

Doctorat de l'Université de Toulouse

préparé à l'Université Toulouse - Jean Jaurès

Médecine personnalisée et oncogènes: un paradigme en
question

Thèse présentée et soutenue, le 27 juin 2024 par
Jonathan RACINE

École doctorale

ALLPHA - Arts, Lettres, Langues, Philosophie, Communication

Spécialité

Philosophie

Unité de recherche

ERRAPHIS - Équipe de Recherches sur les Rationalités Philosophiques et les Savoirs

Thèse dirigée par

Paul-Antoine MIQUEL et Jean-Pascal CAPP

Composition du jury

M. Thomas PRADEU, Président, CNRS Aquitaine

Mme Lucie LAPLANE, Rapporteure, CNRS Paris-Centre

M. Paul-Antoine MIQUEL, Directeur de thèse, Université Toulouse - Jean Jaurès

M. Jean-Pascal CAPP, Co-directeur de thèse, INSA Toulouse

Membres invités

M. Charles WOLFE, Université Toulouse - Jean Jaurès

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont tout naturellement à ceux qui ont encadré ce travail, Paul-Antoine Miquel et Jean-Pascal Capp. Je remercie Paul-Antoine pour son ouverture d'esprit et son goût pour la discussion : nous ne sommes pas toujours d'accord, mais j'ai toujours pu développer mes idées très librement grâce à lui. La compétence scientifique et la curiosité philosophique de Jean-Pascal forcent l'admiration. Son livre *Nouveaux regards sur le cancer* a beaucoup compté dans le choix de mon sujet de thèse, et il a été ces dernières années un de mes livres de chevet.

Je remercie ensuite les membres du jury, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de lire mon travail et de le discuter. L'honneur est d'autant plus grand que leurs propres travaux sont, chacun à leur manière, des modèles. Même si je n'ai pas son érudition, je partage le goût de Charles Wolfe pour Diderot, qui a été l'occasion de notre première rencontre, et je le remercie pour avoir participé au suivi de ce projet. Le livre de Lucie Laplane sur les cellules souches cancéreuses m'a énormément inspiré. Quant à la démarche développée par Thomas Pradeu pour faire de la philosophie des sciences autrement, '*in science*', j'aurais aimé pouvoir davantage la suivre et c'est dans cette voie que j'espère bien travailler à l'avenir.

Pour être au plus près des pratiques (des médecins et des scientifiques), j'avais prévu de mener un véritable travail de terrain, ce qui n'a pas pu avoir lieu, en partie à cause de l'épidémie de COVID. Je remercie d'autant plus les personnes qui m'ont accueilli dans le milieu médical, dans des conditions difficiles : Sophie Julia, généticienne à l'Oncopôle de Toulouse ; Édith Chipoulet, Gaëlle Collet et Lætitia Monteils, conseillères en génétique ; Hagay Sobol, oncogénéticien à Marseille. Même si nos discussions ne portaient pas sur le cancer, les réflexions menées à l'hôpital dans le cadre du Master Éthique ont été toujours précieuses : merci à Louis Bujan, Emmanuelle Rial-Sebbag, Olivier Hamel et beaucoup d'autres.

La philosophie de la biologie a été l'occasion de faire des rencontres avec de nombreuses personnes qui sont devenues bien plus que des interlocuteurs et interlocutrices : c'est un plaisir de remercier mes ami-e-s Lounès Chikhi, Arnaud Pocheville, Emmanuelle

Macielle, Rémi Tournebize, Marie-Christine Miquel. Mention spéciale pour Mathilde Tahir, qui m'a brillamment précédé ; et pour Alexis Boisseau, mon binôme, qui me suit de (très) près.

Je remercie particulièrement Raphaël Künstler pour les nombreuses discussions autour de la philosophie des sciences, mais aussi pour avoir accueilli mes réflexions sous forme d'article dans l'ouvrage qu'il a dirigé, *Sciences et métaphysique*.

Et puis il y a tous ces ami-e-s philosophes (ou autres !) qui ne partagent pas toujours ma passion pour la philosophie des sciences, mais dont la présence a été indispensable : Létitia Mouze, Dino Commetti, Samir Boumedienne, Florian Chavarot et Julie Raich.

Enfin, il y a mes proches et ma famille. Détailler ce que je leur dois allongerait beaucoup trop ce texte.

Et Aurélie : *beyond words...*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	3
INTRODUCTION.....	10
1 Nouvelle médecine, espoirs nouveaux ?.....	10
1.1 Le langage de la vie ?.....	10
1.2 Du ‘cas Angelina Jolie’ à la question du cancer.....	14
2 Prendre au sérieux le cancer et le paradigme des oncogènes.....	21
2.1 Nécessité d’une analyse épistémologique du paradigme des oncogènes.....	21
2.2 Quelle notion de paradigme ?.....	23
2.3 Quelques objections.....	28
3 Le croisement avec les transformations de la médecine.....	30
4 Plan de ce travail.....	33
 PREMIÈRE PARTIE : La médecine personnalisée et le paradigme des oncogènes	35
 CHAPITRE 1 : Le paradigme des oncogènes : émergence et évolution.....	36
Introduction.....	36
1 Naissance du « paradigme des oncogènes ».....	37
1.1 La caractérisation du cancer comme ‘maladie génétique’ : un consensus ?.....	37
1.1.1 Le modèle des manuels.....	37
1.1.2 Une histoire positiviste (et ses limites).....	47

1.2	Comment en est-on arrivé à cette caractérisation (histoire longue) ?.....	55
1.2.1	Les ‘pathologistes allemands’ : le cancer, la théorie cellulaire et la question du développement.....	58
1.2.2	Boveri, le précurseur du paradigme ?.....	61
1.2.3	Une maladie infectieuse ?.....	63
1.2.4	La découverte des cancérigènes : l’environnement, la société ?.....	65
1.2.5	Une maladie héréditaire ?.....	68
1.2.6	Le cancer, une maladie métabolique ?.....	70
1.3	La mise en place du paradigme dans les années 1970-1980.....	72
1.3.1	L’apparition du concept d’oncogène : de l’opposition ‘virus ou carcino-gènes’ à la conjonction ‘virus et gènes’	72
1.3.2	Autour du concept d’oncogène : modèle multi-étapes et sélection clonale.	79
1.3.3	Vers l’achèvement du paradigme : la rupture ?.....	81
1.4	Est-ce vraiment un ‘changement de <i>paradigme</i> ’ ?.....	90
2	Evolution et transformation du paradigme.....	100
2.1	La consolidation du paradigme.....	102
2.1.1	Le modèle multi-étapes molécularisé.....	102
2.1.2	‘ <i>Hallmarks</i> ’ et voies.....	109
2.1.2.1	‘ <i>Hallmarks</i> ’, première version.....	109
2.1.2.2	‘ <i>Hallmarks</i> ’, deuxième et troisième versions : un déplacement au sein du paradigme ?.....	119
2.2	Aménagements.....	125
2.2.1	Le paysage génétique.....	125
2.2.2	Le gène ou le génome ?.....	131
2.2.3	Épigénétique.....	136
2.2.4	Le rôle du micro-environnement tumoral.....	148
3	Conclusion du chapitre 1.....	160

CHAPITRE 2 : Expansion du paradigme et transformation de la médecine.....	161
Introduction.....	161
1 De la chasse aux oncogènes au <i>Projet Génome Humain (PGH)</i>	163
1.1 Du paradigme des oncogènes au <i>Projet Génome Humain</i>	164
1.2 Le <i>Projet génome humain</i> et la transformation de la notion de ‘maladie génétique’	171
2 Vers une transformation de la biologie et de la médecine ?.....	176
2.1 Les ambitions médicales autour du <i>Projet Génome Humain</i>	177
2.1.1 La médecine génomique : une idée controversée.....	177
2.1.2 Transformation de la médecine : la question de la dénomination.....	187
2.2 ‘ <i>Big science</i> ’ et ‘ <i>big medicine</i> ’	194
2.2.1 La médecine génomique au-delà du PGH : le développement des programmes de séquençage.....	196
2.2.2 L’ère du ‘ <i>big data</i> ’ en biologie et médecine.....	204
2.3 Une vision systémique ?.....	215
2.3.1 Vers une ‘ <i>system medicine</i> ’ ?.....	216
2.3.2 Les ‘omiques’ et la question de l’environnement : l’exposomique.....	221
3 Expansion du paradigme selon la logique des ‘ <i>big data</i> ’	226
3.1 Des gènes de plus en plus nombreux : des premiers catalogues aux programmes de séquençage.....	228
3.2 Les thérapies ciblées, entre médecine personnalisée et paradigme des oncogènes ?.....	241
3.2.1 Principes et premiers succès.....	242
3.2.2 Les thérapies ciblées et le développement du paradigme.....	251
4 Conclusion du chapitre 2.....	260

Chapitre 3 : La force d'un dispositif en question.....	261
Introduction.....	261
1 Expliquer la force d'une théorie : paradigme et dispositif.....	262
1.1 Externe / interne : une distinction mise en question.....	262
1.2 Qu'est-ce qu'un dispositif ?.....	269
1.3 Le dispositif de la médecine personnalisée et le cancer.....	272
2 Discours : généticisation et risque.....	281
2.1 Transformation du risque ? Vers une ' <i>risky medicine</i> '.....	282
2.2 Le risque de cancer, le normal et le pathologique.....	286
2.3 Pré-cancer et culture de dépistage : perspective historique.....	289
3 Le dispositif de la médecine personnalisée : des objets et des pratiques.....	307
3.1 Génétique médicale, dépistage et réification du gène.....	308
3.2 Mutations 'actionnables', signatures, biomarqueurs... : la multiplication des entités biomédicales.....	322
3.2.1 Mutations actionnables et biomarqueurs.....	323
3.2.2 La 'BRCAness'.....	332
3.2.3 Les projets de reclassification des cancers sur une base exclusivement moléculaire	335
3.3 De l'interprétation aux scores de risque.....	339
3.3.1 Le ' <i>bottleneck</i> ' de l'interprétation.....	340
3.3.2 Les scores polygéniques de risques.....	344
3.3.3 Les variants de signification inconnue.....	346
4 Conclusion de la première partie.....	349

DEUXIÈME PARTIE : De la critique du paradigme au pluralisme explicatif.....351

CHAPITRE 4 : critiques du paradigme.....353

Introduction.....353

1 Critique d'un paradigme géno-centré (1) : le paradigme et ses bases empiriques....354

1.1 Les expériences de transfections en question.....354

1.2 Les réversions du phénotype tumoral.....358

1.3 Le cancer cause les mutations (et non l'inverse).....371

2 Un paradigme géno-centré en question (2) : le développement du paradigme et ses difficultés.....376

2.1 Que fait un oncogène ? Des effets variables et paradoxaux !.....378

2.1.1 La distinction entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.....378

2.1.2 Les autres classifications : les gènes *gatekeeper*, *caretaker*.....384

2.1.3 La distinction entre mutation somatique et mutation germinale.....388

2.2 La multiplication du nombre de mutations en question.....392

2.2.1 Le problème de l'identification des causes parmi mutations.....393

2.2.2 La corrélation tumeur / mutations en question.....399

2.2.3 Les variations entre tissus : une explication purement génétique ?.....404

2.3 Le développement du paradigme des oncogènes et les '*big data*' 408

2.3.1 Le problème.....408

2.3.2 Les GWAS en question.....410

2.3.3 *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) en question.....417

2.3.4 Les doutes au cœur du paradigme ?.....424

3 Le succès thérapeutique du paradigme en question.....430

3.1 Le constat : la guerre contre le cancer n'est pas achevée.....430

3.2 Hétérogénéité, robustesse et résistance.....433

3.3 Les métastases.....439

4 Conclusion du chapitre 4.....443

CHAPITRE 5 : Contestations du paradigme : alternatives.....	444
Introduction.....	444
1 Bipolarisation du débat : la <i>TOFT</i> comme alternative ?.....	445
1.1 Caractérisation de la <i>TOFT</i>	445
1.1.1 La description du paradigme dominant par la <i>TOFT</i>	445
1.1.2 Les hypothèses et principes de la <i>TOFT</i>	446
1.2 <i>SMT</i> et <i>TOFT</i> face aux données expérimentales.....	450
1.2.1 Tester le rôle du stroma.....	451
1.2.2 Ré-interpréter les données qui semblent en faveur de la <i>SMT</i>	453
1.3 Une autre tradition.....	461
1.4 Conclusion de la première section.....	471
2 D'autres candidats crédibles.....	472
2.1 Combien de candidats ?.....	472
2.1.1 La classification de Capp (2012a).....	473
2.1.2 La classification de Bertolaso (2016).....	474
2.1.3 La classification de Heng.....	475
2.1.4 La classification de Vineis <i>et al.</i>	476
2.2 La théorie des cellules souches cancéreuses.....	478
2.3 Un exemple d'approche systémique : attracteurs et réseaux.....	484
2.3.1 L'héritage de Waddington et Kauffman.....	484
2.3.2 L'apport de la biologie des systèmes.....	489
2.3.3 L'intérêt du modèle : un véritable changement de paradigme ?.....	492
2.4 La théorie de l'ontophylogénèse et le cancer.....	499
2.4.1 Qu'est-ce que la théorie de l'ontophylogénèse ?.....	499
2.4.2 Application à la question du cancer.....	503
2.5 Les approches évolutionnistes.....	508
2.5.1 Au-delà du darwinisme cellulaire : une extension légitime ?.....	508
2.5.2 Le cancer dans l'arbre de la vie.....	511
2.5.3 Cancer, compromis et vieillissement ?.....	515
2.5.4 Le cancer, un cas de sélection multi-niveaux ?.....	520
2.5.5 Questions ouvertes : questionner le cancer d'un point de vue éco-évolution- niste.....	521
3 Conclusion du chapitre 5.....	523

Chapitre 6 : Le pluralisme explicatif et ses enjeux.....	525
Introduction.....	525
1 Pluralisme(s) scientifique(s).....	527
1.1 Émergence et développement d'une thématique.....	527
1.2 Quel pluralisme pour la recherche sur le cancer ?.....	532
1.2.1 Pluralisme métaphysique vs pluralisme épistémique ?.....	532
1.2.2 Un pluralisme pragmatique pour la recherche sur le cancer ?.....	537
1.2.3 Le pluralisme en question : le débat sur le caractère artificiel de l'opposi- tion <i>SMT</i> / <i>TOFT</i>	542
2 Au-delà d'une intégration pragmatique : quelle conception du vivant pour penser le cancer ?.....	552
2.1 Le vivant, système et niveaux.....	553
2.2 Le vivant et son environnement : individualité, développement et évolution...561	
3 Médecine, évolution et enjeux thérapeutiques.....	571
3.1 L'approche évolutionniste en médecine, un renouveau ?.....	571
3.2 Repenser la guerre contre le cancer ?.....	573
3.3 La thérapie par différenciation.....	575
3.4 Thérapie adaptative.....	580
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	589
BIBLIOGRAPHIE.....	595

INTRODUCTION

1 Nouvelle médecine, espoirs nouveaux ?

1.1 Le langage de la vie ?

Le 26 juin 2000, saluant l'achèvement du *Projet Génome Humain* (ou du moins de son ébauche¹), le président Clinton déclare avec emphase :

Aujourd'hui, nous apprenons le langage dans lequel Dieu a créé la vie. [...] Grâce à ces nouvelles connaissances profondes, l'humanité est sur le point d'acquérir un nouveau et immense pouvoir de guérison. La science du génome aura un impact réel sur toutes nos vies – et plus encore, sur la vie de nos enfants. Elle va révolutionner le diagnostic, la prévention et le traitement de la plupart, sinon de la totalité, des maladies humaines.

Dans les années à venir, les médecins seront de plus en plus capables de guérir des maladies comme Alzheimer, Parkinson, le diabète et le cancer en s'attaquant à leurs racines génétiques. Pour ne citer qu'un exemple, les patients atteints de certaines formes de leucémie et de cancer du sein sont déjà traités dans le cadre d'essais cliniques avec de nouveaux médicaments sophistiqués qui ciblent précisément les gènes défectueux et les cellules cancéreuses, avec peu ou pas de risque pour les cellules saines. En fait, il est désormais concevable que les enfants de nos enfants ne connaissent le terme 'cancer' que comme une constellation d'étoiles. Mais la réalisation historique d'aujourd'hui n'est qu'un point de départ. Il reste encore beaucoup de travail difficile à accomplir.²

Au-delà de la rhétorique du discours officiel, cette déclaration est instructive sur plusieurs points. Tout d'abord, elle consacre l'emploi récurrent de la métaphore du 'langage de la vie', utilisée également par F. Collins dans son livre *The Language of Life : DNA and the Revolution in Personalized Medicine*³. Collins est d'ailleurs un des principaux architectes

1 La version publiée le 1^{er} avril 2022, la 39^{ème} (!) semble complète, estime Jordan (2022).

2 <https://www.genome.gov/10001356/june-2000-white-house-event> (consulté le 9 septembre 2022)

3 Comme le note Tutton (2014), les années 2010 ont vu paraître de nombreux ouvrages de vulgarisation sur ce thème, dont les titres sont 'éloquents' : *Here is a Human Being at the Dawn of Personal Genomics* (Angrist 2010), *An Immense New Power to Heal: The Promise of Personalized Medicine* (Gutkind and Kennedy, 2012), *The Decision Tree: Taking Control of Your Health in the New Era of Personalized Medicine* (Goetz, 2010). Mais celui de Collins est à part, étant donné l'importance de son auteur. La trajectoire de Collins est présentée dans Tabery (2023).

du *Projet Génome Humain (PGH)* et prend la parole juste après le président Clinton, lors de cette journée de juin 2000. Cette métaphore linguistique, qui n'est certes pas nouvelle, avait peut-être cessée d'être complètement une métaphore avec le décryptage du code génétique⁴. On ne saurait minorer l'importance historique de la métaphore du livre de la nature dont les caractères seraient écrits en langage mathématique, mais l'idée que le langage de la vie s'exprime dans le code génétique, en s'associant avec des concepts issus de la cybernétique et des sciences de l'information, a peut-être joué un rôle plus profond encore.

Pourtant, ce projet de décryptage a-t-il vraiment tenu ses promesses ? C'est un euphémisme que de dire que cet acte de foi dans le pouvoir de l'explication fondée sur les gènes s'est exposé à de fortes critiques. La plupart des biologistes se sont rapidement aperçus que ce séquençage n'était au mieux qu'un point de départ laissant une bonne partie des difficultés entières. Et pourtant, le projet d'une médecine moléculaire, nourrie de ce projet, continue de se développer de manière toujours plus ambitieuse (tout en suscitant régulièrement la question « *hype or hope* ? »⁵) : « Ensemble, nous devons développer les progrès de la médecine qui sont la véritable raison d'être de ce travail », déclare Collins dans son discours lors de la conférence du 26 juin 2000.

Cette médecine a reçu de nombreux noms : médecine génomique, tout d'abord ; mais aussi 'médecine prédictive', 'médecine des 4P' (...), 'médecine de précision', l'expression 'médecine personnalisée' semblant avoir remporté la majorité des suffrages, même si beaucoup déplorent le flou qui l'entoure et sur lequel il nous faudra revenir.

Mais ne s'agit-il pas d'un phénomène bien antérieur au *PGH*, qui nous ramènerait en fait à l'émergence de la 'biomédecine' (une autre dénomination problématique) et aux débuts de la biologie moléculaire, à ce moment où les liens entre biologie et médecine se font de plus en plus étroits ? Transformation ancienne vis-à-vis de laquelle les mises en garde de Canguilhem résonnent encore fortement. Celui-ci situe clairement la médecine du côté de l'art et non de la science :

La clinique n'est pas une science et ne sera jamais une science, alors même qu'elle usera de moyens à efficacité toujours garantie. La clinique ne se sépare pas de la théra-

4 Cf. Kay (2000) ; Griffiths (2001) ; Segal (2013), chapitre 7. Et sur l'importance des métaphores, Keller (1995), Keller (2002). Sur la métaphore dans le champ de la génétique : Kampourakis (2016) ; Longo et Mossio (2020). Plus généralement, la question des métaphores en science a été abondamment traitée depuis les années 1970 après le travail pionnier de Hesse (1966).

5 Salari *et al.* (2012) ; Chabner *et al.* (2013) ; Moatti (2014) ; Mennel (2015) ; Abettan (2016) ; Prasad et Gale (2016) ; Aron (2020). Tran *et al.* (2020) propose un relevé de définitions de l'oncologie de précision dans la littérature, qui précise la tonalité de chaque article, 'sceptique' ou 'enthousiaste'.

peutique et la thérapeutique est une technique d'instauration ou de restauration du normal, dont la fin, à savoir la satisfaction subjective qu'une norme est instaurée, échappe à la juridiction du savoir objectif (Canguilhem [1966], 2013, p. 153)

Une telle affirmation est liée, chez Canguilhem, à des analyses philosophiques complexes concernant aussi bien les rapports entre la médecine (comme technique) et une conception axiologique de la vie que la question de l'articulation des normes naturelles et des normes sociales. Elle s'inscrit également dans un certain contexte historique, celui d'une reconfiguration des rapports entre clinique et savoirs biologiques (Picard et Mouchet, 2009). Si le contexte est différent, il est néanmoins possible de se référer à cette position comme à une pierre de touche pour interroger des transformations de la médecine où de nouveaux savoirs biologiques entrent en jeu. Ce souci de distinguer la clinique de la biologie s'exprime d'ailleurs encore aujourd'hui, comme le montrent les propos de cette sociologue spécialiste de la santé et de la médecine :

L' 'art' de la médecine est-il en train de céder le pas devant les sciences biologiques ?
Le patient est-il en train de disparaître derrière des techniques de plus en plus sophistiquées d'investigation et des calculs statistiques ? (Rabeharisoa, 2009).

L'idée de médecine 'moléculaire' pose ainsi question, et peut-être plus encore celle de « malade moléculaire », selon le titre d'un ouvrage de Schapira (1994), un syntagme dont on peut parier qu'il aurait suscité de vives critiques de la part de Canguilhem. Pour ce malade moléculaire, le test génétique est devenu une question de routine, comme le suggère par exemple L. Hood, une figure importante ayant joué un rôle aussi bien dans le développement des technologies nécessaires à la réalisation du *Projet Génome Humain* que dans celui de la médecine personnalisée et la biologie des systèmes :

Nous pensons que, dans dix ans, les génomes feront partie intégrante du dossier médical de chaque patient. À partir des variants génétiques exploitables, nous serons en mesure de fournir à chaque patient des informations essentielles pour optimiser son bien-être et faire face au potentiel futur de développement de maladies (Hood *et al.*, 2012).

Au fur et à mesure de la succession des présidents, l'idée se développe. Ainsi, la déclaration suivante du président Obama, lors du lancement de la *Precision Medicine Initiative* en 2015, est dans le même esprit que celle de Clinton :

Les médecins ont toujours reconnu que chaque patient est unique, et ils ont toujours essayé d'adapter au mieux leurs traitements aux individus. Il est possible de faire correspondre une transfusion sanguine à un groupe sanguin – il s'agit là d'une découverte im-

portante. Que se passerait-il si l'adaptation d'un traitement anticancéreux à notre code génétique était tout aussi facile, tout aussi standard ?⁶

On note évidemment la même référence au cancer, ce qui peut certes s'expliquer par son importance en termes de cause de mortalité dans les pays occidentaux ; mais peut-être y a-t-il un également un lien essentiel avec ces transformations de la médecine que nous essayons de saisir. Pourtant, ces transformations ne semblent pas centrées sur une maladie plutôt qu'une autre. En effet, Collins promet un traitement '*gene-designed*' pour la plupart des maladies (Tabery, 2023). N'est-ce pas une caractéristique de cette médecine génomique qui se qualifie de personnalisée que de se prétendre englobante ? Ne prétend-elle pas constituer une nouvelle manière d'aborder le patient et la maladie, plus qu'un traitement ciblant une certaine catégorie de pathologie ? Le volumineux manuel de référence de Ginsburg et Willard (2013) consacre une section au cancer, mais tout aussi bien aux maladies cardio-vasculaires, aux maladies inflammatoires, aux maladies du métabolisme, aux troubles neuropsychiatriques et enfin aux maladies infectieuses. Néanmoins les mêmes auteurs reconnaissent :

La transformation croissante de la pratique clinique à l'ère de la médecine génomique et personnalisée est peut-être illustrée au mieux aujourd'hui dans le domaine des soins du cancer [...] Le paradigme de l'oncologie repose en grande partie sur le principe selon lequel un pronostic précis et un traitement approprié peuvent être adaptés aux caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient. Ainsi, au moment du diagnostic, les données sur l'expression du génome entier sont maintenant utilisées de façon courante pour identifier des sous-types de cancer qui n'étaient pas reconnus auparavant par les méthodes d'analyse traditionnelles (Ginsburg et Willard, 2010).

Les auteurs décrivent ici ce qui est aussi nommé 'oncologie de précision'. Leur propos fait écho, à dix ans d'intervalle, à celui de F. Collins. De manière plus imagée (et avec un sens très juste des transformations en cours), celui-ci écrivait dès 1998 que la génétique du cancer était « le vaisseau *Enterprise* de la nouvelle médecine génétique » :

Dans toute la médecine, le cancer sera probablement le domaine où la compréhension moléculaire d'une maladie courante et souvent mortelle progressera le plus rapidement, où l'utilisation d'un test prédictif généralisé pour réduire l'évolution de la maladie trouvera sa première application majeure, où la plupart des prestataires de soins de santé seront confrontés pour la première fois à la nécessité d'intégrer la génétique dans leur pratique, où les batailles concernant la discrimination génétique seront gagnées ou perdues, et où le paradigme fascinant de la médecine moléculaire, selon lequel la décou-

6 <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>. Consulté le 20 mars 2023. Voir la présentation du projet par deux de ses principaux acteurs, l'un directeur du PGH, l'autre prix Nobel pour la découverte des oncogènes : Collins et Varmus (2015).

verte des gènes conduira à de meilleures thérapies, sera pour la première fois mis à l'épreuve (Collins, *in* Foulkes et Hodgson, 1998).

« Le cancer est un domaine clé pour voir comment le langage de la vie est en train de révolutionner notre santé », dit-il encore. En effet, l'oncologie est le lieu où s'est exemplairement développé un ensemble de pratiques qui tentent de cerner la maladie au niveau moléculaire : identification d'une 'signature moléculaire' de la tumeur, transformation des classifications, mise au point de thérapies ciblées couplées à un 'test compagnon' visant à caractériser le profil génétique de la tumeur. D'où une transformation des pratiques de dépistage. On dispose d'analyses remarquables concernant la (bio)politique du dépistage de maladies génétiques 'classiques' comme la mucoviscidose (Vailly, 2011). Mais qu'en est-il de cette intrusion massive des données génétiques dans le champ de l'oncologie ?

1.2 Du 'cas Angelina Jolie' à la question du cancer

Rappelons-nous : en 2012, l'actrice publie une tribune dans le *New York Time* sur l'opération qu'elle a choisie de subir : porteuse d'une mutation héritée sur le gène *BRCA*, et sa mère étant elle-même décédée d'un cancer, l'actrice accepte une chirurgie prophylactique, un traitement qui peut être effectivement recommandé dans le cas de cette mutation, au vu de l'augmentation des risques de développer un cancer. Dans la tribune, elle invite les femmes à suivre un dépistage pour éventuellement suivre son exemple.

Pourquoi s'intéresser encore à ce fait divers, qui a fait couler beaucoup d'encre ? Pour justifier notre intérêt, on pourrait mentionner que ses effets ont été bien réels dans la mesure où ce texte a produit une augmentation mesurable et non négligeable des tests de dépistage pour la mutation en question (Sunita et Jena, 2016). Mais au-delà de ses effets, de quoi cette déclaration est-elle le signe, et notamment serait-elle le signe d'une transformation de la médecine ?

Si l'on considère l'appellation de 'médecine des 4P' (participative, préventive, prédictive, personnalisée), cette figure médiatique a pu incarner une telle médecine : Angelina Jolie prend son destin en main et appelle les autres femmes à faire de même (médecine participative), elle agit avant que la maladie ne se déclare (médecine préventive), elle base sa décision sur des tests qui prédisent une probabilité de la maladie (médecine prédictive –

bien qu'il ne s'agisse que de probabilités), et ces tests reposent sur le profil génétique de cette personne singulière (médecine personnalisée).

Un tel choix n'est pas une pure et simple décision individuelle : il peut et doit être replacé dans l'histoire longue de la 'chirurgie préventive' (Löwy, 2010) et met en jeu des transformations techniques, des modèles explicatifs et des valeurs. Il n'est possible que parce que certaines techniques de dépistage génétique ont été mises au point et sont devenues 'facilement' accessibles. De nouveaux 'objets' peuplent le champ de la médecine et de la recherche en biologie. Qu'est-ce en effet qu'un dépistage génétique ? Quels outils, quelles innovations techniques le rendent possible ? Non seulement des outils d'extraction de l'ADN, de séquençage, d'identification d'un gène (l'électrophorèse, FISH, séquenceurs haut débit, puces), mais aussi des logiciels bio-informatiques, des outils mathématiques et statistiques.

En outre, ces techniques de dépistages ne sont pas seulement des techniques neutres : la notion même de dépistage est liée à des campagnes de prévention, des programmes de santé publique, qui mobilisent des acteurs institutionnels. Et cette affaire met aussi en jeu des choix, des représentations et des valeurs : des représentations sur la manière d'évaluer un risque, des choix sur les manières d'y répondre et plus généralement sur le rapport entre risque et maladie. Une intervention aussi lourde, sur un état asymptomatique, n'est évidemment pas anodine – et il est très difficile d'explicitier la conception de la maladie qui est sous-jacente, notamment lorsqu'un promoteur de la médecine personnalisée, comme M. Snyder, assume sans ironie aucune la formule de Knock selon laquelle tout bien portant est un malade qui s'ignore (Dessibourg, 2018a). C'est un nouveau type de risque qui apparaît : le risque génétique.

Sur ce point encore, la distinction avec une vision canguilhemienne de la santé et de la maladie est flagrante, dans la mesure où pour Canguilhem, le vécu du malade est premier et la technique médicale s'inscrit dans le prolongement de la normativité du sujet vivant. Il faudra se demander ce que le cancer fait à cette représentation du normal et du pathologique et s'interroger sur difficultés de notions délicates comme celle de 'pré-cancer'.

On ne saurait minorer l'importance de ces différents éléments qui relèvent à la fois de l'histoire des techniques, de l'analyse des représentations et de la conception de la maladie. Mais peut-être oublie-t-on ce qui est devenu évident, à savoir la connexion établie entre génétique et cancer. On sait depuis bien longtemps que certains cancers sont étroitement liés à une histoire familiale, et le cas d'Angelina Jolie appartient bien à cette catégorie. Mais la

mutation génétique dont elle est porteuse touche un gène (le gène *BRCA1*) qui ne concerne pas seulement une catégorie bien délimitée de cancer. Il s'agit en effet d'un objet emblématique d'un changement de paradigme dans l'explication du cancer.

Lorsque l'on parle de forme familiale de cancer, une mutation prédisposant au cancer peut être héritée de manière mendélienne (une chance sur deux d'hériter de la mutation), même si évidemment le calcul de risque est complexe à tel point que des logiciels ont été spécialement développés pour l'évaluer. Dans n'importe quel service de génétique médicale, le conseiller en génétique explique à ses patients la différence entre forme familiale et forme sporadique de cancer. Mais que devient cette distinction si dans les deux cas la cause est considérée comme fondamentalement génétique ? N'est-ce pas ce qu'affirme le paradigme qui domine la biologie du cancer ? Écoutons un de ses éminents représentants :

Dans les années 1970 encore, les cancers humains restaient une boîte noire. Les théories abondaient : on supposait que le cancer résultait d'une immunité défectueuse, de virus, d'une différenciation dérégulée, de mutations... En l'absence de preuves tangibles pour confirmer ou réfuter ces théories, il était difficile d'être optimiste et de croire que le cancer serait bientôt compris [...].

La situation a radicalement changé suite à la révolution de la recherche sur le cancer qui s'est produite au cours de la dernière décennie. Si cette révolution devait être résumée en une seule phrase, celle-ci serait la suivante : « Le cancer est, par essence, une maladie génétique. » Bien que le cancer soit complexe, et que des facteurs environnementaux et d'autres facteurs non génétiques jouent clairement un rôle dans de nombreuses étapes du processus néoplasique, les énormes progrès réalisés dans la compréhension de la tumorigenèse sont en grande partie dus à la découverte des gènes qui, lorsqu'ils mutent, conduisent au cancer (Vogelstein, 2002).

Or, cette assignation du cancer à une causalité génétique n'a absolument rien d'évident. Une personne quelconque qui ne serait pas totalement sourde aux injonctions de santé publique sait que le tabac est manifestement une cause de cancer ; tout comme l'amiante, ce que savent bien les travailleurs engagés dans des procès pour faire reconnaître leur cancer comme une maladie professionnelle. Mais justement : est-ce bien le cas ? Le tabac cause-t-il le cancer ? L'industrie du tabac a fait beaucoup d'efforts pour combattre cette affirmation (Proctor, 1995, 2014), avec parfois le soutien de grands noms de la science, comme Fischer. Ne sommes-nous pas alors face à enchevêtrement de problèmes qui vont de la métaphysique à la politique ? D'une part, nous avons un problème épistémologique, voire métaphysique, doté d'une longue histoire : qu'est-ce qu'une cause ? Qu'est-ce qu'une conception de la causalité fondée sur les probabilités ? Mais d'autre part, il faut se demander comment cette conception de la causalité s'articule à l'évaluation d'un risque, laquelle peut comporter une part scientifique mais ne saurait être totalement décontextualisée. Dans

quelle mesure, en effet, la catégorie ‘être à risque’ est-elle construite ? Comment cette construction a-t-elle été façonnée par des progrès dans le champ de la génétique et des transformations récentes de la médecine, mais aussi par des facteurs externes à la science, comme les politiques de santé publique, qui peuvent elle-même être liées à des aspects économiques ?

Des manuels de génétique ou de biologie moléculaire ne s’embarrassent pas souvent de telles considérations épistémologiques ou philosophiques, puisque nous y trouvons purement et simplement juxtaposées l’affirmation que les « les causes du cancer sont surtout génétiques » (Pierce, 2012) et la mise en évidence incontestable du rôle des facteurs environnementaux. On peut prendre comme exemple les études de populations ayant migré depuis l’Asie vers les Etats-Unis : les migrants emmènent leur bagage génétique avec eux, comme le notent Varmus et Weinberg (1993) ; on relève ainsi que « ces individus ne montrent plus un taux élevé de cancer de l’estomac, comme en Asie, mais [qu’] ils sont soumis à un risque élevé de cancer du côlon et du sein, caractéristique des pays occidentaux » (Karp, 2010). Pour le sens commun, ou même d’un point de vue épidémiologique, de tels résultats pourraient être interprétés dans le sens d’une *causalité* évidente de l’environnement, qui joue ici le rôle de variable, au détriment des gènes (qui restent inchangés). Or, alors que personne dans le champ scientifique n’ignore ces données et qu’elles sont mentionnées par tous ceux qui parlent de « maladie génétique », la notion même de maladie génétique indique un primat donné à la « causalité génétique » dans la compréhension d’une maladie par ailleurs reconnue comme « multifactorielle »⁷. C’est le *choix* de mettre l’accent sur la causalité génétique qui, selon nous, doit être interrogé.

La sociologue A. Lippman a proposé le terme de ‘généticisation’ pour désigner un tel processus. Est-ce à dire que le paradigme des oncogènes serait une forme exemplaire de ‘généticisation’ du cancer ? Mais quel est le mécanisme à l’œuvre ? D’où vient cette vision centrée sur le gène et comment exerce-t-elle ses effets ? Qu’elle exerce des effets ne semble faire aucun doute. Et pourtant une suspicion demeure ; Atlan est ainsi très perplexe à l’égard de l’estimation statistique du risque de cancer effectuée sur des bases exclusivement génétiques :

7 L’expression ‘maladie multifactorielle’ est elle-même problématique : s’agit-il d’une simple perplexité à l’égard du caractère trop simpliste d’une conception mono-causale, qui finirait par valoir pour toute maladie ? Mais comme le dit Broadbent : « un modèle multifactoriel de la maladie ne peut être satisfaisant que s’il représente davantage qu’un simple rejet du mode monocausal » (Broadbent, 2009).

On se rappelle les conclusions dramatiques tirées par certains cancérologues de l'observation des gènes du cancer du sein, *BRCA1* et *BRCA2*. Elles ont en effet conduit certains à préconiser des mastectomies et ovariectomies bilatérales préventives. Ces conclusions reposaient sur des estimations de l'ordre de 80 % de probabilité de développer un cancer du sein chez les porteuses de ces mutations. D'autres études ont conduit à réviser à la baisse ces estimations. Et surtout, des augmentations de fréquence corrélées entre mutations de *BRCA* et cancer du sein n'impliquent pas nécessairement que la mutation en soit la seule cause, d'autant moins que d'autres facteurs, génétiques ou autres, peuvent aussi bien être en cause, et qu'il pourraient à leur tour, dans des environnements différents, éventuellement modifier ces estimations de probabilité (Atlan, 2011, p. 116).

Autrement dit, le regard médical tend à être focalisé sur le niveau génétique, au point d'oublier une leçon élémentaire concernant la différence entre corrélation forte et cause unique. Dans le même esprit, le philosophe de la biologie J. Tabery dénonce dans un livre récent ce qu'il appelle la 'tyrannie du gène', véhiculée par la médecine personnalisée. Les sociologues Lindee et Nelkin ont quant à elles parlé de 'mystique de l'ADN' (Lindee et Nelkin, 1995). Étudiant les représentations du gène dans notre société, elles considèrent que cette entité peut jouer les fonctions que remplissait l'âme dans la culture chrétienne.

Encore une fois, comment expliquer une telle focalisation sur les gènes ? Concernant la médecine, on dispose d'histoires sur le temps long visant à retracer comment les gènes seraient devenus le cœur de la médecine. Comfort (2012) s'efforce ainsi de mettre au jour « le mince fil médical » qui parcourt l'histoire de l'étude de l'hérédité. Ou s'agit-il d'un tournant malencontreusement pris par la biologie au 20^{ème} siècle, avec l'avènement de la biologie moléculaire et son devenir hégémonique ? Une telle hégémonie viendrait alors dramatiquement reléguer au second plan de nombreuses autres approches, comme le suggère Cartwright dans un important ouvrage sur la défense du pluralisme scientifique. Elle s'interroge sur les éventuels dommages que pourrait provoquer la tendance à l'unification dominante, « l'aspiration au système » en science. La « chasse à l'unité » n'est pas nécessairement répréhensible « tant que nous sommes clairs sur ce que nous faisons et de ce que cela va nous coûter, et que nous sommes capables d'en payer le prix ». Néanmoins, il faut s'interroger précisément sur le coût théorique généré lorsqu'une théorie « prend le contrôle » ; et en médecine, la génétique est précisément une de ces '*take-over theories*'. Celle-ci s'est évidemment révélée utile, en particulier dans notre compréhension des maladies génétiques classiques. Mais Cartwright se demande si l'extension hégémonique de la génétique à des questions comme le cancer du sein ne pourrait pas se révéler profondément dommageable :

Je me préoccupe de nos croyances mal fondées selon lesquelles la nature est gouvernée par des théories universelles, car j'ai peur que des femmes meurent d'un cancer du sein sans nécessité parce que d'autres programmes dont les propositions sont bien étayées sur le plan empirique sont ignorés ou sous-financés (Cartwright, 1999, p. 18).

Même si la question empirique reste ouverte, ce qui nous semble ici particulièrement intéressant, c'est la manière dont un projet épistémologique de défense du pluralisme scientifique en vient à rejoindre le diagnostic d'une historienne et sociologue comme Lindee :

Le cancer, qui n'est pas une maladie unique mais des centaines de maladies, a attiré pratiquement toutes les ressources explicatives disponibles dans la société industrialisée. Dans le cadre de mon étude sur la montée en puissance des maladies génétiques dans le domaine médical, le cancer offre un exemple frappant d'une affection identifiée comme génétique mais comprise comme telle uniquement dans un contexte d'ambiguïté, d'incertitude et de contribution de l'environnement. Que signifie dire que le cancer est une maladie génétique ? Cela signifie que l'on sélectionne un fil de causalité et qu'on le place au centre de l'histoire (Lindee, 2008, p. 190).

L'idée commune à Cartwright et Lindee consiste à pointer la focalisation excessive sur un niveau génétique *aux dépens d'autres explications possibles*, qui disparaissent ou passent au second plan de la recherche. Peut-on considérer que nous avons pris conscience des limites d'une explication génétique, que nous sommes entrés dans l'ère du post-génétique ou du post-génomique, bref, dans celle de la fin du 'tout génétique' (Atlan, 1999) ? S'agit-il alors pour nous de dénoncer les illusions d'un dernier bastion de ce tout génétique, ce que serait la médecine personnalisée, en particulier sur la question du cancer ? De s'opposer à une « colonisation génétique de la médecine » (Julian-Reynié *et al.*, 1996) ? Autrement dit, faut-il identifier dans la médecine personnalisée, sous sa forme d'une médecine moléculaire qui se proclame parfois 'prédictive', une des dernières formes de cette nouvelle idolâtrie, celle qui prétend trouver dans les gènes les déterminants aussi bien de nos maladies que de nos réussites – tout en se défendant fermement de tomber dans l'eugénisme⁸ ?

Le cancer nous apparaît comme un lieu stratégique pour interroger une telle emprise de la génétique. Ne s'agit-il pas d'un domaine où les préoccupations de santé publique concernant l'environnement sont bien plus fondamentales que la mise au jour de déterminants génétiques ? Tabery (2023) rappelle de manière juste à quel point des progrès importants dans la lutte contre le cancer ont été effectués grâce à une telle approche environnementale ; cela vaut notamment pour le cancer du poumon, dont son père est mort après

8 Sur la question de l'eugénisme au sein de la génétique médicale, outre le travail cité de Comfort (2011), on dispose d'ouvrages bien connus (Duster, Gayon, Pichot...).

avoir tant espéré des promesses de la médecine personnalisée, comme il le relate en ouverture de son livre.

Tout cela n'a peut-être finalement pas grand-chose à voir avec la science et la biologie, mais plutôt avec les facteurs externes qui peuvent déterminer les directions prises par la recherche. Tabery décrit ainsi les enjeux de ce qu'il appelle « la propagation virale de la médecine personnalisée, alors que ses partisans entraient en conflit avec ceux qui étaient déterminés à étudier l'environnement et son impact sur la santé publique » :

Raconter l'histoire de ces efforts concurrents pour transformer les soins de santé permet de voir comment s'est déroulée la grande dérive génétique. [...] Elle met en évidence les deux visions de l'avenir de la médecine, celle où elle est adaptée à l'ADN et celle où elle s'oriente vers des environnements sûrs. Elle révèle comment des forces sociales telles que l'industrie privée, les développements technologiques, les récits des médias et les pressions politiques ont soutenu puis amplifié les promesses de la médecine personnalisée fondée sur l'ADN. En bref, cette histoire nous permet de comprendre comment nous en sommes arrivés à la situation actuelle où les entreprises pharmaceutiques, les hôpitaux et le gouvernement fédéral réorientent tous la santé et les soins de santé en fonction de nos gènes, même si la valeur du chemin à parcourir est plus que légèrement discutable (Tabery, 2023).

Nous ne pouvons qu'être d'accord avec la nécessité de souligner le poids de ces différents facteurs et notamment les enjeux politiques et économiques dès que l'on aborde la question des causes environnementales du cancer. Sommes-nous alors en train de prendre acte que la science est inévitablement liée à des mécanismes de pouvoir, a fortiori lorsque les enjeux médicaux sont présents ? Ce ne serait pas une grande découverte : un tel constat pouvait déjà être fait bien avant les travaux de Foucault, de l'épistémologie féministe ou des innombrables versions du constructivisme produites par les *Sciences studies*. On peut se demander si cette dépendance de la science, notamment à l'égard des puissances économiques (entre autres !), est un phénomène qui date de l'avènement de la '*big science*' ou s'il est bien plus ancien (Nowotny *et al.*, 2003 ; Pestre, 2003) ; mais il semble bien établi que la science est soumise à d'innombrables facteurs qui ne relèvent pas de la pure logique de la découverte scientifique. La cause serait donc entendue : sous la transformation de la médecine labellisée 'médecine personnalisée' se jouerait une tyrannie du gène dont les principaux acteurs sont bien plus des forces sociales que les théories biologiques, et le paradigme des oncogènes représenterait l'avant-garde de cette colonisation génétique de la médecine. Tel n'est pourtant pas notre point de vue, et il nous semble nécessaire de reprendre ces questions cruciales, en repartant d'une analyse épistémologique.

2 Prendre au sérieux le cancer et le paradigme des onco-gènes

2.1 Nécessité d'une analyse épistémologique du paradigme des onco-gènes

Il nous semble qu'il y a quelque chose de fondamental qui se joue autour du cancer et d'une transformation de la médecine. « Le cancer est un domaine clé pour voir comment le langage de la vie est en train de révolutionner notre santé » : cette phrase de Collins est essentielle pour notre propos et il s'agit pour nous d'analyser ses tenants et aboutissants. Pour cela, un point de départ est nécessaire, et c'est dans l'émergence du paradigme des onco-gènes à la fin des années 1970 que nous le situons⁹. Bien sûr, il existe des mises en perspective historiques qui font remonter bien en amont le projet d'une médecine révolutionnée par les découvertes de la génétique. Mais une telle ambition de transformation de la médecine a besoin d'un soutien, d'une théorie scientifique qui paraisse à la fois solide, féconde et applicable à une pathologie considérée comme cruciale. Le paradigme des onco-gènes remplit ces conditions. *L'avènement de la médecine génomique et personnalisée n'est pas concevable sans la redéfinition d'une maladie 'multifactorielle' en maladie génétique, et le cancer occupe sur ce point une place stratégique.*

D'où la nécessité de centrer notre propos sur une analyse épistémologique : il faut comprendre la théorie scientifique qui est résumée sous cette expression 'paradigme des onco-gènes'. Une analyse épistémologique au sens le plus classique du terme dévoile la structure de la théorie en question, ses concepts fondamentaux, sa logique interne, sa manière de résoudre des problèmes plus efficacement que d'autres théories, la façon dont elle intègre, en se développant, des éléments nouveaux pour faire face à de nouvelles difficultés. Est-ce à dire que nous considérons la science comme un champ parfaitement autonome, quitte à oublier les critiques dont nous venons de reconnaître la légitimité concernant les forces sociales qui s'exercent sur la recherche médicale ? Oui, dans un premier temps, il faut assumer de considérer la science comme un domaine qui possède une autonomie relative, beaucoup plus forte que de nombreux autres microcosmes sociaux. Dans son chapitre final sur le progrès et l'efficacité de la science, Kuhn note que ceux-ci sont en partie des « consé-

9 Il s'agit d'un épisode à part entière de l'histoire de la biologie. Cf. les chapitres consacrés à cette découverte dans les ouvrages classiques de Gros (1986) et Morange (2003).

quences de l'isolement, de l'indépendance inégalée (*unparalleled insulation*) dont jouissent les groupes scientifiques évolués par rapport aux besoins des non-spécialistes et de la vie quotidienne ». Certes, cette autonomie est relative, mais suffisamment forte pour qu'il soit nécessaire de partir d'une analyse de la logique interne du paradigme, quitte à admettre dans un second temps que la force propre du paradigme ne suffit pas à expliquer l'ensemble de son évolution. C'est à ce moment qu'il nous faudra prendre en compte les relations complexes avec une transformation de la médecine.

Nous entendons ainsi prendre au sérieux le concept de paradigme. Pourtant, nous n'avons pas inventé le syntagme « paradigme des oncogènes ». Il semble être un des innombrables exemples d'un usage vulgarisé de la notion de Kuhn. Et nous croiserons également à de nombreuses reprises des appels à un « changement de paradigme », par quoi les auteurs entendent simplement un changement profond, par opposition à un aménagement ou rectification locale, à nouveau sans référence précise à un concept philosophiquement consistant. S'agit-il d'ailleurs d'un concept consistant ? Les débats sur la polysémie du terme chez Kuhn lui-même n'ont pas cessé depuis le fameux article de Masterman (1970). Disons-le d'emblée : notre travail n'a pas vocation à être une exégèse de l'œuvre de Kuhn. Nous considérons que cette œuvre contient des concepts intéressants et pertinents pour analyser ce qui a été labellisé 'paradigme des oncogènes', moyennant un certain nombre de choix et éventuellement d'amendements quant à leur signification précise. Autrement dit, cette dénomination 'paradigme des oncogènes' a beau avoir été énoncée certainement de manière vague, il est possible de lui donner un sens relativement précis, et c'est ce que nous nous attacherons à faire dans notre premier chapitre. Ceci requiert que nous nous précisions d'ores et déjà le sens que nous donnons à ce concept ; puis que nous examinions quelques premières objections à ce projet.

2.2 Quelle notion de paradigme ?

Il y a bien un sens vague du terme paradigme que nous rencontrerons régulièrement chez les auteurs qui entendent présenter une explication qu'ils estiment révolutionnaire ou profondément différente de la théorie dominante¹⁰. Leur usage du concept de paradigme peut être considéré comme anecdotique, mais il peut aussi faire débat. Si le concept de Kuhn a une telle importance dans l'histoire de la philosophie des sciences, c'est en partie à cause de sa radicalité et des questions qu'il soulève. On ne peut l'utiliser dans un sens kuhnien lorsque l'on prétend départager deux paradigmes en comparant les données empiriques (ce que font régulièrement Soto et Sonnenschein, deux voix fortes qui appellent à un changement de paradigme). Même si Kuhn a une position complexe sur la question du progrès scientifique, qu'il n'entend pas nier, une telle démarche va à l'encontre de l'idée si délicate d'incommensurabilité et du caractère holiste d'un paradigme. Tout cela rend la confrontation entre paradigmes particulièrement délicate et plus encore l'idée d'une expérience cruciale permettant de choisir entre deux paradigmes. Autrement dit, si l'on entend se référer à quelque chose comme une expérience cruciale (peut-être que la réversibilité du phénotype cancéreux peut prétendre jouer ce rôle), il semble peu pertinent de se référer à un changement de paradigme. D'autant qu'il faut bien considérer dans quelle mesure, au-delà de la confrontation des données empiriques, les concepts fondamentaux sont ou non les mêmes entre théories explicatives opposées.

Pour éviter que le débat tourne à la question de mot (le sens du terme paradigme n'étant pas souvent précisé), et dans la mesure où nous avons l'intention de faire un usage précis de ce concept, quelles caractéristiques retenons-nous ? Nous ne pouvons que rappeler après tant d'autres qu'il y a plusieurs définitions du paradigme au sein même de l'ouvrage de 1962¹¹. La critique classique de Masterman distingue ainsi 21 sens mais qui peuvent être reconduits à trois catégories de paradigme : le paradigme 'sociologique', qui fait référence à un ensemble d'habitudes scientifiques ; le paradigme 'artefactuel', qui fonctionne comme

10 Sur l'« usage immodéré » du terme paradigme par les scientifiques et plus généralement leur recours à une épistémologie naïve, cf. Morange (2008).

11 Cf. l'ouvrage classique de Hoyningen-Huene (1993) ; Wray (2011). Dans la mesure où Kuhn n'est pas notre objet de recherche, nous nous sommes limités aux commentaires suivants : Hoyningen-Huene (1993) et Bird (2001) fournissent deux lectures très différentes. Et les ouvrages collectifs dirigés par Hacking (1981), Nickles (2002), Kindi et Arabatzis (2012), Blum (2016), Devlin et Bokulich (2015), Richards et Daston (2016) permettent de compléter cette diversité de points de vue. L'ouvrage de Gattei (2016) est également utile. Sur l'incommensurabilité, cf. Sankey (2019).

un exemple, un modèle, et s'applique aux manuels scientifiques ou aux techniques ; le paradigme 'métaphysique', ou 'métaparadigme', qui engage une nouvelle manière de voir. Mais il ne faut pas exagérer la difficulté : rien ne dit qu'une articulation soit impossible, ou que ces sens soient exclusifs. Ainsi, les habitudes scientifiques sont certainement modelées par des exemples ; et l'unité de la communauté scientifique implique une certaine manière de voir. Kuhn a par ailleurs fait un effort de clarification en distinguant un sens large et un sens plus restreint qui lui semble le plus important. Les deux sens ont un intérêt pour notre propos. Les passages pertinents se trouvent dans la postface très souvent citée de la *Structure des révolutions scientifiques*. Au sens large, un paradigme serait mieux nommé une « matrice disciplinaire » composée entre autres des éléments suivants : i) des généralisations symboliques ; ii) une « partie métaphysique », qui consiste en l'adhésion à certaines croyances ; iii) des valeurs ; iv) des exemples communs (ce qui correspond au sens restreint).

Nous laisserons de côté le premier point pour nous concentrer sur les suivants : la partie métaphysique, pour ce qui est de notre objet, concerne la conception du vivant dominante au sein de la communauté des biologistes moléculaires qui travaillent sur les oncogènes. A n'en pas douter, cette communauté partage un certain nombre de suppositions à propos, par exemple, des gènes et de la causalité génétique. De telles croyances exigent d'être interrogées. La question des valeurs est également essentielle puisqu'elle intervient, comme l'indique Kuhn, lorsqu'il est question du choix entre différentes hypothèses. Kuhn se plaint que cette référence à des valeurs ait suscité l'accusation d'avoir « glorifié la subjectivité et l'irrationalité ». Force est de constater que c'est devenu maintenant un lieu commun de la philosophie des sciences, et que le débat s'est concentré sur la distinction entre valeurs épistémiques et non-épistémiques. Sans anticiper sur ce débat, que nous aurons l'occasion d'évoquer ultérieurement, ce sont là des éléments qui peuvent impliquer des facteurs non plus seulement internes à la science mais également externes. Citons par exemple la référence au soleil dans les milieux néo-platoniciens que fréquente Copernic : il s'agit d'une croyance métaphysique qui est bel et bien externe à l'astronomie, mais susceptible d'infléchir son cours.

Peut-être que la remise en question de distinctions fondamentales du positivisme logique comme celle du contexte de découverte et du contexte de justification rend simplement caduque ce vocabulaire des facteurs externes vs facteurs internes. C'est certainement ce que pensent nombres d'auteurs se percevant plus ou moins comme des héritiers de Kuhn,

mais il nous faudra nous confronter précisément à ce problème dans la mesure où Kuhn était très attaché à l'idée d'une autonomie (relative) de la science, une idée qui a pu paraître dépassée chez ses successeurs.

C'est au sens restreint que le paradigme mérite le mieux son nom de 'paradigme' : il s'agit en effet des exemples communs qui permettent à l'étudiant de s'approprier une théorie, de se familiariser avec les problèmes de la communauté scientifique :

Après en avoir résolu un certain nombre, [...] il considère les situations devant lesquelles il se trouve placé comme scientifique sous la même forme que les autres membres de son groupe de spécialistes. Ce ne sont plus pour lui les mêmes situations que celles qu'il avait rencontrées au début de sa formation. Dans l'intervalle, il a assimilé une manière de voir autorisée par le groupe et éprouvée par le temps.

Le rôle de ces relations de similitude acquises se révèle aussi clairement dans l'histoire des sciences. Les scientifiques résolvent des énigmes en les modelant sur des solutions précédemment trouvées à d'autres énigmes, souvent avec un recours minimum aux généralisations symboliques (Kuhn [1962], 2018).

Suit l'exemple bien connu du pendule de Galilée. Si nous transposons à notre objet, nous dirions que dans le cadre du paradigme des oncogènes, il s'agit maintenant d'apprendre à voir le cancer, ses différentes caractéristiques, comme un problème de génétique – certes, une génétique qui se transforme au contact de ces recherches sur le cancer : ainsi, la maladie génétique n'implique plus nécessairement hérédité, c'est une des transformations fondamentales qu'il nous faudra étudier. Mais un problème de génétique tout de même, qui implique l'usage de méthodes et de techniques spécifiques au champ de la biologie moléculaire.

En résumé, un ensemble de traits semble dès lors pouvoir être dégagé qui seront utiles pour notre propos. Tout abord, Kuhn insiste sur le rôle de la *communauté* scientifique et de ses normes ; la science se déploie dans un cadre relativement unitaire, mais capables d'aménagements. Cette communauté n'est pas un pur sujet transcendantal : elle est animée par des valeurs, valeurs épistémiques pour une part, mais pas seulement. Malgré l'autonomie conférée à la science, qui traite des problèmes qui sont définis à l'intérieur du paradigme (et non pas directement imposés par la société, comme dans une lecture grossièrement externaliste), comprendre l'activité scientifique peut ainsi impliquer de se référer à des éléments extra-scientifiques. Nous montrerons ainsi que la référence à la médecine personnalisée est indispensable pour comprendre l'évolution du paradigme.

Ensuite, on trouve chez Kuhn une approche holiste de la relation théories / expérience. Ce point n'est évidemment pas propre à Kuhn (rendons à Duhem ce qui lui revient certainement), mais il a manifestement contribué à faire de cette approche du problème de la confirmation des théories une thèse centrale de la philosophie des sciences. Elle a toute son importance pour nous dans la mesure où nous allons évidemment prendre en considération de nombreuses données empiriques. Mais nous nous poserons toujours la question de l'inscription de ces données dans un cadre théorique qui leur donne leur signification et qui n'est jamais totalement confirmé par celles-ci, dans la mesure où un autre cadre théorique peut bel et bien en donner une autre interprétation. De ce holisme au pluralisme scientifique, il n'y a qu'un pas. Un des enjeux de ce travail est de comprendre comment un paradigme parvient à se maintenir face à une pluralité d'explications concurrentes.

Enfin, un élément important de la discussion du paradigme des oncogènes est la question de la continuité vs discontinuité historique. La médecine personnalisée est-elle vraiment une nouvelle forme de médecine ? L'histoire des oncogènes est-elle faite de ruptures ? Le paradigme selon Kuhn s'impose par un changement relativement brusque, il réorganise la recherche en question, impliquant une réinterprétation de l'ensemble des données (d'où le lien avec le holisme). Or, la vision discontinuiste de l'histoire est peut-être la manière la plus efficace de prendre au sérieux l'historicité 'tout court', en nous rendant sensible aux différences de conceptualisation sans réduire les théories anciennes à des théories simplement fausses ou dénuées de sens. L'anecdote est connue : Kuhn a indiqué l'importance qu'avait eue dans son parcours l'obligation d'enseigner l'histoire des sciences et de donner un sens à la physique d'Aristote (Kuhn [1977], 1990). L'histoire des sciences comporte une difficulté spécifique lorsqu'il s'agit de prendre au sérieux le passé (beaucoup plus que l'histoire de l'art, par exemple). En effet :

Quand il répudie un paradigme passé, le groupe scientifique renonce simultanément à la plupart des livres et articles fondés sur ce paradigme et qui ne sont plus pour les spécialistes des références valables. [...] Plus que les spécialistes des autres domaines de création, [les scientifiques] en arrivent à croire que le passé débouche en ligne droite sur l'état actuel privilégié avancé de leur discipline. Bref, que ce passé est un progrès (Kuhn [1962], 2018).

Face à cette nécessaire déformation du regard scientifique quant à l'histoire, Kuhn fait cette déclaration fondamentale :

Le bilan d'une révolution scientifique comporte des pertes aussi bien que des gains, et les scientifiques ont tendance à se montrer particulièrement aveugles à l'égard des premières (*idem*).

Il n'est ainsi pas étonnant que l'on puisse voir en Kuhn l'initiateur d'un '*historic turn*' (Bird, 2008) pour la philosophie des sciences. Grâce à une véritable approche historique, il s'agissait de se déprendre d'une image idéalisée du progrès scientifique qui sélectionne et corrige, pour produire une trajectoire linéaire, toujours déjà orientée vers la découverte de la vérité (une histoire '*Whig*', selon une expression employée par Kuhn). Il s'agit, avec cette référence à Kuhn, de se doter d'un regard historique pour ne pas se laisser captiver par le paradigme dominant des oncogènes (précisément parce qu'il est dominant).

Dans quelle mesure cette question de la discontinuité a-t-elle des prolongements 'métaphysiques' ? Un changement révolutionnaire de paradigme implique que les partisans de paradigmes différents vivent dans des mondes différents, une formule énigmatique souvent citée. Là encore, élucider ces mots de Kuhn et les difficultés qu'ils soulèvent n'est pas le centre de notre propos. Il est possible d'en faire des lectures modestes qui ne sont pas totalement incompatibles avec une forme de réalisme. Pour l'instant, nous acceptons que le concept de paradigme implique un changement de vision qu'il est légitime de qualifier (comme le fait Masterman) de métaphysique.

