, on affine le conseil aux patients. Ils peuvent prédire leur propre risque ou planifier un avortement thérapeutique si le fœtus est porteur de la tare héréditaire.

Chez ces malades-là, on peut aussi espérer corriger l'anomalie première et donc empêcher la croissance du cancer. D'où l'idée de cibler ces anomalies-là qui causent ce cancer-là.

De là à généraliser...

La plupart des cancers ne sont pas héréditaires. Aujourd'hui, il existe des moyens d'analyser le génome des cellules cancéreuses. Il n'existe, non pas un, non pas deux, mais des milliers de gènes dont l'expression est anormale. Nous reviendrons, plus loin, sur les raisons de ce chaos impossible à corriger.

La thérapie génique reste un espoir lointain. Nous sommes dans une impasse. L'approche philosophique de notre conception de la maladie n'est pas la bonne. Notre schéma de pensée repose sur une vision déterministe des choses, génétique notamment. Avec le séquençage, la thérapie génique, l'épigénétique, nous devons pourtant prendre conscience des limites du déterminisme génétique.

• DES THÉRAPIES PERSONNALISÉES, PARFOIS EFFICACES

Loin de voir ce chaos comme un obstacle infranchissable, beaucoup l'ont vu comme une opportunité. Des séquenceurs du génome, des outils informatiques puissants permettent de déterminer, facilement, chez chaque malade, une signature de la maladie, un traitement optimal ciblant les quelques anomalies responsables du cancer.

Des tests génétiques permettent de valider les chances de réussite du traitement. De nombreuses molécules bloquent les facteurs de croissance. Les facteurs de croissance sont des protéines. Ils stimulent la croissance des cellules en se fixant sur un récepteur spécifique, présent sur celles-ci, ce qui va entraîner des réactions chimiques à l'intérieur de la cellule. Si l'analyse du génome montre leur implication dans le processus cancéreux, les bloquer peut être utile. Le problème est qu'il en existe des milliers.

Aujourd'hui, l'industrie s'intéresse de plus en plus aux thérapies ciblées. Toute thérapie en médecine est ciblée, mais encore faut-il choisir la bonne cible. Toutes ces nouvelles thérapies extrêmement chères ne visent qu'à un seul but: tuer les cellules cancéreuses.

Il est vrai que ce domaine de recherche fait l'objet de nombreux dépôts de brevets. La perspective de marchés rémunérateurs et protégés conduit l'industrie pharmaceutique, en quête de nouveaux débouchés et de nouveaux monopoles pour survivre, à s'y engouffrer.

Cette débauche de haute technologie a fait la fortune des centres anticancéreux de pointe, des génopôles mais aussi des industriels du rêve. À ce jour, l'impact sur la survie des thérapies ciblées n'est pas plus convaincant que les plans anti-cancer.

Monsieur Jourdain faisait de la prose, sans le savoir. Certaines thérapies ciblées sont efficaces. La cellule cancéreuse est affamée. Nous aussi nous mangeons, certains préfèrent le riz, d'autres la viande, d'autres encore les sucreries. Un régime qui diminue l'apport de riz ne sera efficace que pour le premier groupe.

Il en est de même pour les thérapies ciblées. Elles bloquent certaines voies métaboliques. Une analyse biologique permet de savoir si une tumeur est capable de capter puis de «digérer» un facteur de croissance. Dans ce cas-là, bloquer l'entrée de cet aliment-là a un sens. C'est ce que font les thérapies ciblées: utilisées à propos, elles limitent l'alimentation de la cellule tumorale (voir chapitre 9).

Si vous empêchez de manger des sucreries au gourmand, il va rapidement changer d'alimentation. Les thérapies ciblées marchent un temps, un temps seulement.

Mais que vous mangiez trop de riz, trop de viande ou trop de sucre, vous allez grossir. L'alimentation varie mais le résultat est le même. Dans tous les cas, la nourriture est hachée par les dents, acidifiée dans l'estomac puis digérée par le tube digestif. Elle est ensuite soit stockée soit brûlée dans la mitochondrie. C'est là où nous agissons, en aval des thérapies ciblées.

CHAPITRE 4

Voyage à l'intérieur de la cellule

Je ne sais si la vie s'est faite en un jour, mais ce que tous nous savons, de façon certaine, c'est que la vie existe sur Terre depuis plus de 3,5 milliards d'années. Et depuis l'origine de la vie, nous retrouvons les mêmes membranes, les mêmes acides nucléiques (ADN et ARN) et les mêmes acides aminés. Notre planète a été soumise à des bombardements intenses de météorites, à des explosions volcaniques gigantesques, plusieurs fois recouverte de glace, puis de forêts tropicales du pôle Nord au pôle Sud... pourtant, la vie n'a pas beaucoup changé. Sans doute parce qu'elle répond à des lois de physique immuables.

Au début de la vie, l'atmosphère était composée de gaz carbonique à près de 90%. L'oxygène était donc rare. À cette époque, les premières cellules ne comportent pas encore de noyau. Ces bactéries, telles qu'on les nomme vulgairement, sont des «procaryotes». Les chromosomes y flottent sans contrainte dans la cellule (car il n'y a pas de noyau). Ces procaryotes, probablement des algues, vont capter le gaz carbonique omniprésent. Ils vont aussi synthétiser des molécules plus compliquées (comme le sucre) et ainsi réussir à libérer un peu d'énergie. Les algues savent déjà synthétiser, mais pas encore brûler. Et, comme chacun sait, pour que le feu dévore le bois dans la cheminée, il faut aussi de l'oxygène.

Il y a 2,5 milliards d'années, l'atmosphère a changé parce que les procaryotes ont commencé à rejeter de l'oxygène dans l'air. Sans en connaître l'explication précise, ces premiers êtres vivants pouvaient quasiment se passer d'oxygène jusqu'à ce qu'une évolution leur permette de réaliser la photosynthèse, c'est-à-dire de fixer le gaz carbonique abondant dans l'atmosphère en rejetant l'oxygène, qui va alors s'accumuler dans l'atmosphère.

• LA CENTRALE ÉNERGÉTIQUE DES CELLULES

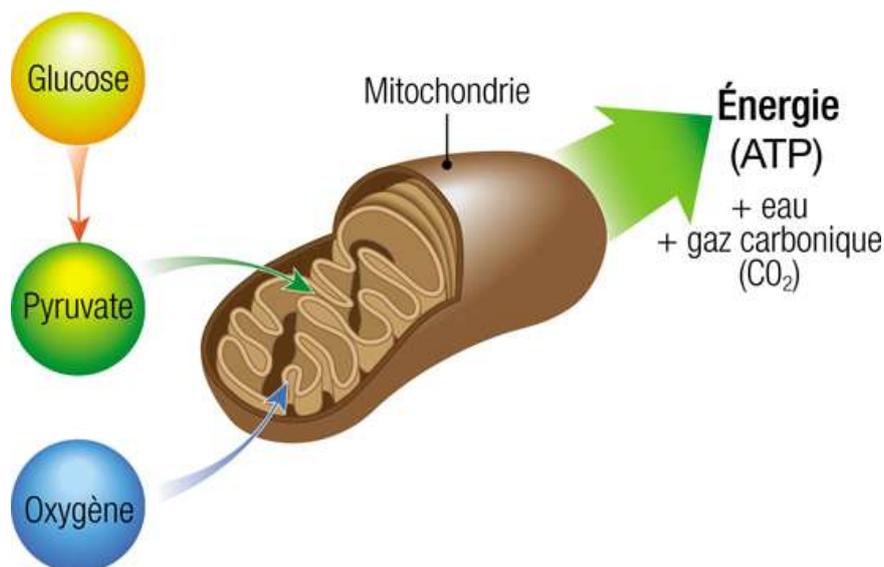
Les cellules vont capter de petites bactéries, les mitochondries, qui, elles, savent brûler et dégager de l'énergie. C'est ce qu'on appelle la *symbiose* en biologie, ou accord gagnant-gagnant en économie. La cellule va nourrir la mitochondrie qui, en contrepartie, lui fournira une partie de l'énergie dégagée par la combustion du glucose. Certes, la mitochondrie perd son indépendance, mais en échange elle profite d'un toit et de nourriture. Grâce à cette coopération, le rendement énergétique va être multiplié par plus de dix!

La cellule grossit et les chromosomes sont cantonnés dans le noyau. On nomme «eucaryotes» ces cellules composées d'un noyau et de mitochondries. Aussi surprenant que cela puisse paraître, les êtres humains sont eux aussi des eucaryotes, et à l'instar de «nos ancêtres» les premiers eucaryotes, nos cellules peuvent soit synthétiser soit brûler.

La cellule est un organe vivant capable de se reproduire de façon autonome. Si nous la prélevons et la plaçons dans un bon environnement, elle va pousser, capter la nourriture et survivre. Elle utilise des enzymes (des protéines) qui permettent de catalyser des milliers de réactions chimiques à l'intérieur de la cellule pour la maintenir en vie.

Les cellules vont se multiplier en se divisant. Pour qu'une cellule se divise, elle devra capter la nourriture afin de grossir. C'est un processus fondamental et nécessaire à la régénération des organismes vivants.

Les cellules captent le glucose (sucre), commencent à le digérer (il devient du pyruvate) dans le cytoplasme (le contenu de la cellule, situé entre sa membrane et le noyau) puis le brûlent au sein des mitochondries.



La mitochondrie fabrique de l'énergie à partir de la combustion du glucose.

Pour réussir cette opération, les cellules ont besoin d'oxygène. On peut aussi comparer les mitochondries (les poumons des cellules) à une centrale assurant l'autonomie énergétique de la cellule. Quand tout fonctionne normalement, les nutriments sont dégradés (brûlés) et transformés en énergie. Ce carburant, une molécule baptisée ATP, doit être renouvelé en permanence pour fournir l'énergie nécessaire aux réactions chimiques (la transformation de la matière) du métabolisme. C'est-à-dire l'ensemble des réactions chimiques qui se produisent au sein de l'organisme et lui permettent de respirer, de s'alimenter, de se développer, de se reproduire... bref, de se maintenir en vie. Si la mitochondrie fonctionne, la cellule brûle et ne se divise pas. Si la mitochondrie ne fonctionne pas, la cellule ne peut brûler. Les déchets vont s'accumuler et seront recyclés pour former les briques nécessaires à la division cellulaire. En clair, une cellule dont les mitochondries sont à l'arrêt est une cellule qui ne brûle pas. C'est une cellule qui va se diviser.

• LE CONTRÔLE DE LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

Une deuxième grande révolution, plus récente, s'est produite il y a 543 millions d'années. Les cellules, jusque-là isolées, se regroupent pour former animaux et plantes. Elles se protègent ainsi de l'oxygène, dont la concentration a augmenté constamment dans l'air (l'oxygène à forte concentration est un poison comme chacun sait). Dans l'organisme complexe que sont les êtres humains, certaines cellules parfaitement saines peuvent se diviser, comme nous l'avons vu. Elles permettent à l'organisme de croître, de réparer ou simplement de remplacer les pertes. Elles sont capables de s'autorenouveler et de proliférer. On parle de «**cellules souches**». Dans ces fameuses cellules souches, l'activité des mitochondries, le pH (une mesure de l'activité chimique) et l'activité des gènes vont osciller. C'est cette oscillation qui permet d'expliquer le cycle cellulaire.

D'autres cellules, spécialisées pour une tâche précise, ne peuvent pas se diviser. Quand la majorité de nos cellules est incapable de se diviser, sagement cantonnée à une fonction, on parle de «**cellule différenciée**». Les neurones véhiculent l'information. Les cellules mammaires secrètent le lait, les cellules du foie de la bile. Ces cellules ne se divisent pas, elles brûlent.

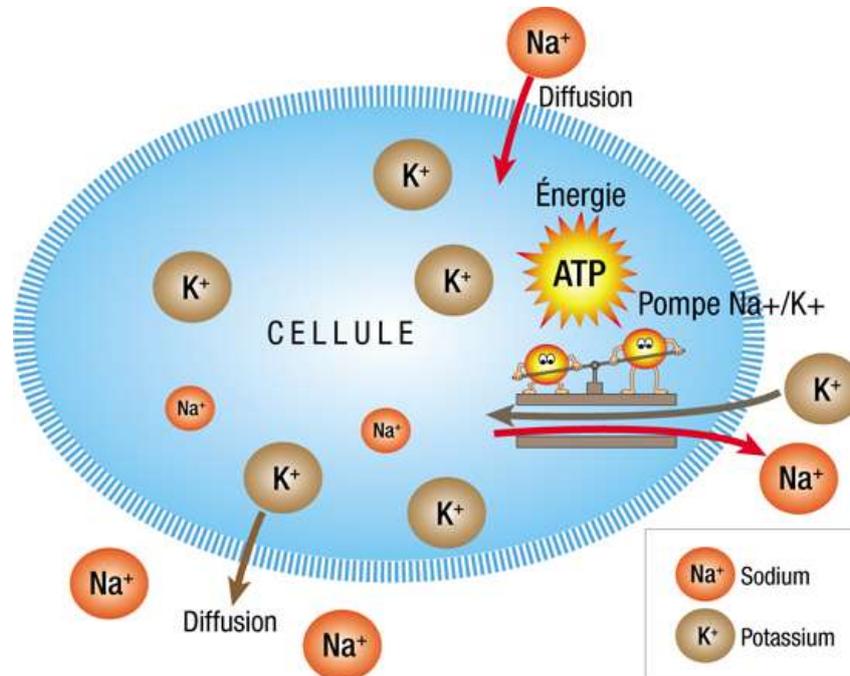
La division cellulaire est un processus rythmé selon un ordre inchangé depuis la nuit des temps. Après la mitose (ou division cellulaire), la cellule va grossir avant de synthétiser des protéines codées par les ARN. Ensuite, elle va reproduire son ADN, qui va se dupliquer en deux. Suit une phase plus longue au cours de laquelle la cellule va encore croître, mais plus lentement, avant de se diviser. Au début de ce cycle cellulaire, c'est-à-dire juste après la mitose, la cellule va devoir séparer, déplier ses chromosomes, puis les dénuder pour exprimer l'information.

Lors de la première partie du cycle cellulaire, il y a synthèse d'ARN², de protéines puis d'ADN³. La mitochondrie est au repos. La deuxième partie du cycle est plus calme. La synthèse diminue, la cellule respire, la mitochondrie brûle et rejette du gaz carbonique, qui acidifie la mitochondrie afin de fabriquer de l'énergie. Cette énergie va servir à charger le condensateur qu'est la cellule.

² L'ARN (acide ribonucléique) est l'intermédiaire utilisé par les cellules pour la synthèse des protéines

³ L'ADN (acide désoxyribonucléique) contient toute l'information génétique (le génotype) permettant le développement et le fonctionnement de tous les organismes vivants

Les deux tiers de l'énergie produite servent à créer des gradients⁴. Le sodium sort de la cellule et s'accumule à l'extérieur. Pour le potassium c'est le contraire, il est capté par la cellule. Résultat, on note une concentration près de dix fois plus importante de sodium à l'extérieur qu'à l'intérieur. Pour le potassium, c'est exactement l'inverse. Ces transports ont un coût énergétique important: près des deux tiers de l'énergie servent à charger les batteries de ce condensateur cellulaire. Comme les Shadoks de mon enfance, la cellule passe son temps et son énergie à pomper!



L'essentiel de l'énergie produite par les mitochondries est utilisé par la pompe Na+/K+

• LE CONTRÔLE DE LA DIVISION CELLULAIRE

Il existe plusieurs types de condensateurs. Les plus classiques sont enseignés au lycée, une anode et une cathode isolées et chargées. Notre cellule est un condensateur sphérique. Les charges sont contenues dans la membrane. Elles résultent de ces gradients, dont nous parlions juste au-dessus. Elles ne peuvent quitter la membrane qui est isolée électriquement par le visqueux cytoplasme. La différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane est du même ordre de grandeur que pour un câble à haute tension: l'extérieur est chargé négativement; l'intérieur positivement. C'est stable tant qu'il n'y a pas d'anode (charge négative). Les chromosomes vont se condenser et former l'anode. Avant de se diviser, la mitochondrie fonctionne à plein régime. Et le condensateur se charge. La différence de potentiel entre les deux faces de la membrane est maximale juste avant la division cellulaire. Tout ceci devient de plus en plus instable. La cellule oscille. La membrane déjà sous tension se tend de plus en plus et des ions, longtemps cantonnés à l'extérieur ou retenus à l'intérieur, vont s'échapper.

La division cellulaire est un gigantesque court-circuit... Les charges, longtemps confinées à la membrane, sont véhiculées jusqu'aux chromosomes, de même charge, qui vont alors se repousser l'un l'autre. C'est ainsi que la cellule souche explose en deux cellules filles (c'est ce

⁴ Ici on entend par gradient de concentration la variation progressive, à partir d'un point maximal, de la concentration d'une substance dans la cellule.

qu'on appelle la mitose). Ce qui peut sembler d'une complexité sans fin n'est en réalité qu'un condensateur qui décharge. Nous rejoignons une nouvelle fois les sciences physiques: il suffit de comprendre que la machinerie cellulaire est orchestrée par une série d'oscillateurs couplés pour appréhender le fonctionnement des cellules.

Le merveilleux de la vie est là. La cellule n'explose pas mais se divise en deux grâce à ce ballet entre l'électrique et la mécanique.

Dans les cellules différenciées, les mitochondries jouent leur rôle de centrales énergétiques et tournent à plein régime. Les mitochondries rejettent de l'eau et du gaz carbonique, qui, ensemble, vont faire de l'acide carbonique. Le milieu intérieur de la cellule est suffisamment acide (avec un pH inférieur à 7,2) pour que l'hélice d'ADN ne puisse pas se déplier et encore moins se diviser en deux. La mitochondrie brûle sans faiblir, la cellule est maintenue dans l'acidité et l'ADN est au repos: cet état est l'inverse du cancer. Le lecteur l'aura compris, la grande différence entre une cellule cancéreuse et une cellule normale dépend du bon ou du mauvais fonctionnement de la mitochondrie.

Voici pour finir la démonstration du rôle clé de la mitochondrie: il existe plusieurs expériences montrant que lorsqu'on introduit des mitochondries dans des cellules qui prolifèrent, les cellules greffées cessent de synthétiser et se mettent à respirer. Elles brûlent. La division cellulaire s'arrête. Si seulement nous pouvions greffer des mitochondries aux cellules des malades... Nous en reparlerons.

CHAPITRE 5

Les causes du cancer

Maladie la plus partagée et la plus effroyablement universelle, le cancer est également l'une des plus anciennes maladies. Des traces de tumeurs ont ainsi été relevées sur les os de dinosaures qui vivaient il y a quelques centaines de millions d'années. À l'époque des pharaons, on succombait déjà à ce fléau. Aujourd'hui, le cancer continue à tuer indifféremment êtres humains et animaux. Nos chiens et nos chats, qui mangent à leur faim et vieillissent à nos côtés dans le confort moderne en sont victimes tout autant que les animaux sauvages, les lions et les éléphants des zoos. C'est un fait: le cancer ne date pas d'hier et personne ne peut expliquer précisément pourquoi. Une maladie aussi fréquente chez l'homme et chez l'animal est forcément une maladie simple. C'est notre incapacité à la guérir qui la fait percevoir comme compliquée.

- **LE VIEILLISSEMENT, LE CANCÉRIGÈNE PRINCIPAL**

Le cancer est une maladie du vieillissement, tout comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Les deux tiers des cancers sont diagnostiqués après l'âge de 70 ans.

La vieillesse, tout comme le cancer, est un phénomène simple. Malgré tous les artifices de la cosmétologie moderne (des crèmes hydratantes anti-âge aux injections sous-cutanées de Botox ou de collagène), nul besoin pour l'amant de procéder à une analyse fine de la biologie

moléculaire et en particulier des télomères (ces petites structures situées au sein de la cellule qui raccourcissent au fil des ans) de sa partenaire pour deviner son âge.

Le collagène est le tissu de soutien sur lequel s'appuient nos cellules gorgées d'eau. Les fibres de collagène coulisent les unes avec les autres pour donner cette élasticité propre à la peau des bébés. Vieillir, c'est devenir de plus en plus dur, fibreux et cassant. Mais quelle est la raison de cette fibrose progressive que d'autres appellent le vieillissement?

En vieillissant, des déchets sucrés viennent s'arrimer au collagène et forment des ponts de fibre à fibre. Nous nous rigidifions en vieillissant. Les fibres arrimées les unes aux autres perdent leur élasticité. Et rompent aux moindres traumatismes. Un peu comme la fatigue des matériaux, par exemple celle d'un vieil acier qui a trop travaillé et qui casse.

Vieillir c'est casser progressivement. Et comme les fibres de la peau, les fibres de collagène aussi craquent, un peu à la façon d'un élastique trop sollicité. C'est ainsi que surviennent les anévrismes artériels, les ruptures ligamentaires, les hernies et autres pathologies typiquement dues au vieillissement.

À chaque battement cardiaque, une onde de choc se propulse du cœur vers les organes. Le cœur bat mais le cerveau, les reins et le foie aussi. Et tout neurochirurgien ou tout radiologue sait le mouvement du cerveau suite à la systole cardiaque: un petit coup, soixante fois par minute. À la longue, cela fait beaucoup!

Comme une voiture qui vieillit à chaque secousse, nous payons progressivement le prix des secousses cardiaques. Et comme la voiture peut être protégée de la vieillesse car parquée, sans plus rouler, au chaud dans un garage, nous avons appris à ralentir notre vieillissement. Il existe de nombreuses publications sur la valeur de la restriction calorique. Vivre au ralenti en mangeant moins et en travaillant moins, voilà la clé de la longue vieillesse.

Il est clair que ceux qui travaillent dur, comme les travailleurs manuels, meurent généralement plus jeunes. Ils développent plus de cancers, de maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, maladies typiques du vieillissement. Dans ce sens-là, le travail physique excessif est cancérigène.

Ce tissu fibreux a une autre conséquence: il asphyxie. Vieillir, c'est devenir raide et cassant. C'est aussi s'asphyxier progressivement. Aux Jeux Olympiques, très rares sont les athlètes de plus de 30 ans...

L'oxygène diffuse de moins en moins bien, et n'atteint plus la mitochondrie. La cellule ne peut plus fabriquer assez d'énergie. Le rendement énergétique s'effondre.

Pour mieux comprendre de quoi il s'agit, imaginons une chaudière ou un incinérateur de déchets, dont le système serait mal connecté. Ne parvenant plus à fonctionner correctement, la machine relâche des braises dans le système qui n'arrive pas à s'en débarrasser.

Pour le corps humain, le principe est identique: notre corps est une grosse machine bien huilée, mais quand elle fonctionne moins bien, parce qu'elle est usée ou défailante, nos mitochondries sont asphyxiées. Elles ne savent plus comment se débarrasser des déchets énergétiques à moitié brûlés qui s'amoncellent alors dans notre organisme. Les chimistes parlent de radicaux libres.

Le vieillissement correspond à une diminution du rendement énergétique suite à une asphyxie progressive. Quand ce rendement s'effondrera, ce sera le cancer et/ou la maladie d'Alzheimer.

Certaines cellules meurent car le manque d'énergie ne leur permet plus de pomper (voir [schéma page 22](#)). Ce seront les maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson qui transforment le cerveau en désert. D'autres vont tenter de compenser le manque d'énergie en ouvrant les vannes au sucre, ce sera le cancer.

• LES CANCÉRIGÈNES OU LE VIEILLISSEMENT PRÉCOCE

Le cancer ne survient qu'exceptionnellement sur des tissus sains de l'adulte encore jeune. Il siège dans un organe, qui a subi une lésion provoquée le plus souvent par une inflammation chronique (bronchite du fumeur, cirrhose du foie de l'alcoolique, expositions répétées à l'amiante...). Ces agressions continues font vieillir prématurément l'organisme. Et on sait maintenant que le vieillissement représente un terrain fertile pour le développement de tumeurs et de cancers.

L'inflammation est à la fois une maladie banale et mal comprise. Elle peut être causée par des centaines de molécules chimiques différentes, par des corps étrangers, voire par une brûlure ou une exposition au froid polaire. Qu'il s'agisse d'un abcès, d'une écharde enfoncée dans la chair ou d'une exposition à un produit corrosif, on constate que le tissu agressé est chaud, gonflé de lymphe et douloureux. Toutes ces causes différentes ont cependant un point commun: les vaisseaux sanguins sont lésés et les protéines contenues dans ceux-ci inondent le tissu. Les randonneurs le savent bien: percer une ampoule du pied après une longue marche provoque l'écoulement d'un liquide jaune et collant dû aux protéines en solution dans le liquide inflammatoire.

S'il y a inflammation, il y a pression. Les ampoules du marcheur sont gonflées et donc sous pression. Et selon les lois de la physique, à la pression exercée par l'inflammation, l'organe va répondre en augmentant sa propre pression. La sécrétion de fibre, en l'occurrence de collagène, va augmenter la rigidité de l'organe. Le foie de l'alcoolique chronique va devenir fibreux ou, dirait le médecin, «cirrhotique». Le poumon du bronchiteux chronique va lui aussi devenir fibreux et dur: on parle alors d'emphysème. La plèvre du travailleur exposée à l'amiante va elle aussi devenir aussi fibreuse que celle d'un vieillard.

Cet accès brutal à un excès de nourriture (l'afflux de protéines dû aux vaisseaux lésés) aura une autre conséquence, une perturbation de l'activité jusque-là si bien réglée du génome. En d'autres termes, des cellules, qui respectaient jusque-là une diète raisonnable, se retrouvent subitement gavées de nourriture à ne plus savoir qu'en faire. Le risque de surchauffe menace.

Si les brèches des vaisseaux sont colmatées, l'orgie est stoppée net et la situation revient à la normale. C'est ce que parvient à réaliser le chirurgien lorsqu'il draine une plaie et empêche l'inflammation en retirant les protéines qui suintent dans le lit chirurgical. En revanche, si les agressions sont permanentes, une inflammation chronique risque de s'installer (chez le fumeur ou l'alcoolique, par exemple). Comme on l'a vu, les cellules se gorgent des protéines qui affluent brutalement. Comme le feraient des personnes compulsives, elles se jettent sur cette nourriture tout en s'accoutumant à l'abondance.

De plus, le changement d'alimentation de la cellule va modifier son patrimoine génétique. Si la nourriture devient abondante, la cellule va se mettre à activer des gènes qui ne l'étaient pas en temps normal. Voilà la raison de ce chaos du génome dont nous parlions plus avant.

L'inondation de nourriture causée par l'inflammation a tout bouleversé. La génétique n'est pas la cause du cancer mais la conséquence de la cancérisation.

L'inflammation va avoir une autre conséquence: elle va asphyxier la mitochondrie. Pour qu'un feu brûle, il faut à la fois du bois et de l'oxygène. Si la cheminée tire mal, le feu ne prendra pas. Pour que la mitochondrie fonctionne de façon harmonieuse, il lui faut des aliments mais aussi de l'oxygène. Or, l'oxygène diffuse mal à travers l'œdème de l'inflammation. Le rendement énergétique va baisser comme lors du banal vieillissement.

Les cancérigènes raccourcissent la vie, mais ils n'inventent pas de nouvelles maladies. La bronchite chronique surviendra prématurément, généralement vers cinquante ans, chez le gros fumeur. L'amiante entraînera un cancer de la plèvre chez une personne encore jeune, qui aura été exposée à ce matériau au cours de sa vie professionnelle. Ce cancer existait bien avant l'amiante, mais il ne touchait que les vieillards. La liste des produits cancérigènes est sans fin, comme on peut le constater en consultant celles établies par des organismes gouvernementaux. Et tous ces toxiques appliqués à l'animal ou à l'homme sont inflammatoires.

Cependant, **le cancérigène le plus puissant reste l'âge**, et le facteur le plus déterminant le sexe (voir [courbe page 11](#)). Dans une société qui refuse la vieillesse et prône l'égalité des sexes, ces faits (vérifiables) ont souvent été niés: le cancer est clairement une maladie de l'homme âgé et les femmes ont un temps été épargnées. Mon propos ne vise pas à minimiser la toxicité du tabac, de l'alcool, de la radioactivité, de l'amiante, ni de tous les cancérigènes figurant sur les listes officielles; je souhaite simplement étudier les faits en les replaçant dans leur contexte.

Comme je l'ai expliqué précédemment, tous ces cancérigènes enflamment les tissus, lesquels deviennent fibreux en se défendant. Sous l'effet des fibres de collagène qui cisailent l'organe et le vieillissent précocement, une cellule va s'échapper de l'épithélium (tissu constitué de cellules étroitement jointes) pour former un cancer. Le vieillissement, tout comme le cancer, est simple à comprendre, car il répond, comme tout en ce bas monde, aux règles simples de la physique.

Un dernier exemple: fumer est dangereux. Tout le monde le sait. Fumer cause une inflammation du poumon, la bronchite chronique au timbre si caractéristique. La combustion du tabac relargue du gaz carbonique. Ce gaz carbonique va empoisonner la mitochondrie. La mitochondrie va être inactivée, le rendement énergétique s'effondre, la prolifération cancéreuse fleurira.

Fumer c'est vieillir plus vite et le fumeur mourra précocement d'infarctus, d'artérite, de maladie d'Alzheimer et bien sûr de cancer. Une démonstration de plus du rôle central de la mitochondrie.

• LES RARES CANCERS DE L'ENFANT

On l'a compris, le cancer est une maladie de la vieillesse. Vieillesse qui peut être accélérée par les cancérigènes.

C'est aussi le cas de la maladie d'Alzheimer. Certes, il existe des formes particulières de maladies d'Alzheimer survenant avant la soixantaine. Des cas très rares et fréquemment héréditaires. On parle aujourd'hui d'un «génomme anormal»; hier, on évoquait une tare familiale...

Il est vrai qu'il existe aussi des cas de cancers chez les enfants et les adolescents. Ce sont heureusement des maladies peu fréquentes, mais si choquantes qu'elles semblent beaucoup plus répandues qu'elles ne le sont en réalité. Les cancers juvéniles sont généralement d'origine génétique. Il s'agit d'anomalies associées à des organes anormaux, souvent mal formés et comme vieilliss précocement. On sait par exemple que les enfants trisomiques risquent davantage d'être touchés par des leucémies. Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein ont généralement des glandes mammaires plus fibreuses, et donc plus dures.