Déterminer s'il y a un changement de paradigme est une question importante, mais comme le note Mody après d'autres, le livre de Kuhn porte sans doute davantage sur le fonctionnement de la science 'normale' que sur les révolutions :

Il voulait savoir pourquoi le système ptolémaïque est resté en place aussi longtemps qu'il l'a fait, malgré des défauts bien connus de ses praticiens, et même bien après que des alternatives viables ont été proposées pour remédier à ces défauts. De ce point de vue, les révolutions ne sont que le cheval de Troie de Kuhn pour exposer la structure de la normalité scientifique. En d'autres termes, si, historiquement, on peut trouver un ensemble d'explications (un paradigme, si vous voulez) que nous considérons aujourd'hui comme 'meilleur' que son prédécesseur et qu'aucune révolution n'a suivi pour mettre en place le nouveau paradigme, il s'agit alors d'une piste pour comprendre ce que l'ancien paradigme a réalisé et que le nouveau n'a pas réalisé (Mody, *in* Devlin et Bokulich, 2015).

Si le paradigme s'est maintenu, c'est incontestablement qu'il a réalisé quelque chose ; ne peut-on trouver aujourd'hui une meilleure explication que le paradigme des oncogènes ? Nous ne saurions en juger de manière catégorique, mais nous constatons que les prétendants existent. Et il nous faut alors expliquer pourquoi le paradigme se maintient de cette manière.

2.3 Quelques objections

Ces précisions à propos de la délimitation du concept de paradigme étant faites et avant de fournir quelques éléments sur notre hypothèse explicative concernant son maintien, il faut se confronter à des objections concernant sa pertinence : admettons que le concept soit consistant, qu'il ait pu avoir une utilité pour engendrer un '*historic turn*' ou un '*social turn*' en philosophie des sciences, s'agit-il pour autant d'un concept intéressant aujourd'hui, et plus particulièrement pour traiter des modèles explicatifs sur le cancer ? Plutynski, dans un très stimulant compte-rendu de l'ouvrage *Rethinking Cancer* (Strauss *et al.*, 2021), manifeste sa perplexité quant à l'utilisation de cette référence à Kuhn et à l'égard de la persistance d'analyses en termes de nécessaire changement de paradigme. Dans la mesure où ses objections pourraient bien concerner l'ensemble de notre projet, il nous semble important de les examiner dès maintenant. Plutynski interroge la volonté des auteurs de l'ouvrage en question de remplacer un ancien paradigme par un nouveau. Mais, demande-t-elle, l'ancien paradigme en question n'est-il pas une cible trop vague ? Si on le caractérise par le fait d'attribuer un rôle important à des mécanismes génétiques, y aura-t-il vraiment beaucoup de recherches pouvant prétendre constituer un changement de paradigme ? Examinant l'argument selon lequel un changement de paradigme serait nécessaire, elle rétorque : tout d'abord, « il n'est ni nécessaire ni suffisant de disposer d'une véritable théorie sur l'origine d'une maladie donnée pour savoir comment intervenir efficacement sur cette maladie ou la traiter ». Ensuite, il n'est pas évident que les limites de notre traitement actuel du cancer puisse être attribuées (exclusivement) à un 'paradigme' défaillant. En outre, des intérêts politiques et économiques complexes sont en jeu. Selon elle,

Tout cela n'a pas grand-chose à voir avec des paradigmes défaillants en soi ; suggérer le contraire est au mieux trompeur, et au pire, peut être positivement nuisible. Les philosophes qui s'intéressent au cancer ont consacré tant d'énergie à débattre des paradigmes et n'ont pourtant pas eu grand-chose à dire sur le rôle des intérêts économiques dans la recherche sur le cancer. Il est peut-être temps qu'ils s'attaquent plus directement à cette question (Plutynski, 2022b).

Concernant cette première salve de critiques, nous espérons que notre travail caractérisera précisément le paradigme dominant actuellement. Nous avons indiqué que nous comptons le prendre au sérieux, et cela signifie évidemment ne pas en faire un épouvantail que l'on pourrait balayer sans un examen rigoureux. De même, nous comptons nous demander précisément dans quelle mesure une théorie qui s'écarte de ce paradigme peut vraiment constituer une rupture. Pour ce qui est de la question du traitement, nous ne pensons

pas que le philosophe des sciences soit en position de déterminer quelles sont les meilleures pistes thérapeutiques ; néanmoins, c'est tout à fait son rôle que d'examiner les liens entre une théorie et un usage qui en est fait. Manifestement, des choix théoriques différents semblent engager des orientations thérapeutiques différentes : le mettre au jour fait partie de nos objectifs. Quant aux questions économiques et politiques, notre analyse prendra en compte diverses forces sociales, en essayant d'éviter de tomber dans un externalisme trop caricatural. Mais les doutes de Plutynski quant à la pertinence du concept de paradigme pour une étude épistémologique de la recherche sur le cancer ne s'arrêtent pas là :

Il y a une autre raison pour laquelle je pense que parler de paradigmes et de la nécessité d'un 'changement de paradigme' est problématique. Tout d'abord, bien qu'il y ait beaucoup à admirer chez Kuhn, je crains qu'il ne soit pas très utile (ou exact) de se référer à la vaste communauté hétérogène des chercheurs en cancérologie, à leurs divers programmes de recherche, comme étant organisée autour d'un seul 'paradigme'. La diversité même de cette communauté va à l'encontre d'engagements uniformes (*idem*).

Nous comptons bel et bien accorder une grande attention à cette diversité ; mais comment s'exprime-t-elle ? Certes, on peut toujours faire valoir que Kuhn, soucieux de mettre l'accent sur un phénomène peu aperçu, à savoir l'accord d'une communauté scientifique, a eu tendance à minorer l'importance des désaccords. Au-delà du fait incontestable que les scientifiques discutent, échangent, et ne sont pas tous strictement du même avis, il est nécessaire de prendre en compte le pluralisme scientifique, un thème remis au premier plan par la philosophie des sciences contemporaine. Mais précisément, il nous semble que le pluralisme que nous nous attacherons à dégager en matière de théories explicatives du cancer reste marginal par rapport à une théorie dominante, une théorie pour laquelle le concept de 'paradigme' nous semble encore une fois parfaitement approprié.

Néanmoins, plutôt que de focaliser ainsi sur une théorie qui jouerait éventuellement le rôle de paradigme, ne serait-il pas plus intéressant, du point de vue de la philosophie des sciences, de mettre de côté la perspective historique pour se concentrer sur les nombreux problèmes que le cancer pose à la philosophie de la biologie, de manière à développer une véritable réflexion commune entre biologistes, médecins et philosophes ? C'est incontestablement une perspective fascinante, et l'article de Pradeu *et al.* (2023) constitue un manifeste programmatique en ce sens. Dans le prolongement d'une réflexion déjà particulièrement développée sur l'idée de '*philosophy in science*' plutôt que de '*philosophy of science*' (Laplane *et al.*, 2019 ; Pradeu *et al.*, 2021), rassemblant des figures importantes de la réflexion sur le cancer provenant aussi bien des sciences que de la philosophie, ce texte liste une série de problèmes théoriques à propos desquels la collaboration entre scientifiques et

philosophes pourrait être nécessaire : comment comprendre le rôle des mutations ? La sélection naturelle invoquée par la théorie clonale est-elle explicative ? Qu'est-ce qu'un clone ? Quels sont les liens entre cancer et multicellularité ? Comment définir le micro-environnement tumoral ? Ce n'est là qu'une partie des questions qui restent ouvertes. Il nous est évidemment impossible de ne pas en tenir compte, et nous espérons bien que notre perspective, avec sa spécificité, apportera quelques éléments de clarification à propos de certaines d'entre elles. Néanmoins, malgré l'intérêt que ne peut manquer de susciter cette approche, nous avons fait un choix différent : assumer de faire un détour historique à propos de la constitution du paradigme, pour cerner sa logique interne, mais également la manière dont il s'est maintenu à travers des relations complexes avec une médecine elle-même en train de se transformer.

3 Le croisement avec les transformations de la médecine

Y a-t-il vraiment un pluralisme dans la recherche actuelle sur le cancer ? Si oui, comment justifier l'usage du concept de paradigme : celui-ci n'est-il pas voué à décrire une science normale centrée sur un seul modèle explicatif, jusqu'à la prochaine révolution ? Et comment ces remarques épistémologiques s'articulent-elles à la transformation de la médecine que nous avons évoquée dès le début de cette introduction ?

Revenons sur le point qui peut sembler le plus délicat ou le plus paradoxal de cette présentation. Nous venons de défendre le recours au concept de paradigme. Or, celui-ci peut être utilisé pour faire valoir une relative autonomie de la science, mais aussi pour placer les valeurs au cœur de la science. Ces deux aspects ne devraient-ils pas nous permettre de saisir la dynamique d'une explication scientifique ? Et pourtant, nous avons annoncé qu'il s'agissait aussi d'étudier, outre la formation et la structure du paradigme, les relations entre ce paradigme et une transformation de la médecine. S'agit-il donc d'étudier un paradigme ou des facteurs 'externes' ? Mais pour étudier les relations entre deux entités, il faut que ces entités soient dotées d'un minimum d'autonomie qui leur donne une consistance. Autrement dit, le paradigme des oncogènes se développe bel et bien, pour une part, selon sa logique interne qui lui confère cette autonomie ; mais il rencontre un certain projet de transformation de la médecine, avec lequel il entretient des relations complexes.

Or cette rencontre avec la transformation de la médecine n'est pas sans rapport avec le point soulevé précédemment par Plutynski, à savoir la diversité des pistes explorées par la recherche sur le cancer, une diversité qui n'est effectivement pas correctement saisie par le terme 'paradigme'. Nous touchons ici un point central : il existe bel et bien une diversité d'approches du phénomène du cancer (nous y consacrerons un chapitre entier). Et pourtant l'explication du cancer prend la forme d'un paradigme étonnamment dominant, au vu des critiques existantes et des modèles concurrents. Si paradigme il y a, ne devrait-il pas entrer en crise ? Ou alors s'agit-il du fonctionnement normal de la science, qui obéirait en fait à une logique pluraliste bien plus qu'à celle décrite par Kuhn ? Selon nous, Kuhn a touché un point important en soulignant le rôle d'un cadre commun qui organise la recherche. Ce cadre n'est évidemment pas parfaitement rigide, il est susceptible d'aménagements, mais grâce à ses aménagements il conserve son unité. Le paradigme des oncogènes nous semble parfaitement illustrer ce point, comme nous nous efforcerons de le montrer. Mais alors, encore une fois, qu'en est-il des critiques très fortes qui sont aujourd'hui adressées à ce paradigme ? Il nous semble que le paradigme parvient à se maintenir face à celles-ci parce qu'il a acquis une force qui n'est pas purement interne, et c'est pour cette raison que la rencontre avec la médecine génomique est si importante. Nous avons suggéré que le projet d'une médecine génomique avait eu besoin du paradigme des oncogènes pour s'édifier, dans la mesure où le cancer a constitué le fer de lance de cette médecine, mais la relation est véritablement dialectique : cette médecine a bel et bien exercé des effets en retour. Un paradigme possède une force qui tient à l'inertie conservatrice de la communauté scientifique : Kuhn est ici descriptif (et certainement pas normatif, comme le lui reproche Feyerabend), et cette description n'est pas péjorative dans la mesure où il semble correct de décrire cette communauté comme étant rassemblée autour de problèmes et de méthodes plutôt que comme un ensemble d'électrons libres explorant des pistes théoriques infiniment diverses. Les critiques devraient donner lieu ou à des modifications ne remettant pas en cause le cadre général, ou à une crise. Or, il nous semble qu'il n'y a ni crise, ni résorption de toutes les critiques dans des aménagements. Tout se passe comme si le paradigme parvenait à se maintenir tout en coexistant avec un ensemble de critiques et de modèles concurrents maintenus dans une position relativement marginale (et ce terme est là encore descriptif, sans connotation péjorative), à moins que certains de leurs apports aient été comme absorbés. Autrement dit, nous avons affaire à une situation de coexistence entre un paradigme et des propositions concurrentes qui semble trop installée dans la durée pour correspondre à la description kuhnienne d'un changement brusque. Chez Kuhn, les pa-

radigmes se succèdent, ils ne coexistent pas, même si une brève période de crise voit s'affronter des théories. Ce dont il nous faut rendre compte, c'est à la fois d'un modèle qui se développe sous la forme d'un paradigme, et d'une tension qui fait que le concept semble moins efficient. Plutôt que de simplement abandonner le concept de paradigme et considérer que le champ de la recherche sur le cancer est de fait un foisonnement pluriel de théories, nous y voyons l'occasion de nous pencher sur le rôle d'une autre force, d'une interaction qui sinon est négligée, à savoir celle de la médecine, ou plutôt d'une certaine médecine, la médecine génomique, ou encore la médecine personnalisée. Plus précisément encore, ce qui nous semble conférer une force au paradigme des oncogènes, c'est le *dispositif* de la biomédecine.

Il existe d'excellents ouvrages philosophiques sur le cancer qui laissent totalement de côté le fait que le cancer est une *maladie*, et que le phénomène est ainsi l'objet d'une attention conjointe de la *médecine* et de la biologie. Il est certes possible de séparer les deux questions : on peut se pencher sur les différentes explications biologiques sans prendre en compte les implications thérapeutiques ; on peut considérer que la question médicale se joue sur un terrain pragmatique, et est indifférente aux affrontements théoriques ; on peut aussi faire une analyse sociologique ou politique de la transformation de la médecine qui met au second plan toutes les questions épistémologiques¹². Nous essayons pour notre part de faire une analyse épistémologique en considérant cette rencontre et ses effets. La médecine personnalisée a besoin de s'appuyer sur le paradigme des oncogènes, et en retour, elle exerce des effets, dans la mesure où elle acquiert une consistance, une autonomie, une force. Parmi ces effets, nous entrevoyons une sorte de clôture vis-à-vis d'un pluralisme théorique qui devrait peut-être pouvoir se déployer plus efficacement, moyennant la discussion de certains présupposés véhiculés à la fois par le paradigme des oncogènes et la médecine génomique. Notre propos n'a de sens qu'appuyé à une description que l'on espère suffisamment précise (description du paradigme et aussi bien de cette transformation de la médecine), mais c'est là une base pour interroger ces présupposés, en nous nourrissant des cri-

12 Nous croiserons certains des nombreux problèmes soulevés par une approche éthique ou politique de la médecine génomique et personnalisée (Hedgecoe 2004 ; Juengst *et al.*, 2012, 2016 ; Vollmann *et al.* 2020), mais ceux-ci ne sont pas le cœur de notre propos. Mentionnons-en quelques-uns liés à l'étiquette 'personnalisée' : mettre l'accent sur la personnalisation, n'est-ce pas abandonner toute perspective de santé publique, sans pour autant garantir un véritable gain, même pour l'individu ? N'y a-t-il pas, lorsque le gène est au cœur de la médecine, un 'éternel retour de l'eugénisme' ou de considérations raciales (Duster, 2015) ? La médecine personnalisée prétend être participative mais y a-t-il vraiment un '*empowerment*' du sujet (Prainsack, 2017) ?

tiques formulées à l'égard de la direction prise dans la recherche sur le cancer. Encore une fois, nous ne savons pas qui a raison et quelle piste se révélera la plus fructueuse, mais nous pouvons questionner certaines représentations sous-jacentes concernant le vivant, le normal et le pathologique.

Cette démarche, qui entend prendre au sérieux l'approche à la fois biologique et médicale du cancer, restera pourtant à l'écart de certaines questions classiques de la philosophie de la médecine, laquelle constitue un champ qui s'est beaucoup développé ces dernières décennies. La raison principale en est que nous avons fait le choix de concentrer notre attention sur un cas précis de maladie tel qu'il est étudié par les sciences biologiques et médicales, plutôt que celui de nous engager dans une analyse conceptuelle visant à délimiter le normal et le pathologique¹³.

4 Plan de ce travail

Notre questionnement initial concerne une transformation de la médecine, comme en témoigne la façon dont nous avons ouvert cette introduction. Mais il apparaît vite que le véritable point de départ est ce paradigme des oncogènes, qui transforme l'explication du cancer, qui joue un rôle dans le lancement du *Projet Génome Humain*, et qui participe d'une transformation de la notion de maladie génétique. Notre première partie est consacrée à cette interaction entre transformation de la médecine et paradigme des oncogènes, un paradigme qui fait l'objet d'une analyse détaillée dans le premier chapitre, avant que ne soient abordées dans le deuxième chapitre toutes les transformations qui mènent à l'émergence d'une médecine génomique. Le troisième chapitre s'interroge sur la manière dont ce que nous appelons le 'dispositif de la médecine personnalisée' peut renforcer le paradigme alors même que les critiques sont nombreuses.

La deuxième partie est précisément consacrée aux critiques, aux modèles concurrents, qui ont tant de peine à émerger face à l'alliance du paradigme des oncogènes et de la médecine personnalisée. Le chapitre 4 traite à nouveau du paradigme, mais pour s'intéresser aux difficultés, quand le chapitre 5 prend en compte le versant positif de cette critique, à savoir

13 Nous faisons nôtres les critiques fortes que Lemoine (2013b) et Scholl (2019) à l'égard de ce type d'analyse.

l'élaboration de véritables explications alternatives. Notre chapitre 6 tente de dégager des conséquences quant à la question du pluralisme et ses fondements. Quelle conception de l'organisme sous-tend une approche véritablement pluraliste, susceptible de laisser un espace à des pistes théoriques parfois très différentes du paradigme dominant ? Qu'il ne s'agisse pas là d'une question purement métaphysique déconnectée de la science et de la médecine apparaîtra dans la dernière section consacrée aux thérapies.

Enfin, notre conclusion reviendra sur le rôle de la philosophie des sciences et les objectifs d'un tel travail, qui aura croisé réflexions épistémologiques, sociologiques et parfois même métaphysiques.

Remarques :

Ce travail est guidé par l'idéal de faire de la philosophie des sciences au plus près de l'activité scientifique, de manière à prendre en compte non seulement les théories, mais les pratiques et les outils. Dans cette perspective, nous avons suivi un module consacré au séquençage et à la bio-informatique, avec visite d'une plateforme de séquençage, à l'INP Toulouse. Nous avons abordé ces points 'techniques' également lors de notre formation en oncogénétique à l'Institut Paoli-Calmette à Marseille (DESU sous la direction du dr. Sobol), malheureusement interrompue par la pandémie. Le stage prévu dans le cadre de cette formation n'a pas pu avoir lieu. Nous regrettons de ne pas avoir eu l'occasion de mener des entretiens approfondis sur les questions d'interprétation avec les praticiens en génétique médicale lors de notre stage écourté à l'Oncopole de Toulouse (rendu délicat en période post-pandémie).

Nous avons reproduit de nombreuses figures ; il y a une recherche à faire sur la place des figures dans le raisonnement biologique, leur intérêt et les problèmes qu'elles véhiculent. Disons simplement que cela nous a semblé être une caractéristique qui n'est pas anecdotique des articles de biologie, et qu'en outre cela permettait de clarifier le propos.

Pour les citations, nous n'avons quasiment jamais indiqué la page : nous avons en effet beaucoup utilisé un format électronique qui ne donne pas toujours la pagination pour les livres ; et pour les articles, nous avons eu principalement recours aux versions déposées sur *PubMed (PMC)*, qui ne comportent pas de pagination.

PREMIÈRE PARTIE

La médecine personnalisée et le paradigme des oncogènes : les enjeux d'une rencontre

Le but de cette première partie est d'expliquer comment se mettent en place – et s'articulent – les différents éléments qui ont suscité notre interrogation initiale. En effet, il nous semble qu'une rencontre singulière s'est opérée entre une théorie biologique qui met en avant le niveau génétique pour expliquer une pathologie complexe, traditionnellement labellisée comme 'multifactorielle', et le projet – ou la promesse – d'une médecine fascinée par l'émergence de données moléculaires toujours plus nombreuses.

Évoquer une 'théorie biologique' est encore trop vague : nous reprenons à Kuhn le concept de paradigme car nous assistons à la fin des années 1970 à l'émergence d'un cadre théorique tout à fait nouveau pour penser le cancer. Parler de paradigme implique que l'on reconnaît à la fois la nouveauté de ce cadre, et sa capacité à se maintenir, quitte à intégrer des aménagements. Notre premier chapitre est ainsi consacré à l'analyse de ce moment historique que serait l'avènement du 'paradigme des oncogènes' ainsi qu'à la description d'un certain nombre de modifications à propos desquelles on peut légitimement se demander si elles manifestent vraiment la force de cette nouvelle explication du cancer ou au contraire des faiblesses. Mais faut-il alors considérer que le paradigme se maintient par sa seule force interne ? Une partie de son développement n'est-elle pas dictée par une logique qui le dépasse, à savoir le projet de transformer la médecine à partir du séquençage du génome humain ? Le deuxième chapitre est précisément consacré à cet enchevêtrement du paradigme des oncogènes avec le *Projet Génome Humain* et l'idée de médecine génomique. Le troisième chapitre introduit, à propos de la médecine personnalisée, un nouveau concept pour penser cette articulation, celui de dispositif.

CHAPITRE 1 :

Le paradigme des oncogènes :

émergence et évolution

Introduction

Ce premier chapitre est consacré à l'histoire du 'paradigme des oncogènes'. Que cet épisode de l'histoire des sciences ait été labellisé 'paradigme', avec la connotation révolutionnaire qui accompagne ce terme, n'est pas de notre fait, mais celui des acteurs eux-mêmes dès le début des années 1980 (par exemple Weinberg, 1984), avant d'être figé par l'usage. On est alors en droit d'examiner la question avec un peu de recul dans la mesure où les acteurs d'un épisode historique, quel qu'il soit, ne sont pas nécessairement les meilleurs juges pour estimer si celui-ci est bel et bien une révolution. Pour évaluer ce qui a pu se passer à la fin des années 1970 et au début des années 1980, il nous faut donc coupler une histoire longue et histoire plus précisément focalisée sur le moment prétendument révolutionnaire. Mais comme nous l'avons noté en introduction, l'usage réfléchi que nous entendons faire du terme paradigme (par opposition à l'usage spontané des acteurs historiques) implique de porter notre attention à la fois sur la transformation, et sur l'inertie du paradigme une fois celui-ci institué. Pour se maintenir, le paradigme doit évoluer et intégrer des aménagements ; ce phénomène d'une transformation au service de la conservation n'est pas si paradoxal qu'il peut paraître et est sans doute courant dans le monde social (Bourdieu rappelle ainsi régulièrement la phrase de Tancrède dans *Le Guépard* : « il faut que tout change pour que rien ne change »). Le geste de Kuhn a ceci de provoquant qu'il a su repérer dans le monde de la science, animé par l'idéal de progrès et de remise en question, une forme de conservatisme que l'on trouve fréquemment ailleurs. Une première section sera donc consacrée à la naissance du paradigme des oncogènes, tandis qu'une seconde étudiera les aménagements que celui-ci a intégré pour se maintenir.

1 Naissance du « paradigme des oncogènes »

La formule ‘paradigme des oncogènes’ possède un statut historique stabilisé pour désigner une séquence relativement précise de l’histoire de la biologie moléculaire. Mais s’agit-il bien d’un changement de paradigme, en un sens suffisamment précis du terme ? Pour répondre à cette question, un moment préliminaire consiste à identifier de quoi l’on parle : qu’est-ce que ce paradigme des oncogènes ? (Section 1.1). Repartons de l’intuition fondamentale de Kuhn : la science ‘normale’ a tendance à apparaître sous une forme parfaitement stabilisée (en particulier dans les manuels). Celle-ci doit bien sûr être prise en compte, mais nous ne nous limiterons pas à une présentation statique : nous remettrons ce modèle explicatif du cancer dans une perspective historique, en adoptant d’abord une perspective longue (section 1.2), puis en resserrant notre focale sur le moment de la découverte des oncogènes (section 1.3). Alors seulement, il s’agira de proposer une réponse à cette question du changement du paradigme (section 1.4).

1.1 La caractérisation du cancer comme ‘maladie génétique’ : un consensus ?

1.1.1 Le modèle des manuels

Où trouver l’expression d’un paradigme ? Comme nous l’avons expliqué en introduction, même si nous ne revendiquons pas une fidélité à Kuhn, nous prétendons faire un usage relativement précis de ce concept, et lui donner une véritable fonction dans notre propos. Suivons donc la leçon de Kuhn : le paradigme est pleinement visible dans les manuels, ces « véhicules pédagogiques destinés à perpétuer la science normale » (Kuhn, [1962], 2018, p. 191), ce lieu où les futurs chercheurs font l’apprentissage de leur discipline, de ce fonds commun qui sert de point de départ à l’activité de recherche¹⁴ et qui constitue pour eux une

14 « Quand le chercheur individuel peut considérer un paradigme comme acquis, il n’a plus besoin, dans ses travaux majeurs, de tout édifier en partant des premiers principes et en justifiant l’usage de chaque nouveau concept introduit. Il peut laisser cela à l’auteur de manuels. Pourvu donc qu’il existe un manuel, le chercheur peut commencer ses recherches là où s’arrête le manuel et se concentrer exclusivement sur les aspects les plus subtils et les plus ésotériques des phénomènes naturels, dans le domaine qui est le sien » (Kuhn [1962], 2018, p. 41).

autorité¹⁵. Le remède face à cette vision de la science faite est de prendre du recul historique pour considérer la science telle qu'elle se fait. En effet, les manuels synthétisent les découvertes considérées comme essentielles, mais sous une forme modifiée, à savoir adaptée pédagogiquement et faisant abstraction du contexte de découverte :

Le terme science normale désigne la recherche solidement fondée sur un ou plusieurs accomplissements scientifiques passés, accomplissements que tel groupe scientifique considère comme suffisants pour fournir le point de départ d'autres travaux. De nos jours, les manuels scientifiques élémentaires ou supérieurs rendent compte de ces accomplissements, mais rarement sous leur forme originale. Ils exposent l'ensemble de la théorie acceptée, mentionnant un plus ou moins grand nombre de ses applications réussies et comparent ces applications avec des observations et des expériences servant d'exemples (Kuhn [1962], 2018, p. 30).

Nous avons cité en introduction le manuel de Vogelstein ; daté de 2005, celui-ci est certes déjà un peu ancien selon les normes de la recherche scientifique, mais l'importance de Vogelstein dans l'histoire de la constitution du paradigme justifie ce choix. Rappelons-nous que celui-ci affirmait que si la révolution dans la recherche sur le cancer « devait être résumée en une seule phrase, celle-ci serait la suivante : 'Le cancer est, par essence, une maladie génétique' ». Telle est l'idée centrale du paradigme des oncogènes ; il s'agit ici de montrer ici comment le paradigme s'est effectivement édifié, structuré, stabilisé autour de cette idée. Un des premiers manuels sur la question, écrit dès 1989 par Cooper, un des acteurs de la construction du paradigme, explique cette idée de la manière suivante :

Les progrès récents de la biologie moléculaire nous ont permis d'étudier le cancer au niveau des gènes individuels. Ces travaux ont débouché sur un nouveau cadre conceptuel souvent utilisé aujourd'hui pour expliquer les processus nécessaires à l'oncogenèse [...]. Le principal paradigme de ce cadre est incarné par l'hypothèse des oncogènes, qui propose que des gènes spécifiques (oncogènes) peuvent induire le cancer, et que les gènes résidents dans la cellule et nécessaires à la fonction cellulaire normale peuvent être convertis en oncogènes par mutation génétique. À l'instar de la théorie des germes qui a révolutionné notre réflexion sur les maladies infectieuses, l'hypothèse des oncogènes a déjà eu un impact considérable sur notre compréhension du cancer, de la croissance et de la différenciation cellulaires, ainsi que sur les orientations de la recherche (Cooper, 1989).

15 « Pour peu qu'on lui en donne l'occasion, le lecteur d'un manuel scientifique peut facilement en arriver à voir dans les applications des preuves de la théorie, les raisons qui la rendent crédible. Mais les étudiants en science acceptent les théories à cause de l'autorité de leur professeur et des manuels, et non à cause des preuves. Que pourraient-ils faire d'autre étant donné leurs compétences? Les applications décrites dans les manuels ne sont pas là pour servir de preuves mais parce que leur connaissance fait partie de la connaissance du paradigme, fondement du travail habituel » (Kuhn [1962], 2018, p. 119).

Le parallèle fait avec la théorie des germes est intéressant. En effet, cette théorie permet d'assigner un type de cause à de nombreuses maladies ; elle procède donc à une formidable unification, tout en mettant au second plan divers facteurs, notamment ceux qui peuvent tenir à l'environnement ou à la complexion individuelle. Il n'est peut-être pas sans pertinence de rappeler la manière dont Canguilhem analysait, de manière très critique, la transformation de la médecine opérée par Koch et Pasteur : nous avons affaire à une médecine qui atteint le statut de science, mais qui, relayée par une médecine hygiéniste, met entre parenthèse le patient individuel. Peut-on alors considérer que les progrès de la médecine permettent de le retrouver ? Il pourrait être prudent de garder en mémoire, pour la suite de notre enquête, la méfiance de Canguilhem sur ce point :

Il faut se garder ici d'une tentation, celle de croire avoir retrouvé, grâce aux progrès de la scientificité médicale, le malade individuel concret, que ces progrès mêmes ont mis entre parenthèses (Canguilhem, 1988, repris dans Canguilhem, 2002).

Faut-il considérer que l'unification promise par le paradigme des oncogènes a un coût ? Faut-il rester perplexe quand nous verrons cette promesse complétée par celle d'une oncologie de précision prétendant à la personnalisation du traitement ?

Laissons pour l'instant ces questions ouvertes et, après ce retour aux sources, examinons les formulations des manuels contemporains, par exemple celui de Bunz (2016) :

Ce que nous appelons communément le cancer est en fait un large éventail de maladies humaines. [...] Toutes ces maladies seront désignées collectivement par le terme 'cancer' dans cet ouvrage. Cette simplification se justifie par le fait que toutes ces diverses maladies ont une seule cause fondamentale.

Les cancers s'expliquent par de nombreux facteurs et présentent des manifestations cliniques diverses. Néanmoins, il existe un concept élémentaire qui sous-tend cette complexité : le cancer est causé par des gènes altérés. Au cours des dernières décennies, les scientifiques ont mis au point des outils puissants pour étudier le génome humain en détail, et pour repérer et examiner systématiquement les altérations génétiques qui déclenchent la formation et la croissance des tumeurs. De ces décennies d'études productives est née une théorie à la fois éclairante et très utile. [...] La théorie génétique du cancer a fourni un cadre permettant de comprendre comment les facteurs héréditaires et environnementaux contribuent aux cancers. [...] La découverte que le cancer est une maladie génétique est l'un des grands triomphes de la science médicale (Bunz, 2016, p. 1).

Notons les éléments les plus importants :

i) Certes, ce que l'on appelle cancer recoupe de nombreuses maladies différentes, mais une unification est possible, du fait de la mise au jour d'une racine commune et celle-ci se

trouve au niveau génétique. Cette unification est soulignée par un des acteurs important, le prix Nobel Bishop, dans un regard rétrospectif sur la constitution du paradigme daté de 1995 :

Les causes apparemment innombrables du cancer – le tabac, le soleil, l’amiante, les produits chimiques, les virus et bien d’autres – peuvent toutes agir de la même manière, en jouant sur un clavier génétique, en endommageant quelques gènes de notre ADN. Un ennemi a été trouvé, et nous commençons à comprendre ses lignes d’attaque (Bishop, 1995).

ii) Puisqu’il s’agit bien, en un sens, de maladies diverses, il faut s’attendre à des manifestations cliniques diverses. En outre, le caractère multifactoriel constitue une deuxième source de complexité. A nouveau, la théorie génétique du cancer permet une simplification.

iii) Le développement de cette théorie résulte directement des progrès techniques mis en œuvre pour étudier le génome.

iv) La théorie génétique fournit une explication qui dépasse la distinction des facteurs héréditaires et environnementaux. On ne saurait minimiser l’importance de ce point sur lequel nous reviendrons à de nombreuses reprises : nous avons bel et bien affaire à une transformation de la notion de maladie génétique. Il faut souligner que dans un service d’oncogénétique médicale, la distinction entre forme familiale et forme sporadique est au centre de l’attention¹⁶. Une partie du travail de conseil en génétique consiste précisément à expliquer cette différence aux patients.

Prenons un autre exemple, celui du volumineux manuel de De Vita, dans une de ses dernières éditions :

Il existe un large consensus sur le fait que le cancer est, par essence, une maladie génétique et que l’accumulation d’altérations moléculaires dans le génome des cellules somatiques est à la base de la progression du cancer. Au cours des dix dernières années, la disponibilité de la séquence du génome humain et les progrès des technologies de séquençage de l’ADN ont considérablement amélioré les connaissances sur cette maladie. Ces nouvelles connaissances transforment le domaine de l’oncologie à plusieurs niveaux :

1. Les cartes génomiques redéfinissent la taxonomie des tumeurs en la faisant passer d’un niveau histologique à un niveau génétique.
2. Le succès des médicaments anticancéreux conçus pour cibler les altérations moléculaires qui sous-tendent la tumorigenèse a prouvé que les altérations génétiques somatiques sont des cibles légitimes pour la thérapie.
3. Le génotypage des tumeurs aide les cliniciens à individualiser les traitements en associant les patients au meilleur traitement pour leurs tumeurs.

16 Nous avons pu le vérifier d’une part au cours d’un stage à l’Oncopole de Toulouse ; d’autre part lors d’une formation en oncogénétique (DESU) faisant partie du cursus des conseillers en génétique.

4. Les altérations de l'ADN spécifiques aux tumeurs représentent des biomarqueurs très sensibles pour la détection et le suivi des maladies.
5. Enfin, les analyses en cours de multiples génomes de cancers permettront d'identifier des cibles supplémentaires, dont l'exploitation pharmacologique donnera sans doute lieu à de nouvelles approches thérapeutiques (DeVita *et al.*, 2018, p. 1).

Nous retrouvons bien l'affirmation fondamentale : « le cancer est une maladie génétique », et le lien avec les progrès technologiques est également rappelé immédiatement. Mais nous trouvons en outre des éléments qui nous permettent de comprendre les relations entre cette oncologie transformée par la génétique et la médecine personnalisée : la génétique permet de classer les différents types de tumeur sur la base de critères plus précis que les simples critères histologiques ; et cette classification sur la base de caractéristiques moléculaires permet de développer des thérapies ciblées, visant spécifiquement les cellules tumorales dotées de telles caractéristiques. Le succès des thérapies dites ciblées est invoqué comme une confirmation du modèle, là où les critiques insistent sur les limites de ces thérapies pour justifier un changement de paradigme. Enfin, notons que l'approche moléculaire ne permet pas seulement un meilleur traitement mais aussi un meilleur diagnostic (qui peuvent s'entremêler dans ce qu'on appelle un test théranostique). Quant à la distinction entre forme familiale et forme sporadique, elle brille par son absence, si ce n'est cette référence aux mutations *somatiques*. Certes, ce manuel consacre évidemment un chapitre aux syndromes familiaux, tout comme il présente les facteurs environnementaux, les disparités géographiques et sociales, bref, l'ensemble des données récoltées depuis longtemps par l'épidémiologie. Toutes les données permettant de distinguer une composante héréditaire et une composante environnementale sont donc bel et bien présentes. Mais affirmer d'emblée que le cancer est une maladie génétique met cette distinction au second plan : la composante héréditaire nous renvoie classiquement aux gènes, mais même en l'absence de celle-ci, c'est encore au niveau génétique qu'il faut se situer. Les formes familiales de cancer occupent une place encore plus discrète dans le manuel de référence¹⁷ de Weinberg, un autre acteur clé du paradigme des oncogènes, dans la mesure où elles n'apparaissent explicitement dans la table des matières que dans une sous-section du chapitre consacré aux gènes suppresseurs de tumeur. On nous y rappelle par ailleurs que ce sont essentiellement ces gènes qui sont susceptibles d'une transmission par la lignée germinale, du fait du caractère récessif d'un allèle muté ; donc au sens strict, ce ne sont pas des oncogènes qui sont principalement mutés dans ces formes de cancer, même si au sens large le paradigme des onco-

17 Il est présenté comme tel par Hugues de Thé dans son cours au Collège de France.

gènes finit par désigner le modèle qui entend identifier l'ensemble des gènes impliqués dans le cancer. Autrement dit, le 'paradigme des oncogènes'¹⁸ apporte bel et bien une contribution importante à la distinction forme familiale / forme sporadique (en repérant que ce ne sont pas nécessairement les mêmes gènes qui sont impliqués), tout en la laissant au second plan pour promouvoir une vision générale du cancer comme maladie génétique.

Un dernier exemple permet de confirmer l'importance de cette caractérisation élargie de la notion de maladie génétique, qui correspond à une transformation essentielle :

Le cancer est une maladie du génome. Chaque cancer est le résultat d'une combinaison unique de mutations germinales et somatiques qui peuvent inclure des substitutions de nucléotides, des insertions et des délétions, des réarrangements chromosomiques et des modifications du nombre de copies dans les composants codant pour les protéines ou les composants régulateurs des gènes. En outre, les génomes cancéreux peuvent présenter des modifications de la méthylation de l'ADN et de la structure de la chromatine qui peuvent avoir un impact considérable sur l'expression des gènes. Un catalogue complet de tous les types de variants dans un cancer ouvre des possibilités nouvelles et inégalées pour comprendre le mécanisme d'apparition et de progression du cancer, prédire la réponse aux traitements et fournir de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic et le pronostic. [...] Les dix dernières années ont transformé notre compréhension de la génomique du cancer grâce à une révolution remarquable de la technologie de séquençage du génome (Germann *et al.*, 2014)

On insiste ici sur la singularité de chaque cancer et cette singularité nous renvoie à un niveau génétique où mutations somatiques et mutations germinales sont mises sur le même plan (« une combinaison unique de mutations germinales et somatiques... »), rendant un peu vaine la distinction entre formes familiales (qui serait dues aux mutations germinales) et formes sporadiques causées par les mutations somatiques. Notons deux précisions supplémentaires : on parle de maladie du génome plutôt que de maladie génétique ; en effet, comme nous le verrons plus en détail, le développement du paradigme s'accompagne d'un déplacement : plutôt que de chercher des mutations ponctuelles, l'investigation moléculaire se joue de plus en plus au niveau du génome entier. Ce premier déplacement nous conduit insensiblement à un second : on ne considère pas seulement les altérations génétiques, mais aussi le niveau épigénétique. Ce qui nous est alors offert, au moins potentiellement, par les nouvelles technologies, c'est ce « catalogue complet de tous les types de variants » qui est présenté comme la voie royale pour à la fois comprendre le mécanisme de la tumeur, la diagnostiquer par des biomarqueurs, et la traiter par des thérapies ciblées.

18 Il faudrait dire 'paradigmes des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur', puisque nous insistons ici sur leur différence !

Une fois établi le constat que le paradigme est centré autour de la caractérisation du cancer comme maladie génétique, précisons le modèle. Nous allons rappeler ce que connaît bien tout apprenti biologiste ; cela est loin d'être inutile, selon nous, car ce qu'il y a de plus élémentaire tend à constituer le fonds commun pour une communauté scientifique, ce qui a le moins de chance d'être remis en question, ce qui s'est le plus fortement stabilisé en circulant sous d'innombrables formes, formulations, schémas¹⁹.

Les principaux éléments théoriques en présence sont les suivants : tout commence avec une cellule mutée, puis a lieu un processus d'accumulation de mutations au sein de clones de cette cellule singulière initiale. Ceci constitue la base pour un mécanisme darwinien de sélection qui permet l'expansion des clones dotés de mutations leur conférant un avantage adaptatif au sein du micro-environnement. Quant à l'élément clé du mécanisme, il consiste dans la découverte que ces mutations concernent d'abord des gènes spécifiques, les oncogènes (ou proto-oncogènes²⁰), doublés des gènes suppresseurs de tumeurs. Visualisons le mécanisme, tel qu'il peut être présenté pédagogiquement.

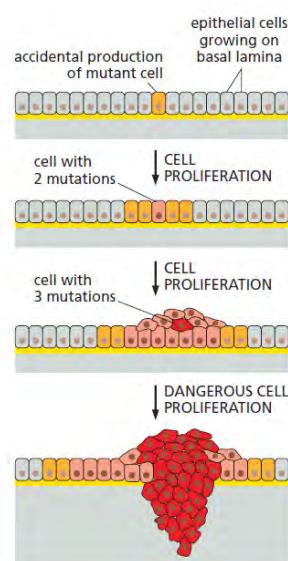
i) De la cellule initiale à la prolifération

Le paradigme suppose que tout part d'une cellule singulière (un événement qui ne peut jamais être observé, font valoir les critiques comme Soto et Sonnenschein). Cette cellule est altérée et se multiplie ; les mutations peuvent alors s'accumuler (selon un mécanisme multi-étapes qui constitue sans doute une des aboutissements du paradigme et que nous détaillerons dans une prochaine section), transformant de plus en plus la cellule (figure 1.1) :

19 Pour cette idée de stabilisation via la circulation dans un réseau, on peut se référer à Latour (1995).

20 Historiquement, on distingue bien proto-oncogène et oncogène, le second étant la forme mutée du premier (qui est lui non-muté). Sur l'origine du terme, voir Bishop (1995). Mais il nous a souvent semblé que, dans la littérature, oncogène était simplement utilisé de manière raccourcie pour désigner le gène susceptible de jouer un rôle causal, indépendamment de sa forme mutée ou non mutée. Weinberg, dans son récit de 1998, parle constamment d'oncogènes, sauf lorsqu'il suit le « langage de Varmus et Bishop » (Weinberg, 1998, p. 186). On notera d'ailleurs qu'il n'y a pas de distinction équivalente pour les gènes suppresseurs de tumeurs, découverts plus tardivement.

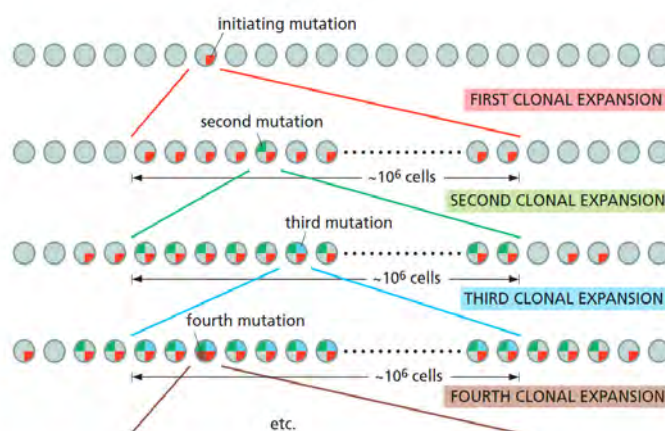
Figure 1.1 (Alberts, 2014, p. 1097) : de la cellule initiale à la prolifération, par accumulation de mutations



ii) *L'expansion clonale : un mécanisme darwinien ?*

Le mécanisme précédent peut être décrit comme une expansion clonale obéissant à une logique darwinienne (figure 1.2).

Figure 1.2 (Weinberg, 2016) : une cellule mutée produit des clones et à chaque cycle, des mutations peuvent s'ajouter.



Le paradigme est centré sur l'idée de mutation génétique, mais tout au long de son développement, les questions se posent concernant ces mutations : combien de mutations sont-elles nécessaires pour rendre compte du phénotype cancéreux ? Ce mécanisme explique-t-il bel et bien la diversité génétique que l'on constate généralement dans les cellules cancéreuses ? La comparaison avec un mécanisme darwinien est-elle justifiée, et si c'est le cas, ne véhicule-t-elle pas des difficultés liées aux concepts d'adaptation et de sélection naturelle qui ont été soulevées à propos de la théorie darwinienne ? Comment fonctionne la sélection dans ce cas ou, pour reprendre un terme de Vineis, qu'est-ce qui joue le rôle de 'sélectogène' ? Le modèle prend-il suffisamment au sérieux des propriétés importantes des

cellules cancéreuses comme leur instabilité, laquelle engendre une forte hétérogénéité intra-tumorale ? Prendre en compte cette complexité fait peut-être partie des principaux aménagements qu'a dû subir le paradigme – à moins que l'on ne touche aux limites de celui-ci ?

iii) L'élément clé : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur

Ce qui a pu faire croire à une simplicité, c'est l'identification de gènes dont les mutations seraient spécifiquement liées au cancer en cas de mutation. C'est tout autre chose que de faire l'hypothèse d'une altération au niveau des chromosomes – et de fait, ce ne sont pas les mêmes observations qui sont en jeu. Pour ce qui est de l'observation de désordres chromosomiques, cela se joue au niveau cytologique, comme le montre l'histoire du chromosome de Philadelphie, découvert dans les années 1960²¹ et associé à la leucémie myéloïde chronique. Avec les gènes, nous ne sommes plus au niveau cellulaire mais moléculaire, d'autant que l'on a pu croire que des mutations ponctuelles pouvaient être une cause suffisante.

Les manuels ont tendance à mettre sur le même plan les deux principales catégories de gènes impliqués (mais faut-il se limiter à cette bi-catégorisation ?) : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. Cela, alors même qu'ils n'ont pas été découverts en même temps, qu'ils obéissent à un mécanisme spécifique, qu'ils ne sont pas impliqués de la même manière dans les formes familiales (nous avons mentionné que ce sont principalement les gènes suppresseurs de tumeur qui sont en jeu). Ce parallèle apparaît sur les figures 1.3 et 1.4 :

21 L'anomalie est décrite par Nowell en 1960 ; le mécanisme aboutissant à sa formation est élucidé par Janet Rowet en 1973 (cette aberration chromosomique est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 aboutissant à la fusion des gènes *BCR* et *ABL1*, ce qui forme le gène de fusion *BCR-ABL1*).

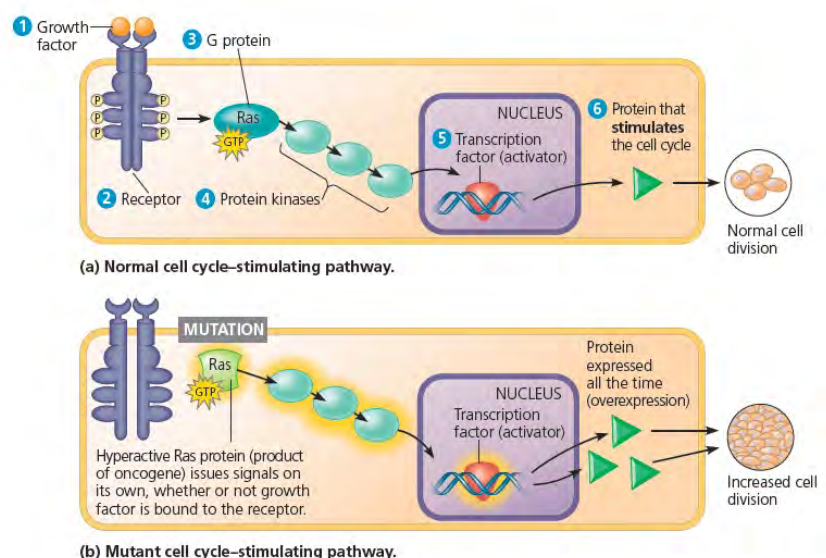


Figure 1.3 (Urry *et al.*, 2017) : le mécanisme des oncogènes avec l'exemple de Ras, sous la forme normale (a) et sous la forme mutée (b) : un facteur de croissance (1) se fixe sur un récepteur membranaire (2) ; le signal est relayé par une protéine G, Ras (celle-ci est codée par le gène du même nom), qui transmet le signal à une série de protéines kinases (4) qui finissent par activer un facteur de transcription : celui déclenche l'expression de gènes pour des protéines qui stimulent le cycle cellulaire. En (b), sous la forme mutée, Ras est 'hyperactive' et fonctionne même en l'absence de facteur de croissance, d'où une surexpression des protéines stimulant le cycle cellulaire et une augmentation du nombre de divisions cellulaires.

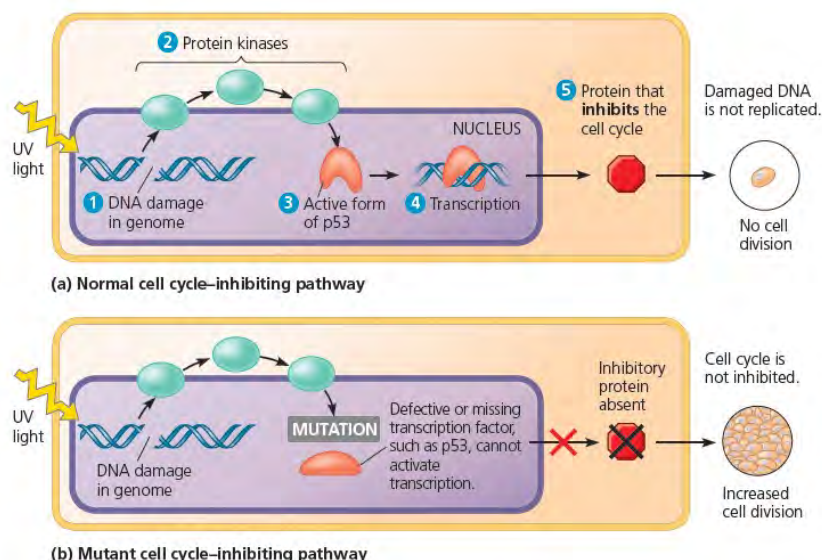


Figure 1.4 (*idem*) : En a) le mécanisme normal d'un gène suppresseur de tumeur : la protéine P53 (codée par le gène du même nom) intervient par exemple en cas de dommage de l'ADN (ici par des rayons UV). Une signalisation, via à nouveau des protéines kinases modifie la forme de la protéine et la fait passer à l'état actif (3) ; elle peut alors agir sur la transcription de protéines qui inhibent le cycle cellulaire et empêchent ainsi la division de la cellule dont l'ADN est altéré.

Si l'on entre dans le détail moléculaire, le fonctionnement est assez différent, mais le résultat global est le même : que l'on suractive la division cellulaire, ou que l'on supprime les mécanismes destinés à la bloquer, il y a prolifération cellulaire. Ce type de schéma incite à concevoir un modèle général englobant oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur (alors que, comme nous l'avons relevé, il pourrait être pertinent d'insister sur la distinction). L'image récurrente est celle du frein et de l'accélérateur, que l'on trouve par exemple chez Bishop (1995), à une époque où l'on peut considérer que le cadre général du paradigme est bien stabilisé :

Deux sortes de gènes régissent la prolifération de nos cellules : les proto-oncogènes, qui servent d'accélérateurs pour activer les gènes de la cellule, et les gènes suppresseurs de tumeurs, qui servent de freins pour retarder la croissance des cellules. Il suffit d'activer un accélérateur ou de supprimer un frein pour que la cellule se lance dans une prolifération incessante (Bishop, 1995).

Même si les gènes n'apparaissent pas directement dans les schémas, puisque ce sont les protéines qui sont figurées, il ressort de ceux-ci l'image d'un mécanisme où la causalité est linéaire et les 'acteurs' (les éléments dotés d'un poids causal) bien identifiés. L'ensemble forme un système où les différents éléments sont complémentaires (l'accélérateur / le frein). De la cellule, nous sommes passés aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire (et on ne saurait sous-estimer le rôle de la recherche sur les oncogènes dans la compréhension de ces mécanismes). Le fonctionnement qui transforme une cellule en '*renegade cell*' apparaît élucidé. Mais dans le domaine de la biologie du cancer, la phase de simplification est rapidement suivie d'une nouvelle période de complexification. Ou selon la formulation qui figure dans le titre d'un article essentiel (Weinberg, 2014) : « *from Endless Complexity to Simplicity and Back Again* ». Ce retour de la complexité sera envisagé tout au long de ce travail.

1.1.2 Une histoire positiviste (et ses limites)

L'étudiant en physique n'a pas besoin de lire directement Newton et les grands noms de l'histoire de la physique, nous dit Kuhn, du fait même de l'autorité des manuels :

Jusqu'aux stades vraiment ultimes de la formation d'un homme de science, les manuels sont substitués systématiquement à la littérature scientifique créatrice dont ils dérivent. Étant donné que c'est leur confiance dans leurs paradigmes qui rend possible cette technique pédagogique, peu de scientifiques accepteraient de la modifier. Pourquoi, après

tout, l'étudiant en physique devrait-il lire les œuvres de Newton, Faraday, Einstein ou Schrödinger, alors que tout ce qu'il doit savoir sur ces travaux est récapitulé sous une forme beaucoup plus courte, plus précise et plus systématique dans un certain nombre de manuels modernes ? (Kuhn [1962], 2018, p. 226).

De même, l'étudiant en biologie n'a pas besoin de s'embarrasser de considérations historiques sur la découverte du rôle des gènes dans le cancer. Pourtant, la plupart des manuels comportent bien quelques éléments historiques, un point également relevé par Kuhn :

Les manuels commencent ainsi par tronquer le sentiment qu'a l'homme de science de l'histoire de sa discipline, puis ils fournissent un substitut de ce qu'ils ont éliminé. Fait caractéristique, les manuels scientifiques contiennent juste un peu d'histoire, soit dans un chapitre d'introduction, soit, plus souvent, dans des références sporadiques aux grands héros du passé. Ces références donnent aux étudiants et chercheurs professionnels le sentiment de participer eux aussi à une longue tradition historique (Kuhn [1962], 2018, p. 192).

Quel est leur statut ? Il nous semble que ceux-ci sont au service d'une histoire positiviste²², orientée vers un progrès linéaire et cumulatif, qui tend à la fois à mettre la lumière sur quelques précurseurs et à nous indiquer la direction de la recherche future.

Pour des raisons qui sont à la fois évidentes et hautement fonctionnelles, les manuels scientifiques [...] ne retracent qu'une partie des travaux scientifiques du passé, celle qui peut facilement être considérée comme une contribution à l'énoncé et à la solution des problèmes paradigmatiques de ces manuels. Tant par sélection que par distorsion, on y représente implicitement les savants de jadis comme attelés à un ensemble de problèmes fixes et se conformant à un ensemble de canons fixes qui sont ceux-là mêmes que l'on juge 'scientifiques' depuis la dernière révolution de la théorie et des méthodes scientifiques. Rien d'étonnant si les manuels et la tradition historique qu'ils impliquent doivent être réécrits après chaque révolution scientifique. Rien d'étonnant non plus si, à mesure qu'ils sont réécrits, la science en arrive chaque fois, de nouveau, à paraître surtout cumulative (Kuhn [1962], 2018, p. 192 et 193).

Nous proposerons quelques rappels historiques dans la section suivante, mais qui devront être animés par une logique différente.

Les manuels recourent constamment à des frises chronologiques (comme celle de la figure 1.5), qui juxtaposent des grands noms et des grandes découvertes mais aussi des projets techniques.

22 Nous reconnaissons que le terme est vague : nous aurions pu parler d'historiographie 'Whig' ou de 'présentisme', mais ces dénominations demanderaient aussi des précisions : voir Loison (2016) ; Braunstein (2008), notamment p. 98-103 : « Whiggisme, présentisme et historicisme ».

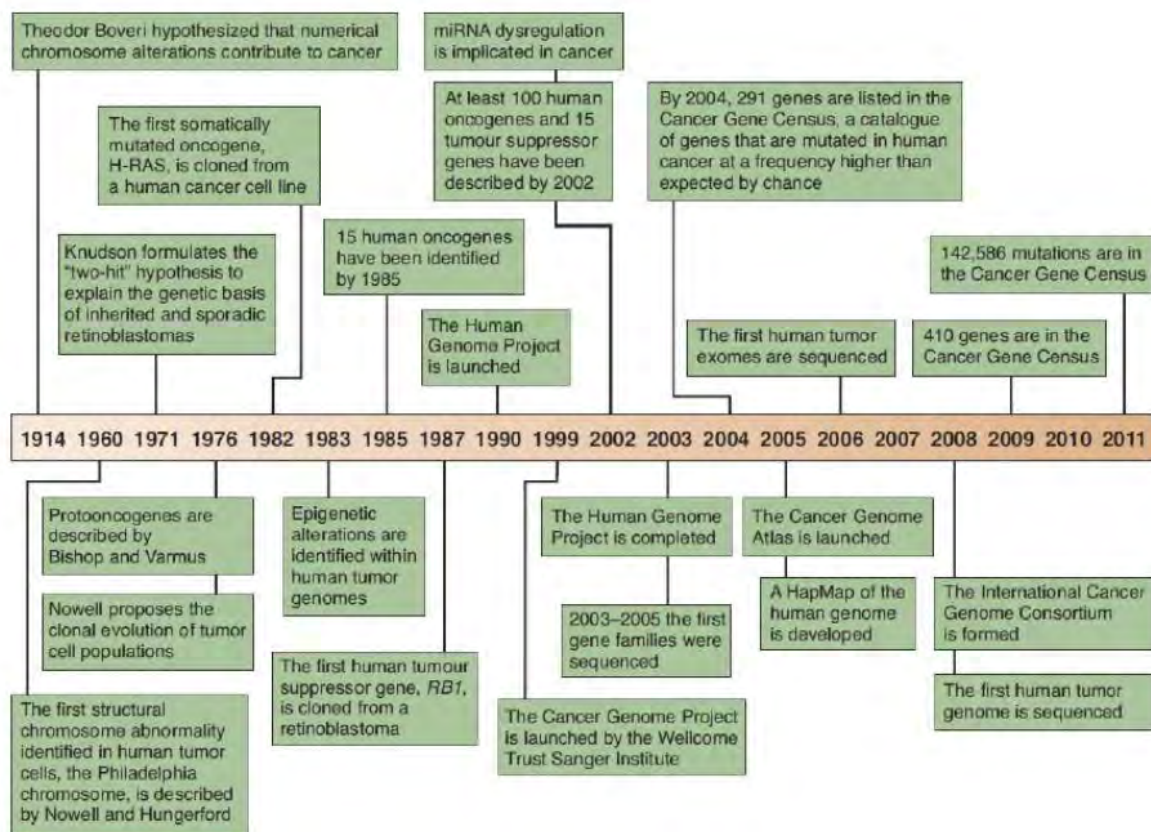


Figure 1.5 (DeVita, 2018) : de Boveri le précurseur au séquençage du génome tumoral. On note qu'il n'y a aucune volonté de respecter une échelle de temps, laquelle ferait notamment ressortir l'écart entre Boveri et la découverte du chromosome de Philadelphie.

Ces reconstructions historiques mettent logiquement en avant la figure de Boveri, précurseur exemplaire qui entrevoit le lien entre bases génétiques et cancer au début du 20^{ème} siècle, découverte synthétisée dans son texte de 1914 : *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Si l'on accepte la notion de précurseur, il mérite incontestablement ce titre, mais est-ce le seul à le mériter ? Une fois que l'on s'engage dans la recherche des précurseurs, cette question devient embarrassante : qu'en est-il de Peyton Rous par exemple ? Ses expériences, contemporaines des travaux de Boveri et construites dans la perspective d'établir une origine virale des cancers, n'ont-elles pas joué un plus grand rôle dans l'histoire du paradigme ? Est-ce à dire que Rous avait une meilleure compréhension du cancer que Boveri ? Alors même que l'on ne saurait minorer l'importance de ses expériences, dans sa conférence Nobel de 1966 il écarte l'hypothèse qui deviendra le paradigme des oncogènes :

L'une des explications favorites [de la cancérogenèse] est que les oncogènes (cancérogènes) provoquent des altérations dans les gènes des cellules du corps, des mutations somatiques comme on les appelle. Mais de nombreux faits, pris ensemble, excluent de manière décisive cette supposition (cité par Bishop, 1995).

Des chercheurs mettant l'accent sur des perspectives qui peuvent sembler opposées sont néanmoins considérés également comme des précurseurs. C'est là un point qui doit nous interroger, et qui renvoie à la capacité du paradigme à se constituer comme un point d'aboutissement de plusieurs lignes de recherche très différentes.

Les recherches de Boveri apparaissent à ce point anticiper la thèse générale du paradigme (le cancer est une maladie génétique) qu'il peut être comparé à Mendel, autre génie dont les travaux ont été 'redécouverts' :

La contribution de Boveri à une réflexion claire sur le cancer se rapproche de la contribution de Mendel à une réflexion claire sur les gènes (Ruth Sager, cité par Wunderlich, 2002).