Il existe aussi de rares anomalies des voies biliaires qui empêchent l'écoulement de la bile, du foie vers le tube digestif. Il y a donc ce qu'on appelle une stase d'amont bloquant l'écoulement de la bile. Si l'obstacle n'est pas levé, l'enfant souffrira d'abord de cirrhose, puis du cancer du foie. Si le chirurgien intervient suffisamment tôt, il peut lever l'obstacle et évitera tout d'abord la cirrhose puis le cancer.

- **LA VRAIE PRÉVENTION: VIVRE AU RALENTI**

Je doute que vous lisiez ce livre pour entendre les mêmes rengaines sur les ravages du tabac ou de l'alcool. Je ne vous parlerai pas davantage des femmes prédisposées au cancer du sein. Il existe des cas, heureusement rares, où le risque frise les 100%. Faut-il attendre ou procéder à l'ablation des deux seins et des ovaires⁵, comme a choisi de le faire l'actrice Angelina Jolie, qui a informé la planète entière par médias interposés des raisons pour lesquelles elle avait recours à ces chirurgies de guerre? Chirurgie de guerre, le mot n'est pas trop fort, car même si les seins sont reconstruits avec des implants en silicone ou autre, tous les filets nerveux auront été sectionnés, laissant un tissu insensible. Épouvantable, mais exceptionnel heureusement.

Il existe des milliers de «recettes» censées diminuer le risque de cancer. Certaines «de prévention» ont été testées à grande échelle. La liste est longue de cette succession d'échecs. Parfois, on note quand même une diminution du risque de cancer, de la prostate par exemple, mais en même temps c'est le cancer du poumon qui augmente. Autant être honnête et le dire clairement: tout cela ne fonctionne pas.

On sait pourtant ce qu'il faut faire: il faut ralentir le vieillissement. Ce n'est pas un sujet de science-fiction: pour ralentir le vieillissement, il suffit de ralentir le métabolisme. Certes, on ne parviendra sans doute jamais à ralentir totalement le vieillissement et, en dehors des transhumanistes, bien peu croient à (ni même souhaitent) la jeunesse éternelle. Si nous avons gagné plus de vingt ans d'espérance de vie en un siècle, ce n'est pas seulement grâce aux progrès de la médecine. Nous travaillons moins dur physiquement que nos ancêtres. Nous nous chauffons en hiver et dormons dans des lits douilletts. Bref, nous nous économisons... Par comparaison, nous vivons au ralenti!

Plusieurs expériences, en général anciennes, montrent qu'une réduction de l'apport calorique (en particulier en sucre) augmente la durée de vie des animaux. C'est vrai chez les souris, les rats, les singes et aussi chez les êtres humains. Une famine mortelle a frappé les Pays-Bas occupés à la fin de la Deuxième Guerre mondiale. Le nombre de cas de cancers chez les survivants a longtemps été moindre. De même, les personnes anorexiques, quand elles survivent à leur maladie, présentent elles aussi moins de risque de développer un cancer. Par ailleurs, on connaît un seul peuple au monde qui soit totalement épargné par le cancer. Il s'agit d'une population naine qui vit en Équateur (Amérique du Sud). Par un hasard génétique,

⁵ Une femme sur 500 est porteuse d'une prédisposition génétique au cancer du sein et/ou des ovaires due à une altération du gène BRCA1 ou BRCA2.

ces Indiens de petite taille ne captent pas le sucre. Cette population ne souffre ni de diabète, ni de cancer, ni de maladie d'Alzheimer. Voilà un argument de poids en faveur de la piste métabolique!

CHAPITRE 6

Le cancer, une maladie métabolique

Plutôt que de vous noyer dans les profondeurs des particularités du moteur cellulaire, je me limiterai à vous présenter les invariants du cancer. Nous verrons plus loin comment une seule anomalie, à savoir la diminution du rendement énergétique de la machine cellulaire, peut expliquer ces points cardinaux du cancer.

Qu'il s'agisse d'un cancer du poumon, du foie ou du cerveau, d'une tumeur maligne du vieillard ou de l'enfant, que le malade soit riche ou pauvre, qu'il ait été ou non exposé à des cancérigènes... dans tous les cas de figure, nous retrouvons les éléments suivants.

- **LES 4 POINTS CARDINAUX DU CANCER**

Tout d'abord, le cancer possède une **forme particulière**. Les médecins décrivent une forme «étoilée». Les physiciens préfèrent parler de figure «fractale» (une structure homothétique: invariante, quelle que soit l'échelle, l'étoile est la figure fractale par excellence...). La tumeur bénigne est ronde. Elle pousse de façon homogène du centre vers la périphérie. Elle n'envahit pas les tissus alentour. Le chirurgien la retire en passant son doigt entre la tumeur et les tissus sains. Tout autre est la tumeur maligne (le cancer). Elle envahit les tissus qui la jouxtent. Des cellules cancéreuses se faufilent ainsi dans les zones de plus grande fragilité, évitent l'os et fument dans les tissus mous. Ce sont ces dendrites que recherche le radiologue ou l'anatomopathologiste pour affirmer le caractère malin de la lésion. Ce sont aussi ces prolongements noirs et «infiltrants» que cherche le dermatologue pour débusquer le mélanome malin.

Autre particularité invariable: **le cancer est dur**. Lorsque le médecin procède à un examen pour essayer de détecter la nature d'une masse, c'est d'abord sa consistance qu'il va étudier. La glande est molle au toucher alors que le cancer est dur. À tel point que, dans le jargon de l'étudiant en médecine, on dit que le cancer est «dur comme la pierre».

Autre point invariable: **la cellule cancéreuse est basique** (c'est-à-dire alcaline). Lorsque l'anatomopathologiste reçoit la pièce d'exérèse chirurgicale (un prélèvement par biopsie par exemple), il va la couper en fines lamelles, la teindre avec un colorant puis l'analyser au microscope. Conçus dès le XIX^e siècle, ces colorants acides ont la particularité de permettre au médecin de visualiser des zones basiques (les cellules cancéreuses sont colorées par des pigments acides justement parce qu'elles sont basiques). En effet, le cancer est basique. Voilà encore une constante trop souvent ignorée! Le milieu dans lequel baigne la cellule est lui, au contraire, acide, car le cancer sécrète de l'acide lactique. J'y reviendrai en détail plus loin.

Enfin, comme on l'a vu précédemment, **le cancer se nourrit de sucre**. Fort de ce constat, quand le cancérologue veut vérifier la nature cancéreuse de la tumeur ou suivre l'efficacité de son traitement, il injecte du glucose (sucre) radioactif. À ce sucre est donc ajouté un atome de fluor radioactif fabriqué dans un cyclotron (un accélérateur de particules). Comme le sucre et le fluor ne peuvent se séparer, le médecin pourra aisément suivre le chemin qu'emprunte le sucre dans l'organisme. Le sucre (pour être plus précis il s'agit du désoxyglucose), ainsi marqué au fluor 18 sera rapidement capté par les cellules cancéreuses qui en sont particulièrement friandes. Par rapport au tissu sain, le tissu cancéreux ingère dix fois plus du glucose: c'est là toute la clé du mystère. J'y reviendrai également.

Au risque de me répéter, j'insiste sur le fait que ces quatre caractéristiques sont aussi les 4 points cardinaux de la boussole du cancérologue. Ils sont présents dans toutes les tumeurs quelles que soient l'origine et la cause de la maladie. Par ailleurs, plus le cancer est «malin», plus sa forme sera fractale. C'est aussi l'un des paramètres de l'évaluation du grade histopathologique, l'outil de mesure de la progression de la tumeur.

En résumé: plus il est dur, alcalin et plus il capte le sucre, plus le cancer est agressif.

- **L'EFFET WARBURG: LA VRAIE CAUSE DU CANCER**

Louis Pasteur (1822-1895), le grand scientifique français, travaillait sur la levure de bière. La levure de bière permet la fermentation. Pour augmenter le nombre de micro-organismes et accélérer la fermentation, Pasteur a une idée, il diminue la teneur en oxygène. Les levures captent le sucre et se multiplient.

En effet, ne pouvant transformer ce sucre en énergie, les cellules grossissent, fermentent et, sous l'effet de la fermentation, se divisent sans cesse. «*La fermentation, c'est la vie sans l'air*» pour reprendre la célèbre formule de Louis Pasteur.

Otto Warburg (1883-1970) est un médecin biochimiste allemand et prix Nobel de physiologie ou médecine en 1931 pour sa découverte de la nature et du mode opératoire de l'enzyme respiratoire. Il a lu Pasteur.

Notre prix Nobel était convaincu que la fermentation était la cause du cancer. Ce que découvre Otto Warburg, ce que l'on appelle aujourd'hui l'effet Warburg, est que les cellules cancéreuses fermentent. Comme les levures privées d'oxygène, elles captent du sucre et prolifèrent. Mais, à la différence des levures qui cessent de se multiplier en présence d'oxygène, la cellule cancéreuse fermente même en présence d'oxygène. Et comme la cellule cancéreuse capte du sucre qu'elle ne peut brûler, elle excrète de l'acide lactique.

Pour Otto Warburg, le cancer est une maladie du métabolisme. Au contraire du diabète dont la cellule ne peut capter le sucre car il n'y a pas assez d'insuline, le cancer est lui gorgé de sucre. Le cancer est une maladie de la digestion cellulaire et, plus précisément, de la digestion du sucre.

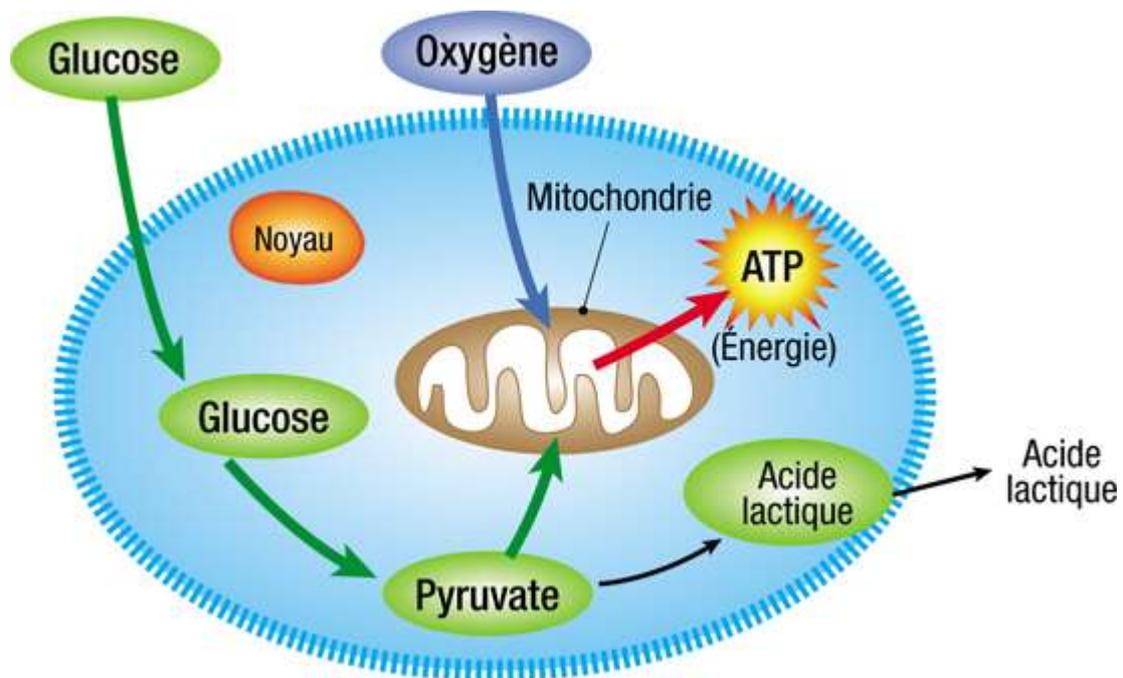
Au début des années 1920, des scientifiques allemands ont démontré que la cellule tumorale captait des quantités importantes de sucre qu'elle ne pouvait pas brûler. Elle excrétaient alors de l'acide lactique, c'est-à-dire du sucre partiellement dégradé. Le même phénomène s'observe dans le muscle soumis à l'effort: le muscle capte du glucose, mais s'il n'a pas assez d'oxygène pour le brûler, il rejette dans le sang de l'acide lactique, que certains scientifiques suspectent d'ailleurs d'être responsable des crampes.

Toutefois, à la différence du muscle, l'apport d'oxygène au repos ne va pas diminuer la sécrétion d'acide lactique par la cellule cancéreuse. Ces idées ne sont pas neuves: elles datent des années 1920. Otto Warburg avait déjà compris que le mécanisme était bloqué et que la mitochondrie ne fonctionnait pas normalement.

Le biologiste affirmait: «*Le cancer peut avoir de multiples causes. Elles convergent toutes vers la mitochondrie [qu'il appelle granule]. La mitochondrie est lésée. Le cancer ne peut brûler le sucre et sécrète de l'acide lactique même en présence d'oxygène*». Le cancer, ce n'est que cela et Otto Warburg l'avait déjà compris il y a près d'un siècle!

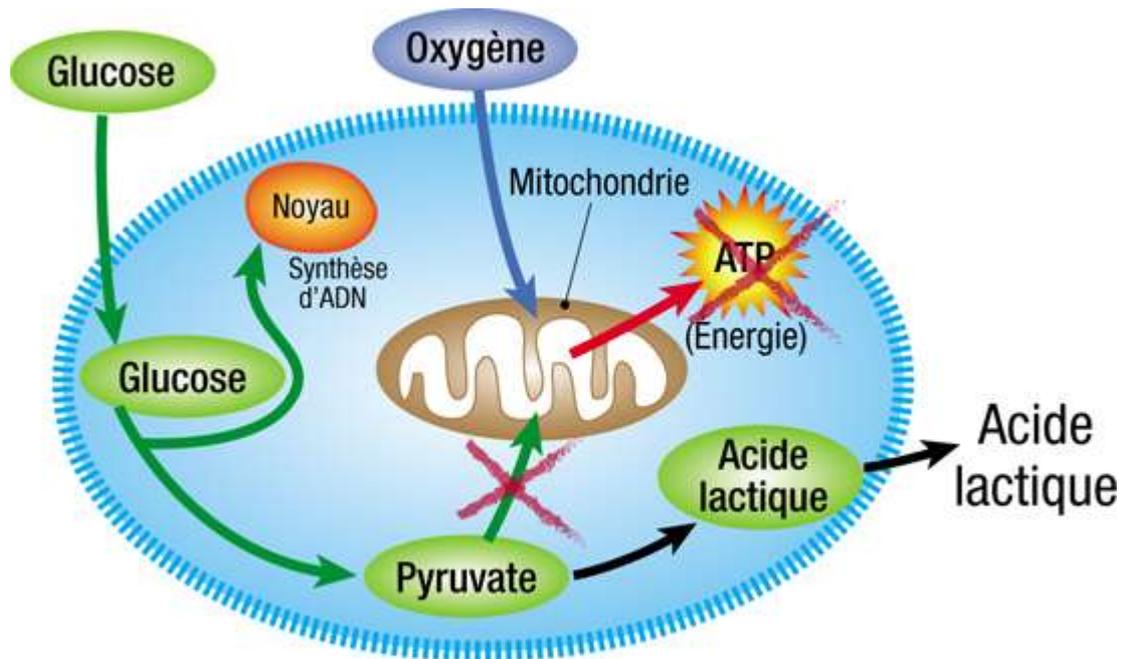
Revenons à nos invariants présents dans tous les cancers. Nous avons compris que la cellule ne pouvait pas brûler. Elle se contente de tirer un peu d'énergie en cassant le glucose (six carbones) en deux pyruvates (3 carbones). Elle ne peut aller plus loin. Warburg avait déjà nommé et décrit ce processus de «glycolyse anaérobie»⁶: au lieu de produire 32 molécules d'ATP par molécule de glucose, la synthèse n'en produit que deux. Le rendement s'effondre (voir schéma ci-dessous).

La mitochondrie brûle et produit de l'énergie, de l'eau et du gaz carbonique, nous l'avons compris. Le gaz carbonique n'est pas un gaz inerte: combiné avec de l'eau, il produit de l'acide carbonique. Et, comme l'ont démontré les scientifiques spécialistes du climat, l'excès de gaz carbonique est responsable de l'acidification des océans. De la même façon, si la mitochondrie est lésée dans le cancer, elle n'acidifie pas la cellule. La cellule cancéreuse apparaîtra donc basique et rouge aux anatomopathologistes (médecins spécialisés dans l'analyse des tissus) qui la colorent (justement avec un produit acide et rouge). À l'examen microscopique, la cellule cancéreuse va ainsi se révéler plus alcaline, son noyau sera plus gros, les chromosomes seront plus étalés, car moins condensés. Les charges logées dans la paroi de la membrane seront moins nombreuses, car la cellule manque d'énergie pour maintenir les gradients. La cellule cancéreuse sera plus grosse parce que l'eau diffuse et occupe tout l'espace.



⁶ La glycolyse est la voie de transformation du sucre en énergie; anaérobie signifie en l'absence d'oxygène.

Cellule saine: la mitochondrie fonctionne: l'énergie est créée à partir du glucose.

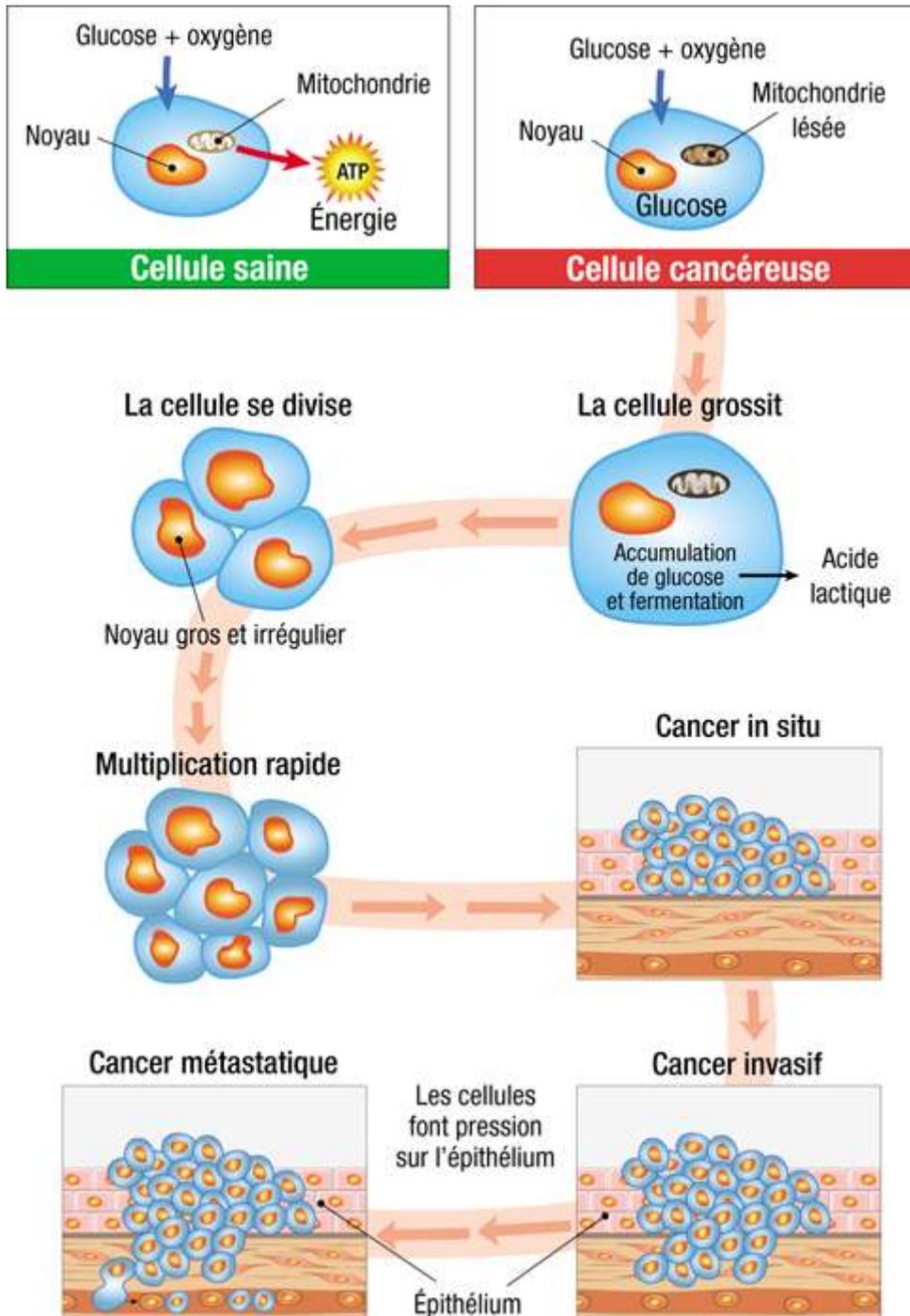


Cellule cancéreuse: la mitochondrie est lésée: la cellule ne peut plus brûler le glucose pour en faire de l'énergie. Le glucose est utilisé pour synthétiser de l'ADN et des protéines (voie de synthèse) et de l'acide lactique est excrété en excès. C'est l'effet Warburg.

Pour survivre, la cellule cancéreuse n'a pas d'autre choix que d'ouvrir grand les pores pour capter du sucre. C'est aussi ce qu'observe l'oncologue au PET-scan lorsqu'il injecte du glucose «marqué» à son patient. Comme la cellule synthétise à partir du glucose pour créer un peu d'énergie et survivre, elle grossit et finit par se diviser comme je l'ai déjà expliqué. Mais on sait que la cellule ne peut brûler, ce qui accroît la pression dans l'espace confiné de l'organe. Sous la pression, le cancer devient dur. La cellule tumorale ainsi comprimée va être poussée à s'échapper de l'épithélium qui l'a vu naître. Comme un animal acculé dans un espace exigu, elle n'a d'autre issue que celle de la fuite.

On pourrait comparer l'épithélium aux pavés qui recouvrent encore certaines rues de Paris. Et sous les pavés-épithélium, non pas la plage... mais la lumière des organes (les bronches, la vessie ou le tube digestif, etc.). Le cancer s'organise comme se montaient les barricades de mai 1968: les pavés sont empilés les uns sur les autres avant de fuser dans les tissus alentour jusqu'à ressembler à ces images fractales (ou étoilées) déjà évoquées. Ce cancer va essaimer à distance, sous forme de métastases qui vont se loger et coloniser les tissus lointains tels que le foie, le cerveau ou les os.

En clair, le cancer résulte d'une mitochondrie inefficace. La cellule ne peut brûler et donc grossit. Elle ne produit ni ATP ni gaz carbonique. Le cancer, ce n'est que cela.



Mécanisme de développement d'un cancer.

Une piste parallèle: l'acidification

Revenons à l'effet Warburg décrit plus avant. L'acide lactique est excrété de la cellule cancéreuse dans l'espace extracellulaire. L'espace extracellulaire est donc acide. Tout cuisinier sait qu'il est possible de cuire de la viande soit au feu de la cuisinière, soit à l'acide. C'est d'ailleurs de cette façon que l'on prépare le poisson à la tahitienne: en le faisant mijoter dans du jus de citron acide. L'acidification, qui baigne le cancer, va lui permettre de «cuire» et de digérer les tissus sains adjacents. Il pourra plus facilement y faire pousser ses dendrites et le lacérer en croissant.

Je rappelle que la cellule cancéreuse est basique (alcaline), ce que beaucoup ont oublié. Le pH d'une cellule normale oscille entre 6,8 et 7,2 et celui d'une cellule cancéreuse entre 7,2 et 7,4. Les anciens collégiens assidus aux cours de chimie se souviendront certainement que le pH⁷ est une échelle cologarithmique. Plus le pH est élevé et moins il y a d'ions protons⁸ dans la sauce cellulaire, et plus la cellule est alcaline; plus le pH est bas, plus il y a de protons et plus la cellule est acide. Plus le cancer est agressif, plus il est résistant au traitement par chimiothérapie et plus il est basique. Ces chiffres sont importants, car il est un seuil en dessous duquel (proche de 7,2) une cellule ne peut se diviser car l'ADN ne peut se dupliquer. Une équipe niçoise a publié il y a plus de vingt ans un résultat extraordinaire. Les chercheurs ont isolé des cellules de derme (une des couches de la peau) et les ont exposées à différents stimulants mitogènes (qui provoquent la division des cellules). Les cellules se sont divisées, mais celles dont le pH a été contraint en dessous de ce seuil de 7,2 sont restées inertes. L'eau normale a un pH autour de 7, en dessous, c'est acide. Les ions H⁺ font baisser le pH, la solution devient donc plus acide.

La régulation du pH est un phénomène compliqué que l'on ne comprend que partiellement. Pour simplifier, disons qu'il existe des pompes dans la paroi de la membrane de la cellule, notamment dans la cellule de l'estomac. Ces pompes excrètent des protons, donc de l'acide. Comme le suc gastrique présent dans l'estomac a un pH très acide (de l'ordre de 1) cela permet au bol alimentaire d'être dégradé et digéré dans l'intestin sous-jacent. Il arrive parfois que ce suc gastrique perce le mucus qui protège la paroi de l'estomac et parvient à le trouer. C'est ce qu'on appelle un ulcère. Aujourd'hui, nul besoin de chirurgie pour venir à bout des ulcères. Il suffit de prescrire des médicaments qui bloquent l'excrétion de protons H⁺ par ces pompes qui le font sortir de la cellule de l'estomac (ces médicaments sont appelés inhibiteurs de pompe à protons). Le suc gastrique est moins acide et cesse de digérer la muqueuse de l'estomac. Un traitement aussi simple qu'efficace.

Certains chercheurs ont tenté d'utiliser ces inhibiteurs de pompe à protons pour diminuer l'acidité qui règne autour de la tumeur. Ils ont observé une régression des cancers. D'autres ont combiné ces inhibiteurs avec de la chimiothérapie. Plusieurs essais ont montré que le taux de réponse a été amélioré. Mais ces inhibiteurs de pompe à protons ont été fabriqués à l'origine pour limiter l'acidité du suc gastrique. Un marché majeur pour le Mopral (oméprazole), une molécule des plus profitables et l'un des premiers «blockbusters» de

⁷ Le pH est une mesure de l'activité chimique des ions hydrogène H⁺ (ou protons) en solution.

⁸ Les ions protons sont des H⁺, le noyau de l'hydrogène privé de ses électrons. Il n'est constitué que d'une seule particule élémentaire: le proton, d'où son nom d'ion proton. L'ion est une particule chargée électriquement.

l'industrie pharmaceutique. Le Mopral est suffisamment puissant pour diminuer l'acidité à l'extérieur de la cellule et donc traiter l'ulcère. Il n'est pas assez puissant pour baisser l'alcalinité à l'intérieur de la cellule et par là, traiter le cancer. Là encore, à défaut d'un seul médicament suffisamment puissant, nous sommes contraints d'en combiner plusieurs.

Une équipe de chercheurs espagnols a beaucoup travaillé sur le sujet. Ils rapportent plusieurs cas de rémissions inattendues. Ces cas n'ont pas à ma connaissance été publiés sous la forme d'articles. Ils ont essayé des combinaisons de médicaments. Je n'ai pas personnellement testé leur approche, mais elle me semble logique et porteuse d'espoir. Je vous livre ici la posologie:

- 1• Amiloride: 10 à 40 mg trois fois par jour. Ce diurétique bloque une pompe qui sort le proton acide pour laisser entrer un autre ion, le potassium.
- 2• Un inhibiteur de la pompe à protons, par exemple l'oméprazole: 20 à 40 mg par jour.
- 3• Un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par exemple l'acétazolamide (Diamox): 250 mg par jour. C'est un traitement du glaucome qui inhibe la formation d'acide carbonique.

Voilà des pistes intéressantes, qui réclament d'être testées d'abord sur l'animal. Si les résultats sont positifs, ce type de traitement devra ensuite faire l'objet de tests à l'hôpital. Même s'il s'agit de vieilles molécules, les interactions médicamenteuses sont toujours possibles. Enfin, il faudra vérifier également que ces associations de médicaments baissent suffisamment le pH. Nous pensons que c'est probable, sans avoir pu, à ce jour, le démontrer.

CHAPITRE 8

Le traitement métabolique

Il est des expériences que j'aime raconter à mes étudiants. Elles ne sont pas récentes; elles ont juste été oubliées ou incomprises. Je rappelle ainsi que plusieurs publications ont fait état d'une expérience visant à transplanter un noyau cancéreux dans une cellule saine. La cellule générée sera finalement bénigne. L'inverse fonctionne aussi: si on introduit le noyau d'une cellule saine dans une cellule cancéreuse, on obtiendra une cellule maligne. Tout se passe comme si le noyau et donc les gènes ne jouaient pas un rôle clé dans ce qui était, il y a peu encore, considéré comme une maladie du seul génome.

- **REDÉMARRER LA MITOCHONDRIE**

D'autres chercheurs ont poussé l'expérimentation plus loin (j'y faisais déjà allusion plus avant) et ont injecté à des cellules cancéreuses des mitochondries de cellules normales. Le caractère cancéreux a disparu! La cellule s'est mise à respirer à nouveau et a cessé de se multiplier. Un siècle après les travaux menés par Warburg et ses équipes, démonstration est à nouveau apportée que le cancer est une maladie de la mitochondrie et non du génome.

On a vu que la cellule saine était conçue soit pour synthétiser, soit pour brûler. Elle brûle les dérivés du sucre pour les transformer en énergie ou au contraire pour grossir et se diviser, en allumant ou en éteignant les mitochondries. Si la mitochondrie est lésée, ou si elle ne reçoit

plus sa nourriture, la cellule ne peut donc plus brûler. Pour survivre, elle utilisera alors une voie bien moins efficace pour fabriquer de l'énergie: la synthèse. Et comme elle synthétise, elle grossira et se divisera. Le cancer n'est que cela. La mitochondrie est asséchée, car elle est déconnectée du cytoplasme. Le cancer n'est finalement qu'un problème de plomberie!