Cet hommage de la biologiste moléculaire Ruth Sager, figure importante de la recherche sur la génétique du cancer dans les années 1980, est quelque peu ambigu, mais d'une ambiguïté tout à fait caractéristique de l'approche positiviste : est-il est bien certain que Mendel a contribué à une réflexion claire sur les gènes ? Quelles étaient les conditions à remplir pour que ses travaux soient considérés comme 'précurseurs' ? Que 'voient' dans ces travaux les acteurs de cette redécouverte, comme De Vries ? Kampourakis (2022) explique de manière convaincante que le projet de Mendel était de comprendre le phénomène de l'hybridation dans une perspective agronomique, plutôt que d'élaborer une théorie de l'hérédité comme ses contemporains Galton et Weismann. La redécouverte n'est pas dévoilement d'un sens déjà présent dès le départ : le sens des écrits de Mendel en 1900 est inséparable de la fonction qu'ils jouent dans un contexte nouveau.

Cette digression sur Mendel vise à rappeler les difficultés de la notion de précurseur, pointées depuis longtemps par Metzger et Canguilhem, entre autres. Ce dernier écrit ainsi :

Un précurseur serait un penseur, un chercheur qui aurait fait jadis un bout de chemin achevé plus récemment par un autre. La complaisance à rechercher, à trouver et à célébrer des précurseurs est le symptôme le plus net de l'inaptitude à la critique épistémologique. Avant de mettre bout à bout deux parcours sur un chemin, il convient d'abord de s'assurer qu'il s'agit bien du même chemin. Études d'histoire et de philosophie des sciences (Canguilhem, 1990).

Il s'agit également d'indiquer l'importance qu'aura pour nous le contexte : considérer que le cancer est une maladie génétique signifie-t-il la même chose en 1985, quand la notion d'oncogène s'impose, et en 2011, lorsque les projets de séquençage massif des génomes tumoraux sont enclenchés ? Et l'idée pouvait-elle être déjà présente, 'en germe', dans les écrits de Boveri, en 1914, et avec quelle signification ?

Ces questions doivent nous inciter à regarder avec prudence un tableau comme celui établi par Wunderlich (2002) et rassemblant « un siècle de prédictions » de Boveri, moyennant une ‘traduction’ en langage moderne (quitte à ne pas avoir peur de l’anachronisme, on peut ajouter à la liste l’épigénétique du cancer, comme le font Feinberg et Timp, 2013).

Boveri's prediction (page reference in [5])	First experimental verification: by year and author(s)	Prediction viewed by present-day knowledge or described in current terminology
Numerical chromosome imbalance (a mutational event) at the root of cancer (aneuploidy) (p 14, 18)	1927: H.J. Muller ^b ; Radiation increases the rate of mutations [24] 1960: P.C. Nowell, D. Hungerford, Philadelphia chromosome [27] 1974: L.A. Loeb et al., Mutator phenotype [28] 1998: C. Lengauer et al. [17]	Somatic mutations initiate cancer: 1916 E. Tyzzer [25]; 1928 K.H. Bauer [26] Chromosomal abnormalities are common to human tumors Increase in mutation rate is an early event in tumorigenesis Aneuploidy: a driving force in cancer?
Cancer cells arise from normal cells (p 3)	1999: W.C. Hahn et al. [29]	Malignant transformation of human cells by specific gene combinations
<i>Teilungsfoerdernde Chromosomen</i> (growth stimulating chromosomes ^a) (p 14)	1976–1982: D. Stehelin, H.E. Varmus ^b , J.M. Bishop ^b , P.K. Vogt [30]	Proto-oncogenes and oncogenes
Growth stimulating chromosomes ^a may be amplified during tumor progression (p 16)	1983: M. Schwab et al. [31]	Homogeneously staining regions, double minutes
<i>Teilungshemmende Chromosomen</i> (growth inhibitory chromosomes ^a) (p 14)	1942: D.R. Charles, E.M Luce-Clausen [32] 1969–1982: H. Harris et al. [33]; A.G. Knudson [34]; E. Stanbridge et al. [35]	Tumor suppressor genes
Growth inhibitory chromosomes ^a may be lost in tumor progression (p 18)	1983: W.K. Cavenee et al. [36]	Loss of heterozygosity
Cancer susceptibility through inheritance of predisposing chromosomes ^a (p 29)	1986: S.H. Friend et al. [37]	Retinoblastoma as a prototype of familial cancer syndromes
Inhibitory mechanisms whose removal is required for unlimited proliferation (p 5)	ca. 1973–1990: L.H. Hartwell ^b et al. [38]; A.B. Pardee [39]; P. Nurse ^b , Y. Bisset [40]; T. Hunt ^b [41]; T. Weinert, L.H. Hartwell [42], S. Mittnacht, R.A. Weinberg [43], others	Cell-cycle checkpoints which are deregulated in cancer
“Ur-cells” (first cells) of the tumor (p 22)	Circumstantial evidence, not yet identified	Cancer stem cells
Unicellular origin of tumors (p21)	1967: P.J. Fialkow et al. [44]	Clonal origin of tumors
Gradual changes in characters during tumor progression (p 32)	1954: L. Foulds [45] 1976: P.C. Nowell [46]	Clonal evolution of tumors
Causation of malignant tumors usually occurs in two stages which can be separated by long intervals of time (p 35)	1941: I Berenblum [47]; P. Rous, G. Kidd [48]	Two-stage mechanism, tumor initiation, tumor promotion

Tableau 1.1 (Wunderlich, 2002) : quelques-unes des « prédictions de Boveri » (colonne de gauche) vérifiées au cours du siècle (colonne centrale), ‘traduites’ dans la terminologie actuelle (colonne de droite).

Bien sûr, il ne s’agit pas de remettre en question l’importance de ce qu’a pu ‘entrevoir’ Boveri, mais de se demander ce qui se joue dans cette traduction. Peut-on vraiment traduire l’idée selon laquelle la cellule cancéreuse naît d’une cellule normale (un point discuté au 19^{ème} siècle) par la découverte que la transformation maligne est le résultat d’une combinaison spécifique de gènes mutés ? Mentionnant les ‘chromosomes stimulant la croissance’ de Boveri, Wunderlich fait le lien avec les oncogènes, mais cela est rendu plus facile par la précision suivante :

Si l'on remplace les chromosomes par des 'gènes'²³, la relation avec les proto-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs devient évidente (Wunderlich, 2002).

Toute histoire de la recherche sur le cancer se doit de mentionner Boveri, et nous le ferons dans notre propre esquisse historique (section suivante), mais l'histoire des sciences ne peut évidemment ignorer des apports anciens de la réflexion sur la méthodologie des sciences historiques : l'histoire ne se fait pas en isolant les grands hommes d'un contexte, de réseaux, de chemins effectués au sein d'un champ événementiel²⁴.

Concluons ce point en mentionnant une autre caractéristique de l'histoire positiviste : celle-ci ne marque pas seulement une origine incarnée dans la figure du précurseur, elle nous indique une direction. Certaines frises se risquent à déborder sur l'avenir, pour évoquer notamment le séquençage de routine de la tumeur. Ainsi, la découverte (ou l'intuition) de Boveri est le point de départ d'une histoire scandée par la découverte de la structure de l'ADN, l'hypothèse de Knudsson, la découverte des oncogènes par Bishop et Varmus... jusqu'au *Projet Génome Humain*, au centre de la frise, qui inaugure une ère de séquençage des tumeurs, rythmée par les progrès techniques permettant la réalisation de catalogues de mutations et finalement le séquençage du génome individuel (une histoire non positiviste sera très attentive au rôle des instruments, mais pour d'autres raisons). De telles visions prospectives sont courantes dans ce secteur de la biologie où les acteurs commerciaux sont devenus centraux.

Nous aurons à réfléchir tout au long de ce travail sur ces promesses d'une médecine nourrie de données moléculaires de plus en plus personnalisées. Manifestement, nous ne sommes pas dans la science-fiction : les progrès en matière de séquençage sont bien réels et spectaculaires. Mais il nous faut assumer de poser une question naïve : comment ces nouvelles techniques sont-elles mises en œuvre ? Dans des programmes massifs de *Genome Wide Association Studies* (GWAS) ? Dans du séquençage 'single-cell' ? Dans le génotypage

23 Harris note par ailleurs que Boveri fait preuve d'une remarquable intuition en entrevoyant dès 1902 que les facteurs de Mendel pourraient être arrangés sur les chromosomes de manière linéaire et selon un ordre précis.

24 En évoquant un 'champ événementiel', nous nous inspirons librement d'un passage bien connu de l'ouvrage classique de P. Veyne (1978) : « Les historiens racontent des intrigues qui sont comme autant d'itinéraires qu'ils tracent à leur guise à travers le très objectif champ événementiel (lequel est divisible à l'infini et n'est pas composé d'atomes événementiels) : aucun historien ne décrit la totalité de ce champ, car un itinéraire doit choisir et ne peut passer partout ; aucun de ces itinéraires n'est le vrai, n'est l'Histoire. Enfin, le champ événementiel ne comprend pas des sites qu'on irait visiter et qui s'appelleraient événements : un événement n'est pas un être, mais un croisement d'itinéraires possibles. »

de telle tumeur d'un patient particulier ? Dans le séquençage de mon génome individuel (*Whole Genome Sequencing* : *WGS*), censé être l'aboutissement de la médecine personnalisée ? Un peu de tout cela à la fois ! Mais c'est alors qu'il nous faut tenter de démêler les logiques et les présupposés théoriques plutôt que de contempler un horizon qui serait déjà tracé. Comment par exemple les programmes de séquençage se sont-ils articulés avec le paradigme des oncogènes, dont il faut bien rappeler qu'il se constitue à une époque de balbutiement en matière de biotechnologies ? Nous ne prétendons pas trancher sur la valeur de ces programmes ; nous considérons simplement et modestement qu'une mise en perspective est nécessaire et que pour cela, il nous faut renoncer à l'histoire positiviste.

L'histoire positiviste ne nous dit rien de faux ; mais elle ne nous montre à aucun moment que la position des vainqueurs (les vainqueurs d'aujourd'hui) n'allait pas de soi, et que la vision des vaincus faisait sens. Elle ne laisse pas de place à la contingence²⁵. Le vrai est en quelque sorte déjà là, existant de toute éternité, n'attendant que le moment de sa (re)découverte, à l'horizon. Il est alors essentiel de redonner une véritable historicité à la science pour saisir encore et toujours ce qui ne va pas de soi, ce qui aurait pu être autrement, et reconnaître la possibilité qu'un paradigme dominant puisse être remis en question. Il s'agit d'être conscient de l'apport essentiel de l' 'épistémologie historique', un courant qui ne se limite certainement pas à Kuhn²⁶.

Plutôt que de chercher des précurseurs, plutôt que de prétendre identifier les rails sur lesquels la recherche serait inexorablement lancée, il faut être attentif à des configurations qui engagent une communauté de scientifiques, avec une histoire, des dissensions, des valeurs, des liens avec le reste de la société (quitte à prendre en compte des éléments que l'histoire officielle de la science juge extra-scientifiques). Il faut prendre en compte des causalités complexes – par exemple, la médecine n'est peut-être pas, ou pas simplement une 'application' directe de la biologie.

Et en même temps, une fois que l'on a insisté sur la contingence, il faut être capable de ne pas oublier qu'une théorie a réussi à s'imposer parmi d'autres. Comme le note Loi-

25 Le thème du 'contingentisme' est devenu central avec l'étude des controverses menée à la manière de Latour ou de Collins et Pinch. Pour un développement de cette thématique, voir Hacking (2008) et surtout les nombreux travaux de Soler (Soler, 2006 ; Soler *et al.*, 2012 ; Soler *et al.*, 2015).

26 Nous ne prétendons pas qu'il s'agisse d'un courant bien délimité. Pour une vision synthétique, voir principalement Feest et Sturm (2011) ; Braunstein *et al.* (2012) ; Taylan (2018) ; Braunstein *et al.* (2019) ; Herring *et al.* (2019). Pour un exemple de discussion sur les relations entre approche française et 'anglo-saxonne', voir Brenner (2006).

son, en préambule d'une enquête sur le concept de cellule cancéreuse au 19^{ème} siècle, l'histoire des sciences doit répondre à deux exigences :

Il s'en faut de beaucoup que l'histoire des sciences puisse être réduite à un simple chapitre de l'histoire ; qu'une pure histoire des sciences soit heuristiquement féconde si non théoriquement possible. La raison tient à l'objet même de l'histoire des sciences, le vrai de la science, qui se définit par une certaine forme de résistance aux aléas du cours historique. Si l'histoire des sciences a bien pour tâche de documenter la genèse contingente du vrai [...], elle ne peut en rester là, et doit aussi montrer en quoi le vrai n'est pas le faux ni même le vraisemblable, c'est-à-dire comment il a été historiquement éprouvé. L'histoire des sciences n'existe donc finalement qu'à l'intersection de deux exigences contraires, une exigence d'historicité et une exigence de rationalité (Loison, 2019).

Loison met au jour la complexité de l'histoire du concept de cellule cancéreuse au 19^{ème} siècle en montrant que, bien loin d'être une simple implication de la théorie cellulaire (comme on pourrait intuitivement le penser), ce concept se construit en opposition à celle-ci, ce qui invalide toute vision linéaire positiviste. Mais il reste à comprendre pourquoi et comment ce concept s'est imposé : pas par simple induction à partir d'observations, soit. Mais il est tout de même devenu central, et en étudiant son histoire au 19^{ème} siècle, nous dit Loison, on ne peut faire abstraction du fait qu'il est considéré comme un élément de la théorie majoritairement acceptée aujourd'hui. Nous ne pouvons que reconnaître l'intérêt de cette forme de 'présentisme', que Loison qualifie de critique, sans doute pour le distinguer soigneusement des reconstructions historiques qui se donnent le présent comme point d'arrivée nécessaire. Elle contrebalance un certain (faux ?) « air de radicalisme » (Gingras, 1995) qui, au nom de l'indispensable attention à la contingence, bascule dans une vision excessivement constructiviste de la science dont le relativisme est indéniable, quoique rarement assumé²⁷.

Mais si c'est là une posture méthodologiquement très utile pour l'historien, cela nous laisse face à des problèmes difficiles. En effet, nous venons de souligner fortement l'importance de l'histoire, mais notre travail n'a pas la prétention de révolutionner l'historiographie des recherches sur le cancer ! Tel n'est pas notre objet principal, et nous disposons de nombreux travaux qui offrent un matériau permettant une mise en perspective du paradigme, ce

27 Le problème du relativisme, qui a alimenté pour une grande part les 'guerres de la science', est régulièrement balayé : par une revendication de « réalisme » (Latour, 1995) ; ou par une redéfinition de l'« objectivité » (Harding, Haraway, par exemple) ; ou encore parce qu'il serait un faux problème. Que les 'science wars' se soient enlisées ne signifie pas que la question est sans importance et aucune des déclarations prétendant l'avoir évacuée ou résolue ne nous semble convaincante.

qui est le point essentiel pour nous. Il s'agit de ne plus considérer celui-ci comme un donné. Pour cela, il faut nous déprendre de la vision figée (et fausement historique), nécessaire à l'apprenti scientifique, mais qui rend incompréhensible les remises en question, la complexité du champ actuel de la réflexion sur le cancer : de manière très paradoxale, nous sommes dans une situation où un paradigme domine, et où pourtant le pluralisme scientifique est bien réel. Autrement dit, nous ne prétendons pas faire de l'histoire des sciences, mais nous appuyer sur les travaux historiques existants pour prendre du recul sur le paradigme et être alors capable d'appréhender la diversité des positions en présence.

Or, à ce point, un présentisme critique ne nous est plus d'aucune aide car il s'agit de ne pas prendre comme allant de soi que les tenants du paradigme dominant ont raison face à leurs critiques, tout en reconnaissant l'importance de fait de ce paradigme. Même un concept qui semble aussi définitivement acquis que celui de cellule cancéreuse est discuté, par exemple par Soto et Sonnenschein, comme nous le verrons. Ils ne nient évidemment pas que les tissus sont constitués de cellules et que dans une tumeur, les cellules ont un profil caractéristique, visible au microscope et reconnaissable par tout anatomopathologiste compétent. Mais ils nient que le cancer soit une maladie du niveau cellulaire.

Il ne s'agit pas de détailler cette critique pour l'instant ; notre but est ici seulement d'annoncer des difficultés. Qu'un paradigme soit en train de s'essouffler ou de se fissurer, c'est ce qu'il est particulièrement difficile d'évaluer du point de vue du philosophe des sciences. Celui-ci peut analyser les différents arguments en présence, faire ressortir le pluralisme et s'interroger sur les raisons de cette configuration pluraliste spécifique.

1.2 Comment en est-on arrivé à cette caractérisation (histoire longue) ?

Rappelons la formule de Kuhn citée en introduction :

Le bilan d'une révolution scientifique comporte des pertes aussi bien que des gains, et les scientifiques ont tendance à se montrer particulièrement aveugles à l'égard des premières (Kuhn [1962], 2018, p. 228).

On pourrait certainement trouver des échos d'une telle idée chez Canguilhem, par exemple dans son texte sur la genèse de la théorie cellulaire :

Nous avons (...) voulu montrer que les obstacles et les limites de cette théorie n'ont pas échappé à bien des savants et des philosophes contemporains de sa naissance (...). En sorte que la nécessité actuelle d'une théorie plus souple et plus compréhensive ne peut surprendre que les esprits incapables de chercher dans l'histoire des sciences le sentiment de possibilités théoriques différentes de celles que l'enseignement des seuls derniers résultats du savoir leur a rendues familières (Canguilhem, 1969).

Très récemment, cette idée a suscité un fort regain d'intérêt, de la part notamment de Hasok Chang. Énumérant les fonctions de l'histoire des sciences, il fait les distinctions suivantes :

Il existe des fonctions internes et externes de l'histoire des sciences par rapport à la science elle-même. Je me concentre ici sur les fonctions internes, car elles ont tendance à être négligées de nos jours. Les fonctions internes peuvent être divisées en orthodoxes et complémentaires. La fonction orthodoxe consiste à aider à la compréhension du contenu et des méthodes de la science telle qu'elle est pratiquée aujourd'hui. La fonction complémentaire consiste à générer et améliorer la connaissance scientifique là où la science actuelle n'y parvient pas. Les fonctions complémentaires de l'histoire des sciences comprennent l'éveil d'une conscience critique, la récupération et l'extension des connaissances scientifiques passées qui ont été oubliées ou négligées (Chang, 2017).

Que l'intégration de l'histoire des sciences et de la philosophie puisse être vraiment une continuation de la science par d'autres moyens (Chang, 1999) est une question que nous laisserons ouverte. Quoi qu'il en soit, il est essentiel d'être attentif, grâce à une histoire des sciences véritablement historique, à des « possibilités théoriques différentes » de celles défendues par les derniers vainqueurs en date de l'histoire des sciences. Cette idée doit nous servir de mise en garde contre l'histoire positiviste dont nous venons de faire la critique. Nous assumons comme principe qu'un minimum de contextualisation historique est indispensable à une analyse épistémologique : les théories ne surgissent pas du néant, et la dernière théorie ne fait pas disparaître ce qui a précédé. Nous ne prétendons pas faire œuvre d'historien original ; l'histoire des théories du cancer est bien documentée, et il s'agit de tracer à gros trait le décor dans lequel est formulée le paradigme des oncogènes. Nous pensons qu'il est utile de distinguer l'histoire longue et la décennie au cours de laquelle celui-ci est construit, notamment parce que des critiques du paradigme²⁸ assumeront d'invoquer cette histoire pour y trouver un matériau étayant leur propre explication du cancer.

28 Principalement Soto et Sonnenschein, à nouveau : nous nous expliquerons dans notre chapitre 5 sur la place que nous accordons à ces auteurs. Dans leur invocation de l'histoire, ils ne sont pas toujours exempts, nous semble-t-il, d'une croyance dans le mythe du précurseur que nous venons de critiquer.

Force est de constater que cette histoire de l'explication du cancer est étonnamment foisonnante et riche, puisque celui-ci a pu être considéré comme une pathologie développementale, infectieuse, métabolique, environnementale – voire civilisationnelle – et bien sûr génétique. Comme le note Baker, en 1903 déjà, on pouvait écrire :

Peu de choses, même en médecine, ont été aussi confuses que les opinions de différentes personnes sur l'origine et la cause du cancer (Plimmer, cité par Baker, 2012).

Cette confusion est proportionnelle à la complexité du phénomène, mais cela signifie aussi que l'histoire des théories explicatives du cancer pourrait être une ressource par la multiplicité des perspectives qu'elle offre. Mais que faut-il entendre par histoire longue ? Jusqu'où est-il pertinent de remonter ? Si Boveri est le point de départ de l'odyssée du modèle génétique, il nous faut contextualiser davantage et remonter au-delà. En effet, Richard Doll, figure historique de l'épidémiologie pour avoir établi la corrélation entre tabagisme et cancer²⁹ et pour avoir produit sans doute le premier modèle 'multi-étapes' de la cancérogenèse, affirmait :

En 1948, les idées sur les causes du cancer étaient encore dominées par celles des grands pathologistes allemands du 19e siècle (cité par Baker, 2012).

Un diagnostic confirmé par un historien de référence sur les théories du cancer du 19ème siècle. Rather (1978) conclut ainsi son étude sur la période des années 1880, en notant que pour les 70 ou 80 années suivantes, le cadre est resté le même, avec néanmoins deux éléments importants que nous aurons à considérer : le poids mis sur les facteurs environnementaux, et la question des virus. Reste à préciser les différentes conceptions qui pouvaient être défendues par ces pathologistes du 19ème siècle – car il n'y avait évidemment pas unanimité.

29 Il est indispensable de rappeler les collusions de grands scientifiques, tels Fischer, avec l'industrie du tabac. Sur le rôle de cette industrie, voir le livre incontournable de Proctor (2014). Quant à Doll, le *Guardian* a révélé qu'il avait été rémunéré par Monsanto et l'industrie chimique, alors même qu'il avait conclu au caractère non-cancérigène de l'Agent Orange produit par Monsanto (*The Guardian*, 8 décembre 2006). Cf. Thébaud-Mony (2014). Pour vraiment analyser ce problème, il faudrait tenir compte de l'intérêt récent d'une partie de l'épistémologie sur les problèmes de fraude et d'intégrité. Nous ne pouvons développer ce point, mais il nous semble inconcevable de ne pas mentionner cette question (et ces faits !), tant la réflexion sur la science est tiraillée entre un idéal de parfait désintéressement et la dénonciation de ses liens avec des intérêts économiques. Sur l'idée que la politique a joué un rôle crucial dans la guerre contre le cancer, voir également Proctor (1995). Plus généralement sur l'idéal de pureté dans la science moderne, voir Proctor (1991).

1.2.1 Les ‘pathologistes allemands’ : le cancer, la théorie cellulaire et la question du développement

Suivons Rather dans sa description des théories du cancer au 19^{ème} siècle : il faut distinguer au moins deux phases, séparées par l’émergence de la théorie cellulaire. Au début du 19^{ème} siècle, l’accent est mis sur les tissus. Cela tient à plusieurs facteurs : tout d’abord, il y a simplement le fait que la théorie cellulaire n’est pas encore formulée et que domine une théorie qui voit dans la ‘fibre’ le constituant ultime du vivant (que l’on trouve par exemple chez von Haller déjà au 18^{ème} siècle). Ensuite, le fait que les observations se font à l’œil nu. Dans ces conditions, note Rather, les histopathologistes du début du 19^{ème} siècle n’avaient aucun moyen de distinguer entre la partie véritablement néoplastique de la tumeur et les tissus de soutien environnants. Ne sommes-nous pas déjà en train de retomber dans une histoire positiviste en décrivant une théorie erronée, faute de moyens techniques et conceptuels suffisants, et qui serait comme en attente de la révolution apportée par la théorie cellulaire ? Les récits positivistes de l’émergence de la théorie cellulaire ne manquent pas, comme le rappelle Loison :

En effet, jusque tard dans le 20^{ème} siècle, la genèse de cette théorie était traditionnellement comprise de manière positiviste : les progrès réalisés dans la conception des microscopes achromatiques avaient permis l’observation des cellules animales, et l’accumulation des résultats avait rendu nécessaire l’avènement de la théorie cellulaire. La théorie cellulaire n’aurait été en fait qu’une induction. C’est ce genre de présentation que l’on retrouve presque systématiquement dans les sections introductives des manuels de biologie (Loison, 2019).

Une telle présentation a fait l’objet d’une vigoureuse critique dans les années 1950 par Canguilhem, dans l’article sur la théorie cellulaire cité précédemment. Il s’agit d’un texte complexe qui mêle une critique philosophique et une critique historiographique de la théorie cellulaire : refusant de voir en celle-ci une vérité absolue au nom de sa méfiance envers les méthodes analytiques dans l’étude du vivant, il s’attache à montrer la complexité de son histoire et l’enchevêtrement de cette théorie avec des métaphores politiques. Cette lecture critique de l’histoire de la théorie cellulaire est manifestement sous-tendue par sa conception de l’individualité biologique, et on peut d’ailleurs se demander quels sont les liens entre ces vues et un organicisme contemporain très critique à l’égard du paradigme des oncogènes (Soto et Sonnenschein).

Du point de vue des théories du cancer, les choses sont bel et bien complexes dans la mesure où l’on trouve déjà formulé à cette époque le lien entre tumeur et embryologie, une

idée qui reste ensuite présente tout au long du 19^{ème} siècle, au sein des débats sur la théorie cellulaire. Selon Rather, c'est Jean-Frédéric Lobstein (1777-1835), un anatomo-pathologiste strasbourgeois né en Allemagne, qui trace le premier une analogie stricte entre embryogenèse et genèse des tumeurs :

Une fois la molécule initiale de chacune de ces grosseurs hétéroplastiques déposée dans un organe, elle y croît et s'y développe exactement comme les organes eux-mêmes croissent et se développent (*Traité d'anatomie pathologique*, cité par Rather, 1978, p. 67).

Pour l'auteur, cette analogie est un moyen de soutenir la thèse fondamentale d'une unité des phénomènes normaux et pathologiques :

Il est plus rationnel d'expliquer les altérations organiques au moyen des lois de la vie plutôt que d'élaborer une nouvelle physiologie pour l'état de maladie (*idem*).

Ce problème n'est pas étranger à celui qui va se poser au sein de la théorie cellulaire naissante : y a-t-il une spécificité essentielle de la cellule cancéreuse ou celle-ci résulte-t-elle d'une transformation d'une cellule normale ?

A nouveau, méfions-nous de toute reconstruction anachronique du concept de 'cellule cancéreuse'. Nous pourrions trop facilement y entendre notre conception actuelle d'une cellule qui possède des traits caractéristiques suite à une transformation, une projection rétrospective contre laquelle Loison nous a mis en garde. Ce cas fait également ressortir la nécessité d'évaluer le rôle des instruments de manière nuancée. En effet, dans les années 1840, c'est sur la base d'observations microscopiques de qualité que des cliniciens parisiens affirment qu'il y a un type cellulaire spécifique au cancer, ce à quoi Virchow s'oppose en rejetant « hautement la doctrine de la spécificité de la cellule pathologique » (cité par Loison). Comme l'explique Loison :

La cellule cancéreuse, en tant qu'outil médical permettant d'améliorer la qualité du diagnostic des tumeurs malignes, devait être morphologiquement spécifique, c'est-à-dire présenter des caractéristiques distinctives – comme un noyau très volumineux – que l'on ne trouve pas dans les tissus sains. Or, la théorie cellulaire implique une vision des organismes biologiques qui n'est pas compatible avec de telles formes de spécificité radicale : chaque partie d'un organisme étant nécessairement composée de cellules, les maladies qui s'y développent sont uniquement des dysfonctionnements cellulaires. En d'autres termes, les maladies n'ont pas d'ontologie propre, et le cancer n'échappe pas à la règle. Par conséquent, pour les partisans de la théorie cellulaire comme Virchow, la croissance d'une tumeur cancéreuse ne pouvait pas être attribuée à la genèse de cellules spécifiques, mais consistait plutôt en une transformation partielle des cellules du tissu endommagé (Loison, 2019).

Est-ce à dire qu’une fois la théorie cellulaire bien établie, il n’y a plus qu’une étape à franchir pour atteindre la vision anticipatrice de Boveri ? Mukherjee nous décrit la situation théorique de Virchow de la manière suivante :

Dès 1858, Virchow a reconnu ce pouvoir de proliférer. En observant des spécimens cancéreux au microscope, Virchow comprit que le cancer était une hyperplasie cellulaire, la croissance perturbée, pathologique, de cellules. Mais, bien qu’il ait pu reconnaître et décrire l’anomalie centrale, il ne pouvait en sonder la cause. Il avança l’idée que l’inflammation, la réaction du corps à un dommage caractérisée par la rougeur, le gonflement et l’activation du système immunitaire, entraînait la prolifération des cellules, menant à la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses. Il avait presque raison. L’inflammation chronique, mijotant pendant des années, peut bien causer le cancer, comme le montre par exemple l’infection chronique par le virus de l’hépatite qui débouche sur un cancer du foie. Mais Virchow passait à côté de l’essentiel de la cause. L’inflammation induit la division des cellules en réponse à un dommage, mais cette division est une réaction à un agent extérieur tel qu’une bactérie ou une blessure. Dans le cancer, la cellule acquiert une prolifération autonome, et c’est un signal interne qui induit la division. Virchow attribuait le cancer à un milieu physiologique perturbé autour de la cellule. Il n’avait pas réussi à déceler que la vraie perturbation se trouvait dans la cellule cancéreuse elle-même (Mukherjee, 2016).

Il n’y a plus qu’à opérer un mouvement vers l’intérieur de la cellule, et c’est ce que ferait Boveri. Mais avant lui tout auteur ayant fait allusion à une cause intérieure est crédité d’une anticipation de la théorie génétique. Faguet écrit ainsi à propos du clinicien français Velpeau (qui, en France, prend le parti de la théorie cellulaire) :

Velpeau a anticipé avec clairvoyance les bases génétiques du cancer en écrivant : ‘La cellule dite cancéreuse n’est qu’un produit secondaire et non l’élément essentiel de la maladie. En dessous d’elle, il doit exister un élément plus intime dont la science aurait besoin pour définir la nature du cancer’ (Faguet, 2015, citant le *Traité des maladies du sein et de la région mammaire* [1853] de Velpeau).

Nous aurons à revenir abondamment sur cette dialectique de l’intérieur et de l’extérieur, mais pour l’instant, et avant même d’aborder Boveri, il nous faut à nouveau être attentif à ce qui est mis de côté par une histoire trop linéaire, à savoir notamment les critiques que subit Virchow. Celui-ci, rappelle Rather, faisait dériver de manière similaire les ‘tumeurs’ inflammatoires, tuberculeuses, et non-inflammatoires (les ‘vraies’ tumeurs) de la prolifération et de la différenciation d’une réserve de cellules indifférenciées dans les tissus conjonctifs. Ce regroupement est critiqué notamment par Cohnheim (1839-1894), qui sépare le phénomène d’inflammation de celui de la néoplasie. Par contre Cohnheim défend lui aussi l’idée que les cellules cancéreuses pourraient venir d’un ‘reste’ de cellules indifférenciées inutilisées – ce qui conduit inmanquablement les chercheurs de précurseurs à voir

aussi bien Virchow que Cohnheim comme des ancêtres de la théorie des cellules souches cancéreuses³⁰, dans laquelle certains voient aujourd’hui une alternative au paradigme des oncogènes (voir ci-dessous, chapitre 5). Cette théorie de l’origine embryonnaire du cancer défendue par Cohnheim est décrite ainsi par Maehle, qui insiste sur son importance historique :

Les tumeurs proviennent de cellules embryonnaires résiduelles et déplacées ou de rudiments (*Anlagen*) dans le corps extra-utérin. À condition d’être suffisamment alimentées en sang, ces cellules pouvaient commencer à se développer, en raison de leur ‘nature embryonnaire’, de manière incontrôlée pour former des tumeurs et des cancers. Les tumeurs étaient donc, selon la définition de Cohnheim, des ‘néoplasmes atypiques du tissu basé sur un rudiment embryonnaire’ et étaient donc liées à des malformations embryonnaires (Maehle, 2011)³¹.

Mais l’idée que le cancer puisse être de l’ordre d’une continuation anormale du développement est plus ancienne (on la trouve chez Müller en 1838, note Capp, 2015), et il y a ainsi, traversant le 19^{ème} siècle et discuté jusqu’au début du 20^{ème} siècle, un courant de pensée important qui voit une analogie profonde entre développement embryonnaire et croissance tumorale, un courant auquel se réfèrent aujourd’hui Soto et Sonnenschein pour remettre au premier plan une telle conception ‘développementale’ du cancer.

1.2.2 Boveri, le précurseur du paradigme ?

Venons-en à Boveri : s’il est considéré comme une origine dans l’histoire de la théorie *génétique* du cancer, un changement de focale peut l’inscrire dans une relative continuité à l’égard de Virchow. C’est ce que fait Mukherjee en décrivant les choses ainsi : Virchow a bien compris que la cellule cancéreuse était une cellule initialement normale mais transformée au point de proliférer de manière incontrôlée ; par contre, il a commis l’erreur d’attribuer une cause externe au phénomène ; Boveri, lui, a franchi le pas supplémentaire vers la vérité en identifiant une cause interne. Celui-ci parvient à produire expérimentalement une situation de ‘chaos chromosomique’ chez des œufs d’oursin qu’il soumet à une fécondation multiple. De là, il formule des hypothèses sur le rôle des chromosomes qu’il étend au cas

30 Ratajczak, Schneider, et Sellers (2014) ; Burgio et Migliore (2015).

31 Pour plus de précisions historiques, voir Rather (1978, p. 169 sq. sur Cohnheim), Cooper (2009) ; des éléments également dans Capp (2015, 2019).

des cellules cancéreuses : dans la mesure où ces cellules présentent des aberrations chromosomiques, celles-ci ne peuvent-elles être la cause du phénomène de cancérogenèse ? C'est là une hypothèse qui aurait pu constituer une alternative à la théorie des restes embryonnaires, clairement plus influente à l'époque que l'étiologie inflammatoire de Virchow. Autrement dit, il y a des relations complexes entre les théories qui identifient une cause externe (parmi les contemporains Boveri, l'étiologie virale de Rous) et celles qui reposent sur une causalité interne (Boveri, mais aussi bien la théorie de Cohnheim – il est d'ailleurs possible que des partisans de Cohnheim aient interprété les travaux de Boveri comme des confirmations de la théorie des restes embryonnaires).

Nous avons déjà indiqué que le but de notre propos n'est pas de remettre en cause l'importance des découvertes de Boveri, mais d'interroger l'idée que le paradigme des oncogènes serait en quelque sorte déjà présent en 1914, prêt à surgir tout armé de la tête de Boveri. Pour cela, rappelons quelques éléments. Tout d'abord, le paradigme des oncogènes est bel et bien d'abord centré sur la notion d'oncogène : la notion de gène suppresseur de tumeur est intégrée dans un second temps. Or, le mécanisme que décrit Boveri correspond bien plus à celui des gènes suppresseurs de tumeur qu'à celui des oncogènes :

Les éléments essentiels de mon point de vue peuvent donc être résumés comme suit. Une cellule tumorale maligne est une cellule présentant un défaut spécifique ; elle a perdu des propriétés que conserve une cellule de tissu normal. [...] Une cellule dans cet état radicalement altéré réagit différemment à son environnement, et il est possible que ce seul fait puisse expliquer sa tendance à se multiplier sans retenue. Cette prolifération effrénée est sans aucun doute une propriété très primitive des cellules (Boveri [1914], 2008³²).

Ainsi, pour Boveri, la cellule cancéreuse a avant tout perdu une fonction ; avant que ne soit devenue courante l'image du frein et de l'accélérateur qui fait des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs un véritable couple complémentaire, cette idée s'oppose à celle de stimulation de la prolifération par des gènes :

Boveri [...] n'est manifestement pas enthousiaste à l'idée qu'il existe des gènes spécifiques qui stimulent la multiplication cellulaire. En effet, l'idée de base développée dans son introduction à cette monographie est que la prolifération effrénée est due à une perte ou à un défaut de la fonction cellulaire normale (Harris, in Boveri, 2008).

La prolifération apparaît en ce sens comme un état par défaut, ce qui fait qu'elle peut aussi être vue comme une réversion à un état ancestral de l'évolution (que Boveri décrit

32 On doit à Harris une édition récente en anglais du texte de Boveri de 1914 (*The Origin of Malignant Tumours*) très utilement annotée, et accessible en ligne (*Journal of Cell Science*, janvier 2008).

aussi comme le retour d'un état altruiste, où la cellule sert l'organisme, à un état égoïste ; rappelons que *La lutte des parties dans l'organisme* de Roux date de 1881). Harris commente d'ailleurs ainsi³³ :

Une façon de considérer la multiplication des cellules est de dire que la multiplication exponentielle et non le 'repos' est l'état stable inhérent à toutes les cellules. En conséquence de l'évolution, toutes les cellules sont constituées de telle sorte que, si elles reçoivent des nutriments adéquats et un environnement clément, elles se multiplieront de manière exponentielle sans autre stimulation [...]. Boveri croit manifestement, et moi aussi, que les cellules continueront à se multiplier d'elles-mêmes, à moins qu'on ne les restreigne d'une manière ou d'une autre (Harris, *in* Boveri, 2008).

Ce point acquiert une importance cruciale si l'on a en tête que cette question de l'état 'par défaut' des cellules (quiescence ou prolifération) est considérée comme un point de clivage fondamental avec le paradigme par certains de ses critiques comme Soto et Sonnenschein.

1.2.3 Une maladie infectieuse ?

Comment expliquer le fait que l'hypothèse de Boveri n'ait pas davantage été approfondie, et que, du point de vue de l'histoire des théories génétiques du cancer, elle apparaisse comme une anticipation géniale et oubliée ?

Les années 1880 sont marquées par le succès de l'explication des phénomènes pathologiques par des agents infectieux microscopiques : c'est l'ère de Pasteur et Koch. Des maladies à l'importance sociale considérable changent alors brusquement de catégorie, comme la tuberculose qui passe du statut de maladie héréditaire à celui de maladie infectieuse (Gaudillière et Löwy, 2001³⁴). En 1898, les virus sont découverts, et en 1909 la polio est imputée à un virus (par Karl Landsteiner). Il n'est pas étonnant que la recherche sur le cancer ait tenté d'explorer cette piste. Cela ne donne d'abord pas lieu à des découvertes marquantes, jusqu'aux travaux de Rous en 1910, un an après cette découverte du virus de la polio.

Rous parvient à induire un cancer chez un poulet à l'aide du protocole suivant : il a prélevé un sarcome sur le muscle de la poitrine d'un poulet, l'a broyé avec du sable et a pas-

33 Commentaire également sur ce point dans Strauss *et al.* (2021).

34 Pour un mouvement inverse, de 're-généticisation' des maladies infectieuses, voir Darrason (2013).

sé l'homogénat obtenu à travers un filtre à pores fins. Il a ensuite injecté le filtrat dans l'aile d'un jeune poulet et a observé le développement d'un sarcome plusieurs semaines plus tard. Il a ensuite broyé ce nouveau sarcome et répété le cycle d'homogénéisation, de filtration et d'injection, observant à nouveau une tumeur chez un autre jeune poulet (Weinberg, 2016).

Doit-on attribuer à ces recherches l'éclipse de la théorie de Boveri (c'est l'hypothèse de Mukherjee), comme si le cours de l'histoire suivait une dialectique intérieur / extérieur parfaitement régulière ? Nous avons précisé que c'était oublier l'influence de la théorie embryonnaire. Il faut donc admettre un enchevêtrement des positions, d'autant que, d'emblée, les travaux de Rous suscitent une opposition de la part de ceux qui insistent sur l'autonomie cellulaire. Rous était d'ailleurs lui-même prudent dans ses formulations :

Rous a conclu [...] que si l'agent filtrant était à l'origine du sarcome, il ne jouait pas un rôle précis dans le phénomène de la maladie. Bien que la tumeur soit causée par un agent extrinsèque, le comportement de la tumeur semblait dépendre uniquement des cellules néoplasiques. Par conséquent, la caractérisation de la formation de tumeurs comme une maladie virale était discutable et l'alternative devait être envisagée comme une possibilité sérieuse : « il n'y a rien qui suggère la présence d'une cause parasitaire pour la maladie, mais beaucoup de choses qui ont été retenues pour favoriser la vue d'un dérèglement cellulaire intrinsèque » (van Helvoort 1999).

Une telle formulation est certainement compatible avec les voix (généralement opposées à la théorie infectieuse) qui font valoir qu'il faudrait abandonner un discours monocausal et promouvoir des concepts comme ceux de 'condition' ou 'facteurs déclenchants' (on trouvera des exemples de telles voix dans van Helvoort, 1999).

Néanmoins Mukherjee a sans doute raison quand il pointe que les espoirs de traitement peuvent faire pencher la balance en faveur d'une hypothèse :

Bien sûr, l'espoir d'un traitement du cancer était lié à ce que l'on pensait en être la cause. Si l'agent causal était exogène et infectieux, alors un remède au cancer semblait plus probable [...] et la découverte par Rous d'un virus causant un cancer, bien que présent chez la poule, avait immédiatement suscité l'idée d'un vaccin thérapeutique contre le cancer. L'hypothèse de Boveri, au contraire (que le cancer était causé par un mystérieux problème se logeant dans la structure en filament des chromosomes), reposait sur peu d'éléments expérimentaux et n'offrait pas de perspective de traitement (Mukherjee, 2013).

Quoi qu'il en soit, l'hypothèse est remise en question dans les années 20, au point que dans les actes d'un colloque de l'*American Society for the Control of Cancer* de 1927 il est affirmé :

La causalité du cancer n'est pas complètement comprise, mais on peut admettre qu'à toutes fins utiles, le cancer ne doit pas être considéré comme contagieux ou infectieux (cité par van Helvoort 1999).

Elle finit par regagner quelques crédits, et Rous reprend ses travaux dans les années 30 (van Helvoort, 1999). L'histoire est connue : ce n'est qu'en 1966 qu'il reçoit le prix Nobel, à une période où l'hypothèse virale a le vent en poupe³⁵. En effet, comme le note Weinberg, malgré une histoire mouvementée et après une période de recul, « l'intérêt pour ces agents s'est ravivé, culminant dans le rythme effréné de la recherche sur les virus tumoraux au cours des années 1970 » (Weinberg, 2016). Les oncogènes sont alors sur le point d'entrer en scène, nous le verrons bientôt, et le virus du sarcome de Rous joue un rôle inattendu.

1.2.4 La découverte des cancérigènes : l'environnement, la société ?

Notre histoire n'a rien de chronologique, un entremêlement de pistes sont explorées sur des temporalités difficiles à découper en phases bien distinctes. Ainsi, c'est un contemporain de Boveri aussi bien que de Rous qui parvient le premier à induire un cancer à partir de substances chimiques. Certes, le rôle de certaines substances dans la cancérogenèse était connu depuis que Percival Pott avait identifié des composants des suies comme une cause possible du 'cancer des ramoneurs' dans une étude clinique de 1775. C'est une substance proche qu'utilise Yamagiwa en 1915 pour réussir, lui aussi, à induire le cancer sur les oreilles de lapin. Le cancer peut maintenant être provoqué 'à volonté' dans un laboratoire : n'est-ce pas une voie vers la maîtrise de cette maladie ? Mais comme la découverte de Rous, l'interprétation de ce résultat est complexe, et a dû en passer par une longue histoire. Un des problèmes a été de concilier ce résultat avec d'autres découvertes, notamment les effets cancérigènes des rayons X, constatés en fait avant même les expériences de Yamagiwa, en 1908 (selon Weinberg, 1998), un fait d'abord passé inaperçu avant qu'un lien soit clairement établi entre les leucémies et les rayons dans les années 1930. Quel peut bien être alors le point commun entre le goudron et les rayons X ? On a beau découvrir que ces derniers sont mutagènes, que peut signifier cette découverte alors même que la notion de gène

35 En ce qui concerne la partie moins un peu moins connue de l'histoire, notamment le statut des recherches – diverses ! – sur l'étiologie virale des cancers au cours de la période 1930-1960, cf. Creaiger et Gaudillière, « Experimental arrangements and technologies of visualization: cancer as a viral epidemic, 1930–1960 » (*in* Gaudillière et Löwy, 2001).

est si peu comprise, comme le note encore Weinberg ? Nous retrouvons un précepte élémentaire en histoire des sciences : le même terme peut recouvrir des choses bien différentes et la signification d'une phrase telle que 'les rayons X sont mutagènes' est subordonnée à la signification donnée au terme 'gène'.

En outre, cette découverte de 'substances' (le terme s'applique mal aux rayons X) cancérogènes peut s'entremêler à une thématique courante dans la première moitié du 20^{ème} siècle, à savoir que le cancer est une maladie de la civilisation moderne. Darmon (1993) cite ainsi les propos tenu en 1902 par un médecin nommé de Bovis :

Les races primitives étaient autrefois indemnes ou presque de cancer. Depuis que notre civilisation a pénétré chez elles, elles se sont mises à faire du cancer. On a également prononcé à ce sujet le mot de 'cancérisation' des races primitives (cité par Darmon, 1993).

On pourrait multiplier des citations de ce genre (on en trouvera un échantillon dans Barbier et Farrachi, 2004). En 1960 encore, paraît un ouvrage d'anthropologie historique intitulé *Cancer, Disease of civilization ?* (Stefansson, [1960], 2021). Dans cet ouvrage, Stefansson se fait l'écho des '*frontier doctors*' qui ont fréquenté des peuples du grand nord au tournant du 19^{ème} et du 20^{ème} siècle, et qui ont répertorié l'émergence de maladies nouvelles. Certaines de ces maladies sont infectieuses, mais sont mentionnées également des pathologies liées au changement de style de vie. René Dubos, professeur de biologie moléculaire à l'institut Rockefeller pour la recherche médicale, écrit dans sa préface à l'ouvrage :

De cette vaste enquête se dégage l'impression que certaines maladies, telles que les caries dentaires, l'artériosclérose et les cancers sont si rares chez certains peuples primitifs qu'elles passent inaperçues, du moins tant que rien n'est changé dans les modes de vie ancestraux (in Stefansson, [1960], 2021).

Certes, en tant que scientifique, il déplore le manque de rigueur du propos qui n'est pas étayé sur des observations et des données statistiques précises. Mais il considère que l'étude apporte une confirmation à un fait bien attesté :

On sait depuis longtemps qu'il existe d'énormes différences dans la fréquence des différents types de cancer dans diverses populations et divers lieux [...] L'augmentation spectaculaire des tumeurs pulmonaires dans les pays industrialisés constitue une preuve supplémentaire de l'effet profond des facteurs environnementaux sur cette maladie. Les résultats rapportés [...] sont donc compatibles avec les connaissances modernes en montrant que, dans certaines conditions, divers types de cancers sont extrêmement rares (*idem*).

Cela est effectivement connu depuis longtemps, et figure dans tous les manuels que nous avons consultés, notamment ceux qui qualifient le cancer de maladie génétique. Pour-

quoi citer ce texte ? Car il nous semble essentiel de rappeler ce qui peut constituer, à une période donnée, l'arrière-fond d'une théorie (voir Longino, 2016 sur l'importance de « *foregrounding the background* »). Or, il est incontestable que lorsque l'on identifie le pouvoir cancérigène de certaines substances, cette idée d'une maladie civilisationnelle est une pièce importante de l'arrière-fond, et qu'elle confère à la découverte une partie de sa signification. Certes, du point de vue du paradigme, les choses sont différentes et c'est la suite de l'histoire qui nous apporte la solution, ou au moins une partie de celle-ci : on s'intéresse alors à la façon dont tous les chemins conduisent plus ou moins directement à la découverte des oncogènes. Aussi, plutôt que de parler de notions vagues comme 'modernité', 'civilisation', ou même 'style de vie', il s'agit d'identifier les substances cancérigènes. Mais qu'est-ce qu'une substance cancérigène ? Les années 1950 ont finalement vu un lien s'établir :

Les rayons X et les produits chimiques engendrent tous les deux des mutations ; tous les deux, ils déclenchent également le cancer. Par conséquent, le pouvoir cancérigène partagé par ces deux agents sans relation dérive de leur capacité commune à produire des gènes mutés. Les mutagènes étaient des carcinogènes et vice versa (Weinberg, 1998).

L'idée acquiert un statut solide avec les travaux de Bruce Ames, qui cherche à classer précisément le pouvoir mutagène de différentes substances et à corréliser celui-ci avec la potentialité cancérigène (Ames *et al.*, 1973) . Le récit de Weinberg est ici particulièrement intéressant lorsqu'il évoque les « complications » que rencontre l'équation de Ames 'mutagène = cancérigène' (on a rapidement mis au jour de puissants cancérigènes, tels que l'amiante et la dioxine, qui ne possédaient pas la capacité d'endommager l'ADN ; et inversement, des agents chimiques clairement mutagènes, mais dont le pouvoir de causer le cancer était très faible) :

Mes amis et moi, nous aimions cette idée parce qu'elle était si claire et si simple. Mais il y avait des complications tenaces. En dépit du pouvoir du message de Ames, de nombreuses preuves suggéraient qu'il était grossièrement simplificateur. [...]

Certains craignaient que l'homme qui avait si bien clarifié notre pensée s'était aventuré trop loin du monde réel du cancer et de sa complexité, dans son élan pour rendre les choses simples. Parmi les chercheurs traditionnels du cancer, nombreux étaient ceux qui n'aimaient pas cela du tout. [...] Écoutez-nous, disaient-ils, le cancer est réellement beaucoup plus compliqué [...].

Mais mes amis et moi ne les écoutions pas. Une idée claire, forte et simple, même une idée contredite par les données ici ou là, semblaient une voie attirante pour dissiper tout le brouillard généré par les chercheurs de la vieille garde. Ames était sympathique, il était intelligent, et il s'y connaissait en matière de gènes. Et il était un des nôtres, un généticien pur jus (*idem*).

Weinberg a en un sens raison : la simplification est une force dont le pouvoir d'attraction sur les scientifiques a joué un rôle considérable dans l'histoire des sciences. Et il sait ce que tous les scientifiques savent bien avant que les épistémologues du 20^{ème} siècle l'aient exposé : une incompatibilité ponctuelle avec les données empiriques n'est pas une raison suffisante pour abandonner un programme de recherche prometteur. Mais il n'y a pas que cela : il y a le présupposé d'arrière-fond que les gènes sont en jeu. Au moment où il écrit ce texte, Weinberg, si lucide sur tout ce qui peut l'attirer chez Ames (y compris les mauvaises raisons) n'a pas encore fait le récit de la manière dont il a été fasciné par le pouvoir simplificateur du paradigme des oncogènes, avant de devoir reconnaître, une nouvelle fois, que « le cancer est réellement beaucoup plus compliqué ». Une complication qui demeure est certainement d'expliquer le rôle de substances qui n'agissent pas directement sur les gènes. Cette difficulté est particulièrement mise en avant par des critiques du paradigme comme Soto et Sonnenschein qui ont, de leur côté, insisté sur le rôle de substances comme les perturbateurs endocriniens.

1.2.5 Une maladie héréditaire ?

Rappelons-nous les frises chronologiques de l'historiographie positiviste : Boveri y apparaît comme le précurseur génial d'une théorie qui tombe dans l'oubli avant d'être redécouverte. Certes, la 'théorie des mutations somatiques' n'est pas une hypothèse qui est véritablement approfondie dans la première moitié du 20^{ème} siècle, mais cela ne veut pas dire que l'on n'explore pas une piste génétique, à travers l'engouement pour traquer les facteurs héréditaires dans les années 1920-1930. A nouveau, l'arrière-fond joue un rôle essentiel : l'eugénisme est une alors idée déjà bien installée dans les représentations collectives de nombreux pays occidentaux, et si nous avons évoqué la transformation de maladies considérées comme héréditaires en maladies infectieuses, cela n'enlève rien au fait que l'hérédité est une « obsession » (Pichot, 2000) au tournant du 19^{ème} et du 20^{ème} siècle, une force considérée sur le même plan que la pesanteur, selon une comparaison faite par Vacher de Lapouge en 1896 (*La sélection sociale*, cité par Pichot, 2000). Dans ce contexte, et inversement à ce qui s'est produit avec la tuberculose, de nombreux traits sont « héréditarisés » (Pichot, 2000). Encore une fois, refusons l'anachronisme qui consisterait à parler de 'maladies génétiques'. Dans les années 30 des voix s'élèvent de plus en plus pour refuser toute étiologie simple (on parlera plus tard de 'maladie multifactorielle', une étiquette qui ne

règle pas les problèmes) ; déjà en 1912 le pathologiste allemand von Hanseemann critiquait le discours monocausal à propos d'agents externes, et en 1934, sous la plume du radiologiste Hans Schinz, ce sont les thèses sur l'hérédité qui subissent le même type de critique ; le même vocabulaire des 'dispositions' et des 'facteurs déclencheurs' est mobilisé :

La question de savoir si le cancer est héréditaire ou non est sans réponse si elle est posée sous cette forme, car elle est mal formulée [...] A côté des dispositions héréditaires, des facteurs déclencheurs fournis par l'environnement sont nécessaires pour l'apparition des phénomènes phénotypiquement reconnaissables (cité par van Helvoort, 1999).

Mais précisément, concevoir le cancer comme une maladie héréditaire n'est pas alors vu comme nécessairement incompatible avec la reconnaissance d'un rôle déclencheur de l'infection, par exemple. Gaudillière et Löwy (2016) ont montré que la séparation claire de l'origine héréditaire et de l'origine infectieuse est bien plus l'exception que la règle dans la pensée biologique et médicale de la première moitié du 20ème siècle :

Au début du vingtième siècle, le discours médical a été dans une large mesure façonné par les débats sur l'hérédité et les 'conditions héréditaires'. [...] Un examen attentif des pratiques cliniques montre néanmoins une importante polysémie du terme 'hérédité'. La frontière entre la transmission héréditaire (verticale) et la transmission infectieuse (horizontale) des maladies était poreuse, tandis que l'influence parentale sur la descendance restait un terme large et imprécis. Lorsque les médecins parlaient d'hérédité, le terme n'avait souvent qu'une vague ressemblance avec la définition des traits héréditaires donnée par les généticiens. [...] Dans la grande majorité des pathologies, les 'facteurs héréditaires' présumés ne pouvaient être dissociés d'un réseau dense d'autres variables biologiques et sociales (Gaudillière et Löwy, 2016).

Que ces conceptions soient confuses ne diminue en rien leur importance, sauf pour une histoire positiviste qui écarte systématiquement ce qui semble erroné. Il y a en effet certainement un lien entre ces croyances sur le poids de l'hérédité et le développement, dans les années d'après-guerre, de recherches expérimentales à grande échelle, au cours desquelles s'opère la transformation de médecine en biomédecine, et où l'on travaille à constituer des lignées génétiques pures de souris prédisposées au cancer. Comme le disent ailleurs Gaudillière et Löwy, « la recherche sur le cancer fut le marché le plus important pour les souris 'avec pedigrees' » (Gaudillière et Löwy, 1998 – voir aussi Gaudillière, 1998, et plus généralement l'ouvrage de Rader, 2004). La verve de Donna Haraway a rendu Oncomouse célèbre (Haraway, 1997), mais au-delà (ou en-deçà ?) des discours sur les hybrides, les 'naturecultures' et l'ontologie des cyborgs, on ne saurait minimiser l'importance des techniques et des industriels dans la fabrication de ces 'objets' qui vont jouer un rôle essentiel dans l'émergence du paradigme. Autrement dit, on ne peut, quand on trace l'histoire

du paradigme, passer directement de Boveri à la découverte du chromosome de Philadelphie et à l'étude des formes familiales de rétinoblastomes par Knudsson ; il faut également prendre en compte l'obsession complexe et confuse sur l'hérédité aussi bien que sur les recherches qui ont standardisé des lignées de souris.

1.2.6 Le cancer, une maladie métabolique ?

Le tableau esquissé jusqu'à présent nous montre qu'il est très délicat de tracer une ligne nette entre explication par une causalité interne et explication par une causalité externe, surtout si l'on plaque sur cette opposition une vision anachronique de l'opposition gènes vs environnement ou gènes vs virus. Nous avons insisté sur la nécessité de prendre en compte la vision du cancer comme pathologie du développement, et il nous faut maintenant mentionner la piste métabolique. Elle émerge au milieu des années 1920 avec les travaux de Warburg. La chronologie précise est retracée par Bononi *et al.* (2022), qui la prolongent des premiers travaux de Warburg jusqu'à aujourd'hui où, considèrent-ils, le cancer peut à nouveau sérieusement être qualifié de maladie métabolique³⁶.

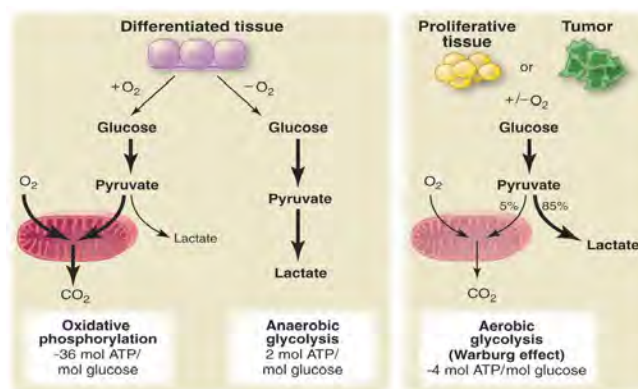
Warburg commence à travailler sur la glycolyse au sein des tumeurs en 1925 (Warburg, 1925). Travaillant sur un carcinome chez le rat, Warburg s'attend à trouver une forte augmentation de la respiration cellulaire des cellules carcinomateuses par rapport à l'épithélium normal. C'est en effet ce que l'on peut intuitivement attendre de cellules qui prolifèrent, mais il constate avec étonnement le phénomène inverse. Cependant, le carcinome présentait une production accrue de lactate qui rendait nettement acide le milieu contenant les échantillons de tissu tumoral. C'est cette production inattendue de lactate que Warburg a attribuée à une « capacité glycolytique » élevée, qui est devenue depuis une des marques caractéristiques du cancer et pour laquelle l'expression 'effet Warburg' a été forgée.

36 Les travaux de Warburg ont été étudiés en sociologie des sciences comme un exemple de '*sleeping beauty*', ces travaux peu cités pendant une période de sommeil avant d'être redécouverts. La question sociologique porte sur les conditions sociales qui déclenchent la redécouverte en question à un moment précis. Voir notamment les travaux de Ragouet ou encore Gorry. Sans pouvoir approfondir ce point, nous faisons l'hypothèse que le champ de biologie du cancer pourrait bien être particulièrement riche en '*sleeping beauties*' (cf. El Aichouchi et Gorry, 2018).

Pour mieux comprendre le phénomène, faisons un rappel élémentaire : la glycolyse est la voie principale du métabolisme du glucose, au cours de laquelle celui-ci est décomposé et oxydé en pyruvate. Dans des conditions normales, le pyruvate peut subir deux transformations différentes selon que de l'oxygène est abondamment disponible ou non. Dans le premier cas, de l'énergie est récupérée grâce au cycle de l'acide citrique et à la phosphorylation oxydative au sein des mitochondries – c'est la respiration cellulaire.

Or, dans les cellules cancéreuses, on peut assister à une reprogrammation métabolique qui opère un découplage à l'égard de la phosphorylation oxydative mitochondriale, un phénomène a priori curieux, dans la mesure où la dégradation complète du glucose dans les mitochondries leur fournirait beaucoup plus d'énergie que la transformation du pyruvate en lactate par fermentation. Or, dans les cellules cancéreuses, cette transformation se produit même lorsque l'oxygène est disponible (voir figure 1.6).

Figure 1.6 (Vander Heiden, Cantley, et Thompson 2009) : différence entre le métabolisme d'une cellule normale et celui d'une cellule cancéreuse. La cellule normale, en présence d'oxygène, oxyde la plus grande partie du glucose, tandis que la cellule cancéreuse produit majoritairement du lactate, même en présence d'oxygène, ce qui peut sembler 'peu rentable'.



Une explication possible est que de hauts niveaux de lactate dans le micro-environnement le rendent plus acide, et c'est cette acidité qui jouerait un rôle important dans la prolifération cancéreuse, car elle favorise l'adaptation des cellules cancéreuses à des conditions hypoxiques (Gatenby et Gillies, 2004) .