Pour empêcher le cancer de croître, il suffit de relancer l'activité de la mitochondrie quand c'est encore possible. Il n'est pas possible malheureusement d'injecter des mitochondries aux cancers de nos patients; il faut donc trouver le moyen de les guérir autrement, notamment avec des médicaments bon marché qui existent dans la pharmacopée européenne et qui sont sans danger majeur. J'y reviendrai plus longuement.

Voici une explication à laquelle Warburg n'avait pas pensé... Il existe une enzyme (protéine aux propriétés catalytiques, capable d'orienter une réaction) appelée pyruvate déshydrogénase (PDH) qui permet le passage du pyruvate (un dérivé du sucre) vers la mitochondrie. Si la PDH est bloquée, ce dérivé du sucre ne peut pas être consommé par la mitochondrie. Il y a accumulation et stagnation anormale de pyruvate qui va prendre un autre chemin et sera excrété sous la forme d'acide lactique (voir schéma page 31). Voilà l'explication de l'effet Warburg. Une autre voie métabolique va aussi s'ouvrir (la voie de synthèse ou voie des pentoses phosphates pour les spécialistes) qui va entraîner la synthèse de tout ce qui permet de grossir (ADN, protéines...). La déconnexion de la mitochondrie à cause de la PDH inactivée entraîne la croissance tumorale.

La PDH n'est pas une simple enzyme, c'est un complexe de multiples sous-unités... autant dire un cauchemar pour biochimiste! L'un des cofacteurs⁹ de ce complexe est un médicament fréquemment prescrit en Europe du Nord, l'acide lipoïque. L'addition d'acide lipoïque stimule la PDH et le pyruvate est alors dégradé par la mitochondrie qui était simplement «débranchée». Des dizaines de publications scientifiques décrivent l'efficacité antitumorale de ce médicament.

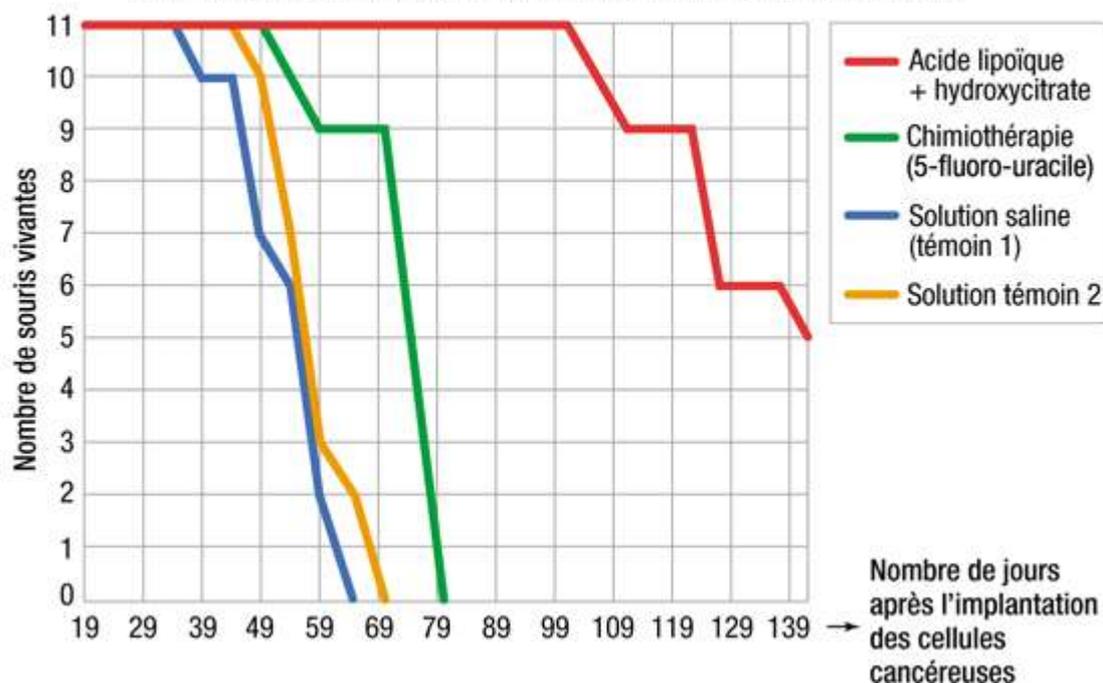
Si la mitochondrie se remet à fonctionner, elle va produire de l'énergie et brûler. La croissance ralentira. Mais dans le cas du cancer, la mitochondrie tumorale «fuit». Du citrate (acide nommé citrate, car il est présent en grande quantité dans les agrumes, notamment dans le citron) sort de la mitochondrie pour aller dans le cytoplasme d'alentour. Pour colmater la brèche, il faut bloquer une autre enzyme clé, la citrate lyase, par de l'hydroxycitrate.

Si le lecteur non scientifique fait abstraction des termes techniques, la démonstration peut sembler très simple. Pourtant, il a fallu plus de dix ans pour l'élaborer et encore plusieurs années d'expérimentations, sans compter le sacrifice de près de 15 000 souris! Je précise aux personnes sensibles que la recherche médicale ne permet hélas pas encore de se passer de l'expérimentation animale, mais les chercheurs limitent au maximum l'utilisation d'animaux, notamment des rongeurs, qui constituent 4/5^e des cobayes utilisés dans la recherche.

L'injection de cellules tumorales dans le flanc des souris se transforme en tumeur palpable en quelques jours, et la souris décède en quelques semaines. Un traitement à l'acide lipoïque ou à l'hydroxycitrate, pris isolément, n'a eu que peu d'effet. En revanche, la combinaison des deux produits s'est révélée extrêmement efficace pour ralentir la croissance des cancers de tous types (vessie, côlon, poumon, mélanome cutané...). Nous avons découvert un nouvel invariant, et ce résultat fut confirmé par d'autres, plus tard.

⁹ Un cofacteur est une molécule permettant de faire fonctionner une enzyme, sans le cofacteur l'enzyme est inactive

Effet de la combinaison acide lipoïque + hydroxycitrate sur l'espérance de vie de souris atteintes d'un carcinome de la vessie



La combinaison acide lipoïque + hydroxycitrate a freiné le développement de la tumeur et a permis de doubler la durée de survie des souris par rapport à la chimiothérapie.

- **LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES**

Comme n'importe quel autre citoyen, le médecin est tenu de respecter la loi: il ne peut mener des essais thérapeutiques que dans le cadre réglementé des institutions. Or, une autre loi, et non des moindres, stipule l'«assistance à personne en danger».

Quand un médecin sait son patient perdu, mais pense qu'un traitement peut prolonger sa vie dans de bonnes conditions, il veut tenter l'impossible. C'est le lot quotidien des cancérologues, pris entre deux feux pourrait on dire, et dont plus de la moitié des prescriptions se font hors du cadre rigide de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En réaction à mon précédent livre, *Cancer, guérir tous les malades*, des malades diagnostiqués comme incurables sortirent du bois pour me demander, non pas l'impossible, mais un peu d'espoir. Le patient, tout comme le soldat, est prêt à mourir au combat, mais il ne veut pas que sa vie soit gaspillée dans des combats futiles et perdus d'avance.

Personnellement, j'avais décidé de franchir le Rubicon, non sans appréhensions et insomnies.

Je ne pouvais me résigner à accepter que les malades condamnés à brève échéance soient renvoyés chez eux – avec plus ou moins de ménagement par une médecine académique impuissante – pour mourir loin des hôpitaux. Je ne faisais pas de tri entre les patients, mais je leur demandais simplement de prendre conscience des risques qu'ils encouraient en suivant un traitement expérimental, mais novateur. Je n'ai jamais formalisé leur engagement par un quelconque document juridique. Il était clair qu'ils prenaient un risque et moi aussi, mais en tant qu'adultes responsables, nous avons fait un choix et étions prêts à en assumer les conséquences.

Je n'ai jamais cru que je mettais la vie des patients en danger en leur prescrivant une association d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate. Légalement, l'acide lipoïque est à la fois un médicament (il existe une forme intraveineuse) et un complément alimentaire sous forme orale. L'hydroxycitrate est vendu sous forme de complément alimentaire. Ces deux molécules ont déjà été prescrites séparément à des centaines de milliers de patients.

L'acide lipoïque date de plus de cinquante ans. C'est un traitement efficace des complications du diabète aux effets confirmés par de multiples essais cliniques. On le trouve facilement dans le commerce sous forme de complément alimentaire (forme orale), en revanche, sous forme intraveineuse, il est introuvable en France. Ne bénéficiant pas 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».

Contrairement aux idées reçues, l'hydroxycitrate ne fait pas maigrir, mais il est toujours vendu comme coupe-faim. Je conseillais à mes patients les doses prescrites pour traiter les autres maladies. Ce n'est pas de la science, mais de la prudence. Des collègues italiens avaient fait de même et avaient observé à la fois une absence de toxicité et des résultats inespérés, qu'ils avaient d'ailleurs publiés dans une revue à comité de lecture.

• **DES MOLÉCULES NON TOXIQUES ET BON MARCHÉ**

Dans le traitement métabolique du cancer la posologie est la suivante:

- Acide lipoïque: 600 mg, en injection intraveineuse lente
- Hydroxycitrate: 500 mg en comprimés, matin, midi et soir

Mes patients ont tous trouvé le moyen de se faire injecter l'acide lipoïque. La plupart, cancéreux de longue date, avaient déjà une chambre implantable, qui facilite l'injection intraveineuse. Pour des raisons pratiques, il est difficile de conseiller une injection quotidienne d'acide lipoïque. Il existe aussi des comprimés, que je conseillais alors d'avaler à raison de 800 mg matin et soir.

On trouve l'hydroxycitrate dans les parapharmacies, ou sur Internet. Il est extrait d'un fruit exotique, le *Garcinia cambogia* ou le tamarinier de Malabar. Il ressemble à une citrouille et est riche en hydroxycitrate. Hoffmann-la Roche, la grande firme pharmaceutique suisse, l'avait proposé pour traiter l'obésité il y a quarante ans. L'absence d'efficacité dans cette indication-là avait fait arrêter la commercialisation.

Il n'existe pas, dans le commerce, d'hydroxycitrate pur. Les patients furent contraints de prendre un complément alimentaire riche de 60% d'hydroxycitrate, les 40% restants étaient constitués de sel et d'excipient.

Ce traitement n'a pas d'effet secondaire toxique lourd. Certains malades se sont plaints de malaises fugaces à la perfusion d'acide lipoïque. Une crise d'épilepsie a été observée chez une patiente aux multiples métastases cérébrales. Deux patients ont perdu du poids (moins de 5% de leur masse) et l'ont regagné rapidement. Rien de majeur à signaler fort heureusement! Près de 2 ans et demi plus tard, sur les onze premiers patients, cinq sont encore en vie. C'est un exploit si l'on considère que tous avaient été renvoyés à leur domicile pour y mourir!

Au début, j'ai tenté de traiter ces incurables avec le seul traitement métabolique. La maladie ralentissait, mais malheureusement les malades rechutaient. J'ai alors, avec l'aide de Norbert

Avetyan, un autre cancérologue parisien, combiné cette approche avec de faibles doses de chimiothérapie ou de radiothérapie.

Contrairement à l'histoire habituelle des malades du cancer, l'adjonction de faibles doses d'une chimiothérapie orale leur a permis de passer le cap et de survivre dans des conditions acceptables. Ce n'est peut-être pas la panacée, mais c'est déjà un énorme progrès.

Ce travail n'a pas été un long fleuve tranquille. Les malades arrivaient avec un espoir souvent sans retenue, mais ils m'ont apporté en même temps leur propre expérience. Parmi eux, j'ai rencontré un médecin âgé d'une soixantaine d'années, établi près de Bar-le-Duc dans la Meuse, qui présentait un cancer métastatique au foie et à l'os. Comme cela arrive dans près de 10% des cas, la tumeur primitive qui avait essaimé ne fut pas retrouvée. Ce médecin était en bon état général, mais ne supportait plus la chimiothérapie qu'il subissait depuis près de deux ans. Le traitement métabolique a été efficace un temps. Passionné de diététique, il m'a parlé du régime cétogène (que j'explique au Chapitre 9). L'association de ce régime pauvre en sucre au traitement métabolique parvint à contenir le cancer jusqu'à ce que les métastases hépatiques et osseuses recommencent à proliférer. L'adjonction d'une chimiothérapie douce (Xeloda) entraîna une nouvelle régression de la maladie. Ce malade survécut trois ans.

Vous l'avez compris, il est difficile de tirer des conclusions de ces quelques cas. Seuls des essais cliniques menés selon les normes internationales pourront donner des chiffres indiscutables.

À ce jour voilà ce que je sais:

- Il me semble que la première vraie révolution du traitement métabolique concerne les tumeurs cérébrales, et en particulier la plus violente: le **glioblastome**. L'espérance de vie est de quelques mois. Les patients à qui j'ai conseillé le traitement métabolique, en conjonction avec le traitement classique – pour peu qu'ils étaient en bon état général, c'est-à-dire capables de prendre le traitement métabolique – vont bien, et ceci plusieurs années après. Les patients qui ont des métastases cérébrales aussi. Je ne sais pas pourquoi le succès est le plus net pour ces patients-là.
- Lorsque le traitement métabolique est donné conjointement à des thérapies ciblées (Tarceva, Iressa), le devenir des patients atteints de **cancer du poumon** est lui aussi transformé.
- Pour les autres tumeurs, l'association d'un traitement métabolique, d'un régime cétogène et d'une chimiothérapie orale légère permet de surseoir à une chimiothérapie lourde.

Je me répète, c'est là une nouvelle approche de la maladie. Il n'est que temps de confirmer/infirmier ces résultats très encourageants en lançant des essais cliniques rigoureux.

Les molécules que nous développons sont non toxiques et bon marché. Il faut compter environ 200 euros par patient, quand les nouveaux produits anticancéreux (ceux de Sanofi notamment, qui se terminent tous par MAB, pour *Monoclonal AntiBody* [ou anticorps monoclonaux]) coûtent 150 000 euros/an!

Il est facile de critiquer notre démarche, très empirique. J'ai tenté avec énergie de convaincre mes confrères et le plus haut niveau de l'Institution de mener ces essais. J'obtins finalement

gain de cause et il est ainsi apparu que les souris répondaient au traitement. Nos résultats étaient reproduits et confirmés, et la logique scientifique étayée.

Les médicaments sont disponibles, bon marché et ils sont peu toxiques. Pourtant, je ne suis pas encore arrivé à convaincre l'ensemble de la communauté scientifique de leur intérêt. J'ai mis mon échec sur le compte de mon profil atypique et j'ai envoyé à ma place des collègues plaider la cause. Ils n'eurent guère plus de succès que moi.

On peut toujours nous reprocher un manque de rigueur, l'absence de dosages sanguins et porter toutes sortes d'accusations, mais un fait est incontestable: les malades existent et ils peuvent témoigner. Je regrette aussi que nos patients se soient retrouvés dans une posture délicate, à la limite de la légalité parfois, pour se procurer des médicaments qu'ils savaient capables de sauver leur vie. Comme si le cancer n'était pas une épreuve suffisante!