Warburg ne se contente pas d'avoir identifié une caractéristique importante : après avoir travaillé plusieurs décennies sur son hypothèse, il forge une véritable théorie sur l'origine du cancer à partir de là (Warburg, 1956). Celle-ci stipule que les cellules cancéreuses se forment à partir des cellules saines en deux phases : la première consiste dans un dommage de la respiration cellulaire ; la seconde dans le remplacement de l'énergie issue de la respiration qui est alors perdue par une énergie issue de la conversion du glucose en lactate.

L'accueil est très mitigé : Warburg a bien quelques partisans, mais il subit de vives critiques qui peuvent invoquer les nombreux cas attestés de cellules cancéreuses qui présentent une consommation élevée d'oxygène. Nous ne suivrons pas le détail de ces contro-

verses ; il nous suffit de relever que la piste métabolique était suffisamment intéressante pour que certains parlent aujourd’hui à son propos de véritable renouveau³⁷, même s’il y a bien sûr des aménagements à considérer, comme l’idée d’une flexibilité des cellules cancéreuses qui auraient la capacité d’alterner d’un métabolisme à un autre, certain décrivant alors la tumeur comme un « écosystème métabolique évolutif » (Cordier-Bussat *et al.*, 2018).

1.3 La mise en place du paradigme dans les années 1970-1980

Dans ce qui précède, nous avons renoncé à toute chronologie précise à cause de l’enchevêtrement des différentes perspectives. Un tel panorama nous semble essentiel pour mesurer que le cancer est un phénomène qui tend à susciter une pluralité d’explications. Tout se passe comme si l’histoire pouvait nous rendre sensible à une situation de pluralisme qui n’a peut-être pas été définitivement évacuée par le triomphe d’un paradigme. Mais il nous faut maintenant resserrer notre focale historique et suivre précisément la séquence qui aboutit à ce que les acteurs vivent comme une transformation radicale.

1.3.1 L’apparition du concept d’oncogène : de l’opposition ‘virus ou carcino-gènes’ à la conjonction ‘virus et gènes’

Si l’hypothèse des virus du cancer est ancienne, comme nous venons de le voir, elle bénéficie d’un étonnant regain au début des années 1960 (Weinberg, 1998). Étonnant à plus d’un titre : depuis que l’idée a été formulée, il a pu être mainte fois vérifié que manifestement le cancer n’est pas contagieux comme peut l’être la grippe ! En outre, nous avons vu que les hypothèses concurrentes ne manquent pas, à commencer par celle des facteurs environnementaux. Ainsi, suite aux études de Doll et Hill, la Grande-Bretagne a reconnu que le

37 Voir notamment les travaux de Craig Thompson, même si là encore l’hypothèse n’est reprise qu’avec des modifications (Vander Heiden, Cantley, et Thompson, 2009 ; Kaelin et Thompson, 2010 ; Ward et Thompson, 2012). Thompson a travaillé avec Kaelin, qui a reçu le prix Nobel en 2019 pour ses travaux effectués dans les années 1990 sur la machinerie moléculaire qui régule l’activité des gènes en réponse à des degrés variables d’oxygène.

tabac provoque le cancer du poumon. Comme le note Weinberg, la victoire pour les partisans de l'étiologie 'chimique' a été à la fois solide et de courte durée, faute de réussir à franchir le pas suivant, c'est-à-dire la question de l'explication 'mécanique' : comment ces molécules chimiques si diverses produisent-elles le cancer ? Cela laisse un espace pour l'hypothèse des virus, qui peut revendiquer la même ancienneté. S'opère alors une sorte de stabilisation des débats confus qui ont traversé le siècle sur l'étiologie du cancer : on assiste à une bipolarisation autour de l'opposition virus / cancérigène.

Mais sur quoi est étayée l'explication virale ? Comme le rapporte Weinberg dans son précieux témoignage (il raconte comment il a à cette époque rejoint 'la croisade des virus'),

les virologistes du cancer tiraient leur courage d'une explication simple et puissante de la manière dont les tumeurs démarraient : les virus du cancer envahissent les cellules normales et procèdent à une transformation en cellules tumorales [...]. Les bonnes idées sont toujours claires, simples et directes ; cette idée semblait spécialement bonne. Ainsi, les virologistes devenaient de plus en plus confiants (Weinberg, 1998).

Ce n'est ni la première ni la dernière fois que nous pouvons relever le rôle d'une 'valeur épistémique' telle que la simplicité dans l'adhésion à une hypothèse. L'attention portée aux valeurs en science a fait l'objet d'une production abondante ces dernières années, et notamment à ces valeurs qualifiées d'épistémiques, internes à la science, celles que le scientifique fait « en tant que scientifique » (Rudner, 1953), pour reprendre une formulation de Rudner dans un article sans doute précurseur, tant il heurtait frontalement la distinction entre fait et valeur si importante pour le positivisme logique. L'article important de Kuhn de 1977, « Objectivité, jugement de valeur et choix d'une théorie » a proposé une liste de ces valeurs, parmi lesquelles la simplicité figure en bonne place (Kuhn propose en outre : précision, étendue, fécondité, cohérence interne/externe). L'exercice consistant à dénombrer et classer les vertus d'une bonne théorie s'est poursuivi depuis (cf. Keas, 2017, qui en liste 12). Notre but n'est pas de nous engager dans cette entreprise, mais de souligner à partir du récit de Weinberg que l'on n'évalue pas une théorie (a fortiori une hypothèse) uniquement sur son adéquation aux données ; une leçon qui peut sembler triviale aujourd'hui, mais dont il faudra mesurer l'importance à l'aune d'une discussion précise du paradigme des oncogènes. Weinberg note avec franchise à propos de l'hypothèse virale que ses partisans avaient beau avoir confiance,

Ils continuaient à vivre dans le même temps avec un embarras majeur, un trou béant dans leur démonstration. Leurs tentatives de trouver des virus associés avec les tumeurs fréquemment rencontrées dans le monde occidental avaient complètement échoué (Weinberg, 1998)

Autrement dit, le problème de l'hypothèse virale, c'est l'absence de virus ! Mais après tout, « il y avait un millier de bonnes raisons pour lesquelles les virus du cancer pouvaient échapper à leurs recherches » (Weinberg, 1998). En outre, les virologistes étaient attachés à une autre idée, qui manquait elle aussi cruellement de preuves :

Les gènes, incluant ceux portés à l'intérieur des cellules par les virus les infectant, seraient probablement très importants dans la compréhension du cancer. Ici encore, les preuves solides n'existaient pas (Weinberg, 1998).

Ce point est absolument essentiel : bien que dénuée de preuves, la conviction se forge au sein des partisans de la théorie virale que les gènes jouent un rôle essentiel. C'est comme si nous assistions à l'introduction subreptice des gènes au cœur d'une théorie qui pouvait sembler intuitivement opposée (même si nous avons vu que, par exemple, la recherche sur l'hérédité du cancer n'avait pas été conçue comme exclusive d'un rôle d'agents infectieux). Si Weinberg considère qu'il y a bien une révolution autour des expériences de Varmus et Bishop de 1976, qui leur vaudront le prix Nobel, c'est qu'elles étayaient enfin cette idée.

Le récit de Weinberg nous fait entrevoir de l'intérieur cette recherche, mais il faut également prendre un peu de recul et mesurer l'ampleur des programmes de recherches qui sont lancés à l'époque alors même qu'il y a quelque chose de l'acte de foi dans cette entreprise, un acte de foi dont on a peine à prendre la mesure, 50 ans plus tard. Un virologiste spécialiste des tumeurs pouvait ainsi écrire en 1970 :

L'origine virale de la majorité de toutes les tumeurs malignes [...] a été documentée au-delà de tout doute raisonnable. Il serait difficile de supposer une étiologie fondamentalement différente pour les tumeurs humaines (Ludwik Gross, cité par Weinberg, 2016).

Comme le rappelle Scheffler (2019) dans un ouvrage récent entièrement consacré à la façon dont cette quête des virus du cancer a transformé la biologie moléculaire, en 1964, le *National Cancer Institute* annonce le lancement du *Special Virus Leukemia Program*, et à partir de là, pendant les quinze années suivantes, ce sont 6,5 milliards (en dollars équivalents) qui sont investis dans cette recherche, soit bien plus que le *Projet Génome Humain* !

Au-delà de cette idée encore imprécise sur le rôle des gènes, comment le concept d'oncogène en vient-il alors à se développer au sein de cette théorie virale du cancer ? Il est tout fait significatif que ce concept se développe dans ce cadre, bien plus que dans la théorie de l'hérédité.

Pour préciser ce point, il faut se pencher sur les travaux de Dulbecco, qui reçoit le prix Nobel de physiologie-médecine en 1975 avec Temin, un de ses étudiants, et Baltimore pour leurs travaux sur les virus oncogènes³⁸. Comme l'explique Baltimore dans la notice qu'il écrit dans *Science* à la mort de Dulbecco :

Renato [Dulbecco] a reconnu que l'ADN du virus était l'agent actif causant la transformation cellulaire. En 1968, lui et Joseph Sambrook ont montré que l'ADN viral était intégré dans l'ADN cellulaire et ont proposé que le virus ajoute des gènes aux cellules, ce qui implique que les gènes provoquent le cancer (Baltimore, 2012).

La question de l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire est effectivement essentielle :

L'objectif des recherches était d'établir si l'ADN viral était libre dans les cellules ou lié à une structure cellulaire, éventuellement l'ADN cellulaire (Dulbecco, 1969).

Ce résultat avait été préparé par les expériences de Temin sur le virus du sarcome de Rous dans le laboratoire de Dulbecco. Il faut souligner l'audace conceptuelle nécessaire pour prendre au sérieux ces résultats :

Cette observation, qu'une copie d'ADN des virus du gène pouvait s'intégrer structuralement aux gènes de la cellule, intrigua Temin et Dulbecco. Or cela soulevait un problème conceptuel encore plus troublant. Chez les virus, les gènes sont parfois portés par leur forme intermédiaire ARN. Certains virus se débarrassent de la copie ADN originale de leurs gènes et ne gardent leur génome que sous la forme ARN, qui est directement traduite en protéines virales lorsqu'ils infectent une cellule. Temin savait par des travaux d'autres chercheurs que le virus du sarcome de Rous était un tel virus à ARN. Mais, si le virus commençait avec de l'ARN, comment une copie de ses gènes pouvait-elle être convertie en ADN ? (Mukherjee, 2013).

Il ne s'agit de rien de moins que d'une remise en cause du dogme de la biologie moléculaire énoncé par Crick ! On entrevoit ici à quel point la recherche sur le cancer a touché aux fondements de notre compréhension des mécanismes les plus fondamentaux du vivant.

Le phénomène d'intégration étant établi, il s'agit ensuite d'élucider sa signification, et notamment le lien avec la transformation des cellules pouvant conduire à un néoplasme. Il est établi que cela ne procure pas un bénéfice au virus, donc on ne peut répondre à cette question en termes de sélection. Ce qui est alors entrevu par Dulbecco, c'est que ce phénomène nous renvoie au fonctionnement de la cellule elle-même ; le virus, plus qu'une cause

38 Plus précisément, Temin et Baltimore partagent le Nobel avec Dulbecco pour leur découverte l'enzyme transcriptase inverse qui permet aux virus à ARN d'insérer leur génome dans celui de l'hôte et ainsi d'utiliser la machinerie cellulaire de celui-ci.

du cancer, devient un « outil » pour analyser le fonctionnement de la cellule et le mécanisme du cancer en général. Une première hypothèse dans ce sens serait que le virus dérègle la cellule :

L'action transformatrice de ces virus est probablement la conséquence de l'influence des produits viraux sur des étapes cruciales déterminant le taux de croissance des cellules, probablement au niveau de la synthèse de l'ADN. Les mêmes étapes sont apparemment impliquées dans la régulation normale du taux de croissance des cellules. Le virus semble seulement provoquer une défaillance des mécanismes de régulation, sans affecter l'efficacité du processus de croissance lui-même ; le résultat est une croissance non régulée (Dulbecco, 1969).

Cela pourrait être fait en modifiant l'activité enzymatique, en changeant les propriétés des enzymes cellulaires, ou encore en provoquant des modifications au niveau de la membrane : telles sont quelques-unes des pistes envisagées par Dulbecco. La conclusion de l'article tente d'établir un lien avec les recherches sur les produits cancérogènes

Il peut y avoir une relation entre ces études [*i.e.* sur les virus] et le mécanisme par lequel les néoplasmes sont induits par des agents physiques et chimiques, puisque ces néoplasmes pourraient être la conséquence de changements à la même étape que celle où se produit l'altération par les virus de l'ADN, mais par le biais de mutations de gènes cellulaires (*idem*).

Ce passage est digne d'intérêt car, tout en tentant d'établir un cadre unifié, il ne situe pas cette unification au niveau du phénomène des mutations. Peut-on alors considérer que l'on a d'ores et déjà vraiment compris que « le virus ajoute des gènes aux cellules, ce qui implique que les gènes provoquent le cancer », pour reprendre la formule de Baltimore ? Ce n'est pas le point qui est mis en avant dans la conclusion, même si Dulbecco écrit :

Les résultats concernant la transcription de l'ADN viral ont plusieurs conséquences. Elles montrent qu'au maximum, un tiers du génome viral total est essentiel pour la transformation, ce qui correspond à deux ou trois gènes. [...] Le champ d'application de la recherche du gène de transformation est donc considérablement limité (*idem*).

Il est donc bien question d'identifier un gène de transformation, et cette quête semble accessible du fait de la taille du génome viral. Le fait que la cible semble si bien délimitée a certainement joué en la faveur de l'hypothèse virale ; car quand il sera question de chercher une causalité génétique au niveau du génome humain et de ses supposés 100000 gènes, la tâche apparaîtra d'emblée plus ardue. Au point de rendre indispensable un séquençage intégral du génome : c'est du moins ce qui apparaît à Dulbecco dans un article clé de 1985 sur lequel nous reviendrons pour établir le lien étroit entre paradigme des oncogènes et le *Projet Génome Humain*.

Cette année 1969 où Dulbecco présente ses résultats quant à l'intégration de l'ADN viral est celle où apparaît le terme 'oncogène' dans un article de Huebner et Todaro (1969). Celui-ci est sans doute encore très spéculatif par rapport aux données empiriques, et il faut sans doute prendre garde de ne pas surinterpréter telle ou telle phrase. Ainsi les auteurs font l'hypothèse suivante :

Nous supposons qu'il existe une classe unique de virus présents chez la plupart des vertébrés, voire chez tous, qui joue un rôle étiologique important dans le développement des tumeurs chez ces animaux. La propriété unique de ce groupe de virus que nous suggérons est que l'information virale peut être transmise d'un animal à un animal progéniteur et d'une cellule à une cellule progénitrice sous la forme d'un génome viral réprimé. En ce sens, ces agents se comportent davantage comme des gènes cellulaires que comme des virus infectieux ; par conséquent, la transmission horizontale (d'un animal à un animal voisin et d'une cellule à une cellule voisine) en tant que mode naturel de propagation est peu fréquente et constitue un facteur relativement peu important dans l'apparition naturelle du cancer (Huebner et Todaro, 1969).

Parmi ces virus figurerait évidemment le virus du sarcome de Rous ; il s'agit à la fois de supposer, de manière très audacieuse, que les virus pourraient jouer un rôle causal dans le phénomène cancéreux chez tous les vertébrés ; et évidemment de tenir compte du fait que le cancer n'est pas une maladie contagieuse, donc que nous avons affaire à un phénomène de transmission verticale plutôt qu'horizontale, qui fait manifestement de ce virus un virus bien particulier :

L'hypothèse implique donc que les cellules de nombreux vertébrés, si ce n'est de tous, sont porteuses d'informations transmises verticalement (héritées) par des virus tumoraux à ARN (virogènes) qui servent de source intérieure d'information oncogénique (oncogènes) qui transforment les cellules normales en cellules tumorales (*idem*).

Ces oncogènes « se présentent davantage comme des gènes cellulaires que comme des gènes infectieux » ; ils servent de « source intérieure d'information » (*'indigenous source of oncogenic information'*). Il faut se garder ici de projeter un paradigme des oncogènes presque achevé, même si l'on a l'impression qu'il ne s'agit plus que de franchir un tout petit pas concernant l'intériorisation des oncogènes. D'autant que le virus et son génome ne sont pas vraiment décrits comme un agent totalement étranger :

L'accord entre ce virus et son hôte naturel est ancien. Sa présence chez neuf espèces différentes et dans trois classes de vertébrés, ainsi que la preuve que la transmission verticale plutôt qu'horizontale est le principal mode de propagation, suggèrent que le génome de ce virus est une partie essentielle de l'héritage évolutif naturel des cellules de vertébrés (*idem*).

Puisqu'une information (bien que d'origine virale) est présente au cœur de la cellule avec une potentialité cancérigène, l'hypothèse peut prétendre constituer une théorie unifiée. En effet, le cœur du processus consister à 'dé-réprimer' « l'information oncogénique » et cela pourrait parfaitement se produire sous l'action de cancérigènes chimiques ou de radiations.

Un cadre théorique ambitieux est donc bien en place qui n'attend plus qu'une confirmation empirique : les oncogènes sont devenus une entité théorique suffisamment stable pour faire l'objet d'une « chasse ». Voilà lancée la « chasse aux gènes » qui nous semble constituer un phénomène central de la médecine qui se met en place dans les années 1980 et dont le *PGH* sera incontestablement un '*turning point*' comme le dit Dulbecco de manière anticipée en 1985. La chasse au gène '*SRC*' (pour sarcome) au sein du virus de Rous est conduite notamment par Duesberg, Martin et Vogt (Duesberg, Martin, et Vogt 1970, 1973 ; Duesberg et Vogt 1970), grâce à la fabrication de mutants du virus ne produisant pas la transformation cancérigène. En comparant l'ARN des différentes souches, ils ont identifié une délétion qui devait contenir un élément nécessaire à la transformation de la cellule. Comme le dit un historien de cette période : « ce travail fournit la première preuve physique d'un oncogène » (Lipsick 2022 ; voir aussi les compte-rendus d'un des acteurs : Martin 2001, 2004). Le terme 'oncogène' n'est plus un adjectif, ni un terme purement théorique ; il désigne une entité matérielle.

Il semblerait que nous soyons à un point de bascule : en effet, tous les éléments permettant de comprendre les travaux de Bishop, Varmus et Stehelin sont en place. Et pourtant il est important d'interrompre le déroulement 'logique' pour respecter la chronologie : les années qui précèdent la « révolution de l'année 1976 » (pour reprendre une expression de Weinberg, 1998) voient se développer des idées qui ont toute leur importance dans la formation du paradigme. Si l'on veut comprendre comment celui-ci peut effectuer une « cristallisation » comme dit Mukherjee, il ne faut pas suivre de manière trop linéaire la séquence : Temin-Dulbecco (reconnaissance de l'intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte), puis chasse au *SRC*, et enfin identification de l'ennemi en nous-même par Varmus, Bishop et Stehelin.

1.3.2 Autour du concept d'oncogène : modèle multi-étapes et sélection clonale

Si l'on admet que révolution il y a (mais c'est précisément ce qui fait question lorsque l'on s'interroge sur l'idée de paradigme), elle se produit certainement en 1976. Mais avant d'aboutir à ce tournant éventuel, il faut mentionner une toute autre ligne de recherche qui, *rétrospectivement*, semble aller dans le même sens, à savoir que le cancer résulte de mutations successives.

Loin de toute l'ingénierie moléculaire qui se met parallèlement en place au sein de la recherche sur les virus, ce modèle remonte aux années 50 et il est élaboré sur des bases purement conceptuelles et mathématiques. En effet, en 1954, Armitage et Doll proposent la première formulation de l'hypothèse multi-étapes (Armitage et Doll [1954] 2004 – l'article a été republié dans une rubrique '*classic paper*') dont nous verrons que la version molécularisée constituera un accomplissement du paradigme. Il s'agit 'tout simplement', de s'appuyer sur les données épidémiologiques concernant l'augmentation de la probabilité de développer un cancer selon l'âge. Une modélisation mathématique permet de rendre compte des données disponibles en supposant un processus en 6 ou 7 étapes.

L'hypothèse des deux '*hits*' proposée par Knudson en 1971 repose également sur un raisonnement statistique : s'il s'agit à nouveau de prendre en compte des données concernant l'âge d'apparition d'un cancer assez rare, le rétinoblastome, l'hypothèse se fonde cette fois sur les différences entre la forme familiale et la forme sporadique de ce cancer (Knudson, 1971). Dans la forme familiale, les deux yeux sont touchés, un seul dans la forme sporadique. A partir de là, Knudson repère des vitesses d'apparition différentes. La réponse s'appuie sur le fait que « le nombre deux, racontait-il, est le nombre favori des généticiens » (entretien de Knudson avec Mukherjee, rapporté dans Mukherjee, 2013). Chaque cellule possédant deux copies du même gène, il faudrait que les deux copies soient touchées pour que le rétinoblastome apparaisse. La différence entre forme familiale et forme sporadique tient à ce que dans le premier cas, une copie est déjà altérée à la naissance : deux coups sont nécessaires dans la forme sporadique, mais un seul dans la forme familiale. Par contre, cette explication élégante s'accorde mal avec la compréhension moléculaire que l'on possédait alors, notamment quant au fonctionnement du gène *SRC*, pour lequel une seule copie activée suffit pour provoquer une prolifération cellulaire. Rétrospectivement, dotés que nous sommes de la distinction entre oncogène et gène suppresseur de tumeur, cela ne nous pose plus problème. Mais précisément, nous essayons également de ne pas présupposer une lo-

gique d'emblée présente agençant les différents éléments, même si nous devons bien tenir compte de l'état actuel de la science.

L'histoire linéaire aligne ces découvertes de telle manière que l'on peut avoir l'idée d'une progression, mais il ne faut pas perdre de vue que nous avons affaire à des raisonnements obéissant à des logiques différentes : le raisonnement d'Armitage et Doll s'appuie sur une logique épidémiologique ; celui de Knudson utilise l'existence de formes héréditaires, tandis que le paradigme naît d'un travail sur les virus. Ce point a son importance pour évaluer dans quelle mesure le terme 'paradigme' est approprié : le propre d'un paradigme est peut-être de parvenir à synthétiser dans un agencement qui semble parfaitement 'logique' des éléments hétérogènes.

Or, avant de revenir à la recherche sur les virus et à la rupture opérée par les travaux de Varmus et Bishop qui leur vaudront le prix Nobel, une autre pièce du puzzle doit être mentionnée, un puzzle dont nous ne voyons plus à quel point il est précisément constitué de différentes pièces qu'il a fallu agencer. Cette pièce, c'est l'idée de sélection clonale, laquelle semble s'articuler de la manière la plus 'logique' avec le modèle multi-étapes.

Pourtant, formulée par Nowell en 1976³⁹, elle ne mentionne ni l'étude d'Armitage et Doll, ni celle de Knudson. S'il n'est pas étranger aux recherches sur le virus de Rous, les travaux de Nowell sont surtout étroitement liés à la découverte des anomalies chromosomiques dans la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Dans quelle mesure le travail de Nowell fut-il crucial ? La sélection clonale est un élément clé du paradigme ; elle est indissociable, dans les manuels, d'un modèle multi-étapes ; pourtant, un tel modèle a été élaboré de manière indépendante.

Rétrospectivement, l'hypothèse multi-étapes et la sélection clonale fonctionnent de manière parfaitement cohérente et il est tentant d'y voir l'expression une dimension darwinienne forte, qui serait constitutive du paradigme. En fait des formulations à la claire tonalité darwinienne peuvent déjà être trouvées chez Dulbecco :

Les cellules de génotypes différents réagissent différemment aux forces sélectives de leur environnement. En conséquence, les cellules qui se développent le mieux sont sélectionnées, et le caractère invasif du néoplasme augmente – un phénomène connu sous le nom de progression (Dulbecco, 1969).

39 Morange (2012) mentionne des travaux antérieurs de Nowell où il évoque une 'séquence d'événements' (Cole et Nowell, 1965), mais y a-t-il là un sens évolutionniste précis ?

Mais cette référence à une sélection a en fait une histoire tortueuse, comme le dit Morange (2012), qui fait un certain nombre de mises au point sur les différences avec la conception dominante actuellement : par exemple, Nowell voit les tumeurs comme globalement homogènes, variations et sélection n'étant que des événements transitoires, alors que nous avons tendance à voir dans le phénomène d'expansion clonale avec sélection une source essentielle de l'hétérogénéité tumorale, cette hétérogénéité qui pose tant de problèmes d'un point de vue thérapeutique (mais Morange minimise peut-être l'insistance de Nowell sur l'instabilité génétique acquise au cours du processus néoplasique, un phénomène dont il cherche à comprendre les bases). Morange contextualise en outre cette idée : juste avant Nowell, on en trouvait déjà une formulation importante chez Cairns en 1975, qui résonne peut-être plus fortement que celle de Nowell avec des tentatives actuelles de penser le cancer d'un point de vue évolutionniste. En effet, Cairns s'intéresse aux mécanismes évolutifs qui auraient pu conduire à une programmation des cellules destinées à se renouveler rapidement (les cellules épithéliales par exemple), de manière à minimiser le risque de mutation dommageable (Cairns, 1975). On peut remonter bien plus loin en amont, jusque chez Warburg et au-delà. On peut surtout se demander ce que devient vraiment cette dimension darwinienne chez les acteurs ultérieurs du paradigme, comme Vogelstein. Nous y reviendrons en évoquant la destinée moléculaire du modèle multi-étapes, mais il était essentiel de mentionner ces recherches au moment où nous étudions la constitution du paradigme. Il est 'logique' que la recherche sur les virus ne se préoccupe pas des résultats de Knudson sur les formes familiales de cancer ; tout occupée à la chasse au gène *SRC*, elle ne cherche pas à s'articuler avec un quelconque modèle multi-étapes. Pourtant, le paradigme ne sera pleinement opérationnel qu'en intégrant ces éléments.

1.3.3 Vers l'achèvement du paradigme : la rupture ?

Une révolution se produit-elle lors de l'année 1976 ? On trouve parfois des descriptions relativement simples de cet épisode – mais après tout, d'importantes révolutions scientifiques peuvent être simples à décrire dans leur principe, à commencer par la révolution copernicienne. Nous avons volontairement brisé la linéarité du récit qui était censé nous conduire directement de l'emploi des travaux sur les virus de Dulbecco à ceux Varmus, Bishop et Stehelin : le concept d'oncogène existe mais pour désigner un gène viral.

Restait à l'identifier précisément, ce qui a été appelé la 'chasse au *SRC*'. Une grande partie du travail semble déjà accomplie au début des années 1970, à tel point qu'un modèle consistant semble en place. On peut faire le bilan suivant : le virus du sarcome de Rous cause le cancer chez la poule en introduisant dans ses cellules un gène *SRC*. On a mis au jour que ce gène code pour une kinase susceptible de déclencher une cascade de signaux cellulaires et de produire ainsi une division et une prolifération permanente. Reste un problème de taille : comment transposer aux cancers humains, alors que l'on ne trouve pas de rétrovirus équivalent à celui du sarcome de Rous chez l'homme ? Cela ne dissuade pas certains de continuer à chercher dans le *SRC* viral la résolution du mystère des cancers humains. Mais comme le rappelle Mukherjee, il y a un problème concernant l'origine évolutive du gène *SRC* :

Comment le virus avait-il pu « acquérir » un gène avec des propriétés aussi fortement dérangeantes ? *SRC* était-elle une kinase virale devenue folle ? Ou une kinase que le virus avait élaborée à partir d'autres gènes comme une bombe artisanale ? Mais alors où le virus avait-il trouvé les composantes nécessaires d'un gène pour rendre les cellules de poule cancéreuses ? (Mukherjee, 2013).

Telle est la question qui est directement à la base des travaux de Bishop et ses collaborateurs. Bishop fait le récit rétrospectif suivant⁴⁰ :

Harold et moi avons commencé à travailler ensemble en étudiant la synthèse et l'intégration de l'ADN rétroviral. En temps voulu, cependant, nous avons été amenés à nous poser la question suivante : 'd'où vient *SRC* ?'. Cette question était motivée par deux considérations. Tout d'abord, il y avait une énigme évolutive. Le génome du virus du sarcome de Rous comporte trois gènes consacrés à la réplication virale. Mais *SRC* n'est pas l'un d'entre eux : il est tout à fait dispensable, sans danger pour le virus. Pourquoi donc est-il là ? Deuxièmement, il y a eu l'hypothèse de l'oncogène de Huebner et Todaro, qui attribuait tous les cancers à l'activation d'oncogènes, implantés dans les lignées germinales de vertébrés par une infection rétrovirale il y a des lustres. Nous pensions que nous pourrions obtenir des informations sur ces deux questions en recherchant un homologue de *SRC* dans les cellules normales (Bishop, 1995).

Comme le dit Mukherjee :

Mais cette quête prit rapidement une tournure mystérieuse. Lorsque Varmus et Bishop sondèrent des cellules normales, ils ne trouvèrent pas un petit ou arrière-petit-cousin de *SRC*. Ils tombèrent sur une version presque identique du *SRC* viral présent dans le génome de la cellule normale (Mukherjee, 2013).

De manière laconique (l'article fait 4 pages), ils écrivent dans l'article clé de 1976 :

40 Pour une description claire et détaillée des expériences et des résultats, on peut consulter le manuel de Weinberg (2016), p. 89 sq.

Nous avons montré précédemment que les séquences nucléotidiques des ADNc_{sarc} comprennent l'information génétique nécessaire à la transformation des fibroblastes par l'ASV [*avian sarcoma virus*, i.e le virus du sarcome de Rous] ; les données rapportées ici indiquent que des informations similaires ou partiellement apparentées sont présentes dans le génome de la cellule normale de poulet et largement distribuées parmi les espèces aviaires (Stehelin *et al.*, 1976 ; ADNc pour ADN complémentaire, autrement dit la sonde radioactive).

En fait, la présence du gène *SRC* déborde largement le monde aviaire :

Chaque fois que l'équipe de Varmus examinait un animal, ils trouvaient un variant de *SRC*. Le groupe [...] parcourut alors de nombreuses espèces et révéla la présence de *SRC* dans des cellules de faisan, de dinde, de souris, de lapin et de poisson. Les cellules d'un émeu nouveau-né du zoo de Sacramento avaient *SRC*. De même chez le mouton ou la vache. Et c'était pareil chez l'homme. « *SRC*, écrivait Varmus dans une lettre en 1976, est partout » (Mukherjee, 2013).

Comment rendre compte de ce phénomène totalement inattendu ? La théorie virale suppose que le virus intègre le gène *SRC* mais en fait ce gène ne provient pas originellement du virus : il est issu d'un précurseur existant dans les cellules de la plupart des espèces. « Rous s'était trompé, et de manière spectaculaire. Les virus causaient le cancer, mais ils le faisaient en empruntant des gènes aux cellules » (Mukherjee, 2013).

En fin de compte, nous sommes parvenus à la conclusion que les cellules de vertébrés portent effectivement une version de *SRC*. Mais le *SRC* des vertébrés s'est avéré être un gène cellulaire normal, et non un intrus rétroviral. Ces résultats ont mis l'hypothèse de l'oncogène sur la tête. Finalement, il est apparu clairement que *SRC* est effectivement un gène cellulaire normal (*c-SRC*), greffé dans le virus de Peyton Rous par un accident de la nature que nous appelons 'transduction'. Le virus est donc un pirate par inadvertance ; le butin est un gène cellulaire susceptible de devenir un gène cancéreux lorsqu'il subit certaines mutations (Bishop, 1995)

Voilà le mouvement d'intériorisation accompli : le cancer est bel et bien un ennemi de l'intérieur ; il détruit l'homme, '*as flesh of his own flesh*' selon les mots de Rous dans sa conférence Nobel (Rous, 1967).

Le récit de cet épisode de l'histoire des sciences est incontestablement captivant, le retournement final est digne d'un scénario bien ficelé. Mukherjee compare habilement la chasse au *SRC* à la chasse au Snark de L. Carroll :

Dans le poème de Lewis Carroll, lorsque les chasseurs finissent par capturer le Snark fallacieux, il s'avère ne pas être une bête étrangère mais l'un des chasseurs envoyés pour l'attraper. Et c'est ce qui s'était passé avec le cancer. Les gènes du cancer venaient de l'intérieur du génome humain (Mukherjee, 2013).

Quant à Varmus, Mukherjee rappelle que lors de la cérémonie Nobel, il lut quelques lignes du poème épique *Beowulf* décrivant la mise à mort du dragon :

Nous n'avons pas tué notre ennemi, la cellule cancéreuse, ou virtuellement mis en morceaux. Dans nos aventures, nous avons seulement vu notre monstre plus clairement, décrit ses écailles et ses crocs d'une nouvelle manière, et cela a révélé que la cellule cancéreuse était, comme Grendel, une version déformée de notre soi normal (Varmus, cité par Mukherjee, 2013).

Mais essayons de ne pas nous laisser charmer par ce scénario et ces ornements littéraires. Notre problème est d'évaluer l'ampleur d'une rupture. Pour cela, il faut se demander dans quelle mesure cet épisode est dépendant du cadre antérieur, et à quel point ce qui suit n'est que résolution de ces problèmes qui se posent quotidiennement à l'intérieur d'un paradigme (les '*puzzles*' que Kuhn distingue soigneusement des anomalies). Nous discuterons à la fin de cette section les interprétations qui discutent l'ampleur de la rupture. Pour l'instant, jetons un œil à ce qui suit de manière à évaluer si un nouveau cadre est effectivement en place.

En un sens, les travaux de Weinberg du début des années 1980 semblent le confirmer. Les premières lignes du manuel de Weinberg lui-même voient dans les découvertes de Varmus et Bishop l'acte de naissance de l'oncologie moléculaire. La tâche qu'il lui reste à accomplir est de mettre au jour un gène muté directement lié au cancer, sans aucune intervention d'un virus. Les oncogènes ont bel et bien été attribués à la cellule normale de l'hôte, mais ils n'ont été découverts sous leur forme mutée (et donc déclenchant le cancer) que dans des virus comme celui du sarcome de Rous. Ainsi, Weinberg participe à des travaux similaires, par exemple la découverte d'une homologie entre un oncogène dans le cancer de la vessie et l'oncogène *RAS* du virus du sarcome de Harvey (Parada *et al.*, 1982), un résultat qui va rapidement être exploité de manière plus large. On soupçonne bien que c'est une mutation qui doit pouvoir transformer une cellule en cellule cancéreuse, et cela permettrait une grande unification avec les résultats concernant les produits cancérogènes qui sont souvent mutagènes ; mais comme le dit Weinberg, à ce moment, « c'est vraiment une spéculation » (Weinberg, 2016, p. 105). La découverte de Varmus et Bishop est encore trop liée aux virus :

L'annonce de la découverte des proto-oncogènes par Varmus et Bishop nous a fait tourner la tête. Leur principe du proto-oncogène nous a offert une idée puissante concernant la manière dont le cancer peut commencer. Mais nous avons de grandes difficultés à appliquer leur idée aux tumeurs humaines, qui manquaient clairement des rétrovirus nécessaire pour activer les proto-oncogènes. Trouver un forme mutant de l'oncogène *SRC* dans le génome de tumeurs humaines avait été un échec.

Avec les rétrovirus et SRC poussés hors de scène, la théorie de Varmus et Bishop requérait une *ré-écriture avec un nouveau casting*, impliquant des gènes du cancer d'une espèce différente – ceux activés par des agents non viraux, comme les cancérogènes mutagènes de Ames (Weinberg, 1998 ; nous soulignons).

Ce qu'il s'agit de mettre au jour, c'est le mécanisme d'activation des oncogènes, selon le titre de l'article clé de 1982 (Tabin *et al.*, 1982). Comme il l'explique à Mukherjee à propos de la recherche d'un gène muté, activé par une substance chimique, au sein d'une cellule cancéreuse, et de manière complètement émancipée de la théorie virale :

L'isolement d'un tel gène serait comme sortir de la grotte des ombres. Alors que les scientifiques n'avaient jusqu'à présent vu les oncogènes qu'indirectement, ils pourraient les voir, en chair et en os, vivre dans la cellule cancéreuse (Weinberg cité par Mukherjee, 2013, entretien avec l'auteur).

On peut se demander dans quelle mesure une ré-écriture de la théorie fait partie du développement normal du paradigme : finalement, Weinberg ne serait-il pas en droit de faire commencer le paradigme avec ses propres expériences ? Ne sont-elles pas ce qui produit la véritable généralisation et unification ? N'est-ce pas là une des propriétés les plus essentielles d'un paradigme ? Après tout, à propos de la révolution copernicienne, on a pu se demander si elle était vraiment accomplie tant qu'elle n'était pas dotée d'une théorie du mouvement à même de faire voler en éclat l'ensemble du modèle aristotélicien.

Quoi qu'il en soit, voici l'expérience en question (figure 1.7) :

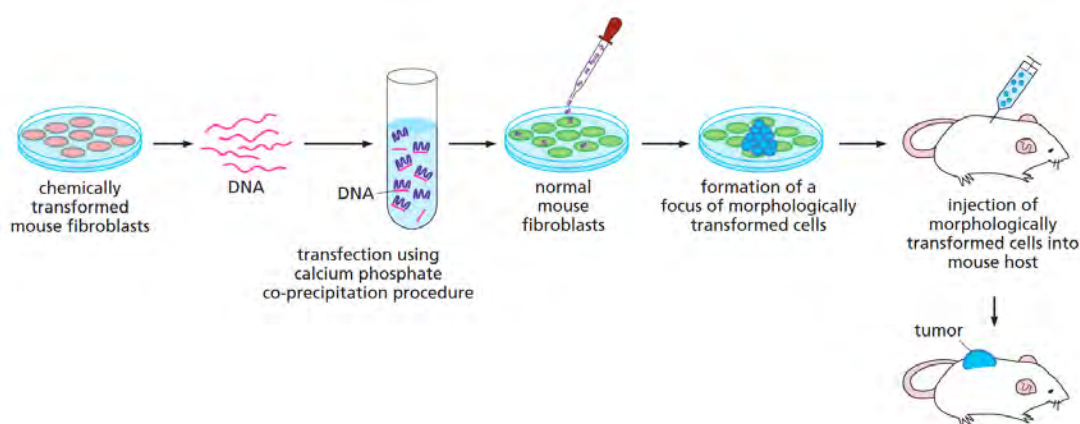


Figure 1.7 (Weinberg, 2016) : expérience de transfection au cours de laquelle de l'ADN transformé est utilisé pour produire des cellules elles-mêmes transformées de telle manière qu'elles donnent lieu à une tumeur.

Elle est élaborée pour vraiment tester le pouvoir cancérigène d'un ADN transformé chimiquement, et on ne saurait minimiser son importance. Le paradigme des oncogènes

semble bel et bien en place comme en témoigne cette déclaration de Weinberg en 1983 qui parle de « gènes du cancer » :

Il n'est plus nécessaire de parler vaguement de 'principes transformateurs'. Chaque processus de clonage moléculaire a permis d'obtenir un seul segment d'ADN portant un seul gène avec une structure définissable. Ces gènes clonés ont une puissante activité biologique [...] L'activité transformatrice précédemment attribuée à l'ADN de la cellule tumorale dans son ensemble pouvait désormais être attribuée à un seul gène. Il s'agissait d'un oncogène, d'un gène du cancer (cité par Fujimura 1996a, p. 124).

Néanmoins, comme le remarque Mukherjee,

Des puristes continuaient pourtant à se plaindre. Le spectre revêché de Robert Koch hantait encore la théorie génétique du cancer. Koch avait postulé que, pour qu'un agent soit identifié comme la « cause » d'une maladie, il devait (1) être présent dans l'organisme malade, (2) pouvoir être isolé de cet organisme et (3) recréer la maladie dans un hôte secondaire après son transfert de cet organisme. Les oncogènes avaient satisfait aux deux premiers critères. Ils avaient été trouvés dans des cellules cancéreuses, puis isolés d'elles. Cependant, personne n'avait montré qu'un gène du cancer pouvait par lui-même créer une réelle tumeur dans un animal (Mukherjee 2013).

L'expérience de Weinberg consiste en effet, en quelque sorte, en une greffe de cellules transformées. Intervient alors dans notre histoire du paradigme une entité au statut extrêmement curieux : *Oncomouse*. Il s'agit de souris transgéniques, développées notamment par Leder, dans lesquelles on a introduit une version modifiée de l'oncogène *MYC*. Il s'agit du premier animal breveté dans l'histoire (Stewart, Pattengale, et Leder, 1984). Et effectivement, aux yeux de quelqu'un comme Varmus, cela apparaît comme la réalisation du troisième critère de Koch :

Toutes les souris transgéniques, mâles et femelles, présentent une hyperplasie spectaculaire de l'épithélium mammaire et la plupart des femelles développent un carcinome mammaire dans les six mois. Nous sommes au plus près de la réalisation des postulats de Koch pour une maladie génétique : en plaçant la forme virale mutée du gène dans la lignée germinale [...] nous avons recréé la maladie (Varmus, 1989).

Nous ne pouvons nous arrêter sur l'ensemble des questions philosophiques que pose l'existence de cette souris⁴¹. Ce qui nous importe ici, c'est que dans ce grand moment d'unification et de simplification de l'explication de la cancérogenèse, une complexité inattendue surgit à cette occasion : les souris ne développent pas massivement de cancer agressif ; et leur cancer survient souvent après gestation, ce qui fait penser à un rôle de l'environnement

41 La littérature est immense, et le fait que Haraway s'empare du cas n'a pas peu contribué au nombre de références à cet animal. Indiquons simplement Hanahan, Wagner, et Palmiter (2007) pour les éléments historiques. Nous y reviendrons rapidement en abordant les critiques du paradigme.

hormonal. Les résultats deviennent plus probants dans une deuxième ‘version’, où ce sont deux gènes qui sont mutés, *MYC* et *RAS* : il faut donc se préparer à réfléchir non sur des mutations ponctuelles mais sur des mécanismes de collaboration entre gènes. Néanmoins, l’expérience est considérée comme un succès majeur ; Tabin, un des collaborateurs de Weinberg, affirme :

La génétique du cancer avait franchi une nouvelle limite. On n’avait plus affaire à des gènes, des signaux et des tumeurs artificielles au laboratoire uniquement, mais à une tumeur réelle en croissance dans un animal (cité par Mukherjee 2013, entretien avec l’auteur).

En 2014, dans un article essentiel sur lequel nous reviendrons, Weinberg se souvient de cet enthousiasme devant l’espoir de simplification :

Pendant un bref moment en 1982, on a eu l’illusion que le cancer était aussi simple que possible – une cellule normale différait de son homologue néoplasique par une base sur trois milliards ! (Weinberg 2014).

Dire que Weinberg est alors moins enthousiaste et optimiste qu’en cette période de construction du paradigme est un euphémisme. Mais dans le récit de 1998, il faisait déjà le constat suivant, à propos des résultats obtenus avec l’oncogène *RAS* muté dans le cancer de la vessie :

A un niveau, nous avons la réponse au problème [...]. Le gène mutant créait un ‘interrupteur’ défectueux, bloqué [émettant des signaux de stimulation en continu]. Mais à un autre niveau, nous étions dans l’obscurité. Comment ce petit interrupteur s’insérerait-il dans l’immense circuit de la cellule ? [...] Pendant que nous avons focalisé sur l’oncogène *RAS* et sur la protéine, d’autres avaient regardé le tableau dans son ensemble. Ils nous racontaient une histoire sur la manière dont la protéine *RAS* s’insère dans un puzzle beaucoup plus grand (Weinberg, 1998).

Ce que nous dit ce témoignage, c’est que les oncogènes à peine découverts, on prend conscience de la nécessité d’envisager un système, où vont s’enchaîner des « cascades de signalisation ». Mais l’ampleur de la tâche ne semble pas encore bien comprise :

En fait, les protéines oncogènes semblaient former une chaîne de signalisation simple et linéaire [...]. La protéine A passe un signal à la protéine B, qui à son tour le transfère à la protéine C, et ainsi tout au long de la chaîne. Quand le signal atteint la fin de la chaîne, la cellule répond en se convertissant elle-même en cellule cancéreuse (Weinberg, 1998).

Aussi bien les phénomènes de coopération entre gènes que cette référence à des chaînes qui vont se révéler particulièrement imbriquées introduisent le ver de la complexité au moment même où l’on pense tirer les fruits de la recherche moléculaire sur les cancers.

Cette reconnaissance précoce de la complexité latente au cœur du paradigme nous conduit à prendre en compte une dernière étape dans cette reconstitution historique. Nous y avons fait allusion à plusieurs reprises : le paradigme semble reposer sur un mécanisme unifiant deux composants complémentaires, l'accélérateur et le frein – autrement dit, les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. Il est impossible de conclure une présentation qui se veut méfiante à l'égard de tout 'présentisme' (cette tendance à reconstruire l'histoire en prenant le présent comme une évidence) sans mentionner à quel point la reconnaissance de ces gènes suppresseurs de tumeur ne va initialement pas de soi, au point de peut-être constituer un premier aménagement majeur sur paradigme (et des aménagements, il y en aura d'autres, comme nous le verrons). Certes, en un sens, ils font partie du tableau depuis longtemps, puisque les gènes 'identifiés' par Knudson et responsables du rétinoblastome relèvent de cette catégorie. Rappelons que la logique à l'œuvre dans le raisonnement de Knudson n'avait rien à voir avec la biologie moléculaire : il s'agissait d'un raisonnement statistique, et qui prenait en compte la différence entre formes familiales et sporadiques des cancers. Force est de constater que cette différence est totalement absente des recherches qui se déroulent dans les années 1970 jusqu'à ce milieu des années 80 (expérience de Weinberg, puis Oncomouse). Il nous semble y avoir un point aveugle troublant dans l'histoire du paradigme des oncogènes.

Mais avant Knudson, dans les années 1960, Harris s'était penché sur les expériences de fusions de cellule (création d'un hybride issu d'une cellule cancéreuse et d'une cellule non-cancéreuse). La question controversée est de déterminer si le phénotype cancéreux est dominant ou récessif dans cette situation. Contre l'opinion dominante, Harris montre que le caractère malin d'une cellule peut être supprimé quand la cellule cancéreuse est fusionnée avec un certain type de cellule non cancéreuse, ce qui va dans le sens du caractère récessif (Harris, 1969, 1971 ; Lipsick, 2020). Nous reviendrons abondamment sur ce phénomène de réversion.

Weinberg, qui souligne que Harris fut ignoré par les biologistes moléculaires '*mainstream*', rapporte à quel point les discussions avec lui ont été traversées de tensions :

Il nous fit bien comprendre que les oncogènes n'étaient en vérité qu'un non-sens sans intérêt. Ce qu'il y avait de vraiment intéressant, disait-il, était une autre classe de gène qui se comportait de manière très différente. A la différence des oncogènes qui encourageaient la cellule à devenir cancéreuse, ces 'gènes à la Harris' opérant de manière précisément opposée [...] Le jeu des oncogènes, laissait-il entendre, n'était rien d'autre qu'un exercice de laboratoire ayant peu de rapport avec le cancer humain réel (Weinberg, 1998, p. 231 – la suite détaille les expériences de Harris).

Encore une fois, ne nous laissons pas captiver par l'image de Bishop du frein et de l'accélérateur : il s'agit bien d'hypothèses opposées ! Certes, cette image montre qu'une intégration est possible, mais celle-ci n'a absolument rien de nécessaire, comme le montre la manière dont Harris a développé ensuite sa théorie : quand il fait une mise au point en 2004, l'opposition qui était présente au début des années 1980 est pleinement assumée. Alors même que tous les manuels ont repris l'image de Bishop, Harris la remet directement en question. Il part d'une prémisse qui était celle de Boveri et qui sera celle de Soto et Sonnenschein, critiques vigoureux du paradigme s'il en est : alors que l'on a l'habitude de se demander ce qui stimule la croissance d'une cellule, il faut bien plutôt supposer que l'état par défaut est précisément la prolifération. Sans cela, dit-il, comment la sélection naturelle pourrait-elle agir ? Celle-ci agit sur une tendance à se multiplier. Dès lors, il faut se demander ce qui réprime cette tendance dans l'organisme et Harris met en avant, comme de nombreux autres critiques du paradigme, le phénomène de la différenciation :

Le gène *RB* [le gène suppresseur de tumeur historique!] est impliqué d'une manière ou d'une autre dans les mécanismes qui déterminent la spécificité tissulaire, mais la nature de cette implication attend une analyse moléculaire approfondie de la différenciation dans la rétine des mammifères. Il en va de même pour les tumeurs d'autres sites. La biologie moléculaire a fourni de nombreuses informations intéressantes, mais partielles, sur les modes d'action des gènes suppresseurs de tumeurs ; mais dans aucun cas, à ma connaissance, le lien de causalité entre la différenciation et la limitation de la multiplication cellulaire n'a été élucidé de manière satisfaisante en termes moléculaires (Harris, 2004).

Mettre l'accent sur la répression d'une tendance à la prolifération rend clair le rôle des gènes suppresseurs de tumeur : un tel phénomène a besoin d'un frein. Mais que penser alors des oncogènes ? Quelle pourrait être la fonction d'un accélérateur ?

Si ce qui a été dit sur le contrôle de la multiplication cellulaire est vrai, il n'y a en principe qu'une seule façon pour les oncogènes d'influencer la multiplication cellulaire dans des conditions physiologiques, et c'est en empêchant le fonctionnement des gènes qui limitent cette multiplication au cours de la différenciation – les gènes suppresseurs de tumeurs. Les mutations oncogènes (et les virus oncogènes) libèrent les freins que les gènes suppresseurs de tumeurs appliquent (*idem*).

On voit à quel point est remis en cause le 'modèle complémentaire' de Bishop :

On dit souvent que la croissance des tumeurs est déterminée par l'équilibre entre l'activité des oncogènes et celle des gènes suppresseurs de tumeurs. Mais la nature de cet 'équilibre' n'est pas du tout claire. [...] Nous savons qu'un seul gène suppresseur de tumeur peut être impliqué, avec des degrés d'efficacité variables, dans la suppression de la tumorigenèse dans plusieurs tissus différents. Il est possible qu'au cours du processus de différenciation, de nombreux gènes soient nécessaires pour agir de manière

combinatoire ou séquentielle, ou les deux. La notion apparemment simple d'‘équilibre’ laisse donc une large place à la complexité. Mais quelle que soit la complexité du phénotype final d'une cellule maligne, la confusion serait moindre si l'on pouvait s'accorder sur le fait que le cancer, en premier lieu, n'est pas une maladie de la multiplication cellulaire, mais une maladie de la différenciation (*idem*).

Il y a là tout un programme de recherche alternatif au paradigme : prendre en compte la complexité, et essayer de l'aborder en considérant le cancer comme une maladie de la différenciation, et non de la prolifération déclenchée par des oncogènes. Nous avons anticipé ici sur le chapitre où nous présenterons les critiques du paradigme : nous aurions pu insister sur la complexité du concept de gène suppresseur de tumeur, les difficultés à identifier parfois à quelle catégorie appartient tel ou tel gène (certains semblent pouvoir jouer les deux rôles) ; nous y reviendrons. Mais il nous a semblé encore plus important de montrer à quel point des lignes de développement théoriques différentes étaient présentes dès la naissance de celui-ci.

1.4 Est-ce vraiment un ‘changement de *paradigme*’ ?

Après les éléments historiques précédents, il faut prendre du recul pour apprécier ce qui s'est produit. Comme nous l'avons noté en introduction, il est notoire que l'expression changement de paradigme est devenue totalement galvaudée alors même que Kuhn ne la réservait qu'à des épisodes très significatifs de l'histoire des sciences. Pour montrer néanmoins l'utilité de ce concept, il était important de prendre en compte à la fois le temps long et le temps court car le concept de paradigme implique un changement radical par rapport à une longue séquence, et une réorganisation rapide.

Ce qui ressort en premier lieu de ce recul historique, notamment si l'on prend en compte la longue durée, c'est l'étonnante diversité des explications fournies, qu'il serait sans doute très imprudent de jeter trop vite aux poubelles de l'histoire tant elles peuvent parfois résonner avec des pistes alternatives proposées aujourd'hui. Il est alors tentant de relier cette diversité à la thématique du pluralisme que nous envisagerons à la fin de ce travail. Le thème du pluralisme, nous l'avons dit en introduction, doit à la fois beaucoup à Kuhn, et a pu néanmoins être occulté par son insistance sur l'accord fondamental de la communauté scientifique autour des hypothèses et concepts qui constituent les principes du paradigme. Cela ne nous aide pas à penser les divergences, « les rebelles, franc-tireurs, hé-

rétiqes » (Harman et Dietrich 2008), parfois « rêveurs » mais aussi parfois « visionnaires » (Harman et Dietrich 2018), qui existent toujours dans l'histoire des sciences et lui appartiennent de plein droit. Néanmoins, la description de Kuhn nous invite néanmoins à réfléchir sur la signification profonde des changements scientifiques. Que s'est-il alors passé dans cette décennie des années 70 ?

Deux types d'acteurs nous ont semblé intéressants : tout d'abord, les auteurs de manuels (qui peuvent être aussi des acteurs clés de la recherche, comme Vogelstein et Weinberg), qui décrivent le paradigme sous sa forme figée ou encore sa dimension structurale (pour employer un terme moins péjoratif, souvent opposé à la dimension historique). Ensuite, les chercheurs qui ont vécu cet épisode au plus près et nous en ont parfois laissé le récit (Weinberg nous a semblé particulièrement exemplaire à ce point de vue, mais nous avons eu l'occasion de citer les conférences Nobel de Bishop et Varmus). Ces deux types d'acteurs ont tendance à valider l'idée d'un changement de paradigme – mais n'est-ce pas trompeur ? Les premiers, les auteurs de manuels, mêmes s'ils gommement parfois les transformations radicales en invoquant des précurseurs, véhiculent une image de la science qui est conforme à la description de Kuhn – et pour cause : une partie de son analyse repose sur l'existence même de ces manuels. Les seconds, même lorsqu'ils font leur récit 15 ans plus tard (Weinberg publie son histoire de la découverte des oncogènes en 1998), peuvent toujours être soupçonnés d'avoir été des Fabrice à Waterloo, au cœur de l'action mais finalement les plus mal placés pour comprendre ce qui s'est passé.

Si nous nous sommes néanmoins attardé sur ces deux types de description, c'est qu'il nous semble pertinent de les prendre quelque peu au sérieux : il s'agit d'être conscient que ni les acteurs immédiats, ni les manuels ne sont le fin mot de l'histoire, tout en tenant compte de ce qu'ils peuvent nous enseigner. Ainsi, au terme de cette section, nous voyons bel et bien un modèle théorique qui paraît très structuré, tout en n'ayant émergé qu'assez récemment d'une confusion manifeste. Il semble bien y avoir eu un phénomène de « cristallisation » (Mukherjee), un terme qui nous dit bien quelque chose de la naissance d'un paradigme, de ce moment de crise où aucune hypothèse vraiment solide ne parvient à l'imposer jusqu'à ce qu'une théorie parvienne à rassembler les différents fils. C'est ainsi que certains acteurs l'ont vécu, avec le sentiment que quelque chose de révolutionnaire, une unification, une simplification essentielle, était en train de se produire, et il ne faut pas balayer cette donnée.

Néanmoins, les historiens nous ont appris à nous méfier du vécu des acteurs, ou plutôt de leurs souvenirs de ce vécu. Considérons donc la position d'un historien des sciences parmi les plus compétents en ce qui concerne la biologie moléculaire. Morange a beaucoup écrit sur l'histoire du paradigme des oncogènes et, sans invalider la thèse du changement de paradigme (mais sans non plus s'engager sur un concept précis de changement de paradigme), son récit nous fait percevoir la rupture sous une lumière quelque peu différente et nous permet de compléter notre propos.

Dans le chapitre qu'il consacre aux oncogènes dans son ouvrage de référence *Histoire de la biologie moléculaire* (Morange, 2003), il avance quelques points intéressants mais qui ne nous semblent pas remettre radicalement en question le tableau tracé jusqu'à présent. Par contre, dans un article de 1997, il ouvre des pistes interprétatives qui appellent discussion. Il considère notamment que le paradigme des oncogènes s'établit sans doute plus tardivement qu'on ne le pense habituellement :

Alors que les oncogènes cellulaires ont été découverts dès 1976, la conviction que le cancer était dû, quel que soit l'agent déclencheur, à la modification d'un nombre limité de gènes impliqués dans la signalisation intracellulaire, n'a été acquise que plus tard (Morange, 1997 ; voir notamment la note 84 pour une liste des principaux articles de revue sur les oncogènes, qui paraissent tous après 1981)

Pour que le paradigme soit adopté, il faut bien plus que la découverte de 1976 – ce dont tout le monde conviendra : une notion précise de changement de paradigme implique une mutation rapide du paysage théorique mais qui ne se joue pas nécessairement autour d'une expérience cruciale. Même les premières expériences de transfection n'ont pas été déterminantes. Elles ne devinrent fondamentales que

lorsqu'elles révélèrent l'intervention dans les cancers induits chimiquement ou naturels des mêmes oncogènes que ceux portés par les rétrovirus, et en identifiant les défauts moléculaires à l'origine de la transformation (Morange, 1997).

Morange mentionne alors un certain nombre de découvertes qu'il juge en grande partie fortuites concernant la dimension fonctionnelle des oncogènes (par exemple le lien entre oncogènes et facteurs de croissance). Selon lui, c'est la conjonction de deux ensembles de découvertes « fortuites et simultanées » qui engendre le paradigme, à savoir,

que les mêmes gènes étaient impliqués dans différentes formes de cancer, et que les produits de ces oncogènes étaient des composants centraux des voies de régulation de la division cellulaire (Morange, 2003, p. 299).

D'autres raisons permettent de constituer un consensus. Tout d'abord, des raisons pratiques sur lesquelles nous ne nous attarderons pas ici, mais uniquement pour mieux y revenir : « le nouveau paradigme permettait la mise en place d'une série de tests diagnostiques et pronostiques » (Morange, 2003). Ensuite, ce qui confirme notre lecture en termes de changement de paradigme, la nouvelle théorie produit une unification de visions très différentes, et même parfois opposées. Morange rappelle ainsi un point essentiel, à savoir que le cancer pouvait avoir des significations très différentes selon les disciplines. Reste à savoir selon nous, si cette unification n'a pas laissé en l'état un pluralisme peut-être impossible à résorber ; ce sera une des questions de la suite de ce travail, et elle est inséparable d'une évaluation de la simplification que le paradigme est censée avoir apportée et qui a beaucoup fait pour susciter l'adhésion.

Le point le plus important dans le propos de Morange, du moins pour la question qui nous intéresse dans cette section, concerne le rapport entre le paradigme des oncogènes et la conception du cancer qu'il a supplantée. Selon lui, l'idée dominante dans la décennie 1970 n'est pas tant la théorie virale qu'une conception régulatrice du cancer, fortement influencée par les travaux de Jacob et Monod. On ne saurait trop souligner à quel point ces travaux portant sur la régulation chez les bactéries (pour le dire vite, le modèle de l'opéron lactose) ont été l'objet d'une appropriation pour penser des phénomènes qui n'ont de sens qu'au niveau des organismes pluricellulaires, comme la différenciation, le développement... et le cancer. Celui-ci est vu comme « une maladie de l'expression de l'expression génétique » (Monod en 1968), une « perturbation des processus de régulation des cellules » (Rubin, en 1966, cités par Morange, 1997). Nous renvoyons à l'article de Morange pour une étude plus précise des formes diverses sous lesquelles cette idée se diffuse jusqu'au début des années 1980, au point de servir de cadre d'interprétation pour des expériences qui sont *après coup* considérées comme une preuve du paradigme des oncogènes. Relevons seulement que

Robert Weinberg a admis qu'en 1982, il a été stupéfait lorsque ses collaborateurs ont constaté que le niveau d'expression du gène qu'ils avaient isolé par transfection, *RAS*, n'était pas modifié dans les cellules de carcinome de la vessie et que la mutation conduisant à son activation n'était pas située dans le promoteur, mais plutôt dans la partie codante du gène, conduisant au remplacement d'un acide aminé par un autre dans la protéine (Morange, 1997).

Weinberg a évoqué cette découverte de la mutation chez *RAS* pour mettre en avant à quel point cela a pu être porteur d'espoirs quant à une simplification fondamentale de la compréhension du phénomène cancéreux. Mais c'est là une remarque rétrospective qui résonne sur fond de l'acceptation du nouveau paradigme. Le fait est que ce résultat était inat-

tendu, et il était inattendu car le paradigme en question n'était pas en place, tant dominait encore cette idée que la dérégulation était au cœur de la cancérogenèse. C'est cette idée qui suscitait l'attente d'une modification du niveau d'expression (et donc d'une mutation située dans une séquence régulatrice).