Par ailleurs, le scientifique, que je suis, aurait aimé comprendre pourquoi certains cancers ne répondent pas au traitement. J'ai tenté d'augmenter la dose d'acide lipoïque chez certains malades. Je préconisais une perfusion de 600 mg le matin et une autre de 600 mg le soir (donc 1 200 mg par jour au lieu des 600 mg). Comme les patients étaient pris de vomissements, je décidai d'arrêter.

L'acide lipoïque n'est qu'un des cofacteurs de la pyruvate déshydrogénase. Il rallume l'enzyme, mais encore faut-il que celle-ci existe encore! Il arrive que l'enzyme ne puisse plus fonctionner, même en présence de son cofacteur. Elle peut avoir disparu, avoir muté ou avoir été inactivée. La mitochondrie que je cherche à réactiver peut elle aussi avoir disparu ou ne pas être fonctionnelle. Ce sont là de vraies questions, qui doivent trouver leur réponse.

Je ne vais pas m'étendre sur les subtilités de la pyruvate déshydrogénase ou de la citrate lyase... Ce sont certes de vrais sujets, mais mon propos est avant tout de faire comprendre, de façon aussi concise et simple que le permet la science, ce qu'est le cancer et comment le soigner.

L'acide lipoïque ou l'hydroxycitrate sont des molécules à la demi-vie courte. Il existe probablement de meilleurs produits, et des chercheurs tentent de les trouver ou de les fabriquer. Il existe notamment une copie de l'acide lipoïque, le CPI 613¹⁰ mis au point par la compagnie américaine Threshold Pharmaceuticals. Toutefois, leur médicament sera certainement moins bon marché, et il est encore plus probable que les malades meurent bien avant d'avoir pu en bénéficier.

UN DOMAINE DE RECHERCHE EN PLEIN BOOM

En 2004, j'ai écrit mon premier livre technique sur le cancer (*Cancer: between glycolysis and physical constraint*, Springer Heidelberg). Je n'avais pas osé dans le titre parler du métabolisme, sujet encore trop abscons. Pourtant j'y décrivais déjà le cancer comme une conséquence de l'inactivation de la mitochondrie. Cette année-là, 15 000 publications écrites par des scientifiques dans des revues internationales parlaient déjà du métabolisme tumoral. En 2015, ce chiffre avait doublé.

Aujourd'hui le rôle clé du métabolisme dans le cancer n'est plus discuté. Il est admis que tous les cancérigènes qu'il s'agisse du tabac, de produits chimiques ou des virus induisent le cancer en perturbant le métabolisme des cellules. Il est clair que les cibles des oncogènes, ces gènes qui induisent le cancer, sont les voies métaboliques. Il est des dizaines de congrès pour la seule année

¹⁰ CPI 613 un composé anticancéreux classe première conçu pour perturber les voies modifiées de production d'énergie en cellules cancéreuses en visant le métabolisme mitochondrial
(sources : <http://www.news-medical.net/news/20141114/852/French.aspx>) NDLR

2015 qui parlent du métabolisme tumoral. Les équipes les plus en pointe sur le sujet sont celles de Vikas Sukhatme (Harvard Medical School, Boston), Thomas Seyfried (Boston College), Peter Pedersen (John Hopkins University School of Medicine, Baltimore), Sybille Mazurek (Université de Giessen, Allemagne) ou en France, Jacques Pouyssegur (CNRS) et Guido Kroemer (Institut Gustave Roussy).

Le propos n'est pas de citer tous les laboratoires qui travaillent sur le sujet mais de saisir une vague montante qui sera probablement bientôt une déferlante. Ces chercheurs ne sont pas des aficionados de la mitochondrie. Beaucoup sont des biologistes moléculaires qui se sont tournés vers les subtilités de la mitochondrie en analysant les cibles de ces gènes qui induisent le cancer.

Parallèlement à ces recherches encore fondamentales, les cliniciens eux aussi se penchent sur le métabolisme tumoral. Certaines nouvelles molécules ciblent directement le métabolisme (médicament Afinitor en pharmacie, principe actif évérolimus), voire les inhibiteurs de kinase comme le célèbre Glivec. D'autres tentent de «rallumer» la mitochondrie en ciblant, comme l'acide lipoïque, une enzyme clé: la pyruvate déshydrogénase. D'autres enfin en viennent à s'intéresser au métabolisme tumoral par l'intermédiaire des régimes anticancer, le plus intéressant étant pour moi le travail de Thomas Seyfried à Boston.

CHAPITRE 9

Quelles thérapies associer au traitement métabolique

Ce traitement métabolique n'est pas la panacée. Il n'empêche pas la progression des cancers les plus virulents. J'ai tenté de le compléter par d'autres traitements, qu'il s'agisse des thérapies ciblées les plus modernes, de régime cétogène et plus récemment de metformine.

- **LES THÉRAPIES CIBLÉES**

Lorsque les mitochondries, déjà malades du cancer, sont agressées par la chimiothérapie, la respiration cellulaire faiblit encore plus. Le pH augmente, l'intérieur de la cellule devient encore plus alcalin et la croissance est incessante. Et plus les mitochondries restantes ont été lésées, plus la croissance est rapide, le taux d'ATP faible et l'alcalinité dans la cellule majeure. Si la mitochondrie est trop endommagée par une chimiothérapie lourde, la maladie sera plus difficile à traiter en cas de récurrence. Impossible à rallumer, la mitochondrie ne pourra plus jouer son rôle.

Les thérapies ciblées, elles, ne lèsent pas la mitochondrie et sont donc compatibles. Certaines de ces nouvelles molécules bloquent l'accès des facteurs de croissance aux cellules tumorales. Au début, les facteurs de croissance n'ont pas été découverts pour le cancer. Rappelez-vous de l'EPO. Cette substance augmente la production de globules rouges, c'est pourquoi les cyclistes en raffolent. L'EPO stimule aussi la croissance des cellules et c'est pourquoi il est si dangereux car cancérogène. Fréquemment, le cancer sécrète ses propres facteurs de croissance. Les bloquer, c'est contribuer à affamer le cancer car ces polypeptides sont riches en énergie, «c'est du steak haché», dirait un ami.

Il existe de nombreux médicaments qui bloquent l'accès au cancer de ces facteurs-là ou en empêchent la digestion. Les utiliser a un sens. D'autant que ces médicaments-là ne détruisent

pas les mitochondries. Cela contribue aussi à fusionner deux approches, l'une issue de l'industrie et la nôtre. Cela évite aussi au patient souvent désemparé de devoir déplaire à son thérapeute.

• LE RÉGIME CÉTOGÈNE

On l'a compris, le cancer résulte d'un rendement énergétique trop faible. La mitochondrie peut être nourrie de pyruvate (c'est-à-dire de sucre, le pyruvate étant un de ses dérivés) mais aussi de graisses. L'avantage est que le métabolisme des graisses ne passe pas par ce goulot d'étranglement qu'est la pyruvate déshydrogénase (PDH). Ce régime riche en matières grasses s'appelle le régime céto-gène. (*Le Régime céto-gène contre le cancer* aux éditions Thierry Souccar (2014).

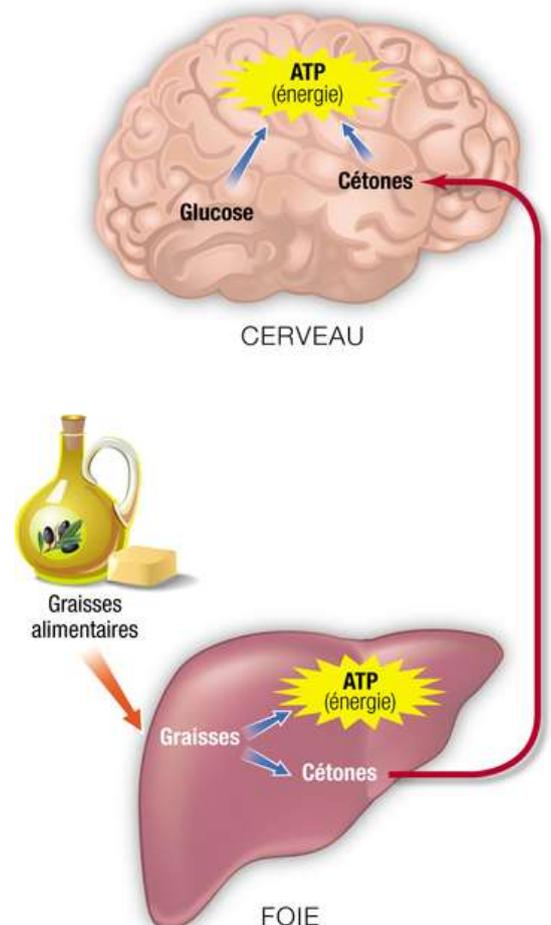
Le régime céto-gène se révèle une solution thérapeutique sérieuse et encourageante. Ce mode alimentaire repose sur une consommation riche en graisses, limitée en protéines et quasi nulle en sucres (qu'ils soient à index glycémique élevé ou faible). La dégradation des acides gras par le foie produit des corps cétoniques (ou cétones), d'où le nom attribué à ce régime. Parmi ces corps cétoniques, le butyrate (inspiré du mot beurre en grec) ou l'acétone. Le cerveau peut fonctionner soit grâce au glucose, soit grâce aux corps cétoniques. Ceux-ci peuvent tout à fait remplacer le sucre comme carburant de notre cerveau (voir schéma). On peut vivre très bien en consommant très peu de sucre. C'est d'ailleurs ce que faisaient nos ancêtres, qui ne connaissaient ni la canne à sucre ni la betterave sucrière, mais appréciaient le miel et les raisins.

Dans la Grèce antique, Hippocrate traitait déjà les personnes souffrant d'épilepsie grâce à un régime alimentaire sans sucre et à base de gras. Aujourd'hui encore, on soigne les épileptiques qui ne répondent pas bien aux médicaments de la pharmacopée avec ce régime céto-gène. On ne sait pas expliquer précisément comment cela fonctionne, mais cela fonctionne! Et les résultats sont suffisamment probants pour que la plupart des services d'épileptologie fassent appel à des nutritionnistes pour encadrer les malades.

En privant l'organisme de sucre, la sécrétion d'insuline, l'hormone qui fait entrer le sucre dans la cellule, va donc diminuer. Depuis plus de cent ans, des publications démontrent l'intérêt de ce régime dans le traitement du cancer. Si l'on supprime le sucre de l'alimentation des souris, des chiens et des chats, on constate que leurs cancers évoluent moins vite, voire régressent.

Le régime céto-gène n'est pas toujours une partie de plaisir: il faut supprimer non seulement les bonbons et les confitures, mais aussi le pain, les pâtes et quantité de fruits. Il reste tout de même la crème, certains fromages, les huiles et les avocats.

En l'absence de sucre, le foie utilise les graisses pour produire des cétones qui vont être utilisés comme carburant.



Certains malades y arrivent, d'autres pas. Des livres de recettes comme *Céto cuisine* de la diététicienne Magali Walkowicz peuvent aider à mettre en place ce régime et à l'associer à de nouvelles sensations gourmandes. Le malade peut suivre ce régime sous contrôle médical et ainsi faire contrôler ses taux de sucre dans le sang et ses corps cétoïques dans le sang et les urines.

- **LA METFORMINE**

Dans notre démarche, il est une part majeure d'empirisme. Nous avons donc tenté successivement de combiner notre association d'acide lipoïque et d'hydroxycitrate à d'autres médicaments.

Notamment:

- la naltrexone à faible dose (4,5 mg),
- la digoxine à 250 mg,
- le diclofénac à 75 mg,
- la metformine à forte dose jusqu'à 3 g.

Aux premiers patients, j'ai associé de la naltrexone à faibles doses. Un collègue américain, Burt Berkson, avait rapporté que la combinaison d'acide lipoïque (600 mg en intraveineuse) et de naltrexone à 4,5 mg bloquait la croissance de l'incurable cancer du pancréas.

La naltrexone est un médicament pour lequel il faut une ordonnance. Ce médicament est utilisé pour le traitement de l'addiction à l'alcool ou à la morphine (à dose de 50 mg). On sait depuis longtemps que des doses beaucoup plus faibles sont efficaces dans le traitement de maladies aussi diverses que le cancer, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques. Une vaste littérature, des essais randomisés, mais aussi des études plus simples réalisées sur des malades, de même que de nombreux témoignages de patients sont accessibles sur le Net.

Il apparaît clairement qu'à fortes doses, la naltrexone se révèle toxique et risque même d'accélérer la prolifération des tumeurs. À des doses inférieures à 5 mg, l'effet s'inverse et le cancer est inhibé. Le mécanisme d'action n'est pas facile à interpréter, mais il est probable que la naltrexone prise à faible dose diminue l'entrée de glucose dans la tumeur.

La digoxine doit dater de Matusalem, tant elle remonte à des temps anciens! Extraite de la feuille de digitale, une fleur des sous-bois vosgiens, elle est prescrite pour les troubles du rythme cardiaque. En ralentissant le cœur, elle améliore le débit sanguin. On pourrait comparer ses effets aux limitations de vitesse qui fluidifient le rythme des voitures sur l'autoroute un jour de grand départ... C'est un médicament certes efficace, mais dangereux. Si le cœur est fragile et présente des troubles du rythme (comme le «bloc de branche»), le ralentissement peut s'avérer fatal.

La fenêtre thérapeutique (qui correspond à la dose de médicament suffisante pour être efficace mais sans en avoir les effets secondaires) est étroite et le médecin vérifie fréquemment le taux sanguin de digoxine pour éviter un surdosage potentiellement mortel. C'est un traitement efficace sous haute surveillance, dont bénéficient des millions de personnes dans le monde. C'est aussi une si vieille molécule que le traitement ne coûte que quelques euros par mois.

La digoxine a de nombreux effets biologiques dont celui de diminuer l'entrée de glucose dans la cellule du cœur. Il existe quelques publications scientifiques affirmant que la digoxine

produit le même effet sur la cellule tumorale. Par exemple, la prise de digoxine ralentit l'évolution des cancers de la prostate.

L'un de mes collègues a déposé une demande de financement pour un essai similaire dans les cancers de la peau (sarcome de Kaposi), mais il faut près de deux ans entre le dépôt du dossier et le début de l'inclusion des malades. Le cancer est une maladie rapidement mortelle, qui s'accommode mal des délais administratifs, faut-il le rappeler? C'est un rappel, une prière même, que tous les professionnels qui luttent pour aider les patients à survivre adressent régulièrement, en vain, à ceux qui ont le pouvoir de faire accélérer les choses. Le temps des malades, le temps des cancéreux, n'est pas celui de l'essai thérapeutique normé, académique. Leur temps est compté.

Le diclofénac (vendu sous le nom de Voltarène) est l'un des tout premiers anti-inflammatoires. Il calme les douleurs et est largement prescrit dans les suites opératoires, par exemple après l'excision d'un cancer du sein. Un groupe belge a comparé deux groupes de femmes, toutes opérées pour un cancer mammaire. Les unes ont été traitées avec du Voltarène et les autres non. La mortalité par métastases, survenue beaucoup plus tard, a chuté de près de la moitié. Le scénario le plus probable est que les cellules tumorales relâchées dans la circulation par le geste chirurgical n'ont pu se nicher et croître, le diclofénac ayant diminué l'entrée de glucose.