Mettre au second plan la théorie virale rend la rupture nettement moins manifeste, dans la mesure où la dialectique de l'intérieur et de l'extérieur, mise en avant par plusieurs auteurs⁴² perd une partie de son intérêt. Nous n'assisterions pas à un spectaculaire renversement, qui verrait la causalité passer de l'extérieur à l'intérieur de la cellule :

L'acceptation du paradigme de l'oncogène ne s'explique ni par l'apparition de nouvelles théories ou de nouveaux modèles, ni par l'efficacité de nouveaux outils, mais, au contraire, par la sélection d'un nombre limité d'hypothèses et l'acceptation de ce nombre limité d'hypothèses comme étant au cœur de l'explication du cancer. Le cancer avait été surexpliqué par les modèles existant à la fin des années 1970. [...] L'avènement du paradigme de l'oncogène a représenté la réorganisation d'un champ cognitif autant que la construction d'un nouvel objet.

Pour décrire complètement cette réorganisation, il ne faut pas oublier de mentionner les théories, modèles ou outils qui n'ont pas été intégrés dans le paradigme des oncogènes, ou les lignes de recherche qui étaient prometteuses mais qui ont été abandonnées, ou du moins qui n'ont pas joué un rôle majeur dans la formation du nouveau paradigme (Morange, 1997).

Pourquoi parler de ré-organisation ? Pourquoi limiter la nouveauté à « la sélection d'un nombre limité d'hypothèses », en refusant d'y voir l'apparition d'une nouvelle théorie ? On conviendra que le terme 'réorganisation' ne fait pas signe vers l'idée de rupture radicale (même s'il peut évoquer le '*Gestalt switch*' dont parle Kuhn en faisant référence au célèbre canard-lapin). L'important dans la perspective de Morange est de souligner le foisonnement de pistes dans cette période des années 1970. La plupart tournent autour de l'idée de dérégulation, et il était parfaitement possible de développer une théorie des oncogènes en parfait accord avec cette idée (Morange mentionne le cas de Cooper, qui effectue parallèlement à Weinberg des expériences de transfection mais les interprète autrement). Peut-être faut-il reconnaître que les différents constituants du paradigme étaient déjà là : certes, une théorie unifiée n'était pas en place, mais il serait bel et bien possible, dans ce cas, d'interpréter l'avènement du paradigme comme une sélection parmi ce foisonnement d'hypothèses. La signification d'une telle réorganisation ne doit pas être minimisée, mais cette lecture en termes de réorganisation plus que de rupture prend une tonalité particulière si l'on considère que l'idée que le cancer est une maladie de la dérégulation, de la dif-

42 van Helvoort (1999), Mukherjee (2013), et Morange lui-même (Morange, 2011).

férenciation, voire du développement, doit être remise sur le devant de la scène. C'est bien ce que pensent de nombreux critiques du paradigme : est-ce à dire que cette idée serait demeurée souterrainement présente, remettant ainsi en cause l'idée d'un cadre qui aurait totalement supplanté la théorie précédente ? Des critiques du paradigme comme Baker (2015) peuvent en outre faire valoir que la nouveauté du paradigme est très relative : si le nom de Boveri est si souvent présent dans la littérature critique, ce n'est pas pour invoquer le précurseur génial, mais pour considérer que les oncogènes ont simplement été incorporés dans ce cadre pré-existant construit par Boveri. Et face à cette tradition, il est possible d'invoquer une autre tradition, ce que fait Morange lui-même, en évoquant ailleurs la situation de « l'ère post-génomique » :

Les nouveaux modèles rappellent les modèles proposés il y a soixante ans par le généticien Conrad Waddington pour expliquer la différenciation (Morange, 2011).

Nous aurons à revenir sur la manière dont il faut caractériser cette « ère post-génomique », que Morange décrit ici d'une manière qui nous semble tout à fait cohérente avec le développement du paradigme. Il ne va en effet pas de soi de qualifier de post-génomiques les recherches centrées sur le niveau de la cellule et fondées sur les nouvelles techniques d'analyse des profils d'expression des gènes.

L'idée générale de ces nouvelles approches est que l'ordre qui existe dans le monde vivant ne sera révélé que par une *vision globale de son fonctionnement*. La cellule cancéreuse n'est pas seulement une cellule dans laquelle un gène donné a été altéré, mais aussi une cellule qui a atteint un nouvel état fonctionnel, un nouvel équilibre. [...]

Cette nouvelle approche du cancer a été stimulée par le développement de nouveaux outils, tels que les puces à ADN – microarrays – qui permettent en une seule expérience d'estimer l'activité de dizaines de milliers de gènes. Les premiers résultats des approches post-génomiques du cancer semblent prometteurs. [...]

Sur la base des données préliminaires, on peut imaginer que, dans quelques années, le diagnostic du cancer sera un processus précis et automatique, conduisant à un protocole thérapeutique précis. De plus, le nouvel état fonctionnel correspondant au cancer sera modélisé. Grâce à ce modèle, il sera possible de prédire quels liens du réseau doivent être ciblés pour rétablir un état fonctionnel normal (Morange, 2011).

Mais avons-nous vraiment changé d'ère, en passant de la 'génomique' à la post-génomique ? Sommes-nous en train de retrouver des intuitions de penseurs et biologistes comme Waddington ? Cela est certes discutable et nous semble surtout symptomatique de nombreuses ambiguïtés qui tiennent à la référence constante de la médecine personnalisée à une biologie des systèmes et à une « vision globale ».

Alors même qu'il insiste sur le rôle du génie génétique dans la construction du paradigme⁴³, alors même qu'il semble optimiste à l'égard des nouvelles techniques, Morange se démarque d'une lecture sociologique de la naissance du paradigme qui mettrait trop en avant cette dimension technique. Une telle analyse 'socio-historique' est proposée par Fujimura, et elle a son importance pour la suite de notre propos.

Fujimura entend expliquer le changement scientifique en sociologue, et donc d'une manière où le changement conceptuel apparaît second par rapport à des transformations sociales et organisationnelles :

Je pars du principe que la science est un travail et que l'information scientifique est construite par le biais de négociations avec des acteurs travaillant dans des contextes organisationnels. Changer les organisations de travail conventionnelles et bien ancrées implique de convaincre et de persuader, d'acheter et d'adopter, d'enseigner et d'apprendre. L'évolution conceptuelle de la science, à son tour, repose sur des changements individuels et collectifs dans la manière dont les scientifiques organisent leur travail (Fujimura, 1988).

Une telle prémisse est encore trop générale. L'intérêt de son approche repose surtout sur la manière dont elle la précise en portant attention d'une part à ce qui se joue à l'intersection de différents mondes sociaux, d'autre part aux transformations techniques. Les deux éléments sont étroitement liés dans la mesure où c'est un '*package*' qui combine théorie et innovation technique qui circule entre différents domaines de recherche et sert d'interface. A partir de son travail de terrain, Fujimura nous propose l'illustration suivante :

Prenons l'exemple d'un chercheur chevronné qui a étudié l'effet des radiations sur les cellules en culture qui se transforment. Après avoir été enthousiasmé par la théorie des oncogènes, il a envoyé son étudiant se former à la technique de l'ADN recombinant dans un laboratoire voisin afin de tester deux hypothèses : premièrement, le rayonnement joue-t-il un rôle dans la mutation ou la transposition d'un ou plusieurs proto-oncogènes et, deuxièmement, les dommages causés aux cellules par le rayonnement facilitent-ils l'intégration de l'oncogène viral dans le génome cellulaire normal ? L'étudiant diplômé a bénéficié des avantages de la théorie du proto-oncogène, le chercheur principal a importé de nouvelles compétences et une nouvelle ligne de recherche dans son laboratoire, et le rayonnement et l'oncogène ont été liés (Fujimura, 1996a, p. 147).

On reconnaît une approche qui ne cache pas sa proximité avec la théorie de l'acteur-réseau promue par Callon et Latour. Que des théories, des techniques et différents types d'objets circulent, soit ! Le point essentiel de cette analyse, selon nous, c'est que ce sont des phénomènes de circulation, de traduction, de création d'intersections qui facilitent le

43 Le chapitre sur les oncogènes dans son *Histoire de la biologie moléculaire* est intitulé : « un succès du génie génétique ».

développement rapide de la recherche sur les oncogènes et contribuent ainsi à l'imposition du paradigme (Latour dirait sans doute beaucoup plus radicalement que la circulation contribue à produire le fait). Pour comprendre « comment les oncogènes sont devenus les 'maîtres d'un nouveau royaume' » (Fujimura, 1996a, p. 143), il faut prêter attention à ces phénomènes de réseaux. L'émergence d'un concept n'est en effet jamais séparable d'institutions, d'outils, de techniques (et en particulier de techniques standardisées), de passerelles établies entre les disciplines, de choix, d'investissements contingents. Tous ces éléments tendent à ce que Fujimura appelle « *'the hardening' of oncogenes* ».

Quelles sont les conséquences quant à la question de savoir s'il y a eu « changement de paradigme » ? Kuhn ne considérerait pas seulement les théories ; en prêtant attention à la communauté scientifique et à la manière dont les scientifiques se forment au sein de cette communauté, il anticipe, à notre avis, le tournant pratique pris aujourd'hui par une grande partie de la philosophie des sciences. Néanmoins, l'approche de Fujimura opère un déplacement significatif en subordonnant le changement conceptuel à la constitution d'un réseau dynamique auquel s'agrègent de plus en plus d'acteurs (Fujimura parle '*scientific bandwagon*') et qui finit par acquérir, une fois en mouvement, une sorte de force d'inertie (un point à souligner si l'on se demande pourquoi le paradigme résiste à des critiques qui peuvent être fortes).

Ainsi, dans leur lutte pour définir leur objet commun, le cancer, les biologistes moléculaires et les virologues des tumeurs ont réussi à faire accepter leur définition de la situation par d'autres chercheurs, sponsors, fournisseurs et divers participants du domaine de la recherche sur le cancer. Pour beaucoup, le cancer est devenu une maladie de l'ADN, à étudier par le biais de la théorie des oncogènes et des technologies de l'ADN recombinant. L'histoire de ce '*bandwagon*' est donc aussi l'histoire de la manière dont les biologistes moléculaires sont parvenus à imposer leur définition de la situation à une grande partie du monde de la recherche sur le cancer (Fujimura, 1988).

Les réseaux le long desquels de nouveaux acteurs sont enrôlés peuvent nous conduire bien au-delà du laboratoire, dans la mesure où les réseaux ont pour caractéristique de ne pas avoir de frontières nettes ; les voies sont diverses, mais encore une fois, les techniques jouent un rôle essentiel, avec leur mode spécifique de circulation, et tout ce qu'elles véhiculent avec elles. Ainsi, loin d'être l'élément moteur, la théorie peut circuler à la suite des techniques dans la mesure où ceux qui manipulent les techniques en viennent à s'approprier les théories ; recourir à la technique implique un investissement théorique de la part du chercheur :

Lorsque les chercheurs utilisent ces technologies aujourd'hui, ils engagent plus que des techniques, des matériaux et des instruments pour la manipulation expérimentale de l'ADN. Ils s'approprient et prolongent également les engagements des fournisseurs et des consommateurs, le travail des employés des biotechnologies, les hypothèses, les concepts et les théories des disciplines qui produisent ces techniques et ces instruments, les accords entre biologistes sur la structure et la fonction des gènes, de l'ADN, de l'ARN et des protéines... (Fujimura, 1996a, p. 113)

On pourrait dire encore que l'introduction d'une nouvelle technique implique une certaine théorie du cancer, et Fujimura de citer le proverbe : « *If you have a hammer, every problem is a nail* ». Nous aurons à nous poser la question à propos de l'usage massif du séquençage. Ce qui ne signifie pas nécessairement conférer aux techniques un pouvoir autonome : celles-ci sont insérées dans des pratiques d'acteurs qui eux-mêmes sont reliés par un réseau.

Les biologistes moléculaires ont intégré un grand nombre d'éléments – objets, personnes, représentations et relations – dans leurs technologies de recombinaison de l'ADN et ont établi des liens étroits entre eux. Ces liens ont formé le réseau, les engagements collectifs, au sein desquels des objets tels que les enzymes de restriction, les synthétiseurs d'ADN automatisés et les bases de données informatisées sont devenus des outils standard pour créer des représentations du cancer (*idem*, p. 112).

Les techniques sont manipulées par des acteurs, qui mobilisent des théories à propos du monde ; mais elles sont aussi un élément constitutif des liens entre concepts, objets et personnes ; la relation est dialectique, comme le remarque bien Fujimura :

L'ADN recombinant et d'autres technologies de génétique moléculaire ont donc marqué une géographie culturelle de forces (matériaux, outils, compétences, protocoles, sentiments, engagements) qui, à leur tour, ont reconstruit des pratiques dans de nombreux mondes différents et stabilisé les représentations biologiques moléculaires de la nature. Au fur et à mesure de leur construction et de leur adoption, les technologies de l'ADN recombinant ont reconstruit le monde de la recherche biologique dans le cadre d'un processus dialectique (*idem*, p. 114).

Parmi ces méthodes, on le voit, celles de l'ADN recombinant⁴⁴ ont joué un rôle crucial ; fabriquer à volonté une certaine séquence permet de mettre au point des sondes ADN, qui elles-mêmes permettront l'identification des gènes d'intérêt. Pour comprendre la façon dont des outils peuvent jouer un rôle si important, il faut s'intéresser au mécanisme de leur standardisation. Un outil standardisé est par excellence une boîte noire, quelque chose qui

44 Rappelons qu'il s'agit d'une technique consistant à fabriquer une certaine séquence à l'aide de divers fragments eux-mêmes obtenus à l'aide d'endonucléases de restriction.

est « *take for granted* »⁴⁵, et qui peut circuler d'un laboratoire à un autre (à la différence d'un outil qui ne l'est pas et que le chercheur fabriquera lui-même, dépensant sans doute beaucoup de temps et d'énergie, mais bien conscient de ce qui se joue dans le processus en question, par exemple, celui de la purification d'une enzyme, pour reprendre l'exemple ci-dessus), qui peut servir d'interface, qui peut participer au tissage de liens :

Les sondes étaient plus que des matériaux physiques. [...] Il s'agissait de 'boîtes noires' conçues en fonction d'hypothèses spécifiques concernant leur implication dans la causalité du cancer. Plus important encore, elles incarnaient l'approche spécifique d'un problème des laboratoires dans lesquels elles avaient été construites. L'exportation de sondes est un moyen de normaliser le monde extérieur (*idem*, p. 142)

Ces techniques d'ADN recombinant ont placé au cœur de la recherche sur le cancer la démarche de comparaison de séquences, ce qui n'a absolument rien de neutre, dans la mesure où c'est « caractéristique de la nouvelle forme de biologie moléculaire qui se met en place avec le génie génétique » (Morange, 2003, p. 300). Un propos particulièrement significatif est rapporté par Fujimura à la suite de son travail d'observation dans un laboratoire : « *you can always find money to sequence. [...] It may not solve the cancer problem, but it will give some information* » (Fujimura, 1996a, p. 110).

Morange reproche à Fujimura de ne pas prêter suffisamment d'attention à la façon dont s'est constitué historiquement le paradigme, et notamment à l'usage différent qui pouvait être fait d'une même technique à différents moments. Nous ne nous engagerons pas dans ce débat. Ce qui nous semble essentiel, c'est que des outils techniques et des pratiques doivent être pris en compte pour aborder aussi bien la question du cancer que celle de la médecine personnalisée. Cela nous semble parfaitement compatible avec l'idée d'un changement de paradigme au niveau des explications. L'attention exclusive d'une certaine épistémologie positiviste à la structure des théories devait sans doute finir par susciter, par un mouvement en sens inverse, une description où les théories occupent la partie congrue au sein d'un réseau d'actants (humains et non humains) et de pratiques. Il nous semble que le recul permet maintenant d'adopter une vision équilibrée qui reconnaît à la fois la nécessité d'analyser précisément les transformations au niveaux des explications théoriques, et le fait

45 Cf. les propos de ce chercheur qui évoque la période où il fabriquait ses propres enzymes, et le moment où il n'a plus qu'à les acheter : « *It's sort of funny that now you just take it for granted, these things that you pull out of your refrigerator, but people were really purifying their own enzymes* », cité par Fujimura, p. 91. Nous avons nous-même été confronté à ce type de propos, de la part de médecins généticiens qui avaient commencé leur carrière avant l'ère du séquençage massif à propos des puces à ADN (*cgh array*).

que les théories ne sont pas déconnectées de pratiques, elles-mêmes insérées dans différentes sphères qui vont du laboratoire à la société. Cerner l'interaction entre des changements théoriques et une transformation de la médecine est un des principaux objectifs de ce travail, et nous reviendrons à ce titre sur certains objets et pratiques qui jouent un rôle dans cette interaction. Mais traiter cette question n'est possible que sur la base d'une description de l'évolution du paradigme. Un paradigme tend à se conserver, mais pour cela, il doit intégrer des modifications, et c'est ce qu'il nous faut examiner.

2 Evolution et transformation du paradigme

Un paradigme constitue un cadre de recherche et la science normale est relativement conservatrice. Néanmoins, une fois passé l'enthousiasme révolutionnaire, la recherche entre dans une phase de confirmation, mais aussi d'aménagements. Il y a bien un progrès à l'intérieur du paradigme ; c'est même là que la notion de progrès conserve sans doute le plus de sens, chez Kuhn, puisque dès qu'il s'agit de confronter deux paradigmes considérés comme incommensurables, l'idée de 'progrès' devient extrêmement complexe. Certes, la description de Kuhn ne semble pas accorder une importance essentielle aux développements et aux progrès qui se jouent à l'intérieur d'un paradigme constitué ; après tout, ce n'est pas son objet dans la mesure où c'est ce qui a toujours fasciné l'histoire positiviste : chaque jour la communauté scientifique s'attelle à des problèmes identifiés (et non des anomalies) et s'efforce de les résoudre. Dans ce cadre, un progrès cumulatif est tout à fait pensable, même si l'on ne sait jamais à l'avance si une difficulté pourra être levée dans le cadre du paradigme : le même Urbain Leverrier qui anticipe par le calcul la découverte de Neptune, en pariant sur le paradigme newtonien pour résoudre le problème des anomalies dans la trajectoire d'Uranus est aussi celui qui repère des perturbations dans l'orbite de Mercure. Il tente la même stratégie explicative, en supposant à nouveau l'existence d'une planète inconnue, mais en vain : ces perturbations sont bel et bien une anomalie au sens strict de Kuhn, autrement dit une difficulté qui prépare l'effondrement d'un paradigme et l'avènement d'un nouveau. Cette réserve faite, il faut ajouter que cette accumulation de connaissances dans le cadre du paradigme n'est pas nécessairement linéaire. Certes, on peut supposer qu'à la base de la plupart des théories scientifiques se trouve un espoir de simplifica-

tion... mais progresser, c'est aussi affiner, et souvent complexifier. Duhem notait à propos de la chimie qu'elle pouvait parfois multiplier les nouveaux éléments et parfois en réduire drastiquement le nombre : aucun de ces mouvements ne peut par principe être considéré comme scientifiquement supérieur à l'autre ; la découverte d'un nouvel élément tout comme la réduction de plusieurs éléments à un élément simple peuvent être tout autant considérés comme des progrès à l'intérieur d'un paradigme. Cette complexification peut être l'occasion de consolider le paradigme, en réglant des '*puzzles*', qui se confrontent nécessairement à la diversité, au détail... Le développement technique peut jouer un rôle déterminant : de nouveaux gènes susceptibles de jouer un rôle causal dans le cancer sont découverts, notamment grâce à des programmes de recherche qui s'appuient sur la transformation radicale des capacités de séquençage. Il ne s'agit pas uniquement d'enregistrer de nouveaux gènes candidats ; au fur et à mesure que les données s'accumulent, des aménagements théoriques deviennent parfois indispensables. On peut les concevoir comme un moyen d'affiner la structure de l'armure, pour reprendre une métaphore de Duhem : l'armure de la théorie n'est jamais le corps même du réel, mais elle peut l'épouser plus ou moins finement. Mais cette structure qui se complexifie n'est-elle pas en fait un ajout d'épicycles ? Les critiques du paradigme ne se privent pas de brandir cette menace. Une autre question essentielle est de savoir dans quelle mesure ces développements internes obéissent rigoureusement à une 'logique' initiale ou s'ils impliquent d'intégrer des objections d'une manière qui pourrait laisser penser que d'autres directions étaient néanmoins possibles.

Nous distinguerons donc deux moments au sein de cette section : d'abord ce que nous avons appelé la consolidation du paradigme, période au cours de laquelle la complexification semble se faire sans que cela ait un coût pour la solidité de l'édifice. Au contraire, le paradigme se révèle efficient en témoignant d'une progression. Ensuite, des 'aménagements', autrement dit l'intégration d'éléments dont il ne va initialement pas de soi qu'ils soient conformes à la logique du paradigme ; dans notre cas, il s'agit d'éléments qui nous éloignent de la notion d'oncogènes. Même lorsque le paradigme se révèle capable de les intégrer, le soupçon demeure qu'il y a peut-être là une anomalie.

2.1 La consolidation du paradigme

Parmi les articles les plus cités de la recherche sur le cancer depuis des décennies figurent d'une part celui de Kinzler et Vogelstein (1989) qui construit un modèle dit 'multi-étapes' ; et celui de Hanahan et Weinberg (2000) qui établit une liste de caractéristiques essentielles du cancer. Dans les deux cas, il y a une forme d'unification partielle qui semble à même d'encadrer une certaine complexité ; dans le premier cas, on parvient à décomposer le phénomène de la cancérogenèse en un nombre raisonnable d'étapes ; dans le second, on repère à nouveau un nombre raisonnable de composantes, de traits caractéristiques. Nous considérons que ces deux articles, dont les dates de publication couvrent la décennie 1990, sont tout à fait représentatifs d'une consolidation du paradigme : l'hypothèse initiale des oncogènes est considérée comme validée, et il s'agit maintenant de mettre au point des modèles de plus en plus généraux (susceptible de valoir pour le plus grand nombre de cancer) et précis à la fois.

2.1.1 Le modèle multi-étapes molécularisé

L'idée que le cancer est un processus multi-étapes est ancienne et elle a été formulée en dehors de toute étude des processus moléculaires. On la doit en effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, à Armitage et Doll, puis Knudson et Nowell. Le paradigme des oncogènes s'est constitué autour de l'idéal d'identifier un tout petit nombre de mutations ; on a aussi pris en compte les phénomènes de coopérations entre gènes. Mais peut-on dégager une séquence de mutations conduisant au phénomène cancéreux ?

Une des confirmations, un des achèvements de ce paradigme a consisté à fournir un modèle de l'ensemble du processus de cancérogenèse, à partir d'un nombre limité d'étapes, et surtout à décrire ces étapes comme une cascade de mutations, qui fait dire à Mukherjee (2013) que « le cancer n'est pas seulement une maladie d'origine génétique, mais de constitution génétique », dans la mesure où des gènes anormaux gouvernent tous les aspects et toutes les étapes du comportement cancéreux. Le point essentiel est nous avons affaire à une molécularisation de cette idée antérieure à l'émergence du paradigme. La connexion entre l'idée d'oncogène et celle de processus 'multi-étapes' apparaît très tôt dans l'histoire du paradigme, notamment à l'occasion de la découverte de la coopération entre onco-

gènes (entre *RAS* et *MYC* par exemple : Land, Parada, et Weinberg, 1983a, 1983b). Mais c'est avec le modèle identifié par Vogelstein dans le cas du cancer du côlon que le modèle multi-étapes molécularisé devient une pièce essentielle du paradigme.

Vogelstein et ses collaborateurs commencent à travailler très tôt sur le cancer du côlon : en 1987, ils montrent que ces tumeurs manifestent un *pattern* d'inactivation du chromosome X qui va dans le sens d'un modèle monoclonal. On peut noter qu'à cette époque, l'article s'ouvre sur la prudente déclaration concernant notre ignorance aussi bien de l'étiologie que des mécanismes de développement du cancer. Mais c'est qu'il s'agit précisément d'argumenter en faveur de l'hypothèse mutationnelle (autrement dit, le paradigme des oncogènes) en utilisant comme pierre de touche la question de l'origine monoclonale vs polyclonale :

Bien que l'étiologie et les mécanismes de développement du cancer humain soient largement inconnus, toutes les hypothèses doivent intégrer des observations concernant la clonalité des populations de cellules néoplasiques. Les théories mutationnelles de la cancérogenèse prédisent que les néoplasmes auront une composition monoclonale. Des mécanismes alternatifs de formation des tumeurs, tels que ceux impliquant des processus de différenciation aberrants ou des effets de champ, pourraient conduire à des néoplasmes de composition polyclonale (Fearon, Hamilton et Vogelstein, 1987).

L'article clé, qui propose un véritable modèle, est celui de 1990, « *A genetic model for colorectal tumorigenesis* » (co-écrit avec Fearon). Cet article a été précédé par l'identification de mutations sur le chromosome 17 (plus précisément sur *P53*), ainsi que par la mise au jour de nombreux phénomènes de perte d'hétérozygotie (ou perte allélique) dans le cas du cancer colorectal (Baker *et al.*, 1989 ; Vogelstein *et al.*, 1989), un phénomène souvent lié à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur. Dans l'article de 1990, les recherches sur le cancer du côlon ont progressé de telle sorte qu'il ne s'agit plus d'étayer le paradigme des oncogènes au statut encore hypothétique, mais bien de proposer un modèle général, susceptible d'être étendu, et d'ouvrir ainsi la voie pour une résolution du problème de la cancérogenèse :

Une perspective optimiste est que le modèle colorectal s'avérera pertinent pour d'autres néoplasmes humains courants dans lesquels le développement tumoral est moins bien défini [...]. Selon cette perspective optimiste, la pathogenèse des néoplasies humaines est une énigme qui pourrait être résolue dans les décennies à venir (Fearon et Vogelstein, 1990).

Le modèle est résumé dans le schéma suivant (figure 1.8) :

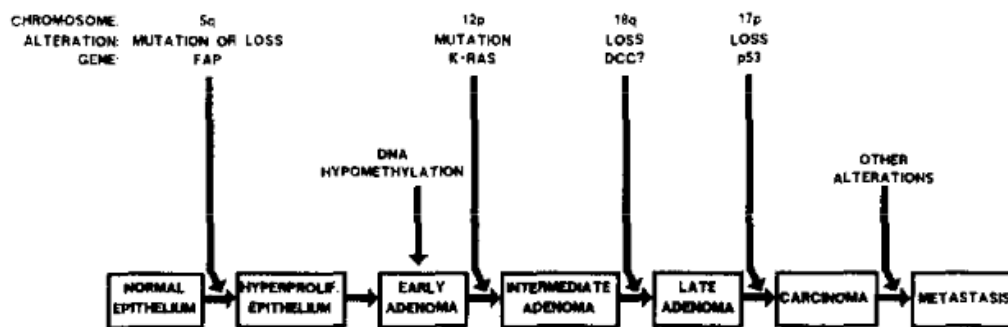


Figure 1.8 (Fearon et Vogelstein, 1990 : une première version du modèle multi-étapes. On peut noter l'identification de la mutation de l'ocogène *K-RAS*, et diverses altérations, telles que des pertes d'hétérozygotie sur les bras 5q, 18q, 17p.

Le modèle s'affinera, mais la structure restera la même : il s'agit de décomposer le processus en stades déclenchés par des événements génétiques qu'il s'agit d'identifier.

Avant de présenter rapidement les versions ultérieures et de donner quelques explication sur ce modèle, il faut relever les limites identifiées par les auteurs eux-mêmes : il ne s'agit pas de voir une séquence de mutations parfaitement linéaire, qui conduirait de manière automatique au cancer. En effet, cette séquence n'a rien de figé quant à son ordre, l'essentiel restant une accumulation de mutations. La notion de 'voie' (voie métabolique, voie de signalisation) est classique en biologie, et elle va s'imposer bientôt pour désigner des séquences qui peuvent impliquer tel gène ou tel autre, l'enjeu étant de prendre en considération une voie plutôt qu'une séquence précise de gènes. En outre, on reconnaît que le processus est continu, mais on le 'discretise' en quelque sorte. C'est là une démarche on ne peut plus courante dans une entreprise de modélisation, mais il s'agit de ne pas réifier ces étapes en autant d'événements bien distincts. Force est de constater que ce type de représentation, encore une fois parfaitement légitime comme modèle, incite à voir les gènes comme les acteurs déclenchant le passage d'une étape à une autre.

Les auteurs posent un certain nombre de questions qui dessinent un programme de recherche :

On connaît peu la fonction normale de chacun des gènes impliqués dans la tumorigenèse colorectale, ce qui est une condition préalable à la compréhension des effets biochimiques et physiologiques des mutations. Le nombre d'altérations génétiques suffisantes pour la tumorigenèse aux stades de l'adénome et du carcinome n'est pas connu, et ce nombre peut varier dans différents membres de la population (Fearon et Vogelstein, 1990).

Or, déterminer la fonction des gènes impliqués dans les maladies est précisément une des motivations du *Projet Génome Humain*, et de son prolongement 'fonctionnel' *EN-*

CODE. C'est de manière 'naturelle' que s'opérera un croisement entre les motivations des acteurs du paradigme des oncogènes et le *PGH*. Quant à la question du nombre d'altérations génétiques, c'est une question qui préoccupe Vogelstein jusque dans ses travaux récents, que nous aborderons ci-dessous.

Il est important de noter que nombre des questions posées en conclusion de l'article touchent au problème des prédispositions, et Vogelstein a ensuite continué à explorer les leçons que l'on pouvait tirer des formes familiales pour les formes sporadiques (Kinzler et Vogelstein, 1996), contribuant à établir des liens entre ces deux formes de maladie (des liens dont nous avons souligné à maintes reprises qu'ils n'allaient pas de soi), considérant même que dans certains cas, on a affaire à la même pathogenèse (Norris *et al.*, 2015, pour le cas du pancréas) :

La plupart des cas de tumeurs colorectales surviennent-ils chez des individus ayant une prédisposition héréditaire ? Certains patients héritent-ils d'allèles *P53* ou *DCC* altérés, les prédisposant à la malignité ? [...] Dans les tumeurs sans mutations identifiées du gène *RAS* (ou *P53* ou *DCC*), les mutations d'autres gènes confèrent-elles un avantage de croissance sélectif équivalent ? [...] Quelle est la relation entre [les] facteurs environnementaux et les altérations génétiques [...] ? Les mutations identifiées ou d'autres encore à identifier peuvent-elles influencer directement ou indirectement le taux d'altérations ultérieures dans une cellule initiée ? (Fearon et Vogelstein, 1990).

L'absence de réponse à ces questions n'enlève rien à la dimension optimiste et programmatique de l'article. On peut en effet considérer que celui-ci dessine un cadre de recherche qui correspond assez bien à la future oncologie dite 'de précision', à l'oncologie devenue oncogénétique – plus largement à la médecine personnalisée :

La découverte de changements génétiques limités aux cellules néoplasiques suggère que la détection des tumeurs colorectales à un stade précoce pourrait être possible, peut-être par l'identification de produits génétiques mutants sécrétés dans le sang [...]. La prédisposition à la formation de tumeurs colorectales peut être héritée, et l'identification des individus qui ont hérité de gènes suppresseurs de tumeurs défectueux [...] devrait conduire à des méthodes de prévention plus efficaces. [...] De plus, l'identification des altérations génétiques présentes dans les tumeurs peut fournir un outil moléculaire pour une meilleure estimation du pronostic des patients atteints de cancer colorectal. Enfin, les résultats suggèrent qu'il existe de multiples voies par lesquelles de nouveaux agents chimiothérapeutiques pourraient obtenir un avantage thérapeutique (Fearon et Vogelstein, 1990).

On anticipe ici plusieurs démarches caractéristiques de la médecine personnalisée :

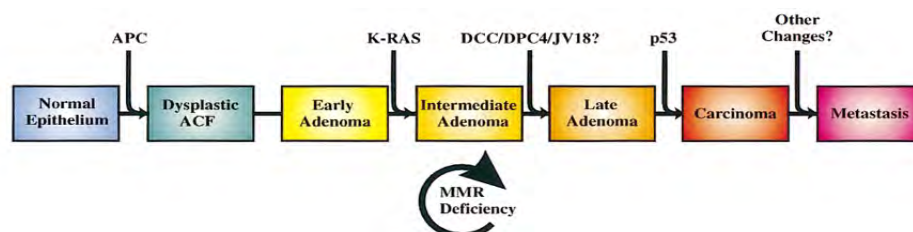
i) des signatures moléculaires pourraient permettre d'identifier les tumeurs à un stade précoce, ou permettre un meilleur diagnostic ;

ii) l'identification des gènes impliqués peut conduire à la mise au point de tests génétiques de prédisposition ;

iii) ce type de recherche peut conduire à des thérapies ciblées.

Comment ce modèle, si prometteur, s'est-il développé ? Quelle place occupe-t-il dans la conceptualisation contemporaine du cancer ? Le fait qu'il ait été affiné mais globalement conservé est un signe de son importance et confirme qu'il s'agit bien d'une étape essentielle dans la consolidation du paradigme : une fois le paradigme en place, un programme de recherche se déploie qui s'attache à résoudre les questions telles qu'elles sont définies à l'intérieur du paradigme. Considérons deux versions dans des articles ultérieurs.

Vogelstein (1996) :
le modèle multi-étapes se précise.



La structure du modèle est bien globalement la même par rapport à l'article de 1990 : là où la première version n'avait identifié qu'une perte d'hétérozygotie comme première étape, la seconde est plus précise en pointant une mutation du gène *APC*, qui initie le processus cancéreux. Ce type de gène sera plus tard qualifié de *gatekeeper*, comme nous le verrons. L'article se réfère à la distinction entre oncogène (*K-RAS*) et gènes suppresseur de tumeur (*APC* et *P53*) et à leur différence essentielle (les oncogènes ne requièrent qu'un événement mutationnel, les gènes suppresseurs de tumeur deux). Concernant la portion de chromosome 18q21, on en reste au stade hypothétique, mais on suppose que plusieurs gènes suppresseurs de tumeur pourraient être impliqués : *DCC* était déjà mentionné, et d'autres candidats sont proposés (*DPC4*, *JV18-1*). Le rôle du système *MMR*⁴⁶ est indiqué : en effet, les gènes constitutifs de ce système, tels que *MLH1* ou *MSH2*, ont été alors reconnus comme étant régulièrement impliqués dans de nombreuses formes de cancer (Leach *et al.*, 1993 ; Lynch et Smyrk, 1996 ; Papadopoulos et Lindblom, 1997) ; ils font maintenant partie des panels de gènes régulièrement testés. Ainsi, l'on peut considérer que le modèle est à la fois conservé et a gagné en précision (même si l'on peut noter le point d'interrogation persistant concernant les métastases : c'est une question cruciale, sur laquelle nous re-

46 *Mismatch repair* : système de réparation des mésappariements de l'ADN (suite à une erreur de réplication, deux bases non-complémentaires peuvent se trouver en vis-à-vis sur la double hélice).

viendrons, de déterminer si la logique du développement des métastase est la même, à savoir une succession de mutations génétiques). C'est le type de progrès que l'on peut attendre lorsque l'on travaille au sein d'un paradigme.

Ce modèle constitue un point de référence, comme on peut le voir dans un important article de 2013, alors qu'il s'agit d'incorporer des données issues de techniques de séquençage de nouvelle génération, et d'adopter une vision beaucoup plus englobante du phénomène cancéreux (figure 1.9).

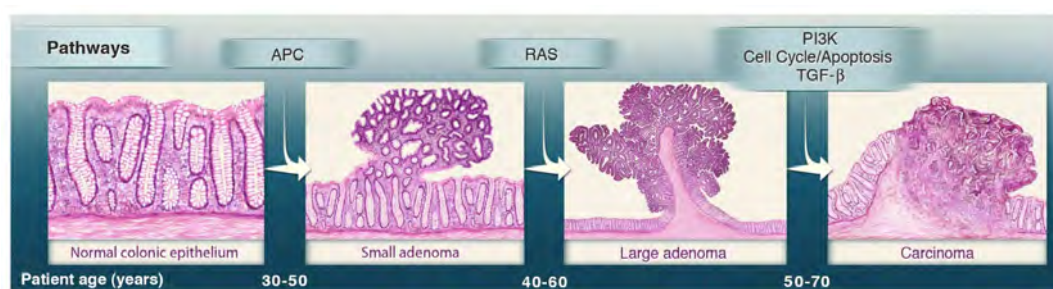


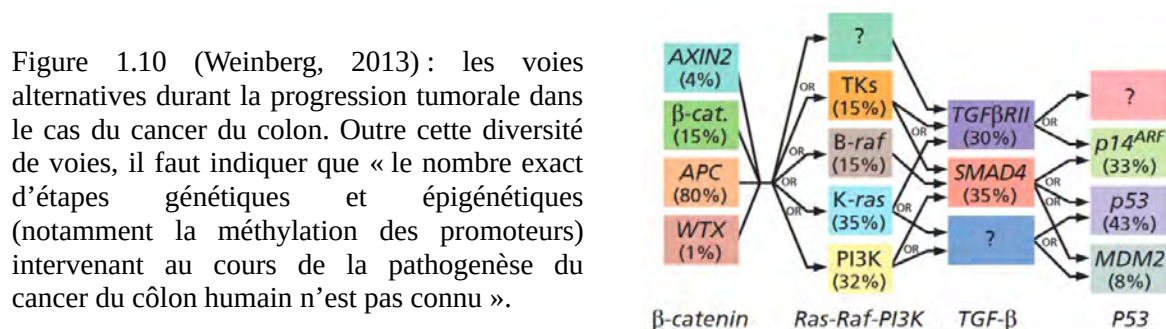
Figure 1.9 (Vogelstein *et al.*, 2013) : permanence du modèle, conservé et servant de point de référence pour une analyse basée sur des données issues des nouvelles techniques de séquençage.

L'enjeu est de cerner la spécificité de chaque cancer, dans la mesure où les tumeurs ne présentent pas le même nombre de mutations, ni évidemment n'impliquent les mêmes gènes, tout en ramenant cette diversité à une même structure. On ne saurait minimiser l'ampleur du défi, dans la mesure où précisément, le développement des techniques de séquençage a donné à voir une étonnante variété des cancers, qu'il n'est plus question de distinguer uniquement par l'organe où ils se forment. Mais quelle que soit la difficulté, c'est bien la fonction d'un modèle que d'être transposable, moyennant des modifications, à d'autres cas ou situations. Comme le dit Weinberg, avec une formulation dont la tonalité est mitigée :

La publication de cette 'biographie génétique' de la tumorigenèse du cancer du côlon [...] aurait dû idéalement être suivie de descriptions similaires d'une grande variété d'autres types de tumeurs, chaque biographie impliquant un ensemble particulier d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Cependant, seule une poignée de descriptions de ce type (par exemple, des carcinomes de la vessie, du pancréas et de l'œsophage) ont été rapportées. Cela signifie qu'à l'heure actuelle, nous ne pouvons pas citer de listes d'altérations génétiques dans les génomes des cellules tumorales pour illustrer la nature multi-étapes de la progression du cancer dans la plupart des organes. Avec le développement d'outils plus sophistiqués et plus sensibles pour analyser les génomes des cellules tumorales, les biographies génétiques de nombreux types de tumeurs devraient être disponibles prochainement (Weinberg, 2013).

Nous reviendrons sur la façon dont l'accumulation de données concernant les gènes mutés peut s'inscrire dans la continuité du paradigme, et y alimenter un progrès, mais aussi sur la possibilité qu'elle introduise de nouvelles difficultés.

Avant de traiter directement ces éventuelles difficultés, il faut tenir compte d'une mise en garde régulièrement faite par Vogelstein et ses collaborateurs : ceux-ci ne prétendent pas avoir mis au jour une série de mutations dont l'ordre serait immuable. En fait, l'affinement du modèle implique aussi sa complexification (figure 1.10) :



APC semble constituer un point de départ extrêmement fréquent. Nous sommes donc en présence d'un gène qui jouerait alors le rôle de véritable déclencheur. A quoi cela tient-il ?

Ce rôle unique du locus *APC* comme site de la première étape génétique dans la pathogenèse du cancer du côlon semble être dicté par les effets biologiques de l'inactivation de l'*APC*. Une fois que les entérocytes coliques normaux sont formés, ils migrent hors des cryptes coliques, se différencient et meurent dans les 3 à 4 jours par apoptose. Par conséquent, la plupart des mutations qui frappent le génome de ces cellules (par exemple, une mutation ponctuelle créant un oncogène *K-RAS*) sont rapidement éliminées de ce tissu. La perte de la fonction d'*APC* piège cependant les cellules des cryptes coliques (Weinberg, 2013).

La précision est importante car cela montre à quel point la mobilisation du niveau tissulaire peut être essentielle pour comprendre le phénomène de cancérogenèse. En outre, malgré sa fréquence, *APC* n'est pas nécessaire, et surtout, les étapes suivantes peuvent se produire en suivant différents chemins. Ce n'est pas une objection rédhitoire à l'égard du modèle car même si la science a souvent vocation à produire un modèle le plus simple possible, la complexification de celui-ci n'est pas nécessairement une marque d'échec. Du moins tant que cette complexité reste maîtrisable, d'une manière ou d'une autre ! Qu'en sera-t-il lorsque ce modèle sera alimenté par les données issues des grands programmes de séquençage ?

2.1.2 ‘Hallmarks’ et voies

Alors que le paradigme naissant avait fait naître un espoir de radicale simplification, la décennie 1990-2000 voit les choses se complexifier. Le modèle multi-étapes étudié à la section précédente fournit un cadre qui constitue une référence durable pour le paradigme. Nous verrons dans une prochaine section l’attitude de Vogelstein à l’égard de la complexité croissante. Pour l’instant, il nous faut nous arrêter à l’article « *Hallmarks of cancer* », publié par Hanahan et Weinberg en 2000 et plusieurs fois révisé.

2.1.2.1 ‘Hallmarks’, première version

Cet article veut clairement faire un bilan et tracer une ligne directrice, en considérant que la recherche doit changer de direction :

Après un quart de siècle de progrès rapides, la recherche sur le cancer a généré un ensemble de connaissances riches et complexes, révélant que le cancer est une maladie impliquant des modifications dynamiques du génome. La fondation a été établie par la découverte de mutations qui produisent des oncogènes avec un gain de fonction dominant et des gènes suppresseurs de tumeurs avec une perte de fonction récessive (Hanahan et Weinberg, 2000).

On prend ici acte des acquis du paradigme, mais il reste à déterminer quelle direction doit prendre la recherche sur ces bases considérées solides.

Certains diront que la recherche de l’origine et du traitement de cette maladie se poursuivra au cours du prochain quart de siècle de la même manière que dans le passé récent, en ajoutant de nouvelles couches de complexité à une littérature scientifique déjà complexe presque au-delà de toute mesure. Mais nous prévoyons autre chose : ceux qui étudient le problème du cancer pratiqueront un type de science radicalement différent de celui que nous avons connu au cours des 25 dernières années. Il est certain qu’une grande partie de ce changement sera visible au niveau technique. Mais en définitive, le changement le plus fondamental sera d’ordre conceptuel (Hanahan et Weinberg, 2000).

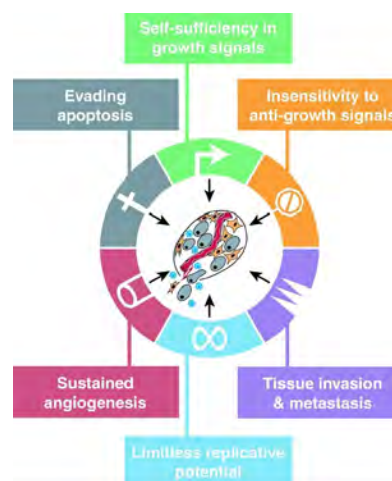
Ce qui motive une volonté d’impulser un changement conceptuel, c’est cette complexité croissante qui est le résultat des progrès réalisés à l’intérieur du paradigme, et pour laquelle le défi de la simplification se pose une nouvelle fois :

Nous prévoyons que la recherche sur le cancer évoluera vers une science logique, où les complexités de la maladie, décrites en laboratoire et en clinique, deviendront compréhensibles en fonction d’un petit nombre de principes sous-jacents. [...] Nous suggé-

rons que les recherches menées au cours des dernières décennies ont révélé un petit nombre de traits moléculaires, biochimiques et cellulaires – des capacités acquises – partagés par la plupart et peut-être tous les types de cancer humain. Notre foi en une telle simplification découle directement des enseignements de la biologie cellulaire selon lesquels pratiquement toutes les cellules de mammifères possèdent une machinerie moléculaire similaire qui régule leur prolifération, leur différenciation et leur mort (Hanahan et Weinberg, 2000).

Si le constat d’Hanahan et Weinberg est juste, en 20 ans, le paradigme a produit une complexité qui appelle une simplification. Celle-ci repose sur l’espoir (ou l’acte de foi) de dégager des traits caractéristiques valant pour tous les cancers, alors même que les ‘biographies’ de plus en plus précises, sur le modèle de celle établie pour le cancer du côlon, témoignent de la diversité des cancers. Le résultat est le suivant :

Figure 1.11 (Hanahan et Weinberg, 2000) : les traits caractéristiques du cancer, première version



Précisons quelque peu les caractéristiques en question :

i) l’autosuffisance en matière de signaux de croissance.

Une cellule normale requiert des signaux de croissance pour se diviser, pour passer d’un état de quiescence à un état de prolifération. Il faut d’emblée souligner que c’est là une proposition qui ne va pas de soi : après tout, que l’état de prolifération soit l’état défaut était envisagé par Boveri, et constitue une pièce importante de l’argumentation de certains des principaux critiques du paradigme (Soto et Sonnenschein). La cellule cancéreuse, en étant capable de se passer de cette stimulation externe, peut faire de la prolifération son état par défaut. Pour cela, elle peut générer elle-même des signaux de croissance : on en a deux exemples avec la production de PDGF (*platelet-derived growth factor*) – et de TGF α (*tumor growth factor* α) dans les glioblastomes et les sarcomes, respectivement. Mais il peut aussi y avoir une dérégulation au niveau des récepteurs de la surface cellulaire qui transmettent les signaux de croissance à l’intérieur de la cellule, souvent surexprimés dans les cancers. D’autres mécanismes interviennent que nous ne détaillons pas. Le point essentiel

pour notre propos est d'abord de souligner le rôle que joue l'oncogène *RAS*, dont nous avons vu la place qu'il occupait dans la construction du paradigme. Les protéines *RAS* non mutées sont activées par les récepteurs membranaires des facteurs de croissance. Elles agissent sur plusieurs voies métaboliques en déclenchant une cascade de phosphorylations. Lors d'une mutation, celle-ci est maintenue constamment activée. Mais il faut ensuite mentionner qu'il ne s'agit pas seulement de dévoiler un 'déclencheur', mais de mettre au jour l'ensemble d'un circuit, tel celui représenté sur la figure 1.12 :

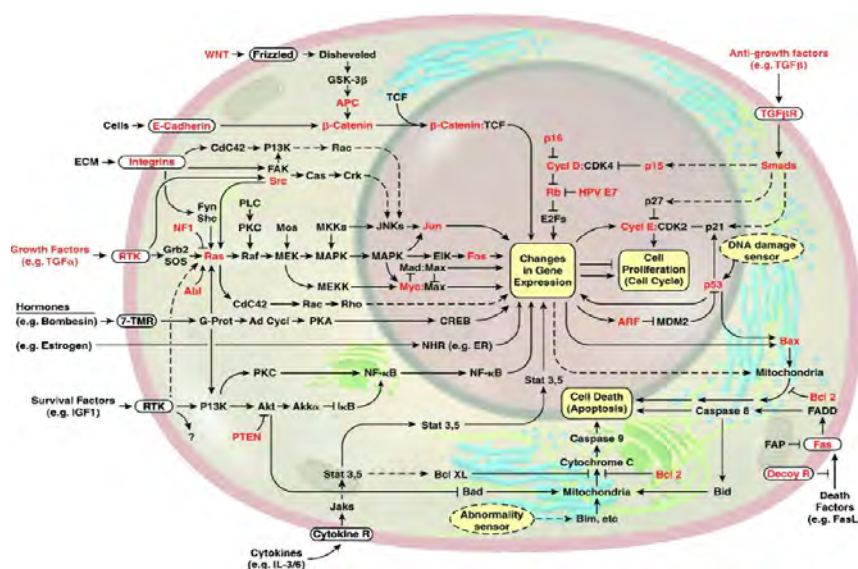


Figure 1.12 (Hanahan et Weinberg, 2000) : modélisation du 'circuit' des signaux croissance de la cellule de mammifère.

A propos de ce circuit, Hanahan et Weinberg commentent :

De nouvelles voies effectrices en aval qui rayonnent à partir de la cascade mitogène centrale SOS-Ras-Raf-MAP kinase sont découvertes régulièrement. Cette cascade est également liée par une variété de connexions croisées avec d'autres voies ; ces connexions croisées permettent aux signaux extracellulaires de déclencher de multiples effets biologiques cellulaires (Hanahan et Weinberg, 2000).

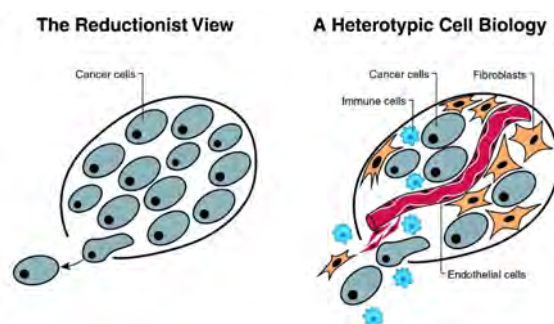
Est-il utile de préciser que c'est un domaine où les progrès n'ont pas cessé et où la complexification suit son cours⁴⁷ ? Il ne s'agit donc pas d'identifier seulement des éléments, mais un *système*, où les voies de signalisation semblent plus importantes que les gènes eux-mêmes, même si certains gènes apparaissent comme des nœuds, *RAS* et *P53* par exemple. Un système, c'est-à-dire une entité robuste où la causalité n'est pas nécessairement linéaire.

⁴⁷ Le lecteur qui veut entrevoir la complexité des réseaux en jeu dans le cancer tels qu'ils sont connus aujourd'hui peut regarder l'*Atlas of Cancer Signalling Network*, sur le site de l'Institut Curie (<https://acsn.curie.fr/ACSN2/ACSN2.html>).

Alors même que l'engouement pour la biologie des systèmes n'a pas encore vraiment commencé à cette date, nous constatons qu'il serait erroné d'appliquer d'emblée au paradigme le qualificatif de réductionniste. Du moins, si l'on entend faire cette objection, il faudra soigneusement préciser notre propos, en expliquant en quoi une théorie peut être à la fois systémique et réductionniste.

Les auteurs eux-mêmes entendent se démarquer d'un point de vue réductionniste, comme le montre la figure 1.13 :

Figure 1.13 (Hanahan et Weinberg, 2000): le paradigme entend éviter une vision réductionniste trop simpliste en prenant en compte le micro-environnement de la tumeur.



La méfiance à l'égard d'une vision « trop simpliste » est bien réelle, et l'on voit d'ores et déjà sur cette figure que le paradigme est en quelque sorte prêt à intégrer des considérations sur le micro-environnement dont on peut légitimement penser qu'elles renvoient à une logique qui n'est pas celle des mutations génétiques.

ii) Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs : si la prolifération est bien une caractéristique essentielle de la cellule cancéreuse, alors il est logique que celle-ci développe, parallèlement à sa sensibilité aux signaux de croissance, une insensibilité aux signaux anti-prolifératifs. Cela peut se produire par la perte de fonction du gène *RB*, impliqué dans le rétinoblastome. Là encore, ce gène a joué un rôle historique important dans la construction du paradigme.

iii) Capacité d'échapper à l'apoptose : le fait qu'une cellule cancéreuse comporte de nombreuses mutations, voire des aberrations chromosomiques, devrait déclencher l'apoptose, ce suicide cellulaire auquel une cellule défectueuse est normalement conduite. Pour que cette cellule continue de proliférer, elle doit donc échapper à ce mécanisme de défense de l'organisme ; c'est ce qui en fait proprement une '*renegade cell*' (Weinberg, 1998).

iv) Potentiel répliatif illimité : les trois caractéristiques précédentes – autonomie par rapport aux signaux de croissance, insensibilité aux signaux anti-croissance et résistance à l'apoptose – conduisent toutes à un découplage du programme de croissance d'une cellule par rapport aux signaux de son environnement. Cela semble devoir suffire pour permettre la

génération des vastes populations de cellules qui constituent les tumeurs. Cependant, cette perturbation de la signalisation intercellulaire ne garantit pas à elle seule la croissance des tumeurs. De nombreux types de cellules de mammifères sont en effet dotés d'un programme intrinsèque et autonome qui limite leur multiplication, et qui semble fonctionner indépendamment des voies de signalisation intercellulaires décrites ci-dessus. Il doit lui aussi être perturbé pour qu'un clone puisse se multiplier jusqu'à atteindre une taille qui constitue une tumeur macroscopique et potentiellement mortelle. C'est dans la décennie des années 1990 qu'a été découvert le rôle joué par la réduction progressive de la terminaison des chromosomes, les télomères, via la télomérase. Cette 'sénescence' serait un mécanisme de protection qui doublerait celui de l'apoptose.

v) Angiogenèse soutenue : toute cellule a besoin d'oxygène et de nutriments pour assurer sa croissance. Comment les cellules cancéreuses obtiennent-elles les ressources dont elles ont besoin ? En soutenant l'angiogenèse. Celle-ci requiert notamment un facteur de croissance spécifique (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), lequel est régulé de manière complexe : la surexpression du gène *VEGF* peut être due, par exemple, à l'activation de l'oncogène *RAS*.

vi) Pouvoir invasif et métastase : nous touchons à une caractéristique cruciale du point de vue de la médecine dans la mesure où c'est cette capacité de la tumeur à échapper à son lieu d'origine et former des métastases qui est généralement mortelle. Ce phénomène met en jeu les protéines responsables de l'adhésion des cellules entre elles (CAMs – *cell-cell adhesion molecules*), et celles qui lient les cellules à la matrice extra-cellulaire (intégrines). On peut assez facilement, en théorie, imaginer que ce processus est explicable d'un point de vue génétique – ne suffirait-il pas d'une mutation sur un gène commandant ce type de protéines ? La situation se révèle en fait beaucoup plus complexe :

Les tentatives d'explication des effets biologiques cellulaires des intégrines en termes d'un petit nombre de règles mécanistes se sont heurtées au grand nombre de gènes d'intégrine distincts, au nombre encore plus grand de récepteurs hétérodimériques résultant de l'expression combinatoire de diverses sous-unités de récepteurs α et β , et [...] de signaux complexes émis par les domaines cytoplasmiques de ces récepteurs.

L'activation de protéases extracellulaires et la modification des spécificités de liaison des cadhérines, des CAMs et des intégrines jouent clairement un rôle central dans l'acquisition du pouvoir invasif et métastatique. Mais les circuits de régulation et les mécanismes moléculaires qui régissent ces changements restent insaisissables et, à l'heure actuelle, semblent différer d'un environnement tissulaire à l'autre (Hanahan et Weinberg, 2000).

Autrement dit, on comprend bien quels sont les éléments impliqués, et quel peut être leur mécanisme d'action, mais une dimension systémique oppose une résistance. La conclusion est la suivante :

La capacité acquise d'invasion et de métastase représente la dernière grande frontière pour la recherche exploratoire sur le cancer. Nous pensons que l'évolution des techniques analytiques permettra bientôt d'établir des profils complets de l'expression et des activités fonctionnelles des protéases, des intégrines et des CAMs dans une grande variété de types de cancer, à la fois avant et après l'acquisition des capacités invasives et métastatiques. Le défi consistera alors à appliquer les nouvelles connaissances moléculaires sur l'invasivité des tissus et les métastases au développement de stratégies thérapeutiques efficaces (Hanahan et Weinberg, 2000).

Il s'agit là d'un regard à la fois lucide et optimiste : les auteurs sont conscients que pour l'instant, le paradigme touche à ses limites face au phénomène en question. Mais ils sont convaincus que la même stratégie de recherche, à savoir établir des profils d'expression, développer les connaissances moléculaires, finira par porter des fruits au niveau thérapeutique.

L'article de 2000 se conclut en mentionnant deux points importants : la question du taux de mutation et celle des voies impliquées. Tout d'abord, se référer à des mutations peut poser problème dans la mesure où les mutations sont un phénomène rare :

L'acquisition des six capacités énumérées au cours de la progression de la tumeur crée un dilemme. Les données disponibles suggèrent que la plupart de ces capacités sont acquises, directement ou indirectement, par le biais de changements dans les génomes des cellules cancéreuses. Mais la mutation de gènes spécifiques est un processus inefficace, du fait du maintien incessant [...] de l'intégrité génomique par un ensemble complexe d'enzymes de surveillance et de réparation de l'ADN. [...] Ces systèmes garantissent que les mutations sont des événements rares, si rares que les multiples mutations connues pour être présentes dans les génomes des cellules tumorales ont très peu de chances de se produire au cours d'une vie humaine.

Pourtant, les cancers apparaissent à une fréquence substantielle dans la population humaine, ce qui fait dire à certains que les génomes des cellules tumorales doivent acquérir une mutabilité accrue pour que le processus de progression de la tumeur puisse s'achever dans plusieurs décennies (Hanahan et Weinberg, 2000).

Ne faut-il pas ainsi supposer une sorte de 'méta-capacité', une capacité d'acquérir ces capacités nouvelles, qui consisterait en une instabilité du génome ? Ou encore un phénotype mutateur ? Mais cet ajout conceptuel est délicat ; il ne modifie pas forcément la logique générale du paradigme, mais seulement si l'on peut identifier une nouvelle catégorie de gène, ou une nouvelle fonction réalisée notamment par les gènes suppresseurs de tumeur. Ainsi,

certains de ces gènes ne seraient pas, ou pas seulement, des « *gatekeeper* », qui protègent directement contre la prolifération cellulaire, mais des « *caretaker* ». Cela peut entrer parfaitement dans le cadre que nous venons de d'analyser. Considérons en effet la description suivante :

Pourquoi la mutation d'une seule copie d'un gène suppresseur de tumeur rend-elle un individu si enclin au cancer si de nombreux gènes doivent être mutés pour atteindre l'état néoplasique complet ? De nombreux gènes suppresseurs de tumeurs jouent également un rôle, direct ou indirect, en tant que '*caretaker*'. Les gènes '*caretaker*' sont des gènes chargés de maintenir d'autres gènes en bonne santé (c'est-à-dire de supprimer les mutations). Le gène *P53* est un bon exemple de gène suppresseur de tumeur ayant une certaine capacité à prendre soin des autres gènes (Deininger 1999).