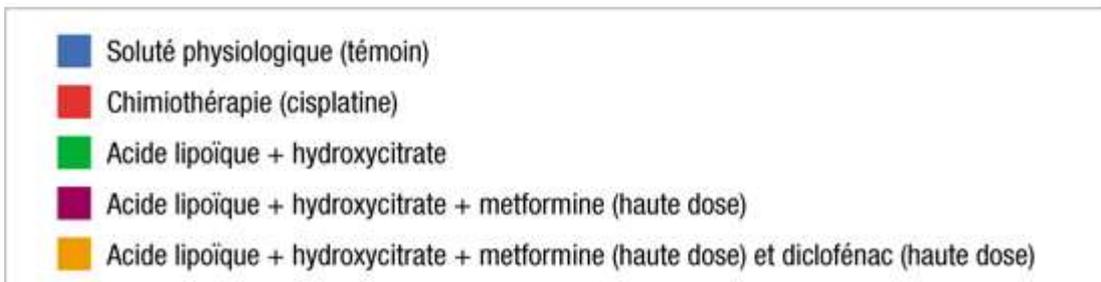
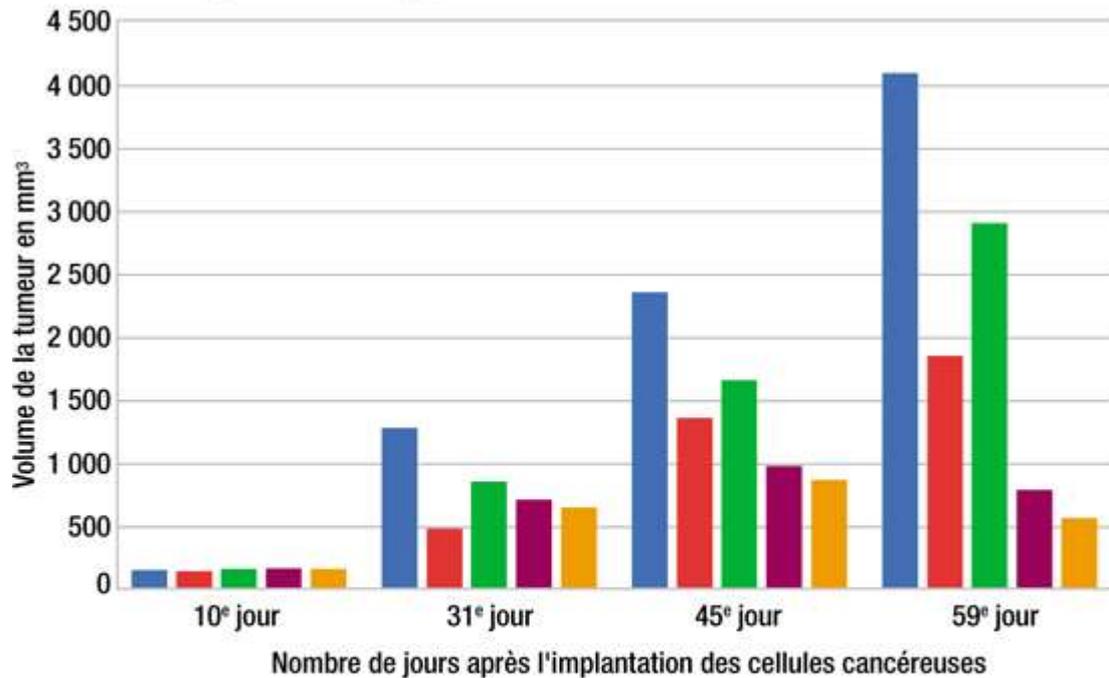
La metformine est un autre médicament ancien. Une synthèse française fabriquée il y a plus de cinquante ans, longtemps oubliée et décriée. Aujourd'hui, c'est le traitement de référence du diabète de type 2 (Stagid ou Glucophage). Il freine l'ingestion de glucose par le tube digestif, limite la synthèse de graisses (stéatose hépatique) et l'utilisation du glucose par les cellules. La metformine a de nombreuses cibles biochimiques, ce qui en fait le cauchemar des pharmacologues!

Se fondant sur des études menées sur des milliers de diabétiques depuis les années 1980, il est incontestable que la prise de metformine est associée à un risque de cancer réduit, mais les études d'intervention sont encore peu nombreuses. Quelques essais combinant metformine et chimiothérapie montrent aussi un effet positif. Plus de 200 autres essais sont en cours, dont les résultats sont attendus. De même que les autres molécules présentées ici, ce médicament ne coûte pas cher.

Récemment, nous sommes revenus vers les souris pour guider nos choix de cliniciens. À nouveau des cellules ont été exposées d'abord en boîtes de Pétri, puis plus tard chez l'animal. Toujours la même procédure. Des cellules cancéreuses sont cultivées *in vitro* puis injectées sous la peau du flanc du rongeur. Une dizaine de jours plus tard, une tumeur est palpable au site d'injection. 500 animaux cancéreux sont divisés au hasard (dans le jargon technique: randomisés) en cinquante groupes de dix souris. À chaque groupe correspond un traitement défini. Aucune molécule prise isolément (artémisine, digoxine, diclofénac, metformine, naltrexone) ne ralentissait la croissance des tumeurs.

Mais les associations contenant de l'acide lipoïque, de l'hydroxycitrate et de la metformine à forte dose entraînaient des régressions tumorales (voir graphique ci-dessous). L'ajout de diclofénac à cette association des trois substances favorisait davantage encore les régressions.

L'association acide lipoïque + hydroxycitrate + metformine à haute dose bloque le développement des tumeurs chez les souris



Sous l'effet de la chimiothérapie, la croissance de la tumeur ralentit. Sous l'effet du traitement métabolique «acide lipoïque + hydroxycitrate + metformine», la tumeur régresse.

Voilà pourquoi je teste aujourd'hui l'association d'acide lipoïque, d'hydroxycitrate et de metformine chez des malades volontaires.

La guérison à portée de mains

Certes, les progrès de la recherche sont indéniables. Mais ils restent très partiels. Force est de constater que l'on meurt presque autant du cancer aujourd'hui qu'il y a 50 ans! Si l'on tient compte de l'augmentation de l'espérance de vie, la mortalité par cancer reste très élevée (150 000 morts par an en France). L'espérance de vie des personnes atteintes de cancers difficilement curables (pancréas, cerveau, poumon...) ne s'est pas améliorée par ailleurs. Quant au dépistage, à l'exception du cancer du col de l'utérus (dépisté par frottis), il n'a pas permis de réduire le nombre de décès. Il faut se résoudre à l'évidence: les avancées thérapeutiques ne sont pas à la hauteur. Pourtant, ce n'est pas faute de consacrer des budgets énormes à cette «cause». Une cause qui pourrait sembler perdue au regard de ce bilan bien décevant autant qu'inacceptable, car des voies de solutions existent.

Nous pouvons proposer aux malades de nouvelles avancées thérapeutiques, dont l'efficacité pourrait être supérieure à celle de la chimiothérapie tout en entraînant bien moins d'effets secondaires. Encore faut-il laisser libre le malade de décider de son traitement en toute connaissance de cause et sans pression du corps médical. Il faut également laisser libres les médecins d'accompagner leurs patients lorsque ceux-ci choisissent une autre voie que celle, habituelle, de la chimiothérapie. Nous sommes arrivés à un point de rupture. Nous devons à présent réaliser des essais cliniques sur d'autres sortes de molécules que celles utilisées dans les chimiothérapies pour conforter les bons résultats de la piste métabolique présentée dans cet ouvrage.

Il faut oser regarder la vérité en face. Il faut oser décider. Il faut oser ne plus avoir peur. Le cancer est une maladie qui terrorise parce qu'on la comprend mal. Et parce qu'on ne la comprend pas, elle prend des airs surnaturels, des airs diaboliques. Si «Dieu est mort», selon la célèbre citation de Friedrich Nietzsche, le cancer, dans l'imaginaire collectif, c'est le diable incarné. Tuons le diable... parce que le cancer ne doit pas être diabolisé. Même s'il incarne nos angoisses et nos peurs paniques.

Le cancer est juste une maladie. Une sale maladie, mais une maladie simple. Une maladie de la digestion cellulaire, et il faut donc tout tenter pour corriger cette anomalie. Comme nous l'avons vu à travers ces pages, la piste du métabolisme du cancer est une voie prometteuse également pour guérir les malades atteints de maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

Alors, poursuivons cette piste et passons aux essais à grande échelle. Pour cela, il faut aussi, le lecteur l'aura compris, une vraie volonté collective, un vrai soutien des institutions et des médias. Le soutien des malades et de leurs proches aussi, qui peuvent faire pression en exigeant le droit de décider librement de leur traitement.

Réussir ne dépend que de nous. Pas nous, seuls scientifiques, mais de nous citoyens responsables et maîtres de nos vies. La voie de l'espoir est là, et elle passe par nous tous. La guérison est à portée de mains... et à nous tous de prendre notre santé en mains!

Le cancer est aussi l'histoire d'une cécité générale, un de ces errements collectifs qui jalonnent l'Histoire. Il y a près d'un siècle, les scientifiques de l'époque avaient déjà compris l'essentiel. Nous n'avons fait qu'approfondir leurs recherches et poursuivre leurs travaux. Pour ma part, je n'ai jamais cru à la théorie du complot. En revanche, je crois au conformisme,

au conservatisme et, plus encore, à la bêtise paralysante de l'individu, à l'entêtement et à l'absence de remise en question d'un dogme que tous savaient faux. Comment a-t-on pu avoir l'indécence d'annoncer le succès alors que la mort règne? Où sont les progrès quand tous savent l'échec?

Il y a longtemps que le cancer aurait pu, si ce n'est être guéri, tout au moins être maîtrisé. C'est nous qui l'avons rendu compliqué. Le trop-plein d'argent et le politiquement correct ont fait le reste: ils ont tué la vraie recherche. Chercher, c'est accepter l'erreur et faire le pari qu'on peut réussir. Chercher, c'est remettre en cause ses certitudes, ses croyances parfois, avec l'espoir de faire progresser la science. Il suffit de voir le visage des patients pour comprendre qu'eux non plus ne croient pas à cette médecine présentée comme victorieuse. Bientôt, il ne restera rien des campagnes de dépistage du cancer de la prostate ou du sein: on meurt aujourd'hui autant de ces cancers qu'il y a soixante ans! Ceci, en tenant compte de l'accroissement et du vieillissement de la population.

Un jour, la chimiothérapie disparaîtra, et la part délirante de l'industrie pharmaceutique avec... Le cancer, ce n'est pas de la haute technologie, c'est de la plomberie. Je suis sûr que le tableau que je dresse dans ces pages est globalement correct. Trop de travaux concordants, trop d'expérimentations concluantes viennent étayer mon propos.

J'ai longtemps cru que nous pourrions guérir, seul, tous les malades. J'avais tort. Paris vaut bien une messe, aurait dit Henri IV, le cancer vaut bien une alliance. L'alliance entre une médecine traditionnelle qui progresse plus qu'elle ne le pense et les exclus du système qui ont déjà parcouru les routes. L'avenir est dans la combinaison efficace du meilleur des deux mondes.

ANNEXE

Le traitement métabolique en pratique

Le traitement métabolique semble majorer l'efficacité du traitement conventionnel. Il doit être **associé à un traitement classique**, qu'il s'agisse d'une thérapie ciblée, d'une radiothérapie ou encore d'une chimiothérapie à dose raisonnable. Comme tout traitement, il peut avoir des effets secondaires, habituellement bénins. C'est dire l'importance d'en parler à votre médecin et en particulier à votre cancérologue.

La cellule cancéreuse a un métabolisme anormal: elle est avide de glucose (comme ceci se voit au PET-scan qui utilise comme marqueur du glucose radioactif). Elle ne peut brûler ce sucre car la mitochondrie fonctionne mal. En d'autres mots, elle fermente et se divise rapidement. Le but du traitement est de permettre à la mitochondrie de brûler les dérivés du sucre et donc de ralentir la croissance du cancer.

Ce traitement associe **l'acide alpha-lipoïque et l'hydroxycitrate de calcium**.

- **L'acide alpha-lipoïque** est un cofacteur de la pyruvate deshydrogénase. Cette enzyme permet au pyruvate (un dérivé du glucose) d'être brûlé dans la mitochondrie.
 - Il existe sous une forme intraveineuse (vendue en pharmacie en Allemagne, en Autriche, en Andorre). Ce médicament n'est pas commercialisé en France.
 - Il existe aussi sous une forme orale (complément alimentaire), soit sous forme d'acide alpha-lipoïque soit sous forme de sodium R-lipoate.
- **L'hydroxycitrate de calcium** est une molécule extraite d'un fruit exotique (*Garcinia cambogia*) qui a la propriété d'inhiber la citrate lyase, enzyme indispensable à la synthèse des parois cellulaires, d'où son effet anticancer. On la trouve sous forme de complément alimentaire (extrait standardisé de la pelure du fruit qui contient 60% d'hydroxycitrate).

La prise d'acide alpha-lipoïque doit s'accompagner de celle d'hydroxycitrate car prises isolément, ces molécules sont peu efficaces.

• POSOLOGIE

Le traitement se doit être quotidien.

- **Acide alpha-lipoïque: 600 mg en intraveineuse lente.** Au bout de trois semaines, passer à l'acide alpha-lipoïque sous forme orale.
 - Les doses d'acide alpha-lipoïque sous forme orale sont de **800 mg matin et 800 mg soir.** Le sodium R-lipoate peut remplacer l'acide alpha-lipoïque. Les doses sont les mêmes. Il est souvent plus simple de débiter par de l'acide alpha-lipoïque oral.
- **Hydroxycitrate: 500 mg matin, midi et soir.** Les gélules d'extrait de *Garcinia cambogia* ne contenant le plus souvent que 60% d'hydroxycitrate (bien lire la composition pour vérifier la proportion), il est donc nécessaire de prendre dans ce cas **800 mg de gélules**, trois fois par jour.

• EFFETS SECONDAIRES

Dans mon expérience, je n'ai pas (et heureusement) eu à faire face à des effets secondaires dramatiques. Cela dit, le traitement peut avoir des effets secondaires:

- une perte de poids habituellement transitoire et modérée;
- j'ai eu à noter un cas d'hépatite, à l'hydroxycitrate, heureusement sans gravité;
- en cas de lésions cérébrales, il y a un risque de crise d'épilepsie;
- le traitement métabolique peut entraîner un effet discrètement euphorisant.