Face au paradoxe du nombre de mutations nécessaires, *P53*, ce gardien du génome, est pris comme exemple de ce que peut signifier « prendre soin des autres gènes ». En effet, ce gène joue un rôle essentiel dans un 'point de contrôle' du cycle cellulaire avant la réplication de l'ADN, point de contrôle qui permet à la cellule de faire une pause et de réparer l'ADN endommagé, ou qui signale à la cellule de se détruire par apoptose si elle est trop endommagée. Ainsi, les défauts du gène *P53* entraînent une diminution de la capacité de la cellule à réparer les dommages causés à son propre ADN. Il en résulte des taux de mutation plus élevés, soit spontanément, soit à la suite d'une exposition à des agents mutagènes, ce qui entraîne une accumulation rapide de défauts dans d'autres gènes. Ceci rappelé, l'auteur précise :

Les 'véritables' gènes 'gardiens' (*caretaker*), cependant, sont généralement plus directement impliqués dans la réparation de l'ADN et créent des niveaux de mutation beaucoup plus élevés que ceux normalement associés aux mutations du gène *P53*. En outre, ils peuvent provoquer des taux de mutation élevés même dans des cellules qui ne sont pas exposées à des agents mutagènes. Deux des gènes gardiens les mieux étudiés sont *MLH1* et *MSH2*, qui sont des gènes impliqués dans la réparation des bases de l'ADN qui ont été mal incorporées pendant la réplication. Ainsi, les mutations de ces gènes augmentent considérablement le taux de mutations ponctuelles dans les gènes. Avec ce taux de mutation plus élevé, la question est alors de savoir quand suffisamment de mutations se produiront pour provoquer le développement d'une tumeur, plutôt que de savoir si une tumeur peut se développer (Deininger 1999)

C'est lorsque de telles mutations sur les gènes '*caretaker*' se produisent que le génome devient particulièrement instable. L'instabilité du génome est un point sur lequel l'équipe de Vogelstein venait précisément de publier (Lengauer, Kinzler, et Vogelstein 1997, 1998) : considérer que celle-ci est provoquée par certaines mutations permet de renforcer le paradigme ; ce sont des mutations ponctuelles qui garantissent l'accumulation des

mutations ultérieures, lesquelles seront en nombre suffisant pour expliquer les nombreuses transformations de la cellule cancéreuse. Néanmoins, la caractérisation précise des gènes ‘*caretaker*’ ne va pas de soi : Kinzler et Vogelstein (1998) n’excluent pas l’hypothèse qu’un même gène puisse jouer différents rôles (on peut d’ailleurs relever que cette discussion rend inséparable la question quantitative du nombre de mutations et celle, qualitative, de la fonction des gènes impliqués). Et ceux-ci ne sont pas systématiquement impliqués : par exemple, Vogelstein et Kinzler (1997) en viennent à distinguer deux voies (figure 1.14) :

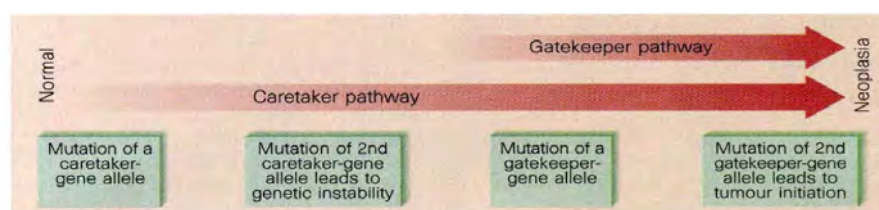


Figure 1.14 (Kinzler et Vogelstein, 1997) : la distinction entre gène ‘*gatekeeper*’ et gène ‘*caretaker*’ : des mutations sur des gènes ‘*caretaker*’ entraînent une instabilité génétique qui est source d’un taux de mutation plus élevé.

Selon eux, chaque type de cellule ne possède qu’un (ou quelques) ‘*gatekeeper*’, et l’inactivation d’un gène ‘*gatekeeper*’ donné entraîne alors une répartition du cancer très spécifique selon les tissus (par exemple le rétinoblastome). En revanche, l’inactivation d’un gène ‘*caretaker*’ ne favorise pas directement l’apparition d’une tumeur. La néoplasie se produit plutôt indirectement dans la mesure où l’inactivation entraîne des instabilités génétiques qui se traduisent par une augmentation de la mutation de tous les gènes. Une fois qu’une telle tumeur est initiée par l’inactivation d’un gène gardien, elle peut progresser rapidement en raison d’un taux de mutation accéléré dans d’autres gènes qui contrôlent directement la naissance ou la mort des cellules (ce serait équivalent à une exposition constante à des mutagènes, disent Kinzler et Vogelstein).

Mais on ne peut voir dans cette innovation conceptuelle dans la typologie des gènes impliqués dans le cancer⁴⁸ une solution générale au problème du taux de mutation puisque Kinzler et Vogelstein notent eux-mêmes :

Comme ces gènes à action indirecte ne sont jamais *nécessaires (required)* à la néoplasie, *la plupart* des tumeurs non héréditaires (sporadiques) évolueront sans eux (Kinzler et Vogelstein, 1998 – je souligne).

⁴⁸ Typologie incomplète, puisque dans un court article paru l’année suivante, il évoquent aussi des ‘*landscaper defects*’ (Kinzler et Vogelstein 1998). Nous y reviendrons à propos du micro-environnement.

C'est ainsi de manière incidente que Vogelstein et ses collaborateurs reviennent sur la distinction entre formes familiales et formes sporadiques : ils parlent ici des tumeurs non héréditaires, et dans un autre article important, ils ajoutent sans s'y arrêter plus avant :

Il est intéressant de noter que les formes les plus courantes de prédisposition héréditaire au cancer, conduisant aux cancers du sein et du côlon, sont dues à des mutations héréditaires de gènes de stabilité (*caretaker*) plutôt que de gènes suppresseurs de tumeurs ou d'oncogènes (Vogelstein et Kinzler, 2004).

Deuxième point important soulevé en conclusion par Hanahan et Weinberg (après le problème de la rareté des mutations), les auteurs relèvent – comme Vogelstein *et al.* (2013) – que différentes voies peuvent être prises pour aboutir à ces caractéristiques. Cette diversité est d'ailleurs ce qui justifie la démarche d'essayer de dégager des caractéristiques *phénotypiques* de la cellule cancéreuse, ce qui est finalement quelque peu surprenant pour un paradigme explicatif qui se veut centré sur les gènes :

Les voies empruntées par les cellules pour devenir malignes sont très variables. Dans un type de cancer donné, la mutation de gènes cibles particuliers, tels que *RAS* ou *P53*, peut n'être observée que dans un sous-ensemble de tumeurs par ailleurs histologiquement identiques. En outre, les mutations de certains oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs peuvent survenir tôt dans certaines voies de progression tumorale et tard dans d'autres. Par conséquent, l'acquisition de capacités biologiques telles que la résistance à l'apoptose, l'angiogenèse soutenue et le potentiel de réplication illimité peut apparaître à différents moments au cours de ces diverses progressions. En conséquence, la séquence particulière dans laquelle les capacités sont acquises peut varier considérablement, à la fois entre les tumeurs d'un même type et certainement entre les tumeurs de types différents. [...] Néanmoins, nous pensons qu'indépendamment de la manière dont les étapes de ces voies génétiques sont organisées, les résultats biologiques qui sont finalement atteints – les capacités caractéristiques du cancer – s'avèreront être partagés par tous les types de tumeurs (Hanahan et Weinberg, 2000).

Ainsi, par delà la diversité génétique, il s'agit de dégager un *pattern* commun à des tumeurs qui peuvent être très hétérogènes. Il est caractéristique de ce paradigme que de croire en une unification des différents types de cancer, ce qui ne va pas de soi dans la mesure où on peut parfaitement défendre la thèse selon laquelle la diversité des cancers est telle qu'elle rend vaine la quête d'une caractérisation unique, voire d'une dénomination unique⁴⁹. C'est une croyance que nous également avons vue à l'œuvre dans le modèle multi-étapes de Vogelstein. Il s'agit aussi de tenir compte de propriétés qui sont en fait des propriétés fondamentales des êtres vivants en tant qu'ils constituent des systèmes, à savoir la

49 C'est un problème parfaitement discuté par Plutynski (2018a).

redondance, la robustesse. Reste à savoir si un paradigme qui s'est constitué autour de l'insistance sur le rôle des gènes peut pleinement prendre au sérieux ces propriétés.

Pourquoi cet article (en fait cette série d'articles) est-il si important ? Les auteurs ont raison, nous semble-t-il, de considérer qu'ils écrivent à une période charnière, un moment où il est urgent de proposer une synthèse qui fournit un cadre à un domaine qui est en train d'atteindre un degré de complexification inquiétant. Certains, comme Heng (2015), ont considéré cette démarche comme critiquable : cette notion de '*hallmarks*' vise, dit-il, à unifier la recherche alors que précisément le modèle se complexifie. En un sens, c'est parfaitement légitime : quel meilleur moment pour proposer une synthèse que celui où les données deviennent foisonnantes ? C'est d'autant plus légitime si la synthèse reste ouverte, comme nous allons le voir. Mais la remarque de Heng peut s'entendre si l'on craint que cet effort de simplification devienne un moyen de masquer les difficultés du modèle. Les soupçons sont eux aussi légitimes, notamment si l'on considère ce constat de Hahn et Weinberg :

Pour ceux qui croient à la simplification et à la rationalisation du processus cancéreux, l'évolution actuelle de la recherche sur les bases moléculaires du cancer a été largement décevante. Au lieu de révéler un petit nombre de déterminants génétiques et biochimiques opérant dans les cellules cancéreuses, les analyses moléculaires des cancers humains ont révélé un ensemble de facteurs d'une complexité déconcertante (Hahn et Weinberg, 2002b).

Ces lignes sont écrites en 2002, peu après cet article que nous venons d'étudier et qui était censé donner une direction à la recherche future. Weinberg exprimera des perplexités semblables à plusieurs reprises lors des deux décennies qui nous séparent de la situation actuelle. Rappelons ce qui fait de Weinberg une figure absolument emblématique : il joue un rôle clé lors de la première étape de la constitution du paradigme au début des années 1980 ; il est le co-auteur de ces articles si souvent cités sur les '*hallmarks*' en 2000 et 2011 ; enfin la dernière édition de son manuel, *Biology of Cancer*, parue en 2016, fait toujours autorité. On nous accordera donc que lorsqu'un tel personnage émet des doutes, ceux-ci doivent être pris au sérieux !

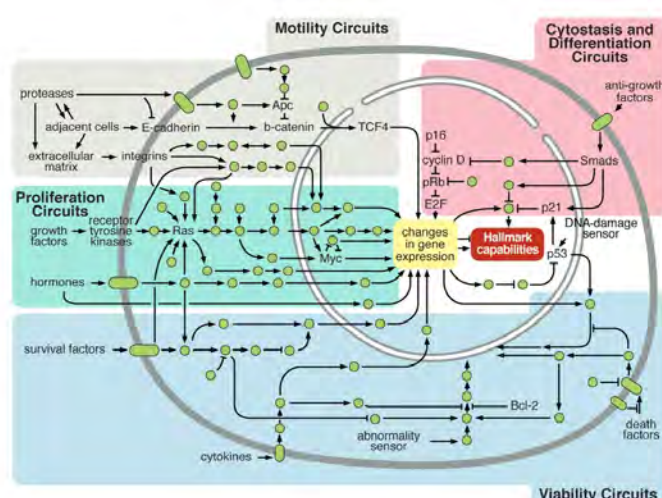
2.1.2.2 ‘Hallmarks’, deuxième et troisième versions : un déplacement au sein du paradigme ?

On s’est rapidement demandé si la liste de six caractéristiques de Hanahan et Weinberg était complète, et des ajouts ont été proposés : par exemple Colotta *et al.* (2009) voient dans l’inflammation liée au cancer (*CRI – cancer-related inflammation*) et l’instabilité génétique qu’elle engendre un septième trait caractéristique. Cela permet de mettre au premier plan cette l’instabilité génétique (mais aussi l’environnement ?), que nous avons discutée précédemment et dont on peut se demander si elle ne constituait pas déjà une septième caractéristique dans l’article initial. En fait, cela apparaît de manière explicite dans les compléments dus à Hanahan et Weinberg eux-mêmes, dans un article de 2011 qui apparaît comme une nouvelle synthèse. On y trouve une nouvelle discussion des six premières caractéristiques, qui fait le point sur les connaissances acquises, mais aussi les lacunes. Lorsqu’il s’agit d’établir le statut d’un paradigme, la signification de celles-ci peut avoir son importance. Les auteurs notent par exemple :

De manière remarquable, l’identité ainsi que les sources précises des signaux prolifératifs opérant dans les tissus normaux étaient mal comprises il y a dix ans et elles le restent en général. En outre, nous en savons encore relativement peu sur les mécanismes qui contrôlent la libération de ces signaux mitogènes (Hanahan et Weinberg, 2011).

Il ne faut néanmoins pas minimiser les progrès, obtenus en partie grâce aux données issues du séquençage. Ainsi, au cours de cette discussion sur les caractéristiques initiales, le ‘circuit’ cellulaire est affiné, grâce à la distinction de sous-circuits (figure 1.15 à comparer avec la figure 1.12 ci-dessus).

Figure 1.15 (Hanahan et Weinberg, 2011) : le circuit de signalisation de la cellule se précise grâce à la distinction de sous-circuits.



Cela permet de souligner la dimension systémique :

Bien que les deux supprimeurs canoniques de la prolifération – *TP53* et *RB* – aient une importance prééminente dans la régulation de la prolifération cellulaire, diverses sources de données indiquent que chacun d’entre eux opère dans le cadre d’un réseau plus large qui est câblé pour la redondance fonctionnelle (Hanahan et Weinberg, 2011).

Préciser ainsi ce réseau correspond toujours à une logique de progrès à l’intérieur d’un paradigme, consistant à ordonner en voies distinctes la multitude d’éléments moléculaires mis au jour. En outre, cela s’accorde bien avec la montée en puissance de la biologie des systèmes qui constitue aussi un des piliers de la médecine personnalisée.

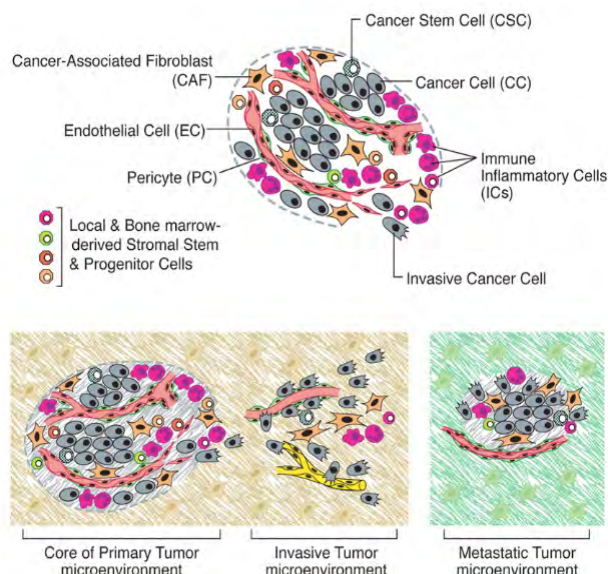
Mais le lien avec entre ces sous-circuits et le micro-environnement est davantage souligné. L’insistance sur le rôle du micro-environnement est en fait ce qui semble constituer le principal déplacement au cours de la décennie qui sépare les deux articles, comme le notent d’emblée les deux auteurs :

Nous avons noté [*i.e.* dans le premier article] comme proposition annexe que les tumeurs sont plus que des masses insulaires de cellules cancéreuses en prolifération. Il s’agit plutôt de tissus complexes composés de multiples types de cellules distinctes qui participent à des interactions hétérotypiques les unes avec les autres. Nous avons décrit les cellules normales recrutées, qui forment le stroma associé à la tumeur, comme des participants actifs à la tumorigenèse plutôt que comme des spectateurs passifs [...]. Au cours de la décennie qui a suivi, cette notion a été consolidée et étendue, révélant que la biologie des tumeurs ne peut plus être comprise simplement en énumérant les caractéristiques des cellules cancéreuses, mais qu’elle doit au contraire englober les contributions du ‘micro-environnement tumoral’ à la tumorigenèse (*idem*).

Il ne saurait être maintenant question de cantonner ce rôle au niveau d’une « proposition annexe ». Se pencher sur le micro-environnement permet en outre de retravailler la question de l’invasion et des métastases, qui étaient une « énigme » lors de la première version, reconnaissent les auteurs. Ne s’agit-il pas d’ailleurs encore d’un point aveugle du paradigme ?

On peut relever l’attention portée aux différentes cellules qui constituent le micro-environnement de la tumeur – ou plutôt *les* micro-environnements, puisqu’il s’agit maintenant de prendre en compte la dynamique et les transformations de ce qui demeurerait une entité encore mal caractérisée 10 ans auparavant (figure 1.16).

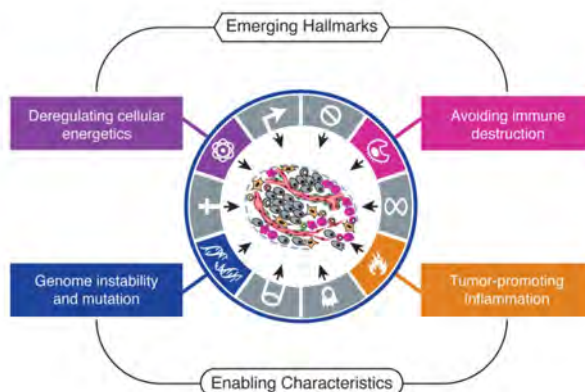
Figure 1.16 (Hanahan et Weinberg, 2011) : le micro-environnement, ses différents composants et sa dynamique. « Les multiples types de cellules stromales créent une succession de micro-environnements tumoraux qui changent au fur et à mesure que les tumeurs envahissent les tissus normaux et, par la suite, ensemencent et colonisent des tissus distants. »



Ne sommes-nous pas en train de constater un déplacement majeur ? Ce rôle crucial attribué au micro-environnement n'était clairement pas constitutif du paradigme tel que nous l'avons vu se construire au cours des années 1980-2000. Il constitue bien plus un aménagement qu'un achèvement de la logique initiale, et c'est à ce titre qu'il faudra y revenir.

Venons-en aux nouvelles caractéristiques, au nombre de quatre :

Figure 1.17 (Hanahan et Weinberg, 2011) : les nouvelles caractéristiques, ajoutées dans la version de 2011 : dérégulation du métabolisme cellulaire, instabilité du génome, échappement à la destruction immunitaire, inflammation



Nous avons déjà évoqué la question de l'instabilité du génome : déjà présente en conclusion de l'article précédent, elle est maintenant considérée comme une caractéristique essentielle à part entière. On peut certainement faire un lien avec la reconnaissance du rôle de l'inflammation, un rôle identifié depuis longtemps, mais qui est maintenant intégré dans le paradigme des oncogènes.

La dérégulation du métabolisme cellulaire nous reconduit curieusement à une explication bien antérieure à la constitution du paradigme. Nous l'avons rapidement évoquée dans notre premier chapitre, sous le nom d'effet Warburg, et il est dès lors manifeste que les recherches explorant cette piste sont bien actives (certains, comme Garber, 2004, parlant

même d'une « résurrection » !)⁵⁰ ; d'autant que « l'effet Warburg apparaît maintenant comme la partie émergée de l'iceberg représentant les voies métaboliques dérégulées dans la cancérogenèse » (Razungles *et al.*, 2013). Bien sûr, cela peut parfaitement s'accorder avec le paradigme ; par exemple, on explique généralement le rôle suppresseur de tumeur de *P53* par le fait que ce gène peut induire les trois réponses suivantes : arrêt transitoire du cycle cellulaire, sénescence ou apoptose. Or Albagli (2015) indique que *P53* a également une fonction de régulation du métabolisme énergétique, en tendant notamment à inhiber l'effet Warburg. Néanmoins, cela fait aussi sens de considérer le cancer comme « *principalement* une maladie métabolique » (Seyfried *et al.*, 2014 – je souligne)⁵¹. Surtout s'il s'avérait que l'effet Warburg est davantage une cause qu'une conséquence du processus cancéreux, comme l'envisagent certains (par exemple Devic, 2016) !

Quant à la capacité à échapper au système immunitaire, elle est centrale pour le développement de nouvelles thérapies, visant à « réveiller et éduquer » ce système immunitaire pour le rendre plus efficient (selon une formulation empruntée au site de l'INSERM).

Cette synthèse modifiée a fait l'objet de nouveaux ajouts très récemment, dans une troisième version (Hanahan, 2022). Voici le schéma comparatif avec la version de 2011 :

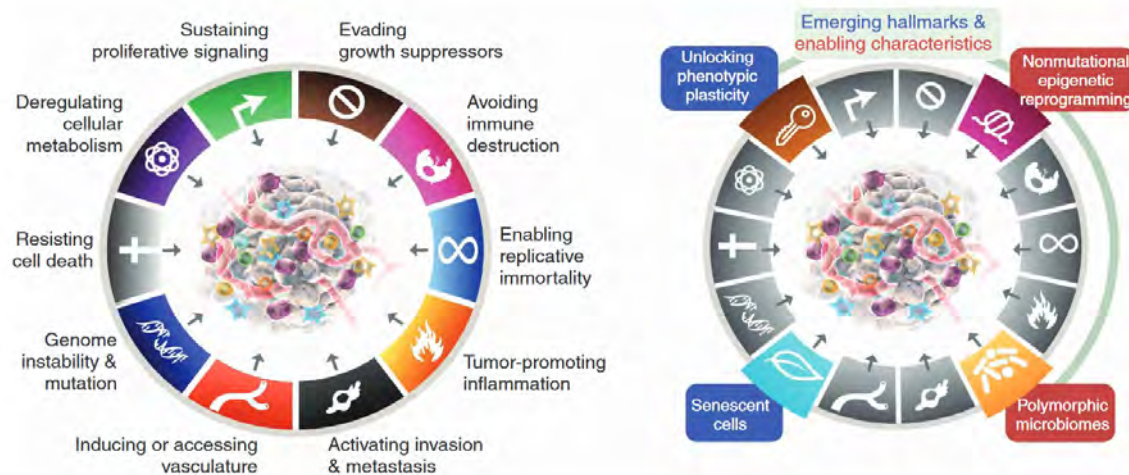


Figure 1.18 (Hanahan, 2022) : la troisième version des 'hallmarks' (2022) comparée à la seconde (2011).

50 Pour un historique de ces recherches, voir Potter, Newport, et Morten (2016).

51 Voir aussi voir aussi Seyfried et Shelton (2010) ; Bononi *et al.* (2022), ainsi que les travaux du laboratoire de Sarah-Maria Fendt, qui s'intéresse plus particulièrement au métabolisme dans le phénomène métastatique. Nous avons découvert ces travaux suite à une présentation à l'*Institute for Philosophy in Biology and Medicine*, dirigé par T. Pradeu.

La mention de la sénescence peut surprendre : ne s'agit-il pas d'un moyen pour l'organisme d'interrompre la prolifération cellulaire ? Certes, mais comme toujours avec le cancer, les choses se révèlent plus complexes ! En effet, d'une part, l'effet protecteur est bien attesté... mais *dans certains contextes* ce n'est pas le cas !

Il existe des exemples bien établis des avantages protecteurs de la sénescence dans la limitation de la progression maligne. Cependant, un nombre croissant de preuves révèlent plutôt le contraire : *dans certains contextes*, les cellules sénescents stimulent diversement le développement tumoral et la progression maligne (Hanahan, 2002 – je souligne).

Passons sur les hypothèses concernant le mécanisme (encore mal compris) expliquant ce résultat surprenant. L'essentiel est que la mention paradoxale de la sénescence parmi les caractéristiques essentielles du cancer témoigne non seulement de l'incroyable complexité du cancer, mais de l'importance du contexte, que l'on oublie peut-être parfois à force de considérer des réseaux de gènes.

Les trois autres caractéristiques complémentaires posent de manière toujours plus pressante la question du déplacement à l'intérieur du paradigme. Tout d'abord, on prend acte du rôle du microbiome, devenu un champ de recherche de plus en plus dynamique. Un consensus semble maintenant établi pour tenir compte de cette entité de manière systématique dans la réflexion sur l'organisme (mais ne faut-il pas plutôt parler d'holobionte ?)⁵², et notamment sur la question de la santé. Il n'est dès lors pas étonnant que la recherche sur le cancer s'intéresse à cette perspective. Par contre, ce qui pose question, c'est la manière dont cela s'articule avec la notion d'oncogène. Nous y reviendrons dans notre dernier chapitre.

Considérons ensuite la reprogrammation épigénétique : c'est évidemment cette référence à un mécanisme non-mutationnel qui nous interroge ; mais nous réservons l'examen de la question de l'épigénétique pour la section consacrée aux aménagements du paradigme.

Enfin, le modèle prend en compte la plasticité phénotypique, ou plus précisément la capacité des cellules cancéreuses à débloquent une plasticité phénotypique normalement très contrainte. Ce dont il s'agit ici, c'est de ce qui constituait peut-être l'absence la plus éton-

52 Au sein d'une littérature qui croît de manière exponentielle, mentionnons les articles marquants de Gilbert *et al.* (Gilbert, Sapp, et Tauber 2012 ; Gilbert, Bosch, et Ledón-Rettig 2015 ; Gilbert et Tauber 2016). D'un point de vue philosophique, on ne peut que souligner l'importance des travaux de Pradeu sur le soi et l'immunité, qui ont pris en compte ce facteur depuis longtemps (Pradeu, 2010a). Ces travaux se sont maintenant orientés en partie sur le lien entre cancer et microbiome (voir par exemple Sholl *et al.*, 2022).

nante des versions précédentes, à savoir le fait que les cellules cancéreuses opèrent souvent un processus de dédifférenciation. En effet, le destin de la plupart des cellules normales est de se différencier, et ce stade se caractérise généralement par une stabilisation, un arrêt de la prolifération. Les cellules cancéreuses reviennent à un stade indifférencié, ou parviennent à se bloquer dans un stade de différenciation partielle, qui leur permet de proliférer. L'absence de cette caractéristique, mentionnée dans tous les manuels d'histologie, était troublante comme le relevaient Burgio et Migliore (2015) :

Curieusement, une caractéristique fondamentale des cellules cancéreuses, la perte de différenciation [...], n'a pas été prise en compte, bien qu'il s'agisse sans doute d'une caractéristique principale de presque tous les cancers, comme l'ont souligné à juste titre certains auteurs qui la considèrent comme un discriminant primaire et essentiel entre les tumeurs bénignes et malignes, étayé par un changement d'expression mesurable de toutes les catégories de gènes et un indice de diagnostic robuste pour certaines tumeurs (Burgio et Migliore, 2015).

Il est significatif que la remarque soit faite par des auteurs qui prétendent élaborer une véritable alternative au paradigme ; et nous verrons dans nos chapitres 4 et 5 que l'insistance sur ce caractère est central pour nombre d'auteurs qui ont la même ambition. Est-ce à dire que les critiques ont sous-estimé la capacité du paradigme à intégrer cette caractéristique essentielle ? Ou faut-il considérer au contraire que cet 'oubli' durant 20 ans témoigne que nous avons bien affaire à des logiques différentes, selon l'importance accordée à ce trait ?

Ainsi, le portrait de la cellule cancéreuse s'est enrichi au cours de ces trois descriptions successives. La description initiale, à laquelle se sont ajoutées 8 caractéristiques en 20 ans, avait l'ambition de fournir un cadre unitaire. Mais s'il s'agit prendre au sérieux le micro-environnement, les phénomènes épigénétiques, le microbiome, cela ne doit-il pas conduire à envisager une remise en question du paradigme ? Cette question commence à émerger, mais avant de la traiter véritablement, il nous faut encore suivre la logique du paradigme en examinant les ressources que celui-ci a trouvées avec les progrès en matière de séquençage.

2.2 Aménagements

Un paradigme au sens kuhnien est certes un cadre relativement rigide, mais il est évident que des aménagements sont possibles : même si l'on accepte l'idée de Kuhn que la communauté scientifique est conservatrice, des découvertes et des progrès sont faits qui ne peuvent que conduire à des modifications par rapport à une formulation initiale. Ptolémée raffine le paradigme géocentrique et ajoute des concepts nouveaux, comme celui d'équant, par rapport aux modèles d'Eudoxe et Hipparque. De même, la mécanique classique subit un certain nombre de transformations entre les *Principia* de Newton et le changement de paradigme provoqué par Einstein. Toute la question est celle de savoir à partir de quand un aménagement est potentiellement beaucoup plus que cela, et pourrait prétendre constituer le point de départ d'un changement de paradigme. Cette question des aménagements est cruciale dans la mesure où nous sommes à la frontière entre consolidation et remise en question : un même phénomène, une même expérience, un même ajout théorique peuvent être interprétés comme une faille devant conduire à un questionnement radical du paradigme, et comme un signe que le paradigme est suffisamment solide pour assimiler cette nouveauté. Nous examinerons dans un chapitre ultérieur (chapitre 5) les prétendants qui nous semblent vraiment pouvoir constituer un paradigme concurrent, tandis que dans cette section nous consacrons aux modifications parfois importantes que le paradigme des oncogènes semble avoir réussi à intégrer. Pour estimer s'il y a vraiment une pluralité d'explications concurrentes, ce qui est un de nos objectifs, il est essentiel de considérer la manière dont un paradigme intègre des éléments nouveaux.

2.2.1 Le paysage génétique

Le paradigme se construit autour de la prise en compte de mutations ponctuelles : nous l'avons indiqué, et on ne saurait trop le souligner, une de ses forces initiales est de faire espérer une simplification radicale. Mais dans les années 2000, le nombre de gènes impliqués est devenu de plus en plus grand. Ils font l'objet d'un catalogage dans une base dénommée *COSMIC* et dont la première version date de 2004. Nous reviendrons sur cette entreprise dans notre prochain chapitre. Pour l'instant, demandons-nous comment le paradigme décrit-il cette complexité. L'article de 2004 de Vogelstein et Kinzler intitulé « *Can-*

cer genes and the pathways they control » nous semble un point de repère essentiel pour comprendre ce qui se joue dans cette phase d'expansion du paradigme, et qui va donner lieu au lancement du *Cancer Genome Atlas*, un grand projet de séquençage visant à découvrir de nouveaux 'gènes du cancer'. Les deux éléments du titre sont importants : il est bien question des gènes du cancer, mais tout autant des voies de signalisation.

Le nombre croissant de mutations que l'on ne cesse de découvrir peut susciter de la perplexité ; ce résultat est d'ailleurs pointé comme problématique par de nombreux critiques du paradigme. En effet, comment prétendre identifier, au milieu de ces milliers de mutations, une cause susceptible de constituer une cible thérapeutique ? Des études contemporaines de l'article de Vogelstein ont tenté d'identifier les gènes responsables de la formation des tumeurs en analysant des milliers de gènes par la technique des puces à ADN et le constat est alors le suivant : « une telle quantité de données s'est avérée difficile à manipuler et à analyser », notent Masayesva *et al.* (2004). En effet, étant donné les réarrangements chromosomiques qui ont souvent lieu dans une cellule cancéreuse, il est probable que ceux-ci altèrent l'expression de gènes 'accessoires' (*bystander*) :

L'effet de l'altération de l'expression de gènes accessoires adjacents à des gènes critiques pour la progression de la malignité peut donner lieu à une hypothèse erronée selon laquelle ces altérations de l'expression des gènes accessoires sont impliquées dans la progression de la tumeur (Masayesva *et al.*, 2004).

Il n'est pas anodin que ce constat concernant la quantité de données soit fait avant même que les grands programmes de séquençage ne soient lancés. Le pari est fait que posséder beaucoup plus de données va permettre de mieux les interpréter, ce qui ne va pas de soi. Vogelstein prend néanmoins en compte cette objection et apporte une double réponse : tout d'abord, parmi toutes ces mutations, seul un petit nombre revient fréquemment, un grand nombre sont en fait beaucoup moins fréquentes. L'enjeu est donc d'abord de reconstituer un 'paysage génétique du cancer', ou un *pattern*, permettant de distinguer des mutations '*driver*' de celles qui ne sont que '*passenger*'. Comme le notent les auteurs d'une étude importante, c'est un défi qui s'impose à toute entreprise de '*screening*' des gènes impliqués dans le cancer :

Les génomes cancéreux comportent deux classes biologiques de mutations somatiques résultant de ces divers processus. Les mutations '*driver*' confèrent un avantage de croissance à la cellule dans laquelle elles se produisent, sont impliquées de manière causale dans le développement du cancer et ont donc été sélectionnées de manière positive. Par définition, ces mutations se trouvent dans les 'gènes du cancer'. À l'inverse, les mutations '*passenger*' n'ont pas fait l'objet d'une sélection. Elles étaient présentes dans la cellule qui était le progéniteur de l'expansion clonale finale du cancer, sont bio-

logiquement neutres et ne confèrent pas d'avantage de croissance. L'un des défis de tous les criblages systématiques de mutations consistera donc à distinguer les mutations 'driver' des mutations 'passenger' (Greenman *et al.*, 2007).

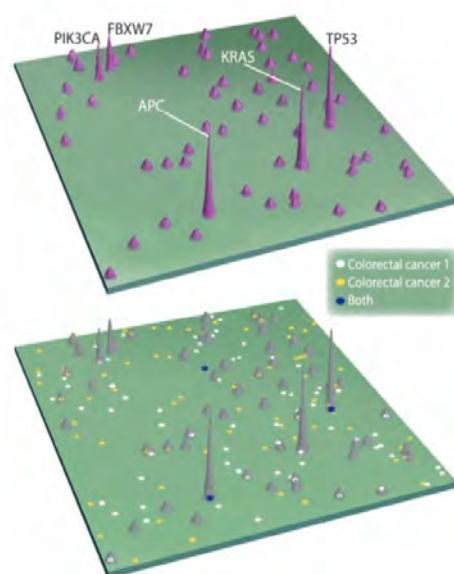
On comprend mieux l'intérêt de multiplier les informations sur les mutations : l'espoir est qu'à force d'étudier ces mutations, on pourra identifier des critères pour les caractériser comme 'driver' ou 'passenger'. Cette distinction serait une première manière d'ordonner le chaos des mutations. Ensuite, Vogelstein insiste sur le fait que l'on peut dégager de l'ordre à un second niveau en considérant les voies de signalisation impliquées. Examinons plus précisément ces deux niveaux.

La notion de paysage génétique du cancer devient de plus en plus fréquente dans la littérature à partir de 2005 environ, notamment après l'importante étude de Sjöblom *et al.* (2006) qui, avec Futreal *et al.* (2004), a constitué une étape préalable au *Cancer Genome Atlas*, une sorte de « mini-cancer génome atlas », selon le mot de Kaiser (2006). Co-dirigée par Vogelstein, elle suggère une continuité entre le paradigme des oncogènes et la médecine personnalisée, via le *Projet Génome Humain*, une hypothèse qu'il faudra confirmer.

L'élucidation de la séquence du génome humain a permis d'identifier les altérations génétiques dans les cancers. [...] Ces données définissent le paysage génétique des [différents] types de cancer humain, fournissent de nouvelles cibles pour le diagnostic et la thérapie (Sjöblom *et al.*, 2006)

L'étude de Sjöblom est synthétisée de manière intéressante dans Wood *et al.* (2007). On y trouve la présentation suivante du paysage génétique du cancer :

Figure 1.19 (Wood *et al.*, 2007) : exemple de carte des gènes mutés dans des cancers colorectaux. Le carré figure l'ensemble des gènes. Les pics ('montagnes') désignent les quelques gènes fréquemment mutés dans un grand nombre d'échantillons, tandis que les 'collines' sont mutés de manière peu fréquente (dans moins de 5 % des tumeurs). La figure du dessous indique les mutations sur deux tumeurs individuelles (points jaunes et blancs, les points bleus indiquent les mutations communes).



On note que les mutations des deux tumeurs ne se recoupent que très partiellement, et que la plupart se trouvent en dehors des collines. On peut alors considérer qu'elles sont sans doute 'harmless', mais les auteurs envisagent également qu'elles puissent être « probablement la base pour les variations de grande ampleur dans le comportement de la tumeur et la réponse aux thérapies » ! On n'exclut pas qu'une mutation non-fréquente soit 'driver'. Autrement dit, ce type de représentation, qui semble désigner une cible évidente (les pics), se révèle complexe à interpréter. Peut-être ne faut-il pas focaliser sur les pics :

Historiquement, la recherche sur le cancer s'est concentrée sur les gènes 'montagnes', en partie parce qu'il s'agissait des seules altérations qui pouvaient être identifiées avec les technologies disponibles. Cependant, nos données montrent que la grande majorité des mutations dans les cancers ne se produisent pas dans ces montagnes. Cette nouvelle vision du cancer est cohérente avec l'idée qu'un grand nombre de mutations, chacune associée à un petit avantage sur le plan de la condition physique, est à l'origine de la progression tumorale. Ce sont les 'collines' et non les 'montagnes' qui dominent le paysage génomique du cancer (Wood *et al.*, 2007).

Les changements techniques donnent accès à de nouvelles données, qui rendent finalement le paysage plus difficile à interpréter, en modifiant notre regard vis-à-vis de ce qui était manifeste auparavant – autrement dit les oncogènes. Mais n'est-ce pas la notion d'oncogène qui se modifie alors ? N'est-ce pas accepter que la recherche sur les oncogènes est en train de s'orienter vers des problèmes d'interprétation concernant le poids de ces mutations qui ne pourront être résolus qu'en abandonnant finalement toute perspective fonctionnelle, pour se contenter de corrélations du type de celles que l'on obtient avec les *Genome Wide Association Studies* ? Telle n'est néanmoins pas la perspective des auteurs qui mettent en avant les voies de signalisation, ce qui semble être finalement le moyen le plus puissant pour ordonner la complexité. Leur conclusion est en effet la suivante :

Le séquençage seul ne permet pas de déterminer avec certitude si une 'colline' génétique spécifique contribue réellement à la formation d'une tumeur. Nous avons donc utilisé diverses analyses bioinformatiques et structurelles pour aider à déterminer lesquels étaient pathogènes. L'intégration avec des études fonctionnelles sera également essentielle ; en effet, plusieurs des gènes candidats au cancer identifiés dans notre étude ont été indépendamment impliqués dans la tumorigenèse par des études fonctionnelles rapportées par d'autres. En résumé, nos résultats montrent clairement qu'il est désormais 'facile' d'identifier les altérations génétiques dans les cancers à l'échelle du génome. Il est beaucoup plus difficile d'élucider le rôle précis de ces altérations dans la tumorigenèse. Le recueil des modifications génétiques dans les tumeurs individuelles offre de nouvelles possibilités de diagnostic et de traitement individualisés du cancer (Wood *et al.*, 2007).

Est-ce néanmoins parfaitement cohérent ? On nous dit à la fois que le séquençage seul est profondément insuffisant, que la valeur des données est suspendue à leur interprétation bio-informatique *et à des études fonctionnelles* ; et qu'il faut continuer à faire un recueil des mutations génétiques dans la perspective d'un traitement individualisé, alors même que la question de leur rôle est présentée comme problématique. Cela a au moins le mérite de nous indiquer le point névralgique, un point bien identifié par nombre de critiques qui reprocheront à la biologie 'data-centrée' d'oublier parfois cette dimension fonctionnelle.

Prendre en compte les voies de signalisation est un bon moyen à la fois de gérer le grand nombre de mutations et de s'intéresser à la fonction (pour peu que l'on ait réglé la question de l'identification des gènes '*driver*') :

Il y a de l'ordre dans le cancer. Les mutations des 138 gènes '*driver*' énumérés [dans l'étude] ont un seul effet : elles entraînent un avantage sélectif en termes de croissance, soit directement, soit indirectement. De plus, il ne semble y avoir qu'un nombre limité de voies de signalisation cellulaires par lesquelles un avantage de croissance peut être obtenu. Tous les gènes '*driver*' connus peuvent être classés dans une ou plusieurs des 12 voies (Vogelstein *et al.*, 2013).

Ces voies peuvent elles-mêmes être organisées en trois processus cellulaires fondamentaux : la survie de la cellule, le destin cellulaire et la maintenance du génome (figure 1.20) :



Figure 1.20 (Vogelstein *et al.*, 2013) : les voies de signalisation altérées du fait de mutations driver dans les cellules cancéreuses, et les processus qu'elles régulent.

Cette considération des voies de signalisation permettait à Vogelstein, en 2004, d'adopter un « optimisme prudent » au moment de considérer l'avenir de la recherche :

Au moins trois défis majeurs occuperont la plupart des chercheurs en cancérologie au cours des dix prochaines années. Le premier est la découverte de nouveaux gènes qui ont un rôle causal dans la néoplasie, en particulier ceux qui initient et concluent le processus. Le deuxième est la délimitation des voies par lesquelles ces gènes agissent et la base des différentes actions dans des types de cellules spécifiques. Le troisième est le développement de nouveaux moyens d'exploiter ces connaissances au profit des pa-

tients. Les deux premiers défis sont susceptibles d'être relevés rapidement. Les technologies de découverte des gènes progressent rapidement, le génome humain sera bientôt achevé et les analyses antérieures d'autres gènes fournissent des cartes routières bien tracées que les chercheurs pourront suivre une fois qu'ils auront trouvé de nouveaux gènes. En fait, il est probable qu'il y ait trop de gènes, trop de protéines en interaction et trop de fonctions potentielles à considérer, plutôt qu'un nombre insuffisant. [...] La biologie du cancer n'a pas suivi le rythme de la génétique moléculaire du cancer et de nouveaux systèmes biologiques sont nécessaires pour séparer le bon grain de l'ivraie (Vogelstein et Kinzler, 2004).

Les voies sont donc essentielles, et cela d'autant plus que « la biologie du cancer n'a pas suivi le rythme de la génétique du cancer ». Peut-on alors considérer que le cancer n'est plus une boîte noire ? Ne retrouvons-nous pas la même ambiguïté que précédemment, à savoir d'une part la claire conscience qu'il y a un problème potentiel à disposer d'un grand nombre de données moléculaires que l'on ne sait pas forcément trier, et d'autre part, la conviction que l'on a ouvert la boîte noire du cancer grâce à la génétique moléculaire ? Qu'en est-il alors, dans ces conditions, du troisième défi ?

Le troisième défi, qui concerne les avantages pratiques pour les patients, sera beaucoup plus difficile à relever. Il n'y a pratiquement pas de feuille de route à suivre. [...] Maintenant que le cancer n'est plus une 'boîte noire' et que l'on sait qu'il est le résultat d'altérations dans un nombre limité de voies qui peuvent en principe être ciblées par de nouvelles générations de médicaments, il convient de faire preuve d'un optimisme prudent (Vogelstein et Kinzler, 2004).

Ainsi, en matière de thérapeutique, on affirme à la fois que ces recherches, en l'état, ne nous donnent pas la marche à suivre, et qu'elles nous indiquent 'en principe' les cibles ! On ne sait si c'est l'optimisme ou la prudence qui devrait dominer.

La question des voies de signalisation demeure au cœur des recherches ultérieures, mais finalement, les données non fonctionnelles sont également considérées comme utiles :

Que cette interprétation centrée sur les voies soit correcte ou non, il est clair que la partie 'facile' de la future recherche sur le génome du cancer sera l'identification des altérations génétiques. La grande majorité des mutations subtiles dans les tumeurs de patients individuels peuvent maintenant être identifiées avec la technologie existante, ce qui fait de la génomique personnelle du cancer une réalité. Bien qu'il soit plus difficile de comprendre le rôle précis de ces altérations génétiques dans la tumorigenèse, les possibilités d'exploitation de ces données génomiques personnelles sur les cancers sont déjà apparentes. [...] Enfin, toute mutation identifiée dans un cancer individuel, qu'elle soit 'driver' ou 'passenger', peut être utilisée comme biomarqueur extrêmement spécifique pour guider la prise en charge du patient (Wood *et al.*, 2007).

La recherche de 'biomarqueurs' peut être déconnectée de toute perspective fonctionnelle, de toute perspective causale. Si l'on admet ceci, il n'y a vraiment aucune raison de ne

pas s'engager dans d'immenses et coûteux programmes de séquençage : on parviendra bien à y percevoir de l'ordre... et sinon, on disposera de biomarqueurs corrélés avec un risque de cancer, mais dépourvus de toute autre signification.

2.2.2 Le gène ou le génome ?

La notion de paysage génétique tente d'instaurer de l'ordre alors même que le nombre de mutations génétiques potentiellement impliquées dans le cancer ne cesse de grandir. Mais en prenant en compte le paysage génétique d'une tumeur, on déplace le regard des gènes vers l'ensemble du génome. On a beau rester au niveau 'génétique', les 'pics' de ce paysage ont beau nous renvoyer à des gènes, ce déplacement n'est pas sans importance. Il pourrait bien s'agir d'ailleurs d'un mouvement général au sein de la génétique contemporaine : « l'attention s'est déplacée des gènes vers les génomes » note Kampourakis (2020) et Dekeuver (2015) remarque que l'on parle beaucoup plus de médecine génomique que de médecine génétique. Le génome est devenu une entité à part entière, bien plus qu'un assemblage de gènes. Fox Keller, de manière paradoxale, affirme que c'est peut-être la génomique qui nous permet d'échapper au discours de 'l'action du gène' qui a dominé le 'siècle du gène', en opérant un déplacement du gène au génome :

La science génomique a changé le sens même du terme [*i.e.* génome], faisant du génome une entité beaucoup plus riche, plus complexe et plus puissante – à la fois plus et moins – que le génome pré-génomique, d'une manière qui nous oblige à retravailler notre compréhension de la relation entre les gènes, les génomes et la génétique. Je voudrais également faire valoir qu'il a bouleversé la compréhension conventionnelle du rôle fondamental du génome, le transformant d'une suite exécutive d'instructions en un système extrêmement sensible et réactif qui permet aux cellules de réguler l'expression des gènes en réponse à leur environnement immédiat ou, comme McClintock (1984) l'avait prévu, en un « organe très sensible de la cellule » qui surveille [et régule] les activités génomiques (Keller, 2014).

Non seulement les éléments non génétiques au sens strict (les protéines histones notamment) ont été reconnus comme essentiels (c'est le domaine de l'épigénétique que nous examinerons dans la section suivante), mais la structure globale 3D du génome est devenue un objet d'étude à part entière, révélant l'importance du positionnement relatifs des diffé-

rentes portions du génome⁵³. Dans quelle mesure un tel changement d'attention, ou ces nouvelles investigations, peuvent-elles constituer un déplacement au sein du paradigme ?

Partons d'une remarque de Heng, auteur d'un ouvrage entièrement consacré à la discussion du paradigme et à la pluralité des approches possibles du cancer (Heng, 2015), et dont les articles mettent régulièrement en avant un '*genome-centric concept*', par opposition à un '*gene-centric concept*' (qu'il appelle également '*industrial gene concept*', en soulignant le rôle de l'industrie des biotechnologies dans la persistance d'un concept de gène issu de la génétique classique).

Ce n'est que très récemment qu'un tournant décisif a permis de réaliser que la découverte tant attendue d'une poignée de mutations génétiques 'clés' du cancer ne s'est pas produite et ne se produira probablement pas. Tout d'abord, une série d'études a souligné l'importance de l'instabilité génétique dans la progression du cancer et le fait que la force motrice de l'évolution du cancer est liée à l'évolution caryotypique qui se produit au niveau le plus élevé de l'organisation génétique. Ensuite, le séquençage du génome à grande échelle n'a pas permis d'identifier les gènes universels du cancer et, au lieu de cela, un grand nombre de mutations diverses ont été identifiées et dominent le paysage du génome du cancer. [...] Selon notre point de vue, une force majeure de l'évolution somatique se produit au niveau du génome. Le réseau génétique défini par le génome détient les réponses et la recherche devrait désormais se concentrer davantage sur les variations du génome et le réseau génétique correspondant plutôt que sur le séquençage des mutations génétiques (Heng, 2008).

Pour Heng, s'agit-il d'un appel à changer de paradigme ? La position est clairement très critique à l'égard de ce que l'on peut espérer de programmes tels que le *Cancer Genome atlas*. Ceux-ci n'ont pas tenu leurs promesses, notamment en raison de présuppositions qui doivent être remises en question :

Premièrement, le modèle d'évolution des cellules cancéreuses est un processus progressif fixe impliquant des changements génétiques communs et partagés (ce qui implique que des changements génétiques séquentiels récurrents peuvent être identifiés). Deuxièmement, quelques événements définis par des mutations dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs déterminent la progression du cancer (ce qui implique que l'identification des mutations génétiques est la clé pour identifier la cause du cancer) (Heng, 2007).

Le nouveau cadre que Heng appelle de ses vœux ne fait-il pas manifestement rupture avec le paradigme ?

53 L'émergence de ce champ est étroitement liée au développement des techniques dites 'Hi-C' (voir le *landmark paper* de Lieberman-Aiden *et al.*, 2009 ; pour une bonne synthèse, voir par exemple Bonnev et Cavalli (2016)).

Un nouveau cadre conceptuel est en train d'émerger, qui met l'accent non plus sur la mutation des gènes mais sur les aberrations du génome, non plus sur la progression par étapes mais sur l'évolution stochastique, et non plus sur l'identification des voies individuelles mais sur le suivi de l'instabilité et de la dynamique globales d'un système (Heng, 2008).

L'évaluation de l'ampleur de ce déplacement ne va pas de soi : en effet, Heng pointe des faits qui sont pour une part des données très anciennes et bien intégrées dans le paradigme. Invoquer des remaniements autres que simplement mutationnels, de plus grande ampleur et mettant en jeu le génome (ou au moins des chromosomes) nous renvoie à Boveri : ce dernier ne connaissait rien des gènes et, évidemment, de l'ADN. Mais dès le début du 20^{ème} siècle, on peut repérer des aberrations chromosomiques. Une telle aberration est au cœur du mécanisme de la leucémie myéloïde chronique (LMC), un mécanisme bien identifié depuis longtemps et que nous avons déjà évoqué. On peut rappeler en outre que l'instabilité du génome fait bien partie des caractéristiques essentielles du cancer repérées par Hanahan et Weinberg. Mais ceux-ci mentionnent cette instabilité en pensant surtout aux mutations. Aussi, le fait que ce mécanisme du type 'chromosome de Philadelphie' soit connu depuis longtemps n'enlève rien à l'intérêt de la démarche qui consiste à mettre au premier plan non pas les mutations, mais bien les aberrations chromosomiques, dans le cadre d'un processus qui est décrit comme non-clonal, stochastique (Heng *et al.*, 2006) et intégré dans une perspective évolutionniste remaniée qui fait du génome la cible de la sélection (Heng, 2009 ; Heng *et al.*, 2010) : ces caractéristiques ne nous éloignent-elles pas du paradigme jusqu'à la rupture ? Heng peut étayer sa proposition non seulement sur des découvertes anciennes, mais également sur les très récentes études de la topologie du génome (Ye *et al.*, 2019 ; Heng et Heng, 2021). Dans la perspective 'topologique', le génome devient une entité à part entière, complexe et très hiérarchisée en différents niveaux de compartimentation :

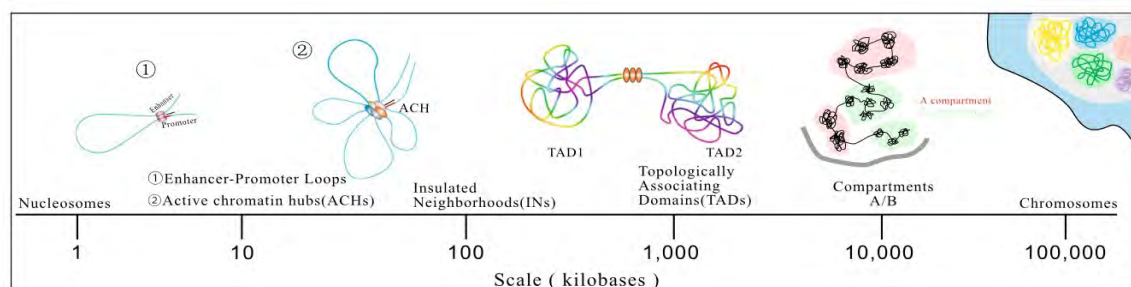


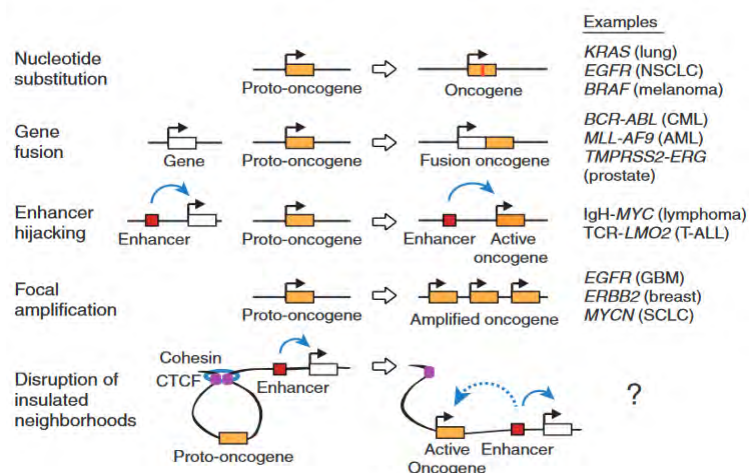
Figure 1.21 (Li *et al.*, 2017) : la topologie du génome, une entité hiérarchisée. Au niveau 1, on trouve un phénomène bien connu, et qui pose des problèmes classiques concernant la définition d'un gène, à savoir la possibilité de trouver un élément amplificateur à une grande distance du promoteur en termes de nombre de bases. Mais ce sont les niveaux suivants qui font l'objet de recherches intenses, notamment les *Topologically Associating Domains* (TADs).

Ce nouveau champ de recherche a rapidement été mobilisé à propos du cancer, mais malgré l'intérêt légitime que cela suscite, on peine à voir une rupture. En effet, il n'est pas sûr du tout que le paradigme des oncogènes ne puisse s'accommoder des transformations mentionnées. En fait, ces transformations nous semblent d'autant plus intégrables si l'on prend en compte certains éléments centraux dans le dispositif de la médecine personnalisée. En effet, comme nous le verrons, celle-ci défend un point de vue systémique, éventuellement dynamique (une ambition qu'il faudra certes évaluer). Dès lors, invoquer la nécessité de prendre en compte la dynamique globale d'un système, comme le fait Heng, n'apparaît pas insurmontable dans ce cadre. En outre, le fait que Heng utilise les données topologiques pour parler de '*karyotype coding*' dénote une dépendance discutable à la conceptualisation informationnelle qui est au cœur de la génétique moléculaire, et qui est parfaitement intégrée dans la médecine personnalisée, qui n'apprécie rien tant que de mettre au jour un niveau supplémentaire d'information pour revendiquer un nouveau pas dans la personnalisation. Cela est manifeste dans la manière dont sont utilisées les recherches sur la structure du génome. Par exemple, pour Babu et Fullwood (2015), elles ouvrent de nouvelles opportunités dans la « médecine translationnelle du cancer », notamment par leur intégration dans le cadre de GWAS :

L'intégration de l'organisation du génome en 3D est devenue un élément essentiel de nombreuses études d'association à l'échelle du génome (GWAS). [...] Plusieurs études d'association pangénomique ont commencé à incorporer des tests 3C, 4C ou autres [...] pour tester les interactions avec la chromatine, pour les caractéristiques associées au cancer (Babu et Fullwood, 2015 – 3C et 4C renvoient aux méthodes d'analyse de la topologie).

Il s'agit ensuite d'intégrer ce type d'information dans des bases de données informatiques, et de les croiser avec les informations issues de programmes comme *ENCODE*. Le problème est toujours de passer d'études d'association à une véritable compréhension fonctionnelle de mécanismes, mais force est de constater que de tels mécanismes peuvent être mis au jour, et que la liste des mécanismes d'activation des oncogènes s'allonge, sans rupture fondamentale du paradigme (figure 1.22) :

Figure 1.22 (Hnisz *et al.*, 2016) : différents mécanismes d'activation des oncogènes.



Cette figure nous représente des cas emblématiques du paradigme, par exemple l'identification d'une mutation ponctuelle dans le gène *KRAS*, ou encore la fameuse fusion *BCR-ABL*. Mais l'objectif de Hnisz et ses collaborateurs est de tester le rôle potentiellement activateur de modifications topologiques, notamment de la perturbation de ce niveau particulier que l'on appelle '*insulated neighborhoods*'. Ils nous rappellent que

les activateurs transcriptionnels interagissent normalement avec leurs gènes cibles par la formation de boucles d'ADN, qui sont généralement contraintes à l'intérieur de boucles plus larges [...], appelées '*insulated neighborhoods*' (INs), qui peuvent à leur tour former des grappes qui contribuent aux domaines topologiquement associés (TADs). Cette compréhension récente de la structure des chromosomes nous a conduits à émettre l'hypothèse que les proto-oncogènes silencieux situés dans les INs pourraient être activés dans les cellules cancéreuses par la perte d'une limite, avec pour conséquence une activation aberrante par des amplificateurs qui sont normalement situés en dehors du voisinage (Hnisz *et al.*, 2016).

Ainsi, sur la figure, on constate la suppression d'une boucle qui était maintenue par la cohésine CTCF (du fait, par exemple, d'une délétion du site de liaison), avec pour résultat le rapprochement du proto-oncogène et de l'amplificateur.

Finalement, ces recherches ont été mises en œuvre dans des projets de thérapies ciblées tout à fait dans l'esprit de la médecine personnalisée du cancer (Tang *et al.*, 2022). L'étude des différents types de désorganisation de la structure du génome permet d'espérer la mise au jour de nouvelles cibles. Bien que ces pistes soient bien loin d'une mise en œuvre effective, cela serait un exemple d'oncologie de précision centrée sur une compréhension toujours plus fine du niveau moléculaire, lequel resterait bel et bien privilégié en cohérence avec les principes du paradigme des oncogènes et ceux de la médecine personnalisée.

2.2.3 Épigenétique

C'est un euphémisme de dire que l'épigenétique est un champ qui a mobilisé une forte attention ces dernières années, et qui est devenu un domaine d'investigation majeure de la recherche sur le cancer. Les discours sur l'épigenétique sont parfois devenus un lieu 'stratégique' au sens où l'on prétend résoudre de nombreux problèmes très différents en invoquant cette catégorie. Citons notamment la prétention à dépasser l'opposition nature / culture (*nurture*), dans la mesure où les marques épigenétiques sont à la fois modifiables par l'environnement et (plus ou moins) héréditaires. La question de l'évolution n'est pas restée à l'écart de cet intérêt pour cette notion, comme en témoignent les travaux de Jablonka. Plus globalement, certains ont voulu voir dans la mise au jour de l'importance des mécanismes épigenétiques la fin du 'tout génétique' et dans la discipline consacrée à leur étude « l'archétype de la science postgénomique » (Richardson et Stevens, 2015). Mais de quoi parlons-nous exactement ? Y a-t-il là un changement de paradigme qui aurait transformé la biologie moléculaire et, par répercussion, la biologie du cancer ? Qu'en est-il des conséquences pour le paradigme des oncogènes ? La question est d'autant plus complexe que le terme épigenétique a une longue histoire, susceptible de rendre la discussion parfois confuse. Waddington, qui constitue une référence importante pour certains critiques du paradigme y joue un rôle essentiel, en faisant le premier usage de ce terme dans un contexte génétique dans les années 1940. Sans filiation directe clairement apparente⁵⁴, le terme épigenétique est utilisé dans les années 1970 pour s'opposer au paradigme des oncogènes en train de se constituer. Si l'on cherche à critiquer le paradigme aujourd'hui, il peut être tentant de voir dans cet usage une anticipation des limites d'un paradigme initialement centré sur les mutations génétiques, mais n'est-ce pas anachronique ? Et l'importance de ces mécanismes épigenétiques n'a-t-elle pas été parfaitement assimilée par le paradigme ?

Il n'est peut-être pas inutile, étant donné l'histoire complexe du terme, de rappeler ce dont on parle. Si le problème de Waddington est d'abord un problème de biologie du développement, et si une grande part de la réflexion actuelle concerne l'évolution, on ne peut minorer l'importance de l'épigenétique comme prolongement de la génétique pour étudier les fondements moléculaires de la maladie, comme l'illustre la figure 1.23 :

54 Voir l'indispensable cartographie de Pocheville (à paraître).

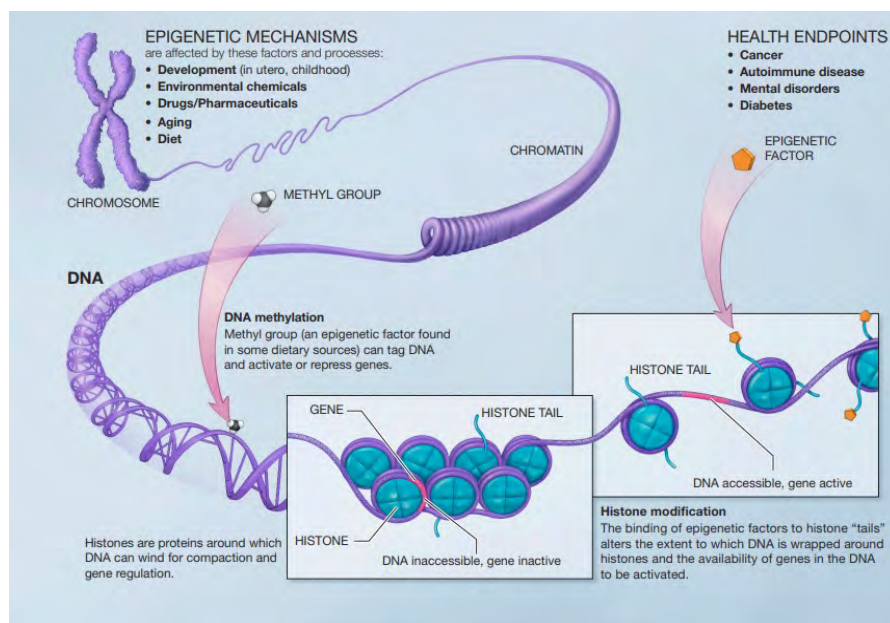


Figure 1.23 (*The National Institutes of Health*) : le sens actuel du terme ‘épigénétique’ et son lien avec la santé et la maladie. Sont illustrés deux des principaux mécanismes qui, sans modifier la séquence elle-même, ont une influence sur l’accessibilité de l’ADN, et donc l’expression des gènes : la méthylation de l’ADN et la modification des histones, notamment par la fixation de groupes fonctionnels (acétyle, méthyle...) sur leur ‘queue’. Un point essentiel est que ces modifications soient héritables.

On voit d’ores et déjà que l’épigénétique est une discipline qui se situe dans une position ambiguë : il s’agit d’un regard qui porte sur des mécanismes moléculaires, mais qui ne mettent pas en jeu de mutations de la séquence d’ADN. Autrement dit, on peut y voir ou un simple développement de la biologie moléculaire, laquelle s’intéresse aux gènes *et à leur expression* ; ou un changement d’orientation du regard, au-delà de la mutation.

Très clairement, en ce qui concerne la question du cancer, le terme ‘épigénétique’ a d’abord été utilisé pour critiquer le paradigme des oncogènes naissant. Feinberg, un auteur sur lequel nous reviendrons, propose en 2004 une chronologie où il fait commencer l’histoire de l’épigénétique du cancer en 1983, date à laquelle il publie lui-même un article important avec Vogelstein (Feinberg et Tycko, 2004), mais il nous semble intéressant de prendre un peu plus de recul. Il serait tentant de remonter à 1971 et à un article de Kauffman intitulé « *Differentiation of Malignant to Benign Cells* » (Kauffman, 1971). A une période où l’on focalise sur la dimension génétique, surtout à travers la théorie des virus oncogènes, Kauffman exprime des doutes fondés sur les expériences de réversion tumorale, c’est-à-dire le fait que des cellules cancéreuses puissent être réorientées vers un état normal, des expériences qui n’auraient pas, selon lui, reçu suffisamment d’attention. Dans ce

contexte, il parle d'‘*epigenetic cancer*’. Il ne s'agit pas de négliger l'importance d'un tel texte, dans un contexte de ‘préhistoire’ du paradigme, néanmoins nous repoussons son examen à un chapitre ultérieur. En effet, concernant cette question de la réversion, essentielle pour les critiques du paradigme, l'épigénétique est un élément important, mais pas absolument décisif puisque Kauffman note que même si l'on reconnaît le rôle de facteurs épigénétiques, on peut encore endosser la croyance dans le caractère irréversible de la tumeur. Et surtout, que faut-il entendre précisément par épigénétique dans ce contexte ? Nous ne pensons pas que Kauffman, certainement un lecteur de Waddington, anticipe ici sur la conception moléculaire de l'épigénétique, même si la gestation de cette conception est contemporaine de l'article de Kauffman (Morange, 2013). Reportons-nous alors en 1979, et à la publication par Holliday d'un article dont le titre interpelle : « *A new theory of cancer* ». Holliday est un biologiste important : s'il a donné son nom aux ‘jonctions de Holliday’ (une certaine conformation que peuvent prendre les brins d'ADN lors du processus de recombinaison homologue, qu'il a contribué à modéliser en 1964), ce qui nous intéresse ici, c'est à la fois le fait qu'il a apporté une contribution importante à l'histoire de l'épigénétique, et qu'il a mobilisé cette thématique pour proposer ‘une nouvelle théorie du cancer’. Concernant l'histoire de l'épigénétique, Holliday et Pugh (1975) est en effet un des premiers articles à proposer un modèle selon lequel la méthylation de l'ADN pouvait avoir des effets importants sur l'expression des gènes et que des modifications à ce niveau pouvaient donc expliquer l'activation et la désactivation des gènes au cours du développement. Le projet d'une nouvelle théorie du cancer s'appuie sur des constats déjà anciens à son époque, et qui demeurent des objections pertinentes pour le paradigme des oncogènes. Il mentionne ainsi le paradoxe de Peto (pourquoi de très gros animaux, dotés d'un grand nombre de cellules, ne sont pas nécessairement plus sujets au cancer que les petits, dans la mesure où un plus grand nombre de cellules devrait impliquer statistiquement une probabilité plus grande qu'une mutation se produise ?) ; le phénomène de réversion tumorale ; et enfin le fait que certaines substances bien identifiées comme cancérigènes ne soient pas nécessairement mutagènes. C'est ce point qui est le plus important pour lui, et c'est pour rendre compte de ce phénomène qu'il se réfère à son travail antérieur sur le rôle de la méthylation au sein du développement, rappelant au passage que « l'idée que le cancer est essentiellement une aberration développementale ou une maladie de la différenciation n'est évidemment pas nouvelle » (Holliday, 1979). Nous voyons dans cette remarque un indice de l'importance de l'histoire des conceptions du cancer lorsqu'il s'agit d'élaborer une perspective nouvelle,

concurrente avec la vision dominante. Le problème peut alors être traité de la manière suivante :

Le problème est alors d'expliquer comment les dommages initiaux causés à l'ADN par les carcinogènes peuvent conduire à des changements héréditaires dans l'expression des gènes, en l'absence de mutation. Je suggérerai que la réparation précise des lésions de l'ADN peut avoir pour effet secondaire de provoquer ces changements épigénétiques dans les cellules somatiques (Holliday, 1979).

Autrement dit, les dommages causés par des substances cancérigènes ne donnent pas nécessairement lieu à des mutations qui pourront être transmises aux clones de la cellule, en raison des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN. Et c'est lors de ces réparations que pourraient se produire des modifications épigénétiques, à même de jouer un rôle dans le cancer. Celles-ci apparaissent alors comme un effet indirect des carcinogènes en question.

Avons-nous vraiment affaire à une « nouvelle théorie du cancer » ? La fin de l'article de Holliday reconnaît que l'hypothèse proposée n'est finalement pas exclusive de la théorie virale. Cela relativise la rupture dont il est question, et surtout cela nous permet de comprendre que Holliday se positionne encore par rapport au débat cancérigènes vs virus oncogènes. Il publie en 1987 un article relativement important où il continue de présenter ses hypothèses sur les liens entre méthylation de l'ADN et cancer (Holliday, 1987), mais en 1979, il n'a pas perçu qu'un paradigme était en train de s'imposer. Un tel 'faux départ' d'une éventuelle théorie épigénétique alternative au paradigme des oncogènes nous rappelle l'importance de la contextualisation, et de ne surtout pas projeter sur le passé des déclarations contemporaines qui interprètent (à tort ou à raison) le développement de l'épigénétique comme une transformation majeure. En outre, si la dimension épigénétique est en quelque sorte déjà présente lors de la période de naissance du paradigme, il semble peu probable qu'elle ne puisse pas être prise en compte.

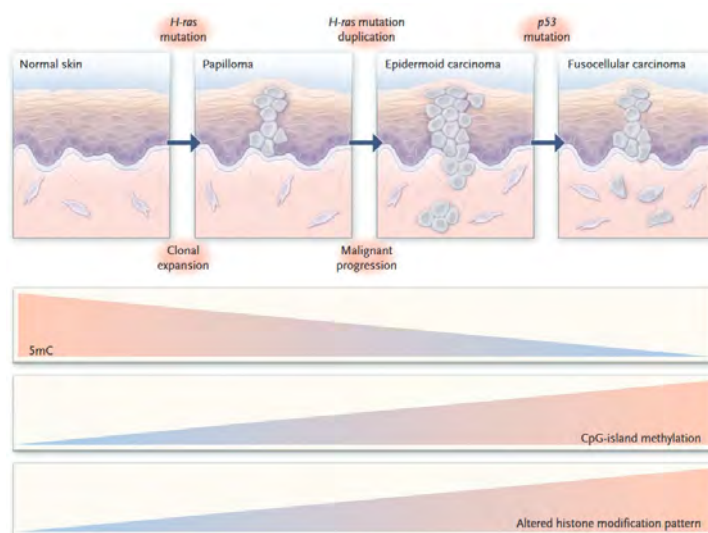
Et de fait, les recherches sur l'épigénétique semblent accompagner le développement du paradigme, comme en témoignent par exemple plusieurs articles de Feinberg et Vogelstein entre autres (Feinberg et Vogelstein, 1983a, 1983b ; Goelz *et al.*, 1985). Si Feinberg finit par défendre l'idée d'un modèle épigénétique concurrent du paradigme, comme nous allons le voir, ses premiers travaux s'inscrivent parfaitement dans le cadre de celui-ci. Considérons par exemple cette introduction d'un article qui compare, pour certaines régions, le niveau d'hypométhylation dans des cellules cancéreuses et des cellules normales :

Il a été suggéré que le cancer représente une altération de l'ADN, héritable par les cellules descendantes, qui conduit à une expression anormalement régulée des gènes cellulaires normaux ; les altérations de l'ADN telles que les mutations, les réarrangements

et les modifications de la méthylation ont été proposées pour jouer un tel rôle (Feinberg et Vogelstein, 1983a).

La catégorie générale ‘altération de l’ADN’ inclut les mutations et les modifications épigénétiques. Il est essentiel de relever ce point car on se rend compte que le paradigme des oncogènes est d’emblée capable de regarder au-delà des mutations. Très logiquement, les recherches se poursuivent alors en se concentrant sur ce qui vient à l’époque d’être baptisé ‘oncogène’, à savoir, en particulier, l’oncogène *RAS* (Feinberg et Vogelstein, 1983b). Il est alors parfaitement possible de compléter le modèle multi-étapes présenté précédemment en corrélant la progression du cancer à des données sur les transformations épigénétiques, comme le montre la figure 1.24 :

Figure 1.24 (Esteller, 2008). *Reproduced with permission from NEJM* : la progression du cancer met en jeu des événements génétiques, ici les mutations des gènes *RAS* et *P53*, mais elle apparaît aussi étroitement corrélée aux principales modifications épigénétiques, à savoir la méthylation des cytosines sur le 5ème carbone (5mC), la méthylation des îlots CpG (dinucléotide cytosine-phosphate-guanine) et les modifications des histones.



C’est au sein de ce modèle que l’on a développé la notion de gène *gatekeeper*, et il est significatif que le concept apparaisse transposable aux modifications épigénétiques. Comme le notent Baylin et Jones, deux auteurs importants dans le champ de l’épigénétique du cancer (voir Baylin et Jones, 2002, 2007, 2011) :

L’une des clés pour comprendre les contributions du silençage épigénétique aberrant des gènes du cancer a été de les considérer dans le contexte du moment où ils interviennent dans la progression du cancer, comme cela a été fait pour les changements génétiques (Baylin et Jones, 2002).

Autrement dit, il faut intégrer l’événement épigénétique dans le modèle de progression multi-étapes. Dans le cas du cancer du côlon, si important dans l’établissement de ce modèle, le gène *APC* remplit cette fonction *gatekeeper*. Bien sûr, l’inactivation de ce gène peut être due à une mutation, aussi bien dans la forme familiale que sporadique, mais également à une méthylation dans la région du promoteur (Esteller *et al.*, 2000). Ces gènes sus-

ceptibles d'être inactivés par modifications épigénétiques ont été baptisés '*epigenetic gatekeeper*' :

Une série de gènes, qui présentent tous une hyperméthylation de l'ADN dans les stades préinvasifs du cancer du côlon et d'autres cancers, mais qui sont rarement mutés dans ces cancers, sont présentés et désignés comme des 'gardiens épigénétiques' (Baylin et Jones, 2007).

On peut alors élaborer des modèles combinant '*epigenetic gatekeeper step*' et '*genetic gatekeeper step*' (Baylin et Ohm, 2006). Dès lors, bien loin que l'épigénétique du cancer apparaisse comme une rupture évidente avec le paradigme, on peut se demander, étant donné cette homogénéité conceptuelle, s'il faut même parler d'aménagement, de modification de celui-ci. Ne s'agirait-il pas d'un simple développement, susceptible de prendre en compte mutations et altérations épigénétiques ? Ne faut-il pas simplement ajouter ces altérations au nombre des '*hallmarks*' (une de plus), comme le suggèrent par exemple Fraga *et al.* (2003) ? D'autant que certains pensent que ces modifications pourraient être en quelque sorte « dirigées par des oncogènes » (Weber, 2008). L'établissement de cartes génétiques qui comprennent des données épigénétiques⁵⁵ sont un autre indice de la continuité entre ce projet ancien de cartographie du génome, dont le *Projet Génome Humain* a été un moment important, et l'épigénétique du cancer (rappelons par ailleurs que la notion de code a été transposé de la génétique à l'épigénétique, à travers la notion de 'code histone').

Évidemment, ces *patterns* épigénétiques sont spécifiques selon les différents types de cancer : le paradigme des oncogènes tente de saisir à la fois l'unité et la diversité des cancers. Il s'agit en effet de mettre au jour un mécanisme général centré sur les mutations – et les altérations ! – génétiques et ainsi de donner une unité à la catégorie 'cancer' ; mais ce sont des gènes et des voies moléculaires différents qui sont impliqués ; la prise en compte de facteurs épigénétiques ne crée pas un obstacle supplémentaire de ce point de vue : tout comme on prend en compte les diverses mutations et plus largement un 'paysage génétique', on prend en compte l'épigénome ou encore l'hyperméthylome spécifique à chaque cancer (Esteller, 2007).

Non seulement, ces recherches sur l'épigénétique sont conformes au paradigme des oncogènes, mais elles apparaissent comme étant tout à fait dans l'esprit de la médecine personnalisée et de l'oncologie de précision. La médecine personnalisée vise à mettre au jour différentes strates de données : génome, transcriptome, protéome... mais aussi épigénome.

55 On en trouve des exemples dans Esteller (2007) et Rauch *et al.* (2008).

Et l'oncologie de précision tente d'établir le profil d'une tumeur : coupler les données génétiques et épigénétiques ne peut que permettre un profil plus précis, plus personnalisé. Et d'ailleurs les modifications épigénétiques sont devenues une cible thérapeutique.

Notre conclusion qui tend à récuser l'idée d'une modification essentielle opérée par l'épigénétique du cancer n'est-elle pas un peu trop rapide ? Il y a bel et bien des différences notables qui font que l'on a pu prétendre développer un nouveau modèle explicatif à partir de l'épigénétique, et on ne saurait terminer cette section sans prendre en considération au moins une tentative récente de constituer un tel modèle alternatif, un 'modèle épigénétique du cancer'. Dans un tel modèle, il ne s'agit pas de dire que les mutations n'ont aucun rôle (sans doute aucun critique du paradigme ne dit-il cela). Ce n'est pas à cette aune qu'il faut estimer qu'il y a ou non changement de paradigme. Aussi, si nous considérons l'article de Feinberg (2006) où il propose ce qu'il appelle '*epigenetic progenitor model*', après un rappel du modèle classique, fondé sur une première mutation et une série d'expansions clonales, nous trouvons la remarque suivante, apparemment modeste :

Les mécanismes génétiques ne sont pas le seul moyen de perturber les gènes dans le cancer. Les changements épigénétiques pathologiques – des altérations non basées sur la séquence qui sont héritées par la division cellulaire – sont de plus en plus considérés comme des alternatives aux mutations et aux altérations chromosomiques dans la perturbation de la fonction des gènes (Feinberg, 2006).

Remarque qui ne semble pas avoir un potentiel révolutionnaire, dans la mesure où, rappelons-le, dès le début des années 1980 et les articles de Feinberg lui-même co-signés avec Vogelstein, ce type de changements épigénétiques était étudié dans le cadre du paradigme des oncogènes. Ce qui permet d'envisager un modèle différent n'est pas la simple mention des modifications épigénétiques, mais l'attention portée à ce qui se joue en amont des mutations, au niveau des cellules progénitrices (d'où la dénomination '*epigenetic progenitor model*') :

Nous suggérons que la perturbation épigénétique des cellules progénitrices est un facteur déterminant non seulement du risque de cancer, mais aussi de la progression et de l'hétérogénéité des tumeurs à un stade avancé de l'évolution des tumeurs issues de ces cellules. Les changements épigénétiques peuvent fournir une unité de type mécaniste pour comprendre le cancer, ils peuvent se produire plus tôt et préparer le terrain pour les altérations génétiques, et ont été liés aux cellules précurseurs pluripotentes à partir desquelles les cancers se développent (Feinberg, 2006).

La figure 1.25 permet de comprendre le modèle :

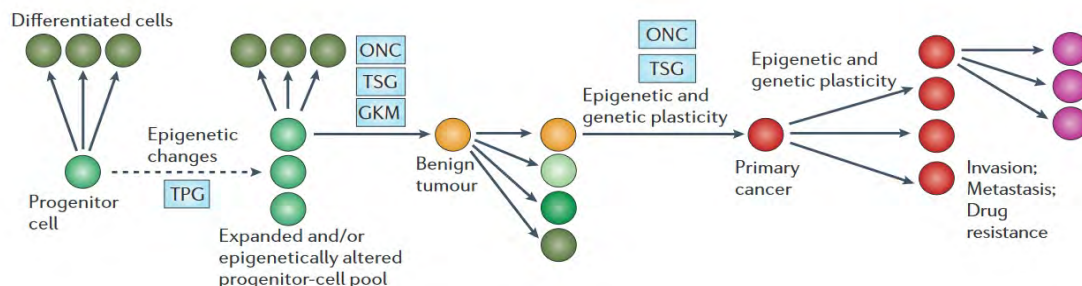


Figure 1.25 (Feinberg 2006) : l'«*epigenetic progenitor model*» et ses trois étapes : 1) altération épigénétique d'une cellule progénitrice, du fait d'une mauvaise régulation de «*tumor progenitor genes*» (TPG) ; 2) mutation génétique au niveau de «*gatekeeper genes*» (GKM), oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur (ONC et TSG) ; 3) plasticité génétique et épigénétique, qui conduit à la progression tumorale vers les stades invasifs et métastatiques, ainsi qu'au phénomène de résistance aux traitements.

Le point essentiel du modèle est évidemment le «*décalage*» au second rang de ce qui est conçu comme la première étape dans le paradigme des oncogènes : celle-ci apparaît ici précédée de modifications épigénétiques au niveau de cellules progénitrices. Feinberg remarque que jusqu'à présent,

on a consacré peu d'attention aux tissus apparemment normaux des patients qui développent un cancer, mais ces cellules représentent une cible principale de l'exposition environnementale, génétique et liée à l'âge, qui explique en grande partie la longue latence du cancer (Feinberg, 2006).

Or, prêter attention à ce qui se joue durant cette longue période de latence doit manifestement nous inciter à ne pas faire dépendre notre explication du cancer de quelques accidents mutationnels. Si l'étape première attire logiquement notre attention, il ne faut néanmoins pas minorer le rôle de l'épigénétique dans les étapes ultérieures. Certes, qu'il y ait des modifications à toutes les étapes, qu'il y ait une plasticité à la fois génétique et épigénétique est un fait incontestable et parfaitement reconnu au sein du paradigme. Mais quelles conséquences en tirer ? Jourdain *et al.* font cette importante remarque :

L'évolution génétique et l'évolution épigénétique suivent des cinétiques divergentes [...]. Certains patients présentent une charge importante d'altérations épigénétiques et un petit nombre de mutations géniques, d'autres un nombre important de mutations géniques mais peu d'altérations épigénétiques, d'autres encore un profil mixte. [...] La contribution réelle des altérations épigénétiques à l'évolution clonale reste débattue et peu étudiée, comparativement à l'attention portée aux mutations génétiques (Jourdain *et al.*, 2021)

Peut-être faut-il reconnaître que, au moins dans certains cas, ces altérations épigénétiques ne sont pas seulement un épiphénomène côtoyant le phénomène central qui serait

toujours mutationnel. Certes, dans le modèle de Feinberg, la question des gènes reste bel et bien centrale, comme le montre l'insistance sur ces '*tumor progenitor genes*' (TPG) :

Nous les définissons comme des gènes qui contrôlent l'expansion épigénétique des cellules progénitrices et augmentent leur prédisposition au cancer, peut-être en renforçant leur caractère souche – c'est-à-dire leur capacité d'auto-renouvellement et de pluripotence – par rapport à leur tendance à un potentiel répliatif et à une différenciation limités (Feinberg, 2006).

On a affaire à un phénomène qui est donc « médiatisé » par une nouvelle catégorie de gènes, qu'il s'agit d'identifier, puisque ce ne sont pas nécessairement des gènes qui vont apparaître comme '*driver*'. D'où la proposition d'une nouvelle classification des 'gènes du cancer' (tableau 1.2).

Tableau 1.2 (Feinberg, 2016) : épigénétique et cancer : à la recherche de nouveaux gènes impliqués dans le cancer

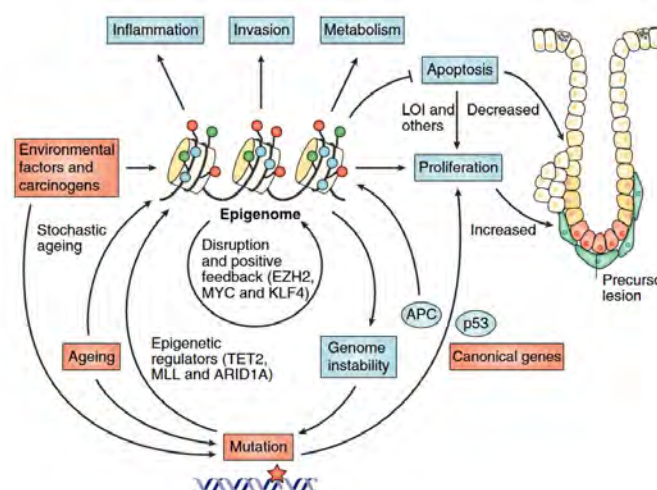
Class	Definition	Examples
<i>Genetic classification</i>		
Oncogene	A gene whose activation by mutation is advantageous to the cancer cell. Acts as dominant	MYC, KRAS, PIK3CA, ABL1, BRAF
Tumour suppressor gene	A gene whose inactivation by mutation is advantageous to the cancer cell. Generally acts as recessive	RB1, TP53, WT1, NF1, NF2, VHL, APC, CDKN2A
<i>Selection classification</i>		
Driver gene	A gene whose mutation or aberrant expression is subject to selection during tumorigenesis	MYC, KRAS, PIK3CA, ABL1, RB1, TP53, WT1
Passenger gene	A gene mutated in cancer that is not a driver	Estimated as 99.9% of all mutational changes in cancer
<i>Epigenetic functional classification</i>		
Epigenetic modulator	A gene, mutated or not, that activates or represses the epigenetic machinery in cancer	IDH1/2, KRAS, APC, TP53, STAT1/3, YAP1, CTCF
Epigenetic modifier	A gene, mutated or not, that modifies DNA methylation or chromatin structure or its interpretation in cancer	SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, EZH2, BRD4
Epigenetic mediator	A gene regulated by an epigenetic modifier in cancer (mutations rare or absent) that increases pluripotency or survival	OCT4, NANOG, LIN28, SOX2, KLF4

Il faut souligner que cette classification ajoute de nouvelles catégories, bien plus qu'elle ne se substitue aux catégorisations précédentes. Nous connaissons bien la distinction entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, qui appartient à la première période de constitution du paradigme ; nous avons vu précédemment dans ce chapitre la distinction entre gènes '*driver*' et '*passenger*', caractéristiques des études basées sur les nouvelles capacités de séquençage. A ces deux classifications qui ne sont pas exclusives, s'ajoute donc une classification qui distingue trois types de gènes impliqués dans les mécanismes épigénétiques du cancer. Étudier précisément cette classification alourdirait notre propos ; il nous suffit de relever qu'elle s'accorde parfaitement avec la logique du paradigme des oncogènes.

S'agit-il finalement de mettre au premier plan des mécanismes non-génétiques ou de nouvelles catégories de gènes ? Peut-être ne faut-il pas poser la question en des termes si

tranchés et simplement reconnaître à Feinberg le mérite d'avoir proposé un modèle plus complet. Le souci de relier son modèle au paradigme des oncogènes apparaît dans la figure 1.26

Figure 1.26 (Feinberg, 2014) : Collaboration des modifications épigénétiques et des mutations dans les 'hallmarks' du cancer (celles-ci sont figurées dans les rectangles bleus)



Il s'agit ici de présenter l'épigénome à l'intersection de l'environnement et des mutations potentielles, en insistant sur les multiples interactions. Toutes les pièces du paradigme sont en place : des mutations peuvent se produire du fait de l'âge ou de facteurs environnementaux, et lorsque des gènes 'canoniques' tels que *P53* ou *APC* sont impliqués, prolifération et inhibition de l'apoptose se produisent. Néanmoins, l'épigénome apparaît comme pris dans une série de boucles d'interaction et surtout susceptible de jouer un rôle causal dans toutes les caractéristiques principales du cancer.

Malgré le caractère 'complémentaire', bien plus que révolutionnaire, de ce modèle, nous ne voudrions pas conclure cette section sans mentionner des aspects du modèle de Feinberg qui ouvrent peut-être des pistes nous conduisant au-delà du paradigme. Les modifications épigénétiques peuvent nous orienter dans deux directions différentes : relier ces modifications aux caractéristiques principales et chercher des gènes associés à ces modifications ; mais aussi proposer une nouvelle explication de phénomènes difficiles à expliquer à l'aide du paradigme :

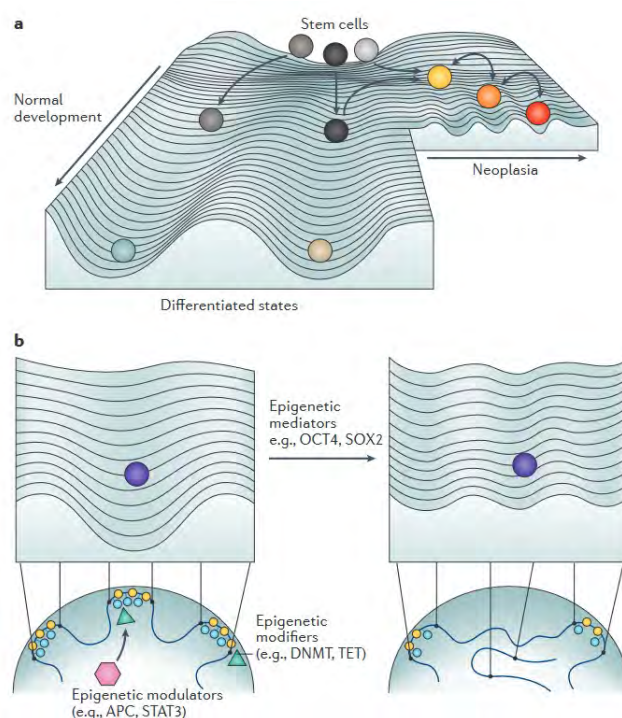
De nombreuses propriétés des tumeurs avancées (invasion, métastases et résistance aux médicaments) sont des propriétés inhérentes aux cellules progénitrices qui donnent naissance à la tumeur primaire et ne nécessitent pas d'autres mutations (ce qui souligne l'importance des facteurs épigénétiques dans la progression des tumeurs) (Feinberg, 2006).

Le modèle multi-étapes fait reposer la progression de la tumeur sur une série de mutations, mais cela met peut-être au second plan des caractéristiques importantes du phénomène, comme sa stochasticité et sa plasticité, deux points sur lequel Feinberg insiste (Ohlsson *et al.*, 2003 ; Feinberg, 2007, 2014 ; Feinberg et Irizarry, 2010 ; Pujadas et Feinberg, 2012). Ces caractéristiques sont évidemment étroitement liées : il s'agit de mettre l'accent sur des variations aléatoires rapides qui confèrent à la tumeur sa plasticité, et par là même, des capacités de résistance. De telles variations s'expliquent certainement beaucoup plus facilement en mobilisant des mécanismes épigénétiques que par une accumulation de mutations. Cela conduit Feinberg à recourir au paysage de Waddington (figure 1.27), alors même qu'on ne saurait trop rappeler que ce lien entre épigénétique moléculaire et épigénétique développementale (pour reprendre une distinction commode de Pocheville) ne va pas de soi.

Figure 1.27 (Feinberg 2016) : reprise du paysage épigénétique de Waddington.

En a) application à la question du cancer. Une cellule se différencie en tel ou tel état, au cours de son développement, en suivant la forme du paysage ; elle peut aussi suivre un 'chemin' qui la conduit dans un phénotype cancéreux.

En b) critique du déterminisme de Waddington : la forme du paysage peut être modifiée par des facteurs épigénétiques.



Encore une fois, nous ne détaillerons pas le mécanisme que propose Feinberg : l'élément essentiel consiste d'une part dans cette référence à Waddington, dont se passent la plupart des recherches actuelles sur l'épigénétique du cancer, d'autre part dans les modifications qu'il imprime au schéma de celui-ci. En effet, Feinberg critique l'aspect le plus réductionniste du modèle de Waddington, à savoir le fait que la forme du paysage est fixée de manière stricte par un réseau de gènes ; ici, le paysage est mouvant (Feinberg et Pujadas, 2013). Si cette critique n'est pas absolument originale (voir en particulier Noble, 2015),

cette référence à un Waddington moins déterministe rapproche singulièrement Feinberg d’auteurs que l’on situerait plutôt dans le camp des critiques du paradigme.

Nous avons cherché à prendre au sérieux le projet de Feinberg car sa position illustre plusieurs facettes de la référence à l’épigénétique : sous la forme de l’épigénétique moléculaire qui domine la plus grande partie du champ de l’épigénétique du cancer, elle apparaît comme un simple développement du paradigme, un complément du modèle explicatif qui reste centré sur les gènes, susceptible d’être mis au service d’une médecine de précision⁵⁶. Nous rejoignons totalement la position de Capp :

Ces notions [‘épimutation’, ‘prédispositions épigénétiques’], bien qu’elles soient très récentes et sujettes à débat, révèlent à la fois l’importance que prennent les événements épigénétiques dans la manière d’appréhender le cancer, mais aussi la capacité d’un paradigme existant à intégrer de nouvelles données dans un modèle élargi. Ainsi, les ‘épimutations’ seraient transmises de manière héréditaire et confèreraient une prédisposition au même titre qu’une mutation dans un gène (Capp, 2012a, p. 82).

A moins d’envisager une hypothèse nettement plus radicale qui non seulement insisterait sur la place des modifications épigénétiques, en amont des mutations, mais qui en outre minimiserait le rôle causal de ces dernières. C’est peut-être l’hypothèse de Prehn, lorsqu’il affirme que le cancer cause les mutations, plutôt que l’inverse (Prehn, 1994). Dans ce cas, il semble bien que l’on fasse une claire rupture avec le paradigme ; nous aurons à revenir sur cette hypothèse. Avant cela, on peut noter que la recherche sur l’épigénétique peut aussi être l’occasion d’être plus attentif à des phénomènes de variation stochastique, de plasticité, qui sont facilement rejetés comme du ‘bruit’ par un modèle qui focalise sur les mutations. Si elle ne saurait produire, en tant que telle, un changement de paradigme, elle peut nous inciter à accorder une place différente non seulement à l’environnement, mais également au micro-environnement, dans nos explications du cancer. Ce point est d’ailleurs noté par Feinberg qui, s’appuyant sur des études sur les altérations de la méthylation du stroma de patientes atteintes d’un cancer du sein, affirme que le micro-environnement tumoral peut affecter l’état épigénétique des cellules progénitrices (Feinberg, 2006 ; Hu *et al.*, 2005). Mais ce rôle du micro-environnement n’est-il pas à son tour potentiellement intégré par le paradigme ?

56 Conclusion de Feinberg (2016) ; sur épigénétique et médecine, voir également Feinberg (2008).

2.2.4 Le rôle du micro-environnement tumoral

La question du rôle du micro-environnement de la cellule cancéreuse n'est pas sans point commun avec celle de l'épigénétique. Nous avons fait valoir, à propos de l'épigénétique, qu'il s'agissait d'un facteur qui potentiellement contient des éléments critiques à l'égard du paradigme, mais qui avait été parfaitement intégré. Dans le cas du micro-environnement, la situation est similaire, sur un mode peut-être encore plus paradoxal – paradoxal car il nous semble que le micro-environnement s'intègre nettement moins facilement et qu'il peut vraiment constituer la base d'une explication alternative au paradigme. La raison en est simple : on quitte le niveau de la cellule ! Ce qui fait déclarer à certains que « la théorie purement cellulaire du cancer a été révisée, voire abandonnée » :

Au lieu de concevoir la tumeur comme un simple ensemble de cellules cancéreuses, de nombreux chercheurs ont adopté un angle de vue moins étroit, intégrant l'idée que la tumeur est formée par un écosystème composé des cellules cancéreuses, certes, mais aussi d'une panoplie de cellules de l'hôte : leucocytes impliqués dans des réactions inflammatoires ou immunitaires, cellules formant des vaisseaux sanguins et lymphatiques, fibroblastes, adipocytes, et incluant même des terminaisons nerveuses. La tumeur est désormais devenue un organe à part entière pour de nombreux scientifiques et cliniciens, formée d'un parenchyme (les cellules cancéreuses stricto sensu) et d'un stroma (la contribution de l'hôte) (Teillaud et Kroemer, 2014).

A propos de l'épigénétique, il est toujours possible de discuter pour déterminer dans quelle mesure cette discipline s'intègre ou pas dans la biologie moléculaire classique, si elle met en question le dogme central, si elle constitue une discipline postgénomique, etc. Par contre, on le voit, la prise en compte du micro-environnement introduit un véritable changement de niveau. Même s'il faut certainement interroger ce qu'on appelle 'niveau' au sein du vivant, la distinction entre le niveau 'infra-cellulaire' et 'supra-cellulaire' semble susceptible de représenter une différence fondamentale, et non un découpage arbitraire.

Or, pour de nombreux critiques du paradigme, un des principaux défauts de celui-ci est d'être fondamentalement centré sur la cellule singulière, via son attention sur les mutations. Soto et Sonnenschein, en particulier, reviennent constamment sur le fait que la 'théorie des mutations somatiques' fait du cancer une '*cell-based disease*', centrée sur ce qui distingue la cellule cancéreuse de la cellule normale (Soto et Sonnenschein, 2011). Mais comme nous l'avons déjà vu en examinant les caractéristiques essentielles du cancer énumérées par Hanahan et Weinberg, le paradigme, en évoluant, a bel et bien été conduit à prendre en compte une population de cellules dotées d'un environnement. Ceux-ci écrivent en effet :

Au cours de la dernière décennie, les tumeurs ont été de plus en plus reconnues comme des organes dont la complexité approche et peut même dépasser celle des tissus sains normaux. Dans cette perspective, la biologie d'une tumeur ne peut être comprise qu'en étudiant les différents types de cellules spécialisées qui la composent ainsi que le 'micro-environnement tumoral' qu'elles construisent au cours de la tumorigenèse en plusieurs étapes. Cette représentation contraste fortement avec l'ancienne vision réductionniste d'une tumeur qui n'était rien d'autre qu'une collection de cellules cancéreuses relativement homogènes, dont la biologie entière pouvait être comprise en élucidant les propriétés cellulaires autonomes (*the cell-autonomous properties*) de ces cellules (Hahnan et Weinberg, 2011).

Le propos est on ne peut plus clair : une vision centrée sur la cellule singulière et autonome est qualifiée de réductionniste et n'est plus d'actualité. Si cela est présenté comme un apport de la décennie 2000-2010, on peut néanmoins rappeler que déjà dans un article de 1998 Kinzler et Vogelstein introduisaient une modification digne d'être remarquée à leur distinction entre gènes '*gatekeeper*' et '*caretaker*'. Évoquant le syndrome de polypose juvénile (JPS), ils envisagent « une deuxième catégorie de gènes de susceptibilité du cancer agissant indirectement » (*i.e.* deuxième après la catégorie '*caretaker*'). Ce syndrome se caractérise par des polypes différents de ceux qui sont à l'origine de la plupart des cas de cancer colorectal. Ces polypes sont composés en grande partie de cellules stromales et Kinzler et Vogelstein formulent alors ce qu'ils appellent la '*landscaper hypothesis*' :

Il semblerait donc que la susceptibilité accrue au cancer due aux mutations héréditaires dans la JPS est le produit d'un environnement stromal anormal (Kinzler et Vogelstein, 1998).

Certes, il s'agit pour eux d'évaluer ce rôle du stroma toujours en termes d'altérations génétiques, et en ce sens Weinberg a bien raison de noter une évolution lorsqu'il reconnaît le rôle de multiples types cellulaires dans l'évolution de la tumeur. Néanmoins cela nous montre que cet élément qui pourrait sembler extérieur au paradigme, le stroma, peut être envisagé dans les termes de celui-ci.

Sans entrer dans le détail des différents types cellulaires impliqués, relevons quelques caractéristiques de cette population tumorale :

- i) la distinction entre cellules cancéreuses et cellules souches cancéreuses. La reconnaissance de ces dernières peut donner lieu à une explication qui se veut en rupture avec le paradigme, comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur.
- ii) l'existence d'un stroma tumoral, qui contient divers types cellulaires non cancéreux mais qui jouent un rôle essentiel dans l'écologie de la tumeur. Il est majoritairement constitué de fibroblastes (qu'on appelle généralement des cellules de soutien). L'accent mis sur tel ou tel

type cellulaire est variable selon les modèles. Baker (2020), par exemple, un auteur critique à l'égard du paradigme, considère qu'en prêtant attention au rôle des péricytes (schématiquement, des cellules qui entourent les capillaires), on peut « repenser la cancérogenèse » (ce qu'il appelle « *the detached pericyte hypothesis* ») ! La présence de cellules immunitaires au sein même de la tumeur est un bon indice de la complexité de cet 'organe', qui doit par ailleurs être vascularisé, d'où le rôle des cellules endothéliales.

Que penser de cette situation ? Avons-nous affaire à une complexification du paradigme obéissant à une logique interne ou à l'intégration d'un élément théorique étranger ? Dans ce dernier cas, le résultat est-il cohérent ? Le paradigme devient-il plus acceptable sous cette forme aux yeux des critiques qui dénoncent son 'génocentrisme', ou son attention excessive aux caractéristiques de la cellule cancéreuse singulière ? Nous verrons que les critiques demeurent. Mais auparavant, il est important de comprendre comment a pu s'opérer cette intégration du micro-environnement, et pour cela, une figure mérite d'être étudiée plus particulièrement, celle de Mina Bissell.

Mina Bissell est une des pionnières dans l'étude de l'influence de la matrice extra-cellulaire (*Extracellular Matrix* ou ECM) dans l'expression des gènes, et donc dans la différenciation (Bissell et Barcellos-Hoff, 1987). Elle élabore dans ce cadre le concept de « réciprocité dynamique », qu'elle applique à la question du cancer. Très tôt, elle est attentive à ce qui peut différencier des cellules cancéreuses et normales, en prenant en compte les changements qui se produisent lors de la culture cellulaire (Bissell, 1981). Elle développe ensuite des dispositifs de culture en 3D en insistant sur la nécessité de ce type d'expériences et de modèles pour mettre précisément au jour la façon dont les protéines de l'ECM régulent l'expression des gènes (Kenny *et al.*, 2007 ; Lee *et al.*, 2007). On ne peut effectivement faire apparaître les effets de l'architecture du tissu à partir d'une seule couche de cellules ! Le défi est donc de trouver le bon degré de complexité d'un modèle :

Afin de traduire les résultats de la recherche cellulaire fondamentale en applications cliniques, les modèles cellulaires doivent récapituler à la fois l'organisation 3D et la complexité multicellulaire d'un organe, tout en permettant une intervention expérimentale systématique (Schmeichel et Bissell, 2003).

On le voit, nous avons affaire à une perspective qui semble fondamentalement relationnelle ou 'systémique', insistant sur les interactions entre la cellule et des composants extra-cellulaires, là où le paradigme est initialement centré sur ce qui se joue à l'intérieur de la cellule. Certes, la matrice extra-cellulaire ne recouvre pas la complexité de ce qui est dé-

signé par le terme ‘micro-environnement’ depuis le début de cette section, à savoir une population de cellules. Mais l’idée de réciprocité dynamique peut être ensuite élargie.

Précisons ce concept (introduit dans Bissell *et al.*, 1982 et constamment retravaillé : Nelson et Bissell, 2006 ; Xu, Boudreau, et Bissell, 2009). Partons d’un constat élémentaire :

La structure d’un tissu ou d’un organe est essentielle à son fonctionnement. La perte de l’architecture tissulaire est une condition préalable à la plupart des cancers et l’une des caractéristiques qui les définissent. Inversement, l’architecture normale d’un organe peut agir comme un puissant suppresseur de tumeurs, empêchant les phénotypes malins même dans les cellules frappées d’anomalies génomiques flagrantes [...]. Mais si la fonction et l’homéostasie des organes sont déterminées par leur architecture et si chaque cellule de chaque organe porte la même information génétique, comment la forme et la fonction spécifiques des tissus sont-elles obtenues ? (Nelson et Bissell, 2006).

Il s’agit d’un problème classique de la biologie moléculaire : toutes les cellules portent la même information génétique, mais elles sont différentes selon les types tissulaires. Évidemment, il faudra revenir sur le lien extrêmement fort qui est immédiatement établi, à l’occasion de la présentation de ce problème, entre architecture tissulaire et cancer. Ce problème de la différenciation des cellules en différents types a conduit à complexifier la notion d’information traditionnellement associée à la séquence d’ADN, notamment à l’aide d’autres concepts empruntés à la cybernétique, comme celui de programme. Or, la voie empruntée par Bissell consiste à mettre l’accent, dans l’explication de ce processus, sur le rôle de cette matrice extra-cellulaire, vue jusqu’alors surtout comme une simple structure de soutien, un « échafaudage ». Dans le modèle présenté, bien loin de se limiter à ce rôle, l’ECM apparaît comme « un déterminant de la spécificité cellulaire » :

La fonction spécifique d’un tissu est obtenue par des interactions entre la cellule et la matrice extracellulaire qui l’entoure, un modèle appelé réciprocité dynamique. Selon ce modèle, le dialogue bidirectionnel dynamique entre l’ECM et la membrane cellulaire est étendu au vaste domaine de l’expression génétique en reliant les interactions entre les récepteurs de l’ECM et le cytosquelette, la matrice nucléaire et la chromatine, et vice-versa (Nelson et Bissell, 2006).

Des « signaux dynamiques et réciproques » sont échangés entre l’ECM et le noyau, via le cytosquelette, qui agit comme un « conduit », afin de « maintenir une forme et une fonction correcte des tissus » (Xu *et al.*, 2009). L’ECM devient une « entité informationnelle » qui forme avec la cellule une véritable unité (la cellule isolée cesse d’être l’unité de base du vivant) ; mais une entité informationnelle d’un genre particulier, « car la structure contient de l’information, un type d’information distinct du schéma génomique de la cel-

lule » (Nelson et Bissell, 2006). Les prémisses du modèle sont résumées de la manière suivante :

- (1) La matrice extracellulaire sur laquelle reposent les cellules est une extension des cellules et un participant actif à la régulation de la fonction cellulaire, c'est-à-dire que l'ECM est une entité 'informationnelle' dans le sens où elle reçoit, transmet et intègre des signaux structurels et fonctionnels.
- (2) La différenciation fonctionnelle induite par l'ECM dans la glande mammaire passe par des changements de forme des cellules, c'est-à-dire que la structure est en grande partie 'le message' nécessaire au maintien de l'expression des gènes différenciés.
- (3) L'unité fonctionnelle comprend la cellule et sa matrice extracellulaire ; dans un contexte plus large, l'unité est l'organe lui-même (Bissell et Barcellos-Hoff, 1987).

Nous reviendrons sur l'évidente dimension systémique d'une telle formulation lorsqu'il s'agira de faire le bilan de l'apport de Bissell ; mais considérons auparavant les conséquences pour la question du cancer. L'article co-écrit avec Park *et al.* (2000) constitue une synthèse utile. Il s'ouvre par une claire mise en question du paradigme des oncogènes :

Comme les tumeurs sont composées de nombreux types de cellules et ne peuvent exister de manière isolée, les cellules normales présentes dans le tissu malade ne sont pas des spectateurs oisifs. Au contraire, les cellules normales sont des participants actifs qui façonnent la fréquence et les caractéristiques des tumeurs. La théorie de la modification génétique multi-étapes ne reconnaît souvent pas l'importance de ces forces dans le développement des tumeurs. Dans cette optique, plutôt que de se demander comment des cellules normales deviennent des cellules cancéreuses, on pourrait se demander comment des tissus multicellulaires sont transformés en tumeurs. La réponse se trouve certainement dans la biologie cellulaire de la spécificité tissulaire (Park *et al.*, 2000).

Même des phénomènes considérés comme mutagènes et susceptible d'initier une tumeur, comme des rayonnements ionisants, pourrait être réinterprétés à la lumière de cette question :

On a longtemps pensé que le potentiel cancérigène des rayonnements ionisants reposait sur les lésions initiales de l'ADN, qui, lorsqu'elles sont mal réparées, entraînent des mutations, dont certaines peuvent conduire à une transformation néoplasique. Par conséquent, le noyau a été considéré comme la principale cible des dommages causés par les rayonnements ionisants. Néanmoins, au cours de la dernière décennie, les preuves se sont accumulées pour remettre en question ce dogme et, ces dernières années, elles ont commencé à détourner l'attention des effets mutagènes de l'exposition initiale aux radiations. L'importance du micro-environnement dans la réponse aux rayonnements est confirmée par l'observation que les cellules voisines des cellules irradiées réagissent avec des protéines dites de stress comme si elles avaient été exposées (Park *et al.*, 2000).

On peut ainsi établir un parallèle entre plusieurs phénomènes qui ont en commun d’être cancérigènes par le biais de leur effet sur le micro-environnement, bien plus que par leur éventuel pouvoir mutagène (figure 1.28) :

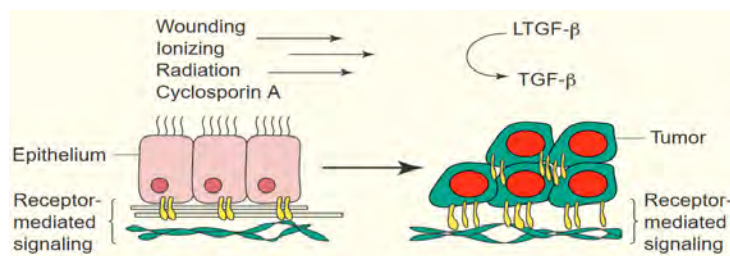


Figure 1.28 (Park *et al.*, 2000) : les blessures, les rayonnements ionisants et des traitements à la cyclosporine A peuvent avoir un effet cancérigène en modifiant les interactions avec le micro-environnement (des interactions qui sont en partie modulées par l’activation du facteur de croissance TGF- β , selon des mécanismes complexes qui sont évoqués dans l’article mais que nous ne détaillons pas ici).

Bissell et ses collaborateurs ont également contribué à mettre au jour les effets potentiellement cancérigènes des métalloprotéases, des enzymes qui possèdent la capacité de dégrader la matrice extra-cellulaire (Lochter *et al.*, 1998 ; Lochter et Bissell 1999 ; Sternlicht, Bissell, et Werb 2000). Une telle capacité peut jouer un rôle important dans un certain nombre de processus de remodelage tissulaire physiologiques ou pathologiques (cicatrisation, embryogenèse, angiogenèse...), à condition d’être soigneusement régulée. Mettre l’accent sur le rôle de l’ECM permet de comprendre comment tous les facteurs susceptibles de porter atteinte à celle-ci peuvent être une cause du cancer, encore une fois indépendamment d’un effet mutagène.

Cela rejoint des recherches menées à la même époque (mais qui semblent avoir été développées indépendamment) par des chercheurs que nous aurons l’occasion de croiser lorsque nous examinerons les modèles concurrents du paradigme, notamment Sui Huang et Ingber. Si ceux-ci sont souvent mentionnés pour leur usage du concept d’attracteur dans l’explication du cancer, ils mettent également l’accent sur des facteurs physiques, biomécaniques, qui peuvent jouer un rôle lors de modifications de la matrice extra-cellulaire (Huang et Ingber, 1999). Ce type de causalité est souvent négligé quand on s’intéresse à la causalité biologique, les forces évolutives et le poids des gènes ayant tendance à capter toute l’attention⁵⁷. Mais prêter attention à la matrice extra-cellulaire comme étant plus qu’un simple

⁵⁷ Cf. Morange, 2012, pour une pleine appréciation de ces trois dimensions : évolutive, génétique, et biophysique

soutien passif peut nous conduire à un tableau plus complexe de la causalité du cancer. Ce type de modèle est souvent accompagné de la recherche des liens entre ces contraintes biomécaniques et des voies de signalisations intracellulaires. Il ne s'agit évidemment pas de faire disparaître de l'explication ces voies de signalisation, mais de les appréhender dans le contexte (selon un mot cher à Bissell) de la complexité structurelle et mécanique des tissus vivants :

Ainsi, le cancer ne peut plus être considéré uniquement comme le résultat d'un dérèglement des voies de signalisation intracellulaires. Cette activité régulatrice de la mécanique de l'ECM replace la régulation du destin cellulaire et son déraillement pathologique qui conduit à la néoplasie dans le contexte des propriétés des tissus à l'état solide. Une meilleure compréhension de la base moléculaire de la mécanotransduction pourrait conduire à l'identification d'une classe entièrement nouvelle de cibles moléculaires pour la thérapie anticancéreuse (Huang et Ingber, 2005).

Ce type de conclusion peut laisser insatisfaits certains critiques du paradigme, qui regretteront l'attachement à la recherche de cibles moléculaires. Mettre l'accent sur le micro-environnement n'est pas exclusif d'une attention aux mécanismes génétiques qui pourraient bien sous-tendre les éventuelles perturbations des relations entre épithélium et stroma : il a par exemple été montré que l'inactivation du gène *PTEN* favorise la cancérogenèse via une telle perturbation. Citant ce type d'études, Capp en tire la conclusion suivante :

Un élément important de cette perspective 'micro-environnementale' actuelle est l'idée que ce sont des cellules génétiquement 'initiées' préexistantes dans le tissu qui formeront les tumeurs. Cette vision *toujours génétique* affirme que les cellules ont une faible prédisposition à se développer en tumeur et resteront plutôt 'dormantes' tant qu'un agent exogène, tel un signal émis par un tissu stromal modifié [...] n'a pas levé l'inhibition de prolifération exercée sur ces cellules par le tissu (Capp, 2012a ; je souligne).

Autrement dit, prendre en compte le micro-environnement semble parfaitement compatible avec le paradigme des oncogènes, et cela permet de comprendre pourquoi et comment celui-ci a réussi à intégrer cette modification.

Les travaux de Bissell doivent-il être ainsi considérés comme une pièce faisant maintenant définitivement partie du paradigme ? Certes, elle a participé à des travaux qui semblent tout à fait dans l'esprit de celui-ci, ce qui peut expliquer une éventuelle intégration. Par exemple, elle s'intéresse aux voies moléculaires et aux mutations susceptibles de provoquer une disruption de l'architecture du tissu mammaire, ce qui aboutit à remettre l'accent sur le rôle des mutations du gène *P53* (Freed-Pastor *et al.*, 2012). En outre, étudiant avec Radisky le rôle des métalloprotéases matricielles (MMP évoquées ci-dessus), ils montrent que :

Les MMP compromettent non seulement les processus d'adhésion cellule-cellule et cellule-substratum qui ont un impact sur les mécanismes de surveillance génomique, mais agissent aussi directement sur les molécules à la surface des cellules pour stimuler les processus physiologiques à l'origine des altérations génétiques (Radisky et Bissell 2006).

On cherche ainsi une nouvelle source d'instabilité génétique, ce qui pourrait expliquer pourquoi certains n'y voient qu'une complexification du paradigme. Mais Radisky et Bissell précisent par ailleurs :

Bien qu'il soit certain que l'instabilité génétique est une caractéristique principale du cancer, cette vision du cancer comme un ensemble de cellules renégates ignore les multiples interactions interconnectées (*sic*) qui définissent le rôle des cellules au sein d'un tissu (Radisky et Bissell 2001).

Précisons bien que notre objectif n'est évidemment pas de distribuer des 'bons' et des 'mauvais' points en matière de rupture à l'égard du paradigme. Il s'agit de comprendre la logique d'un modèle scientifique, autrement dit, de déterminer jusqu'où il peut se modifier en restant cohérent avec ses principes initiaux, et à quel moment nous sommes éventuellement confrontés en présence d'une logique foncièrement différente, qui appelle un changement de regard. Il est incontestable que la trajectoire de Bissell a d'abord été véritablement à contre-courant du paradigme. Plutynski a consacré à Bissell un très bel article basé sur une série d'entretiens, dans un volume intitulé *Dreamers, Visionaries, and Revolutionaries in the Life Sciences* (Harman et Dietrich, 2018), et très certainement Bissell mérite bien ces qualificatifs. Certes, on peut se demander si la perspective de Kuhn, qui insiste tant sur le caractère conservateur de la communauté scientifique, peut reconnaître pleinement les figures de rebelles, hérétiques, franc-tireurs et autres *outsiders* (Harman et Dietrich 2008, 2013). On a parfois considéré que son livre sur les révolutions scientifiques portait en effet beaucoup plus sur la science normale que sur les révolutions elles-mêmes, et nous avons en effet mis en avant cet élément dans notre introduction dans la mesure où prendre au sérieux le concept de paradigme, implique de réfléchir sur tout ce qui fait qu'un paradigme se maintient, alors même que de tels *outsiders* semblent à même de le bousculer. En abordant le thème du pluralisme scientifique plus loin dans ce travail, nous aurons à accorder encore plus d'importance à ces voix dissidentes.

Les entretiens de Plutynski avec Bissell nous dévoilent une jeune biologiste travaillant dans le laboratoire de Rubin à la fin des années 1970 et choisissant consciemment de travailler sur un sujet pouvant sembler marginal, en pleine période d'effervescence autour de la notion d'oncogène (le début de sa carrière est strictement contemporain de la

naissance du paradigme des oncogènes). Elle travaille d'abord sur l'effet Warburg, qui concerne le métabolisme de la cellule cancéreuse, comme nous l'avons vu, mais c'est le point de départ d'une prise de conscience concernant la dépendance du comportement de la cellule à l'égard du contexte : « *context is everything* » !

Plutynski considère que les idées de Bissell sont maintenant devenues « *mainstream* » et, pour preuve, son article se termine sur la révision des 'caractéristiques principales' par Hanahan et Weinberg en 2011, que nous avons nous-même citée au début de cette section et qui accorde effectivement une grande part au micro-environnement. Mais cette révision a été durement critiquée par Soto et Sonnenschein, qui n'y voient qu'un aménagement incohérent, dans la mesure où « le rôle du micro-environnement est subordonné à celui de la cellule cancéreuse mutée d'origine » (Soto et Sonnenschein, 2011). Dans un article qui mène une critique systématique des deux versions de la description des caractéristiques principales du cancer par Hanahan et Weinberg (2001 et 2011), ils prennent acte d'une évolution, mais qui relève surtout d'une explication *ad hoc*, attachée à préserver le modèle (labellisé '*Somatic Mutation Theory*') tout en intégrant des facteurs complètement délaissés par le modèle initial :

Les preuves de plus en plus nombreuses du rôle causal du stroma dans la carcinogenèse sont intégrées dans la théorie de l'oncogène en proposant que « les néoplasies naissantes commencent l'interaction en recrutant et en activant des types de cellules stromales qui s'assemblent en un stroma prénéoplasique initial, qui répond à son tour en renforçant les phénotypes néoplasiques des cellules cancéreuses voisines ». Ainsi, la participation croissante du micro-environnement à la carcinogenèse, une alternative qui, à l'origine, ne méritait pas d'être envisagée dans le cadre du scénario de la *SMT* (*Somatic Mutation Theory*), s'est transformée en un problème qui consiste à savoir comment les gènes mutés recrutent des cellules stromales voisines qui sont par ailleurs normales (Sonnenschein et Soto, 2013, citant Hanahan et Weinberg)

Hanahan et Weinberg seraient prêt à reconnaître que le modèle devient plus complexe, du fait de l'intégration des interactions entre cellules cancéreuses et stroma, « cependant, ils confient maintenant aux biologistes des systèmes la tâche de tracer 'les réseaux de régulation cruciaux qui orchestrent la progression maligne' » (Sonnenschein et Soto, 2013 – nous verrons néanmoins que Weinberg concède qu'il y a un problème avec cette complexité grandissante et que l'on ne peut pas tout attendre de la biologie des systèmes). Soto et Sonnenschein émettent également un jugement que l'on peut juger très dur à l'égard du travail de Bissell, alors même qu'une grande partie de leur propre travail consiste, d'une manière très semblable, à insister sur le rôle du stroma et des tissus :

Il a également été suggéré que les interactions entre les cellules parenchymateuses et la matrice extracellulaire qui les entoure jouent un rôle critique dans la néoplasie. Bissell et ses associés ont proposé que l'architecture tissulaire normale, qui est affectée par la matrice extracellulaire, soit un répresseur de haut niveau du phénotype malin des cellules mutées. Bissell ajoute une nouvelle couche de complexité à la notion traditionnelle selon laquelle les mutations somatiques sont la cause de la néoplasie (Sonnenschein et Soto, 1999, p. 96).

Il faut ici entendre que cette nouvelle couche de complexité laisse globalement intacte la notion traditionnelle, comme le confirme un jugement similaire de Bizzarri, dans un article qui prend la défense de la *Tissue Organization Field Theory* de Soto et Sonnenschein contre ceux qui prétendraient méconnaître ses différences profondes avec le modèle dominant :

Un nombre croissant d'incohérences ont été relevées dans le paradigme de la *SMT*. Afin de tenir compte de ces résultats contradictoires, la plupart des concepts et des résultats empruntés à des expériences centrées sur des modèles cellule-micro-environnement ont été introduits dans le but de corriger la *SMT* plutôt que de la rejeter ouvertement (Bissell et Radisky 2001 [...]). Cependant, même ces tentatives n'ont pas réussi à fournir une explication rigoureuse. Il est donc temps d'abandonner le 'paradigme des oncogènes' et de passer à autre chose (Bizzarri et Cucina, 2016).

Alors même que leurs positions peuvent sembler proches, la question est donc de déterminer ce qui manque, aux yeux de critiques comme Soto et Sonnenschein pour opérer une véritable rupture. Il faudra notamment compléter notre tableau des recherches de Bissell en mentionnant ses recherches sur les possibilités de réversion du phénotype cancéreux, un phénomène qui est considéré par les critiques les plus radicaux comme absolument inassimilable par le paradigme.

Bissell fait du micro-environnement un facteur qui contient les potentialités cancéreuses, ce qui permet d'expliquer pourquoi nous n'avons pas plus le cancer ; c'est une vraie question pour une perspective et centrée sur la cellule :

Le corps humain est composé d'environ dix mille milliards de cellules. Dès la conception et tout au long de la vie, ces cellules sont assaillies par les radiations, les dommages oxydatifs et bien d'autres choses encore. La susceptibilité génétique des individus, les dommages causés par la fumée de cigarette et la pollution, le manque d'exercice, l'obésité et, bien sûr, le vieillissement lui-même peuvent entraîner l'activation de nombreux oncogènes et l'inactivation de nombreux suppresseurs de tumeurs. Pourtant, ces cellules mutées qui, selon les dogmes actuels, devraient perdre le contrôle et devenir autonomes, ne semblent pas former autant de cancers que l'on pourrait s'y attendre compte tenu du nombre de mutations nocives. En fait, la majorité des personnes vivent sans cancer pendant des décennies. Comment cela est-il possible ? (Bissell et Hines, 2011).

Cette question nous oriente vers une transformation du regard où le micro-environnement devient le facteur clé qui, selon son état, empêche des cellules mutées de se transformer en tumeur, ou au contraire permet à la tumeur de se déployer. Dans cette perspective, ne peut-on pas envisager l'idée d'une réversion du phénotype tumoral malgré les mutations, par restauration du micro-environnement ? Nous aurons à revenir sur ce point absolument crucial. Pour l'instant, à nouveau, la question se pose : dès lors que l'on prend au sérieux ce phénomène sommes-nous toujours dans le cadre du paradigme des oncogènes ?