Quitte à me répéter, **le traitement métabolique est un traitement d'appoint à un traitement classique. Il doit être discuté avec votre médecin. Le traitement métabolique peut aider, il ne s'agit pas de la panacée universelle.**

DR LAURENT SCHWARTZ

- **CHIMIOTHÉRAPIE**

Traitement médicamenteux qui s'attaque principalement aux cellules du corps qui se multiplient rapidement. C'est le cas des cellules cancéreuses. Mais certaines cellules saines se multiplient, comme les cellules de la moelle osseuse qui régénèrent le sang, les cellules du tube digestif, les cellules qui font pousser poils et cheveux, les cellules reproductrices... Le fait que la chimiothérapie détruit aussi les cellules saines explique les nombreux effets secondaires: modifications de la formule sanguine (diminution de certains globules blancs, des globules rouges et des plaquettes), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation), chute des cheveux, fatigue. La majorité des médicaments utilisés dans le cadre de la chimiothérapie sont souvent administrés par voie intraveineuse. Il existe de nombreux médicaments et il en arrive sans cesse de nouveaux sur le marché. Parmi les plus courants: le cyclophosphamide, le docétaxel et le paclitaxel (famille des taxanes), la doxorubicine (famille des anthracyclines), l'épirubicine (famille des anthracyclines), le 5-fluoro-uracile (appelé aussi 5-FU), le méthotrexate, le cisplatine, etc.

- **RADIOTHÉRAPIE**

Traitement utilisant des rayonnements de très haute énergie (100 fois plus puissants que ceux utilisés en radiologie courante) au niveau de la zone où est localisée la tumeur. Les rayons traversent la peau pour détruire les cellules cancéreuses et bloquer leur capacité à se multiplier. Les effets secondaires sont nombreux et varient selon la zone du corps qui est irradiée mais les cellules de la peau, du tube digestif et les cellules sanguines de la moelle osseuse sont les plus touchées par ce traitement. Ces effets secondaires se rapprochent de ceux de la chimiothérapie. Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie.

- **HORMONOTHÉRAPIE**

Traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Ce traitement est envisagé dans le cas des tumeurs jugées hormonosensibles (c'est-à-dire dont le corps médical pense que leur croissance est activée par des hormones comme les œstrogènes et la progestérone), comme les cancers du sein ou de la prostate. Les médicaments utilisés agissent sur toutes les cellules sensibles à ces hormones et pas seulement sur les cellules cancéreuses (anti-œstrogènes pour le cancer du sein, anti-androgènes pour le cancer de la prostate).

- **IMMUNOTHÉRAPIE**

Traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Notre système

de défense immunitaire ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme. Le but de cette thérapie est d'induire une réponse du système immunitaire face aux cellules cancéreuses. Les médicaments utilisés dans l'immunothérapie rendent les cellules cancéreuses «visibles» par le système immunitaire qui peut alors les combattre. Les substances utilisées sont de plusieurs types. L'immunothérapie non-spécifique utilise l'interféron et l'interleukine 2 qui sont des molécules qui stimulent le système immunitaire de manière générale. Des effets secondaires de l'immunothérapie peuvent être violents, notamment: syndrome pseudo-grippal avec l'interféron, fièvre, troubles digestifs, et problèmes artériels notamment avec l'interleukine 2.

Plus récemment, on utilise des anticorps monoclonaux comme le trastuzumab (Herceptin), un anticorps qui se fixe sur une protéine spécifique, présente à la surface de cellules tumorales chez 15% des femmes ayant un cancer du sein. Le but du trastuzumab est de bloquer la croissance de la tumeur (il s'agit d'une **thérapie ciblée**, voir [ci-dessous](#)).

La vaccinothérapie est en voie de développement dans la recherche contre le cancer et repose aussi sur le principe d'une stimulation du système immunitaire pour l'aider à combattre le cancer comme s'il était un agent étranger à notre organisme.

- **THÉRAPIE CIBLÉE**

Cette thérapie utilise des molécules qui vont agir de façon ciblée sur les cellules cancéreuses, ce qui permet de limiter les problèmes de toxicité importante causés par la chimiothérapie et la radiothérapie. Certains médicaments ciblent la machinerie cellulaire par exemple en bloquant des facteurs de croissance. D'autres médicaments utilisés vont «affamer» la tumeur en s'opposant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (qui alimentent en nourriture les cellules) formés en périphérie de la tumeur: ce sont des médicaments anti-angiogéniques (qui empêchent la formation de vaisseaux) comme le bevacizumab (Avastin) ou le sunitinib (Sutent).

Bibliographie

- **THÈMES GÉNÉRAUX**

- BOORSTIN D. *Les Découvreurs*. Robert Laffont, 1990.
- DE LESTRADE T. *Le jeûne, une nouvelle thérapie?* La Découverte, 2015.
- DE ROSNAY J. *Le Macroscopie: vers une vision globale*. Points, 2014.
- KOESTLER A. *Les Somnambules*. Les Belles Lettres, 2010.

- **GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER**

- ALEXANDRE J. *Cancérologie Hématologie*. Elsevier Masson, 2011.
- DEVITA V.T. JR, ROSENBERG S.A. Two hundred years of cancer research. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(23): 2207-2214.
- MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies: une biographie du cancer*. Flammarion, 2016.
- SCHWARTZ L. *Métastases: vérités sur le cancer*. Hachette Littérature, 2001.
- SERVAN-SCHREIBER D. *Anticancer: Les gestes quotidiens pour la santé du corps et de l'esprit*. Pocket, 2011.

- **ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER**

- BAILAR J.C., GORNIK H.L. Cancer undefeated. *New England Journal of Medicine*, 1997; 336(22), 1569-1574.
- PETO J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*, 2001; 411(6835): 390-395.

- SCHWARTZ L. Le Cancer résiste à la science. *La Recherche*, 1996; 284: 54-60.
- SUMMA M.G., VAUTRAIN F., ET AL. Multiple time series: new approaches and new tools in data mining applications to cancer epidemiology. *Revue Modulad*, 2006; 34: 37-46.

• ASPECT FRACTAL DES CANCERS

- CALDWELL C.B., STAPLETON S.J., ET AL. Characterisation of mammographic parenchymal pattern by fractal dimension. *Physics in medicine and biology*, 1990; 35(2): 235.
- FLEURY V., SCHWARTZ L. Numerical investigation of the effect of loss of cellular polarity on cancer invasiveness and geometry. *Fractals*, 2003; 11(04): 397-414.
- FLEURY V., WATANABE T., ET AL. Physical mechanisms of branching morphogenesis in animals. In *Branching morphogenesis* (pp. 202-234). Springer, 2005.
- NAM S.H., CHOI J.Y. A method of image enhancement and fractal dimension for detection of microcalcifications in mammogram. In *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE 1998*; Vol. 2: pp. 1009-1012.
- SCHWARTZ L., BALOSSO J., ET AL. Cancer: the role of extracellular disease. *Medical hypotheses*, 2002; 58(4): 340-346.

• FORCES PHYSIQUES EN BIOLOGIE

- ABOLHASSANI M., WERTZ X., ET AL. *Hyperosmolarity causes inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A*. *Inflammation Research*, 2008; 57(9): 419-429.
- D'ARCY THOMPSON W. *Forme et croissance*. trad. par Teyssié D. Seuil, 2009.
- DORNELAS M.C., DORNELAS O. *From leaf to flower: revisiting Goethe's concepts on the metamorphosis of plants*. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, 2005; 17(4): 335-344.
- KU D.N., GIDDENS D.P., ET AL. *Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1985; 5(3): 293-302.
- NOGUEIRA M.L., DA VEIGA MOREIRA J., ET AL. *Mechanical stress as the common denominator between chronic inflammation, cancer, and Alzheimer's disease*. *Frontiers in oncology*, 2015; 5.
- OLESEN S.P., CLAPHAMT D., DAVIES P. *Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells*. *Nature* 1988; 331(6152): 168-170.
- SCHWARTZ L., ABOLHASSANI M., ET AL. *Hyperosmotic stress contributes to mouse colonic inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A*. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008; 295(5): G934-G941.
- SCHWARTZ L., CALDWELL D. *Is liver disease caused by increased pressure? Interstitial pressure as a causative mechanism in carcinogenesis and in the differential blood supply in liver tumors from the hepatic artery*. *Journal of Liver*, 2014; 3:156.
- SCHWARTZ L., GUAIS A., ET AL. *Carbon dioxide is largely responsible for the acute inflammatory effects of tobacco smoke*. *Inhalation toxicology*, 2010; 22(7): 543-551.
- SCHWARTZ L., GUAIS A., ET AL. *Is inflammation a consequence of extracellular hyperosmolarity?* *Journal of inflammation* 2009; 6(1): 1.
- TOPPER J.N., GIMBRONE JR, M.A. *Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype*. *Molecular medicine today*, 1999; 5(1): 40-46.

• PH INTRACELLULAIRE

- GERWECK L.E., SEETHARAMAN K. *Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer*. Cancer research, 1996; 56(6): 1194-1198.
- HARGUINDEY S., ARRANZ J.L., ET AL. *Proton transport inhibitors as potentially selective anticancer drugs*. Anticancer research, 2009; 29(6): 2127-2136.
- HARGUINDEY S., HENDERSON E.S., NAEHER C. *Effects of systemic acidification of mice with sarcoma 180*. Cancer research, 1979; 39(11): 4364-4371.
- HARGUINDEY, S., ORIVE, G., ET AL. *The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin – one single nature*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2005; 1756(1): 1-24.
- HARGUINDEY, S., PEDRAZ, J. L., ET AL. *Hydrogen ion-dependent oncogenesis and parallel new avenues to cancer prevention and treatment using a H⁺- mediated unifying approach: pH-related and pH-unrelated mechanisms*. Critical Reviews™ in Oncogenesis, 1995; 6(1): 1-33.
- HARGUINDEY S., RESHKIN S.J., ET AL. *Growth and trophic factors, pH and the Na⁺/H⁺ exchanger in Alzheimer's disease, other neurodegenerative diseases and cancer: new therapeutic possibilities and potential dangers*. Current Alzheimer Research, 2007; 4(1), 53-65.
- HUBER V., DE MILITO A., ET AL. *Proton dynamics in cancer*. Journal of translational medicine, 2010; 8(1): 1.
- MOOLENAAR W.H. *Effects of growth factors on intracellular pH regulation*. Annual Review of Physiology, 1986; 48(1): 363-376.
- THOMAS J.A., BUCHSBAUM R.N., ZIMNIAK A., RACKER E. *Intracellular pH measurements in Ehrlich ascites tumor cells utilizing spectroscopic probes generated in situ*. Biochemistry, 1979; 18(11): 2210-2218.

• EFFET WARBURG ET MÉTABOLISME

- CAIRNS R.A., HARRIS I.S., MAK T.W. *Regulation of cancer cell metabolism*. Nature Reviews Cancer, 2011; 11(2): 85-95.
- CHRISTOFFERSON T. *Tripping over the truth: the return of the metabolic theory of cancer illuminates a new and hopeful path to a cure*. CreateSpace Independent Publishing Platform, 2014.
- DANG C.V. *Links between metabolism and cancer*. Genes & development, 2012; 26(9): 877-890.
- GATENBY R.A., GILLIES R.J. *Why do cancers have high aerobic glycolysis?* Nature Reviews Cancer, 2004; 4(11): 891-899.
- HSU P.P., SABATINI D.M. *Cancer cell metabolism: Warburg and beyond*. Cell, 2008; 134(5): 703-707.
- ISRAËL M., SCHWARTZ L. *Cancer: a Dymethylation syndrome*. John Libbey Eurotext, 2005.
- JONES N. P., SCHULZE A. *Targeting cancer metabolism – aiming at a tumour's sweet-spot*. Drug discovery today, 2012; 17(5): 232-241.
- KAELIN W.G. JR, THOMPSON C.B. *Q&A: Cancer: clues from cell metabolism*. Nature 2010; 465(7298): 562-564.
- MAZUREK S., SHOSHAN M. *Tumor cell metabolism*. SPRINGER, 2015.
- NELSON D.L., COX M.M. *Lehninger principles of biochemistry*. 6th edition. Palgrave Macmillan, 2013.
- SCHWARTZ L. *Cancer: between glycolysis and physical constraint*. Springer Science & Business Media, 2012.

- VANDER HEIDEN M.G. *Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens*. Nature reviews Drug Discovery, 2011; 10(9): 671-684.
- WARBURG OTTO: <http://www.mediatheque.lindau-nobel.org/meetings/1966>

• ASSOCIATION ACIDE LIPOÏQUE-HYDROXYCITRATE

- ABOLHASSANI M., GUAIS A., ET AL. *Screening of well-established drugs targeting cancer metabolism: reproducibility of the efficacy of a highly effective drug combination in mice*. Investigational new drugs, 2012; 30(4): 1331-1342.
- BERKSON B.M., RUBIN D.M., BERKSON A.J. *Reversal of signs and symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone*. Integrative cancer therapies, 2007; 6(3): 293-296.
- BERKSON B.M., RUBIN D.M., BERKSON A.J. *The long-term survival of a patient with pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone protocol*. Integrative cancer therapies, 2006; 5(1): 83-89.
- GUAIS A., BARONZIO G., ET AL. *Adding a combination of hydroxycitrate and lipoic acid (METABLOC™) to chemotherapy improves effectiveness against tumor development: experimental results and case report* Investigational new drugs 2012; 30(1): 200-211.
- MICHELAKIS E.D., SUTENDRA G., ET AL. *Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate*. Science translational medicine 2010; 2(31): 31-34.
- MICHELAKIS E. D., WEBSTER L., MACKEY J. R. *Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer*. British journal of cancer, 2008; 99(7): 989-994.
- SCHWARTZ L., ABOLHASSANI M., ET AL. *A combination of alpha lipoic acid and calcium hydroxycitrate is efficient against mouse cancer models: preliminary results*. Oncology reports, 2010; 23(5): 1407.
- SCHWARTZ L., BUHLER L., ET AL. *Metabolic treatment of cancer: intermediate results of a prospective case series*. Anticancer research, 2014; 34(2): 973-980.
- SCHWARTZ L., GABILLET J., ET AL. *The addition of chloroquine and metformine to Metabloc induces a rapid drop of tumor markers in advanced carcinoma*. Cancer Therapy, 2014; 10: 20-27.
- SCHWARTZ L., GUAIS A., ET AL. *Tumor regression with a combination of drugs interfering with the tumor metabolism: efficacy of hydroxycitrate, lipoic acid and capsaicin*. Investigational new drugs, 2013; 31(2): 256-264.

• THÉRAPIES CIBLÉES

<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf>

• RÉGIME CÉTOGÈNE ET JEÛNE

- SEYFRIED, T.N. *Cancer as a Metabolic Disease: On the Origin, Management and Prevention of Cancer*, 2012: 15-29.
- KAMMERER U., SCHLATTERER C., KNOLL G. *Le Régime céto-gène contre le cancer*. Thierry Souccar Éditions, 2014.
- WALKOWICZ M. *Cétocuisine. 150 recettes céto-gènes*. Thierry Souccar Éditions, 2015.

<http://www.vodeo.tv/documentaire/le-jeune-une-nouvelle-therapie>

À Joël de Rosnay, Bertrand Halff et Philippe Gaudin
À Anne Catherine
À Antonello, Gian Franco, Pierangelo et Marina morts trop tôt
À Olivier Lafitte et Maurice Israël pour leurs éclairs de génie
À Mohammad Abolhassani (Ramin) sans lequel cette histoire n'aurait jamais existé
À Norbert Aveytian, le complice
À Marcel Levy, Jorgelindo Da Veiga, Sabine Peres, Erwan Bigan pour qu'ils reprennent le
flambeau

«La folie est de toujours se comporter de la même manière et de s'attendre à un résultat
différent.»

ALBERT EINSTEIN