En ce qui concerne finalement l'apport de Bissell, pour notre part, nous sommes plus en accord avec Bertolaso qui la classe parmi les tenants d'une vision *systémique* bien différente de la vision '*cell-centered*' du paradigme (Bertolaso, 2016 ; dans le même sens, voir Marcum, 2008). Revenant sur la notion de réciprocité dynamique introduite au début des années 1980, Bissell précise :

Bien que la représentation originale de la réciprocité dynamique traite principalement du rôle de l'ECM, le micro-environnement cellulaire comprend aussi clairement des signaux [...] provenant de cellules voisines, de tissus distants et de signaux systémiques. Ainsi, la structure de l'organe et, par conséquent, sa fonction sont déterminées par les interactions dynamiques et réciproques entre les tissus constitutifs de l'organe, dont la structure et la fonction sont déterminées par les interactions dynamiques et réciproques entre les cellules et l'ECM qui composent un tissu donné. Et n'oublions pas que chaque organe est chorégraphié pour fonctionner dans un scénario dynamique avec d'autres organes et qu'il n'est guère utile lorsqu'il est retiré du contexte plus large de l'organisme (Nelson et Bissell, 2006).

On peut difficilement formuler les choses de manière plus systémique ! Si l'on applique cette conception au cancer, les conséquences sont clairement une mise au second plan de la causalité génétique :

L'unité de fonction dans les organismes supérieurs n'est ni le génome ni la cellule seuls, mais le tissu lui-même. Le contexte déterminerait la manière dont les gènes individuels peuvent fonctionner *in vivo*. Ce concept pourrait expliquer pourquoi une lésion génétique universelle, par exemple dans les gènes suppresseurs de tumeurs tels que *BRCA 1* et *APC*, ne donnerait lieu à des tumeurs que dans des tissus spécifiques (Bissell, 1999).

Pourquoi et comment des voies et des gènes apparemment similaires remplissent des fonctions différentes dans des tissus différents est un véritable problème du point de vue du paradigme, un problème qui ressemble fortement à une anomalie au sens précis de Kuhn, mais qui peut éventuellement être résolu en renversant la perspective causale :

Nous concluons que la structure du tissu domine le génome et que nous avons peut-être besoin d'un nouveau paradigme pour comprendre comment les gènes spécifiques de l'épithélium sont régulés *in vivo*. Nous soutenons également qu'à moins que la structure du tissu ne soit gravement altérée, la malignité ne progressera pas, même en présence de multiples mutations chromosomiques (Bissell *et al.*, 1999).

Cette idée que la structure du tissu domine le génome est un argument en faveur des thérapies par différenciation, souvent défendues par des critiques du paradigme et sur lesquelles nous reviendrons :

Ces résultats démontrent que la tumorigénicité dépend du contexte, que la structure tissulaire peut être dominante par rapport au génotype et que la thérapie de différenciation, un concept utilisé dans le traitement de certaines formes de leucémie, est une stratégie potentiellement puissante pour la thérapie du cancer (Nelson et Bissell, 2006).

Bissell est consciente que le rôle du micro-environnement est maintenant reconnu, mais sa position ne se limite manifestement pas à cela. La vraie question, qui semble être bien plus qu'un aménagement du paradigme, est de déterminer « la mesure dans laquelle les facteurs extracellulaires *causent* effectivement le cancer » (*idem*, nous soulignons). Une telle enquête implique de prendre ses distances à l'égard des données génomiques qui ne cessent de s'accumuler :

À l'ère de la génomique et des puces d'expression génétique, on pourrait facilement accepter l'argument selon lequel le statut d'une cellule (par exemple, son identité et l'identité du tissu et de l'organe dans lequel elle réside) pourrait être déduit principalement en examinant les gènes qu'elle exprime. Bien que cela puisse s'avérer vrai, il est faux de prétendre que ce sont les gènes eux-mêmes qui déterminent et régulent le modèle d'expression des gènes. En outre, les gènes exprimés sont-ils les seuls déterminants de l'état d'une cellule ou de son comportement ? (Nelson et Bissell, 2006)

3 Conclusion du chapitre 1

Dans la mesure où l'expression 'paradigme des oncogènes' s'est imposée, il nous fallait examiner ce que recouvrait cette dénomination : quelle explication du cancer émerge à la fin des années 1970 ? Et s'agit-il bien d'un paradigme, dans un sens un tant soit peu rigoureux ? Nous avons estimé qu'un détour historique était nécessaire pour comprendre à la fois la multiplicité des regards possibles sur le cancer, et la façon dont le label 'maladie génétique' avait été apposé au cancer, d'une manière qui ne va absolument pas de soi.

Nous avons pris soin de décrire un certain nombre d'aménagements du paradigme. Pour saisir sa logique, il faut appréhender non seulement le moment révolutionnaire, mais aussi le fonctionnement normal, dans la mesure où un paradigme tend bel et bien à être conservateur. C'est une caractéristique essentielle des paradigmes que Kuhn a selon nous légitimement pointée.

Même si nous avons tenu à proposer une étude de cas relativement précise, la description du paradigme est encore incomplète : nous n'avons fait que des allusions à un développement dont l'importance est fondamentale, à savoir l'investissement dans des programmes de séquençage, comme le *Cancer Genome Atlas*. Si nous avons volontairement laissé de côté cette étape, c'est qu'il nous semble qu'une telle évolution, bien que cohérente avec la logique initiale du paradigme (une logique génocentrée) n'est en rien nécessaire. Il y a de la contingence, non seulement dans l'histoire, mais aussi dans l'histoire des sciences.

Or, et c'est là la question centrale de notre propos : cette évolution, si elle n'est pas nécessaire, a-t-elle été infléchie par une transformation de la médecine ? C'est ce qu'il faut examiner dans notre second chapitre.

CHAPITRE 2 :

Expansion du paradigme et transformation de la médecine

Introduction

Notre description du paradigme n'aurait-elle pas dû comporter une ou même plusieurs étapes supplémentaires ? Comment se fait-il que nous ayons passé sous silence un projet aussi ambitieux que le *Cancer Genome Atlas*, qui appartient tout autant à la '*big science*' que le *Projet Génome Humain (PGH)* ? Pourquoi n'avoir pas consacré une section aux thérapies ciblées : ne sont-elles pas à la fois l'achèvement d'un rêve dans la quête de la '*magic bullet*' qui a tant animé la recherche contre le cancer, et une application d'une approche génétique du cancer ? D'où pourrait d'ailleurs venir de grands progrès thérapeutiques, si ce n'est d'une révolution au niveau de la biologie ?

Qu'il faille parler du *Cancer genome atlas* et des thérapies ciblées est incontestable. Mais il est essentiel de faire un pas de côté, de déborder les limites du paradigme pour nous intéresser à des transformations fondamentales qui se jouent en parallèle. Ce terme de parallèle est d'ailleurs inexact puisqu'il s'agit bien de croisement.

Nous avons ouvert l'introduction de ce travail sur une référence à la fois au *PGH* et au nouveau langage de la médecine et nous nous sommes interrogé : pourquoi le cancer est-il devenu le '*vaisseau Enterprise*' de cette médecine molécularisée, comme le dit Collins ? Quels sont les liens entre le paradigme des oncogènes et le projet d'une médecine génomique, prédictive, personnalisée ? Il nous faut compléter ce questionnement : le développement d'une telle médecine n'aurait-il pas pu avoir un effet en retour sur le paradigme des oncogènes ?

Dans notre étude, il est manifeste qu'il y a un champ qui ne relève pas de la biologie au sens strict et qui pourtant entretient des liens étroits avec le monde de la science biologique, et c'est celui de la médecine. Certes, on conçoit d'habitude la médecine comme

une application de la biologie, et dès lors l'idée que la médecine puisse exercer un effet en retour n'a pas de sens. Mais les relations sont sans doute beaucoup plus complexes, comme nous allons le voir. Dans ce chapitre nous souhaitons d'abord montrer qu'il y a un véritable lien entre le paradigme des oncogènes et une transformation de la médecine : non seulement les acteurs du paradigme des oncogènes ont défendu l'idée du *PGH*, qui est certainement un élément clé dans le développement de la médecine génomique, mais il nous semble que l'on n'aurait pas pu développer le projet d'une telle médecine sans disposer d'une explication génétique d'une maladie comme le cancer. En ce sens, les propos de Collins que nous avons rappelés ci-dessus contiennent une vérité essentielle. Ce que le paradigme des oncogènes a contribué à créer, et qui est ensuite pleinement achevé avec le *PGH*, c'est une transformation de la notion même de maladie génétique. Ces questions occuperont notre première section.

Nous ne cessons de parler de transformation de la médecine, mais que désignons-nous par là, plus précisément ? S'il fallait lui donner un nom, les candidats ne manqueraient pas. Notre section 2 est tout entière consacrée à la description d'une nouvelle médecine, dont le portrait a souvent été fait sur un mode programmatique, mais qui est bel et bien suffisamment réelle pour exercer des effets.

Alors seulement nous retrouvons notre description du paradigme pour suivre son expansion : celui-ci a pris une certaine orientation, en consacrant beaucoup de moyens à un projet comme le *Cancer Genome Atlas*. Ce projet peut apparaître comme une suite logique du paradigme des oncogènes : une fois que l'on a découvert des oncogènes, une fois qu'on leur a attribué une place primordiale, n'est-il pas logique de chercher à en faire l'inventaire ? Logique, peut-être, mais certainement pas nécessaire : des choix ont été faits ! Et ces choix n'ont pas été faits en dehors de tout contexte dans la mesure où la médecine génomique, prédictive, personnalisée est en toile de fond. La troisième section de ce chapitre porte ainsi sur ces choix non-nécessaires et l'évolution qui en a résulté.

1 De la chasse aux oncogènes au *Projet Génome Humain (PGH)* : une transformation de la notion de maladie génétique

Le *Projet Génome Humain* est un moment clé de l'histoire des sciences et de la biologie : cette dernière se transforme en '*big science*' et devient de plus en plus liée à des innovations techniques. Mais c'est aussi un moment de transformation de la génétique médicale, du regard sur la notion de maladie génétique et sur la maladie en général. Il nous a semblé important de rappeler, à travers le discours du président Clinton, les espoirs investis dans ce projet en matière de résultats thérapeutiques. Dans quelle mesure ce projet lancé à la fin des années 1980 et achevé une dizaine d'années plus tard s'articule-t-il à la fois au paradigme des oncogènes et à une nouvelle conception de la médecine ? A l'heure où les bilans sur 'l'héritage' du *PGH* se multiplient⁵⁸, 20 ans après la publication du premier '*draft*', nous aimerions défendre ici la thèse qu'il s'agit d'un moment charnière : d'une part, le paradigme des oncogènes joue un rôle majeur dans l'idée que le séquençage de tout le génome pourrait constituer une voie privilégiée pour la recherche sur le cancer ; d'autre part, ce projet contribue à une transformation de la notion de maladie génétique qui va dans le sens du paradigme des oncogènes : comme nous l'avons vu à travers notre étude des manuels d'oncologie, le cancer peut être considéré comme une maladie génétique, alors même qu'il n'obéit généralement pas à une hérédité mendélienne. Dès lors, les gènes peuvent devenir un élément central de la médecine dans son ensemble : si une maladie aussi complexe, aussi manifestation multifactorielle que le cancer peut être caractérisée comme maladie génétique, alors il y a de bonnes raisons de penser que l'exploration du génome sera féconde pour l'ensemble des maladies.

Dans cette section, nous examinerons d'abord la séquence historique qui a conduit des débuts du paradigme à la formation du projet de séquencer l'ensemble du génome (section 1.1) ; puis nous nous pencherons sur cette transformation de la notion de maladie génétique (section 1.2).

58 Voir par exemple : Gibbs (2020), Gates *et al.*, (2021), Rood et Regev (2021), Jones *et al.*, (2021).

1.1 Du paradigme des oncogènes au *Projet Génome Humain*

Sans revenir sur la question du changement de paradigme, il est clair qu'il y a eu un court moment où on a considéré que le cancer, cette maladie au phénotype si complexe, pouvait être causée par une mutation ponctuelle. Comment cet espoir a-t-il croisé l'idée de séquencer l'intégralité du génome humain, à une période où le projet semblait très peu crédible ?

Rappelons-nous Dulbecco et son rôle dans l'élaboration de l'idée que « les gènes provoquent le cancer » (Baltimore, 2012), alors qu'il travaillait sur les virus. Ses principaux travaux datent des années 1970, mais en 1986 Dulbecco écrit un court article qui fait le lien entre la recherche sur le cancer et le projet de séquençage de l'ensemble du génome humain. Resituons les événements : le gène de la maladie de Huntington est localisé en 1983 et dans la foulée, une série de rencontres a lieu dans les années 1984-1985 lors desquelles l'idée du projet est lancée, sa faisabilité interrogée. Notons que 1985 est aussi l'année de la découverte de deux marqueurs associés à la mucoviscidose ; le gène est finalement isolé en 1989, notamment par F. Collins qui sera présent auprès du président Clinton lors de l'annonce de l'achèvement (partiel) du projet⁵⁹, tout comme il sera présent auprès du président Obama lors du lancement de l'Initiative pour une médecine de précision (entre-temps, il aura écrit *The Language of Life : DNA and the Revolution in Personalized Medicine*). La mucoviscidose est devenue depuis un cas emblématique, une *success-story* de la génétique médicale. Elle est aussi devenue un champ d'étude particulièrement fertile pour les sciences sociales, qui peuvent y tester l'idée de 'généticisation' (Hedgecoe, 2003) ou interroger ce qui peut se jouer dans une politique de dépistage (Vailly, 2011) ; le philosophe des sciences peut également suivre ce cas avec intérêt dans la mesure où cette maladie, qualifiée de monogénique, donne lieu à de nombreux phénotypes différents, et que l'on est obligé aujourd'hui de parler de la « nature multifactorielle des relations génotype-phénotype » à propos de ce cas (O'Neal et Knowles, 2018). Ces thématiques ne sont pas étrangères à notre propos, et il est important de garder à l'esprit que l'histoire du paradigme des oncogènes s'insère dans un cadre historique où la notion de maladie génétique se reconfigure. Dans la mesure où nous nous intéressons à la labellisation du cancer comme maladie génétique, il est essentiel de prendre en compte les transformations globales de la génétique médicale.

59 Il succède à James Watson en 1993 à la direction du *National Center for Human Genome Research*, et il supervise l'*International Genome Sequencing Consortium*.

Revenons aux premières rencontres. Malgré des découvertes importantes, il ne faut pas croire que l'optimisme à l'égard du projet est de mise :

Des années plus tard, James Watson s'est félicité que les techniques de l'ADN recombinant [...] aient fourni aux biologistes des moyens de localiser les gènes et de s'emparer de l'ADN spécifique de ces gènes. Mais il a déclaré aux membres de la commission des crédits de la Chambre des représentants en 1995 : « Même avec l'immense puissance des méthodes de l'ADN recombinant, l'isolement de la plupart des gènes pathologiques semblait encore, au milieu des années 1980, hors de portée de l'homme » (McElheny 2012).

C'est à la lumière de ce contexte mitigé que doit être évaluée l'importance de l'article de Dulbecco. Certes, il y a de nombreuses manières d'écrire l'histoire du *PGH*⁶⁰, et nous ne prétendons pas en proposer une nouvelle. Mais en étudiant simultanément le paradigme des oncogènes et la médecine personnalisée, le *PGH* surgit inévitablement mais dans une perspective particulière. Des événements ressortent davantage, et dans « le champ événementiel » (selon l'image de Paul Veyne que nous avons déjà utilisée), un itinéraire prend forme dans lequel cet article constitue un point nodal. Cette voix forte, auréolée de son prix Nobel (1975), déclare que nous sommes à un « tournant » :

Une lacune majeure dans notre compréhension du cancer est la manière dont l'activité d'un oncogène est reliée aux événements de la progression. Mais la première tâche est de vérifier si l'ADN d'un cancer avancé est aussi hétérogène que le phénotype de ses cellules. S'il en est ainsi, un nouveau champ de la recherche sur le cancer s'ouvre, pouvant conduire à la découverte des gènes dont l'activité ou l'inactivité est responsable de l'infiltration et de la métastase (Dulbecco, 1986).

Dans son ouvrage *The Language of Life*, Collins revient sur ce texte d'une manière qui souligne le lien entre le paradigme des oncogènes, le *PGH* et la médecine personnalisée :

La reconnaissance du rôle des mutations de l'ADN dans le cancer et le besoin pressant de mieux les comprendre ont conduit [...] Dulbecco, à lancer le premier appel publié en faveur du séquençage complet du génome humain, en 1986. Dulbecco soutenait que si nous devions un jour comprendre le cancer suffisamment bien pour le prévenir et le

60 Voir McElheny (2012) pour un récit détaillé de type journalistique ; mais on peut se référer aussi, en contrepoint, à Fortun (2001) qui entend se démarquer de ce qu'il appelle 'BOGSAT history' (« *after the phrase and its quicker acronym that are widely employed in government and other bureaucratic circles : 'bunch of guys sitting around tables'* »). Cf. aussi Jordan (2003). Plus récemment, l'ouvrage de Hilgartner (2017) semble incontournable. L'historiographie du *PGH* est un sujet d'étude en soi, qui exigerait de prendre en compte les projets qui visent à 'épaissir cette histoire' (voir en particulier l'article introductif d'un numéro thématique de *Historical Studies in the Natural Sciences* : Lowe *et al.*, 2022, et déjà Lowe, 2018). Mais pour un rappel rapide, Gannett (2022) fournit les éléments nécessaires en préambule à son analyse philosophique du projet.

traiter efficacement, nous devrions avoir accès à l'ensemble du manuel d'instruction humain, à la fois dans les tissus normaux et dans les cellules cancéreuses. Aujourd'hui, plus de 20 ans plus tard, le rêve de Dulbecco est en train de se réaliser. L'histoire de la nouvelle guerre contre le cancer est complexe et passionnante. La génomique est à l'origine d'un grand nombre des changements de stratégie et de tactique qui permettent aujourd'hui d'obtenir de nouvelles connaissances approfondies. Le cancer est donc un domaine clé pour voir comment le langage de la vie est en train de révolutionner notre santé (Collins, 2007, p. 105⁶¹).

Ne nous laissons néanmoins pas captiver par ce regard rétrospectif : en 1986, pourquoi viser un séquençage intégral, plutôt que de s'engager dans la recherche des gènes spécifiques du cancer, que l'on espère peu nombreux ? A la même époque Weinberg est convaincu que la recherche des oncogènes fera ressortir l'importance de *moins en moins* de gènes. Ce qui est intéressant dans la motivation de Dulbecco pour écarter cette piste, c'est notamment l'hétérogénéité des tumeurs. Manifestement Dulbecco a mieux anticipé l'avenir que Weinberg sur ce point précis, mais reste à savoir si le séquençage du génome était bien le meilleur moyen pour comprendre et domestiquer l'étonnant phénotype des cellules cancéreuses. Il ne s'agit pas d'endosser d'emblée une posture critique à l'égard de ce programme (cette critique devra être justifiée, nous y reviendrons), mais de noter que Dulbecco pose une question de génétique *fonctionnelle* : comment tel phénotype est engendré, et notamment le phénotype qui permet à des cellules cancéreuse d'avoir un comportement invasif (de manière très intéressante, il focalise sur la question de la progression métastatique, qu'il qualifie de challenge ultime alors que le paradigme commence à être bien en place : cf. Dulbecco, 1989). La logique du séquençage à l'œuvre dans la recherche sur le cancer est-elle encore orientée vers cette perspective fonctionnelle ? Et qu'en est-il d'éventuels 'gènes du stade métastatique' ? S'il ne vient à l'idée de personne de nier le rôle des gènes dans le processus cancéreux, c'est aux deux termes du processus que les questions demeurent les plus délicates, à savoir le déclenchement et le passage à un stade invasif.

Quoi qu'il en soit de ces difficultés, il est commun de lire des récits rétrospectifs qui valident l'idée que le *PGH* était bel et bien un tournant à effectuer pour permettre au paradigme des oncogènes de se développer jusqu'à l'idéal actuel de thérapie individualisée :

Dans les années qui ont suivi (*i.e.* les années 1980), l'identification des gènes du cancer a été une tâche laborieuse, considérablement entravée par l'absence d'une carte du génome humain normal [...]. Cette situation a changé en 2003 avec l'achèvement du projet du génome humain. Dans l'ère dite post-génomique, la disponibilité d'une carte

61 Même version de l'histoire dans un des premiers récits de la mise en œuvre du projet, par Watson (1990).

complète du génome humain et des avancées technologiques significatives ont permis des interrogations systématiques des génomes cancéreux, avec une résolution et un débit sans précédent, afin de cataloguer les altérations somatiques et donc d'identifier les gènes cancéreux candidats. Au cours de la dernière décennie, le concept de thérapie individualisée, basée sur la présence d'altérations moléculaires spécifiques dans la tumeur d'un patient, est devenu une réalité, incitant la communauté des chercheurs à cataloguer systématiquement les altérations somatiques qui sous-tendent tous les cancers humains (Bell, 2010 – on note au passage que 'l'ère post-génomique' n'est pas du tout présentée comme une rupture avec le 'siècle du gène').

Avec un tel propos, nous sommes déjà dans une période où l'on a parié sur des programmes de séquençage spécifiquement consacrés au cancer, et nous entrevoyons le lien avec l'oncologie de précision et plus largement la médecine personnalisée. Cette anticipation est utile pour faire ressortir ce qui est perçu comme une continuité par de nombreux acteurs.

Revenons aux années 1990 : dans notre itinéraire du paradigme des oncogènes à la médecine génomique, il ne s'agit pas de suivre le détail de la mise en place du *PGH*, mais de repérer d'autres points nodaux. Un de ces points est incontestablement l'identification d'un gène emblématique, le gène *BRCA1*. Ce gène est cloné par l'équipe de Marie-Claire King en 1994⁶², et la forte médiatisation de cette découverte, dans un contexte de 'chasse aux gènes' quelques années après le lancement du *PGH* semble confirmer tous les bénéfices que celui-ci pourra apporter. Rétrospectivement, il est difficile de prendre la mesure de l'écho médiatique, alors même qu'il ne s'agissait finalement 'que' de la découverte de gènes impliqués dans les formes familiales du cancer du sein (et des ovaires). Autrement dit, une découverte qui n'était censée concerner qu'un nombre réduit de cas, et qui ne peut alors être rattachée d'aucune manière à une quelconque thérapie. L'ouvrage de Parthasarathy nous replonge dans le contexte :

La nouvelle a été accueillie avec beaucoup d'enthousiasme. La chaîne de télévision américaine NBC a jugé l'histoire si importante qu'elle l'a rapportée le 13 septembre, quelques jours avant que l'article basé sur la découverte n'ait encore achevé le processus de révision du journal *Science*. [...] Quelques heures plus tard, d'autres chaînes de télévision ont rapporté l'histoire, et celle-ci a bientôt commencé à apparaître en première page des journaux et magazines du monde entier (Parthasarathy, 2007).

62 La rigueur la plus élémentaire recommanderait de distinguer toujours clairement *BRCA1* et *BRCA2*: il s'agit de deux gènes différents, et le facteur de risque associé pour différents types de cancer n'est pas le même dans les deux cas ; néanmoins nous parlerons souvent des gènes *BRCA* sans plus de précision, dans la mesure où ces deux gènes partagent des propriétés 'symboliques'. Pour une revue récente du rôle de ces gènes, voir par exemple Murthy et Muggia (2019).

Au-delà des exagérations et déformations habituelles lors du traitement médiatique de découvertes scientifiques, on peut être tenté d’y voir un effet de la mystique de l’ADN analysée par Lindee et Nelkin : la moindre découverte concernant les gènes est médiatisée d’une manière qui peut sembler totalement disproportionnée quant aux conséquences que l’on peut en attendre. Mais de grandes voix scientifiques ont également salué la découverte. Si le prix Nobel et co-découvreur des oncogènes Varmus peut d’emblée déclarer qu’il s’agit « d’un développement extrêmement important dans la compréhension du cancer du sein » (cité par Parthasarathy, 2007), c’est bien parce que nous sommes dans un cadre scientifique qui présuppose que la découverte d’un gène est nécessairement un moment important, un fait saillant, pour la compréhension d’une maladie. Ce cadre scientifique s’est mis en place notamment avec le paradigme des oncogènes, il a contribué au lancement du *PGH*, et chaque découverte de ce type est évaluée comme une confirmation de sa justesse. Cette sélection de traits saillants est un des éléments constitutifs d’un paradigme, comme le notait Kuhn dès ses premiers écrits. La complexité du monde « permet une infinité d’observations indépendantes » et exige dès lors de « choisir les aspects de l’expérience qui doivent être considérés comme pertinents » (Kuhn, archive citée par Richards et Daston, 2016) .

King a fait elle-même le récit de cette découverte (King, 2014), rappelant le point de départ purement ‘mathématique’ (à savoir des données épidémiologiques) et le besoin de donner une existence à ce facteur de prédisposition au cancer en l’identifiant au niveau moléculaire. Elle rappelle qu’il a fallu traquer ce gène précisément en l’absence des connaissances dont nous disposons maintenant concernant l’architecture du génome, des connaissances issues du *PGH*. Néanmoins, elle a pu utiliser les techniques qui ont connu un essor remarquable depuis les premières discussions du projet. Pour beaucoup, étant donné les difficultés à envisager même la faisabilité du projet, celui-ci a d’abord représenté un défi technique ; c’était le cas de L. Hood, par exemple, dont la confiance dans la technique s’est depuis reportée sur la médecine personnalisée⁶³. Collins et Fink (1995) font le point à mi-parcours et proposent la liste suivante de gènes mis au jour par clonage positionnel, technique utilisée par King⁶⁴ (tableau 2.1) :

63 A noter qu’il a co-dirigé un des premiers ouvrages de réflexion sur le *PGH*, un texte sur lequel nous allons revenir dans la section suivante (Kevles et Hood, 1992). Pour son rôle dans les discussions préliminaires au *PGH*, voir McElheny (2012).

64 Sur cette technique, on peut compléter la description de King (2014) par un article pédagogique paru à l’époque de la découverte du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose : Kitzis, Warren, et Kaplan (1988).

Tableau 2.1 : les gènes découverts par clonage positionnel jusqu'en 1995 (Collins et Fink, 1995)

Table 1 Disease Genes Identified Using Positional Cloning	
Year	Disease
1986	Chronic Granulomatous Disease Duchenne's Muscular Dystrophy Retinoblastoma
1989	Cystic Fibrosis
1990	Wilms' Tumor Neurofibromatosis Type 1 Testis Determining Factor Choroideremia
1991	Fragile X Syndrome Familial Polyposis Coli Kallmann's Syndrome Aniridia
1992	Myotonic Dystrophy Lowe's Syndrome Norris's Syndrome
1993	Menkes' Disease X-Linked A gammaglobulinemia Glycerol Kinase Deficiency Adrenoleukodystrophy Neurofibromatosis Type 2 Huntington's Disease von Hippel-Lindau Disease Spinocerebellar Ataxia I Lissencephaly Wilson's Disease Tuberous Sclerosis
1994	MacLeod's Syndrome Polycystic Kidney Disease Dentatorubral Pallidolysian Atrophy Fragile X "E" Achondroplasia Wiskott Aldrich Syndrome Early Onset Breast/Ovarian Cancer (BRCA 1) Diastrophic Dysplasia Aarskog-Scott Syndrome Congenital Adrenal Hypoplasia Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Machado-Joseph Disease
1995	Spinal Muscular Atrophy Chondrodysplasia Punctate Limb-Girdle Muscular Dystrophy Ocular Albinism Ataxia Telangiectasia Alzheimer's Disease Hypophosphatemic Rickets Hereditary Multiple Exostoses Bloom Syndrome Early Onset Breast Cancer (BRCA 2)

De manière attendue, le rythme des découvertes s'accroît mais le plus important est que l'on trouve aussi bien les maladies génétiques classiques (dystrophie de Duchenne, maladie de Huntington), des gènes 'historiques' dans la constitution du paradigme (*RB* pour le rétinoblastome), ces nouveaux gènes destinés à devenir emblématiques comme *BRCA1* et *BRCA2* et, faudrait-il ajouter, des maladies qui vont devenir également des cibles pour la médecine personnalisée, comme la maladie d'Alzheimer. Comme le disent Collins et Fink :

Du point de vue du médecin, l'objectif du *Projet génome* est d'essayer de comprendre les fondements génétiques *non seulement des maladies rares à gène unique, mais aussi de la quasi-totalité des maladies* (Collins et Fink, 1995 – nous soulignons).

Une telle ambition a en quelque sorte besoin du cancer, cette maladie multifactorielle par excellence, cette maladie à l'étiologie longtemps si confuse (même si dans le cas de *BRCA*, il s'agit de formes familiales) ! On dénombre aujourd'hui environ 6800 maladies monogéniques, mais on ne peut susciter l'adhésion autour d'un projet comme le *PGH* avec pour seule ambition d'identifier chacun de ces 6800 gènes. La notion de 'gènes du cancer' apporte du crédit (dans tous les sens du terme) à ce programme en en faisant un moyen de combattre une des principales causes de mortalité dans les pays développés ; et inversement, le *PGH* est susceptible d'étayer le paradigme des oncogènes en mettant au jour ces gènes du cancer.

La théorie des oncogènes a, selon l'aveu d'acteurs importants de la recherche sur le cancer, servi à justifier les financements massifs de la recherche en biologie moléculaire sur le cancer, comme le montre Fujimura à partir de ses entretiens avec DeVita, une figure importante de l'oncologie :

DeVita a utilisé la théorie des oncogènes pour justifier l'ensemble du programme national de lutte contre le cancer [...]. DeVita m'a dit qu'il avait également utilisé les oncogènes pour vendre au Congrès leur futur programme général de recherche en génétique moléculaire sur le cancer : « La génétique moléculaire est un terme que personne au Congrès ne comprend. Les oncogènes, eux, ils connaissent. Comment le connaissent-ils ? C'est moi qui le leur dis. Je peux leur expliquer les oncogènes bien mieux que la génétique moléculaire. Lorsque je pointe du doigt un membre du Congrès, je lui dis : 'M. Untel, vous et moi avons des gènes en nous qui, selon nous, sont responsables du cancer'. Cela attire leur attention. Ils disent : 'Mon Dieu ! Comment ça, j'ai des gènes en moi... ?'. Je dois leur expliquer. Si j'essayais de leur expliquer la génétique moléculaire, ils s'endormiraient devant moi » (Fujimura, 1988).

Ne doutons pas que cette théorie a pu être également mise au service du financement d'un projet monumental comme le *PGH*. La question des relations entre le monde scientifique et le monde économique-politique n'est pas nouvelle et a son importance pour la science. Laissons de côté les aspects les plus médiatiques de la course au séquençage et la concurrence entre acteurs privés et publics. Il y a débat pour savoir si le *PGH* est en cela symptomatique d'une transformation relativement récente de la science, qui aurait perdu de son autonomie et dont les rapports avec le monde social seraient devenus plus complexes ; ou s'il faut envisager ces rapports sur une séquence beaucoup plus longue (le débat oppose par exemple Nowotny *et al.*, 2003 et Pestre, 2003). Nous n'aborderons pas les polémiques sur le gouvernement des technosciences (Pestre, 2016). Par contre, il faut prendre acte du fait que l'on a misé sur une théorie et sur une stratégie de recherche globale. Morange note ce fait paradoxal :

Quand on considère les dix années qui vont de la découverte de l'oncogène *SRC* à l'acceptation finale du paradigme, il est frappant de constater qu'aucun système, aucun gène particulier, n'a joué un rôle prépondérant dans cette histoire. La découverte de *SRC* fut certes importante, mais son mécanisme précis d'action est resté longtemps ignoré. De même la découverte des modifications de l'oncogène *RAS* dans les tumeurs humaines eut un impact psychologique considérable, mais il fallut attendre près de dix ans pour que l'on commence à comprendre le rôle de *RAS* dans la transformation cancéreuse (Morange, 2003).

Et cela n'a pas manqué de susciter des critiques, comme le rappelle encore Morange, en évoquant le cas de Duesberg. Celui-ci, après avoir joué un rôle important durant les années 1970, exprime une vive résistance en 1987 au paradigme – donc à un moment où celui-ci est véritablement en train de se stabiliser. Il défend l'idée que le cancer trouve sa source dans des remaniements chromosomiques et non dans des mutations affectant des gènes particuliers ; autrement dit, c'est le concept même d'oncogène qui est discuté :

Il est proposé ici que seules les rares troncatures et recombinaisons illégitimes qui modifient la configuration germinale des gènes cellulaires génèrent des gènes du cancer viraux et éventuellement cellulaires. Les anomalies chromosomiques clonales que l'on trouve systématiquement dans les cellules tumorales sont la preuve microscopique de réarrangements susceptibles de générer des gènes cancéreux (Duesberg, 1987).

On notera que Duesberg ne manque pas de placer sa proposition sous le patronage du 'visionnaire' Boveri. Certes, c'est là une voix dissidente et très minoritaire, mais qui pointe sans doute des difficultés réelles du paradigme. Une des questions que nous tenons à poser dans ce travail est précisément l'attention qu'il faut prêter à des voix minoritaires. Alors que la notion d'oncogène n'est finalement pas encore unanimement acceptée, alors que le fonctionnement d'un oncogène n'a encore rien de clair, on peut se demander s'il était évident de parier sur ce que pourrait offrir un séquençage intégral de tout le génome ? Notre propos vise simplement à rappeler la part de contingence qui se trouve dans tout événement historique. La période des années 1980 est certainement celle où l'on place beaucoup d'espoirs dans une chasse aux gènes pour toutes les pathologies ou presque ; et quand on s'engage dans une chasse, quoi de plus utile qu'une carte ? Le *PGH* est justifié et une fois lancé ce projet va contribuer à modifier aussi bien notre conception de la maladie que celle de la médecine.

1.2 Le *Projet génome humain* et la transformation de la notion de 'maladie génétique'

La caractérisation du cancer comme 'maladie génétique' est le cœur du paradigme des oncogènes, et comme tous les changements de paradigme, il implique une véritable conversion du regard, qui concerne avant tout le cancer, bien évidemment, mais qui est également porteuse d'une transformation de la notion de maladie génétique. Pour la saisir, arrêtons-nous sur un texte déjà évoqué de Collins, daté de 1999 et intitulé « *The Human Genome Project and the Future of Medicine* ». Il s'agit pour Collins de présenter les conséquences médicales du *PGH*, une présentation qui n'est jamais neutre, mais constitue bel et bien un axe de légitimation du projet. Le texte s'ouvre sur la déclaration suivante :

Mon postulat de base – et je vous mets au défi de ne pas être d'accord avec moi – est que toute maladie (à l'exception de certains cas de traumatismes, mais pas tous) a une composante génétique. Ce postulat est en contradiction avec la vision plus classique de la génétique médicale comme une spécialité consacrée à l'étude de troubles mendéliens

rare ou d'anomalies chromosomiques uniques que la plupart des médecins ont peu de chances de rencontrer dans leur pratique quotidienne. Ce postulat n'est pas nouveau, car on sait depuis toujours que pratiquement toutes les maladies ont tendance à se transmettre dans les familles. Ce qui a changé, c'est que, alors que nous pensions jusqu'à récemment que nous ne pouvions pas faire grand-chose contre ces troubles, nous commençons maintenant à entrevoir des approches thérapeutiques possibles basées sur des découvertes génétiques qui changeront la façon dont la médecine est pratiquée. La mesure dans laquelle une maladie donnée est déterminée par une séquence d'ADN spécifique dépend beaucoup de la maladie. Les gènes sont impliqués dans tous les domaines, de la mucoviscidose [...] à quelque chose comme le SIDA, qui est, après tout, une maladie infectieuse (Collins, 1999).

La rhétorique de ce texte interpelle : tout d'abord, le « postulat de base » est bel et bien présenté comme en contradiction avec la conception mendélienne des maladies génétiques, selon laquelle les maladies génétiques sont causées par une anomalie génétique bien déterminée et transmissible selon les lois de Mendel. Ces maladies sont cataloguées, notamment dans la base OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), continuation de la classification MIM (*Mendelian Inheritance in Man*) mise en place dans les années 1960 par Victor McKusick. Certes, il est impossible de dire qu'à la fin des années 1990 on disposait d'un concept clair de maladie génétique 'mendélienne', que des déclarations comme celles de Collins viendrait bouleverser. Le concept de maladie génétique au sein de la base OMIM a subi un certain nombre de déplacements, dont les principaux sont, en ce qui concerne notre propos, précisément l'ouverture à des modes d'hérédité non mendélienne et le passage d'un classement des maladies à un classement des variants alléliques⁶⁵. Ces transformations ont lieu au cours des années 1990, et on peut ainsi dire que lorsque Collins écrit le texte que nous venons de citer, en 1999, la principale base de données utilisée par la spécialité 'génétique médicale' a acté au moins en partie le changement qu'il décrit.

Est-ce à dire que des formulations comme 'toute maladie a une composante génétique' sont indiscutables ? Peut-on relever le défi lancé par Collins – ne pas être d'accord avec lui ? En un sens, non, le défi ne peut être relevé, si du moins on accepte d'endosser la charge de la preuve : il semble difficile d'établir qu'une composante génétique n'intervient *pas* dans une pathologie, et plus encore aujourd'hui qu'en 1999, quand de multiples GWAS (*Genome Wide Association Studies*) établissent des corrélations entre les comportements les plus divers et des variants génétiques. Laisser la charge de la preuve à Collins et à tous ceux

65 Sur OMIM et ses transformations, on ne peut que renvoyer au travail remarquable de M. Darrason (2014). Voir aussi un très utile article rétrospectif de McKusick, qui retrace l'histoire des évolutions d'OMIM (McKusick, 2007). Pour une caractérisation générale du concept 'classique' de maladie génétique, voir aussi Dekeuwer (2010, 2015).

qui le suivraient (et ils sont nombreux) change la perspective : comment établir vraiment que *toute* maladie a une composante génétique ? A partir de quand parle-t-on de composante génétique ? Dès que l'on peut déceler le moindre variant susceptible d'être corrélé à une maladie ? Comment attribue-t-on un véritable rôle causal à cette 'composante' ? Nous ne manquerons pas de reposer ces questions au cours de ce travail !

Le problème, quand on affirme que toute maladie a une composante génétique, est de savoir ce que l'on veut dire par là, et quelles conséquences on en tire. Si Collins est certain de ne pas pouvoir être discuté à propos de cette affirmation, c'est qu'il admet implicitement que toutes les maladies ne sont pour autant pas semblables quant à cette composante génétique : il s'agit donc de substituer une différence de degré à une différence de nature, de manière à insister sur le point commun (les gènes sont impliqués, d'une manière ou d'une autre) plutôt que sur les différences (transmission héréditaire ou pas, causalité monogénique identifiable ou non).

On assiste aujourd'hui à la diffusion large de l'idée d'un continuum entre maladies génétiques 'classiques' et maladies 'multifactorielles' voire habituellement identifiées comme environnementales ou infectieuses. Nous considérons que la séquence qui va de la mise au jour de 'gènes du cancer' jusqu'à l'achèvement du *PGH* est un élément essentiel dans cette transformation de la notion de maladie génétique. Mais cette transformation ne concerne pas seulement la mise au jour d'une composante génétique au sein des maladies non-héréditaires. Il faut aussi mentionner la complexification et finalement l'éclatement de la notion de maladie monogénique (Perbal, 2008). Outre les problèmes liés à la pénétrance incomplète et à l'expression variable⁶⁶ (qui appartiennent à la génétique mendélienne classique, et non à la génétique moléculaire), même les maladies les plus représentatives de la catégorie traditionnelle de maladie génétique, comme la maladie de Huntington, la mucoviscidose, et la phénylcétonurie deviennent des maladies complexes en ce sens qu'il faut prendre en compte la diversité des mutations qui peuvent affecter le gène en question, même si celui-ci est unique. Dès lors, nous assistons à un double mouvement qui aboutit à

66 Darrason rappelle la définition de ces concepts importants : « La pénétrance est la proportion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant. Lorsque la pénétrance est incomplète, cela signifie que des individus porteurs d'un même génotype n'exprimeront pas le même phénotype. Le problème de la pénétrance incomplète ne doit pas être confondue avec celui de l'expressivité variable. L'expressivité variable désigne le fait que pour une même maladie, il n'y a pas de corrélation parfaite entre la présence de certaines mutations et l'apparition de certains symptômes » (Darrason, 2014). Ces phénomènes peuvent contribuer à l'idée de continuum, et notamment en ceci que les variations dans le phénotype feront certainement intervenir 'l'environnement'.

une même idée, à savoir celle d'un continuum entre des maladies très différentes : d'une part la remise en question du concept de maladie monogénique, d'autre part la mise au jour d'une composante génétique dans toutes les autres maladies. Darrason cite un texte exemplaire à ce propos :

Pour une maladie soi-disant monogénique, il y a un gène qui peut être majoritairement responsable de la pathogénèse avec un ou plusieurs gènes modificateurs hérités de façon indépendante et qui influencent le phénotype. De l'autre côté, pour une maladie complexe, aucun gène individuel ne semble avoir de primauté et la maladie résulte de l'interaction de deux ou de plusieurs paires d'allèles indépendamment héritées, très probablement influencées par ailleurs par des gènes modificateurs additionnels. La conséquence de ce cadre conceptuel c'est que la « maladie monogénique » n'existe pas. En d'autres termes, il n'y a pas de distinction absolument claire entre maladies mendéliennes simples et maladies complexes : les maladies génétiques représentent un continuum qui va d'une influence minimale d'un gène majeur par quelques gènes modificateurs à une influence croissante partagée par de multiples gènes (Dipple et McCabe, 2000a, cités par Darrason)

Ou encore, sous une forme graphique, dans un manuel édité par le Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale (figure 2.1) :

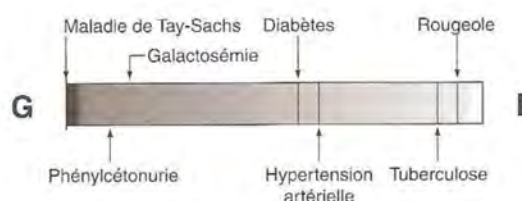


Figure 2.1 (*Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale*, 2004, cité par Darrason, 2014 : du côté de l'environnement (E), on trouve les maladies infectieuses, comme la rougeole, mais pour lesquelles une sensibilité de type génétique peut parfois être identifiée (comme pour la tuberculose) ; du côté génétique (G), des pathologies comme la maladie de Tay-Sachs mais aussi la phénylcétonurie qui n'est pas placée au même niveau du fait que l'on peut agir sur cette maladie en modifiant l'environnement (à savoir le régime alimentaire – de même pour la galactosémie).

Le texte de Collins établit ce continuum entre les maladies 'mendéliennes' et les maladies infectieuses de la même manière. Certes, personne ne niera que pour soigner le SIDA, il faut certainement se préoccuper du virus... mais finalement, pourquoi ne pas se pencher sur les gènes ? C'est bien ce qui se produit avec les recherches sur le rôle du gène *CCR5* et les possibilités de thérapie génique pour le SIDA (Tebas *et al.*, 2014). La recherche sur les gènes vient ainsi se présenter comme une piste thérapeutique possible face à d'autres thérapies ciblant, elles, la cause pouvant apparaître comme la plus 'évidente' (le vi-

rus). Ce type d'exemple ne peut-il être transposé au cancer, notamment quand des causes environnementales ou infectieuses apparaissent là encore 'évidentes' ?

Bien sûr l'idée de continuum n'est pas sans poser problème. Plus généralement, c'est ce nouveau concept de maladie génétique qui demande à être interrogé. Un texte ancien de McKusick nous montre à quel point cette idée de continuum était absente lors des débuts de la génétique médicale moderne :

En génétique médicale, les expressions telles que 'spectre de la maladie', 'la maladie A est une forme légère, ou une variante, de la maladie B', etc. n'ont guère leur place. Il s'agit soit de la même maladie, si elles sont basées sur la même mutation [génétique], soit il s'agit de maladies différentes (McKusick 1968, p. xi – cité par Hogan, 2013)

Cette idée d'une classification sur des bases moléculaires est d'ailleurs loin d'être oubliée ; elle est au contraire d'une profonde actualité dans le champ de l'oncologie. Peut-être que la médecine personnalisée et l'oncologie de précision sont les héritières de cette histoire complexe.

Que s'agissait-il de montrer dans cette section ? Nous ne prétendons évidemment pas avoir épuisé le problème de ce qu'il faut entendre par 'maladie génétique' ! Nous n'avons fait que repérer une transformation, une transformation dont nous estimons qu'elle s'inscrit dans un mouvement dont le paradigme des oncogènes fait partie dès lors qu'il a conduit à requalifier le cancer en maladie génétique (et nous disons bien *le* cancer alors même que tout biologiste et tout médecin est parfaitement conscient qu'il y a de multiples formes de cancer – encore une fois, une unification est à l'œuvre dans cette dénomination, et c'est un de ses enjeux). Nous reviendrons sur ce point car toute discussion du paradigme des oncogènes implique de se confronter à cette transformation de la notion de maladie génétique. Outre des questions 'techniques' comme celle dite de 'l'héritabilité manquante' (voir notre chapitre 4), l'idée de continuum pose une question fondamentale : si toutes les maladies apparaissent comme plus ou moins génétiques, ne pourrait-on tout aussi bien dire que toutes les maladies apparaissent alors comme plus ou moins environnementales ?

Malgré ces questions, le *PGH* constitue une étape essentielle, même si l'on pourrait discuter de sa centralité : il nous suffit d'avoir établi d'une part que les acteurs du paradigme des oncogènes ont joué un rôle significatif dans ce projet de cartographie, et d'autre part qu'il contribue à élargir le concept de maladie génétique, d'une manière qui constituera une base nécessaire à une médecine qui prétend être personnalisée grâce à l'étude de notre génome. Entre le paradigme des oncogènes et le développement de la médecine génomique et personnalisée dans les années 2000, le *PGH* est bel et bien une charnière.

2 Vers une transformation de la biologie et de la médecine ?

La transformation de la notion de maladie génétique est étroitement liée à une transformation de la médecine défendue activement par les acteurs du *PGH* qui ont toujours défendu l'ambition médicale de ce projet : la médecine doit devenir fondamentalement génomique grâce aux apports du *PGH*. Qu'il y ait un lien entre transformation de la notion de maladie et transformation de la médecine peut sembler assez intuitif, mais préciser ce lien est plus difficile : avons-nous affaire à une découverte biologique qui transforme notre conception de la maladie, *et par conséquent*, notre conception de la médecine ? On pourrait décrire la révolution pastoriennne de cette manière : la découverte de nouvelles entités (des agents pathogènes microscopiques) produit un nouveau modèle explicatif de la maladie, de nouvelles maladies sont requalifiées. Et cela est le point de départ d'une transformation de la médecine. Une autre description possible évoquerait sans doute une transformation du regard médical. Celui-ci focalise sur certains facteurs plutôt que d'autres, et serait ainsi susceptible d'orienter la recherche biomédicale. Dans une telle perspective, les catégories nosologiques ne sont pas un découpage neutre mais dépendent d'un certain nombre de valeurs qui proviennent certainement en partie de la façon dont est formé le regard de la communauté médicale.

Ne cherchons pas à résoudre d'emblée de telles questions ; prenons simplement acte de cette transformation corrélative de la notion de maladie génétique et de la médecine et tentons de préciser ce que nous entendons par 'transformation de la médecine'. Dans la section 2.1, nous examinerons d'abord les ambitions médicales des acteurs du *PGH* (ainsi que les critiques auxquelles ils ont dû faire face), pour ensuite décrire cette médecine comme une '*big medicine*', étroitement liée au développement de techniques de séquençage et à des programmes dans le prolongement direct du *PGH* (section 2.2). Cette médecine 'data-centrée', qui témoigne d'une foi dans les 'omiques', n'est pas seulement génomique, du moins si l'on en croit son ambition systémique (section 2.3) et ses tentatives d'intégrer l'environnement à travers la notion d'exposome (section 2.4). Au terme de ce parcours, nous pourrions nous demander dans quelle mesure une telle médecine est susceptible de déterminer l'orientation prise par le paradigme des oncogènes.

2.1 Les ambitions médicales autour du *Projet Génome Humain*

L'idée de génétique médicale est relativement ancienne⁶⁷. On peut certes considérer que son objet était avant tout les maladies héréditaires ; or, nous avons vu qu'avec le *PGH*, la notion de maladie génétique ne se limitait plus à cette catégorie, et c'est à ce titre que nous y voyons un tournant, un tournant préparé par le paradigme des oncogènes et sa requalification du cancer comme maladie génétique. L'idée de tournant pourrait certainement être nuancée, dans la mesure où certains travaux se sont interrogés sur la façon dont les gènes sont devenus le cœur de la médecine en faisant le choix d'une histoire longue (Comfort, 2014), en retraçant l'histoire d'une « culture » de la 'cartographie' génétique qui s'est certes molécularisée mais qui remonte à la génétique classique (Gaudillière et Rheinberger 2004a et 2004b), en insistant sur le moment où les chromosomes sont devenus visibles dans les années 1950-1960 et ont acquis le statut d'objets standardisés (Lindee, 2008 ; Hogan, 2014). Alors que d'autres, en adoptant au contraire une focale beaucoup plus étroite, ont proposé une périodisation fine au sein de la période de mise en œuvre du projet, fondée sur le constat que

la séparation entre les activités de cartographie et de séquençage des généticiens médicaux et le projet de séquençage de l'ensemble du génome humain s'est faite progressivement au cours des années 1990 (Garcia-Sancho *et al.*, 2022).

Mais dans la mesure où nous cherchons à analyser, d'une part une transformation de la médecine qui nous semble bien réelle en aval du *PGH*, et d'autre part, les liens entre cette nouvelle médecine génomique et le paradigme des oncogènes, focaliser sur cet événement nous semble justifié, encore une fois au nom de sa position 'intermédiaire'.

2.1.1 La médecine génomique : une idée controversée

Nous avons dit que le projet de séquençage de l'intégralité du génome humain n'allait pas de soi au milieu des années 1980, ne serait-ce que parce que sa faisabilité suscitait la perplexité de nombreux acteurs. Mais à peine ce projet lancé, on assiste à des déclarations enthousiastes et débordantes d'optimisme quant à ce que l'on peut espérer de ce séquen-

⁶⁷ Nous avons néanmoins croisé lors de nos investigations sur le terrain des médecins généticiens qui avaient commencé leur carrière alors que la spécialité 'génétique médicale' n'existait pas encore.

çage. Même si Watson, figure historique et un des premiers responsables du projet, prend parfois soin de préciser qu'il ne s'agit pas de faire de ce projet l'alpha et l'oméga de la biologie (Watson, 1990), on se demande si cela ne relève pas de la prudence rhétorique. Et manifestement, cette prudence n'est pas généralisée, même s'il faut aussi noter que les déclarations exaltées côtoient un scepticisme et des critiques qui eux aussi se sont exprimés dès la mise en œuvre du projet.

L'ouvrage collectif *The Code of Codes* paru en 1992 et dirigé par Kevles et Hood est symptomatique à cet égard. La direction de l'ouvrage regroupe un spécialiste de l'histoire de l'eugénisme (Kevles) et un des artisans du projet, notamment dans sa dimension technique (L. Hood). On attribue à ce dernier l'expression 'médecine des 4P', et il est devenu au fil des ans un des principaux promoteurs de la médecine personnalisée. Quant au contenu de cet ouvrage, on y trouve une alternance de discours enthousiastes, et d'autres beaucoup plus mesurés, voire critiques. Dans la première catégorie, Gilbert, qui a contribué à élaborer une des premières techniques de séquençage, affirme dans un texte 'sobrement' intitulé « Une vision du Graal » :

La possession d'une carte génétique et de la séquence d'ADN d'un être humain transformera la médecine. Un changement immédiat, qui émergera lors de la prochaine décennie, sera la connaissance des gènes qui causent les maladies génétiques rares. Ce qui sera plus important, cependant, c'est l'identification de gènes pour les maladies communes [...] Un des bénéfices de la cartographie génétique sera la capacité de développer une médecine taillée pour l'individu (Gilbert, *in* Kevles et Hood, 1992).

Gilbert est néanmoins suffisamment prudent pour délimiter le type de questions auquel peut répondre le projet ; on ne peut ainsi pas répondre à la question : comment différons-nous les uns des autres ? Mais est-ce alors cohérent avec le projet d'une médecine qui se veut personnalisée, 'taillée pour l'individu' ? Pour l'instant, ce qui est envisagé, c'est plutôt une stratification des maladies permettant d'affiner la nosologie grâce à la génétique, une idée qui n'est pas étrangère à l'oncologie de précision qui s'est développée ensuite :

Des tests basés sur l'ADN pour toutes les maladies auront pour résultat des subdivisions de celles-ci en de nombreuses catégories (*idem*).

Dans la mesure où la médecine qui est censée émerger du *PGH* n'hésitera pas à se qualifier de 'personnalisée', elle aura à gérer l'ambiguïté de ce qu'il faut entendre par là ; mais pour cela, elle pourra certainement s'appuyer sur des prolongements du *PGH*, comme nous allons le voir. Même si l'on ne dispose pas du génome entier de l'individu, le génome

humain peut constituer un point de référence⁶⁸ qui nous permet de mesurer les écarts individuels, et notamment d'enquêter sur l'éventuelle dimension pathologique de telle différence génétique. Bien entendu, une différence par rapport à ce génome de référence n'est pas nécessairement pathologique dans la mesure où la variation est constitutive du vivant, et il faut s'interroger sur le passage de la variation à la déviation (Gannett, 2018).

Ce qui est manifeste est que cette prétention à avoir un profond impact sur la médecine est présente dès le lancement du projet – nous avons à ce sujet souligné le rôle des chercheurs engagés sur le terrain du cancer, comme Dulbecco – et elle est régulièrement réaffirmée, sous des formes diverses qui suivent les innovations techniques.

Pourtant, parallèlement, et là encore de manière récurrente, des voix expriment leur perplexité. Dans le même volume, *The Code of Code*, dans une section intitulée « Éthique, loi et société », on trouve des réflexions critiques de la part d'auteurs importantes comme Nelkin ou Fox Keller. L'intitulé de cette section témoigne de l'ampleur des inquiétudes éthiques concernant cette investigation qui s'approche du cœur de la cellule et de ce qui fait de nous des êtres humains : « pourquoi sommes-nous des êtres humains et non des singes : la raison est bien sûr notre ADN » (Watson, *in* Kevles et Hood, 1992). Ces inquiétudes éthiques légitimes ne cessent d'être réactualisées par le développement des biotechnologies, mais elles ne sont pas notre objet.

En effet, il ne faut pas oublier qu'une partie du problème, celle qui nous intéresse au premier chef, est épistémologique plus qu'éthique ou politique. D'ailleurs, les tests génétiques qui focalisent une grande partie de l'attention de ceux soucieux d'éthique ou de législation, posent de nombreux problèmes qui sont bel et bien épistémologiques. A la même période, le *PGH* reçoit des critiques fortes de la part de biologistes comme Lewontin (1992) et de philosophes et historiens des sciences comme Sarkar et Tauber, Fox Keller, et même Rosenberg auquel on doit pourtant des textes assumant un réductionnisme radical (Rosenberg, 1997). Ce dernier, discutant Collins (qui a pris la suite de Watson à la tête du projet), peut ainsi écrire :

Il est certainement vrai que la connaissance de la séquence complète fournirait une mine d'informations, bien qu'il ne s'agirait pas d'une information biologique, où biologique signifie fonctionnel. Il s'agirait d'informations physiques (Rosenberg, 1994).

68 On parle de 'génome de référence', lequel n'est à proprement parler le génome de personne. Mais cette notion devient de plus en plus délicate, fur et à mesure que l'on prend conscience de l'importance des différences individuelles (très variables selon les espèces). Voir Jordan (2022) qui constate que même avec une séquence achevée, ce n'est que « la fin du commencement ».

Cette remarque résume bien une partie des critiques : que peut-on attendre de la séquence ? Quel type d'information peut-elle nous fournir ? Cela mérite-t-il l'investissement qui est fait si les données recueillies n'ont pas de signification fonctionnelle ? Le cœur de ces critiques du *PGH* est que celui-ci est sous tendu par une certaine conception 'réductionniste' du vivant (sa défense du réductionnisme couplée à une critique du *PGH* fait de Rosenberg une exception). C'est un reproche classique qui est régulièrement adressé à la biologie moléculaire, et qui demande à être formulé précisément sous peine de tomber dans vision caricaturale. Le problème, si problème il y a, vient-il de la biologie moléculaire en tant que telle ou de son éventuelle hégémonie (Kitcher, 1999) ? Mais peut-être est-ce une caractéristique du réductionnisme que d'être hégémonique, dans la mesure où il s'agit d'identifier un niveau ontologique ultime vers lequel doit tendre toute explication ? Néanmoins, étant donné l'ambiguïté du terme 'réductionnisme' (Kaiser, 2015), il est bon de rappeler qu'il ne peut prétendre constituer une objection définitive. On peut après tout assumer d'être réductionniste en biologie, et la science peut tout à fait considérer que la réduction est une démarche scientifiquement productive.

Deux articles de Tauber et Sarkar publiés en 1992 peuvent nous servir à préciser la critique en question. Leur objectif est à la fois de proposer une évaluation critique des « mérites scientifiques » du projet, et de décrire celui-ci comme « le point culminant d'un programme de recherche en biologie qui, depuis deux siècles, a été fondamentalement réductionniste » ; ce réductionnisme est même qualifié d'« idéologie du *PGH* » (Tauber et Sarkar, 1992b). L'enjeu est alors, si l'on croise ces deux résultats, de mettre au jour les limites d'une telle approche réductionniste, précisément à partir des doutes soulevés à l'égard des mérites scientifiques du projet. Les doutes en question apparaissent si l'on pense aux difficultés pour passer de la séquence à la structure ternaire de la protéine, c'est-à-dire à la protéine repliée sous une forme précise, qui joue un rôle essentiel dans sa fonction. Car c'est bien la question de la fonction qui est centrale, selon les auteurs, si l'on vise une véritable théorie biologique. Pointer le problème de la structure de la protéine est un moyen de montrer que les problèmes se situent dès le niveau moléculaire, mais évidemment, les auteurs ne considèrent pas que tout doit se jouer à ce niveau :

Parmi les autres problèmes pertinents dont la solution est essentielle à la compréhension de la fonction biologique, citons, pour n'en citer que quelques-uns, le contrôle épigénétique de la transcription de l'ADN et les problèmes connexes des phénomènes de développement et de régénération, l'explication organisationnelle de systèmes complexes tels que les réseaux immunitaires et neuronaux, la mort cellulaire programmée et de nombreux autres événements à séquence temporelle mal compris, ou même l'acti-

vation de la fonction des proto-oncogènes. Il ne s'agit là que d'exemples de fonctions et de comportements biologiques complexes qui peuvent en fin de compte utiliser les données de la séquence d'ADN, mais dont l'exploration systématique doit d'abord exploiter d'autres stratégies expérimentales. La conception de modèles intégratifs complexes de ces phénomènes ne peut s'appuyer sur le *PGH* pour offrir des solutions aux questions qui se posent à ces autres niveaux de l'organisation biologique. Bien avant de se lancer dans une quête incessante, mais aveugle, des séquences d'ADN, l'utilité potentielle de ces informations par rapport à celle d'autres données expérimentales aurait dû être beaucoup plus clairement explicitée (Tauber et Sarkar, 1992a).

Il est significatif pour notre propos que les auteurs mentionnent les oncogènes en insistant sur leur *fonction*. On notera qu'ils ne se contentent pas d'évoquer simplement 'l'organisation du vivant' mais qu'ils pointent des phénomènes suffisamment délimités pour que l'espoir de les relier à une séquence d'ADN n'apparaisse pas insensé ; et pourtant, même dans un tel cadre, l'utilité de la « quête aveugle » des séquences pose question. D'autres problèmes sont encore soulevés par les auteurs, et nous n'en mentionnerons qu'un seul, car il anticipe sur la suite de notre propos : dès cette période, on se demande si cela a un sens de chercher 'la' séquence du génome humain. Qu'est-ce que le génome 'normal' ? Quel est le statut des variations ? Ces questions étaient massivement présentes dès les débuts du projet. Pour Tauber et Sarkar,

si les problèmes évoqués ci-dessus illustrent une naïveté réductionniste en matière de biochimie et de biologie des organismes, celui-ci témoigne d'une naïveté encore plus flagrante en ce qui concerne la nature de l'évolution (Tauber et Sarkar, 1992b).

Pourquoi cette référence à l'évolution ? Bien sûr parce que les variations constituent son matériau de base. Si l'on cherche 'le' génome humain, le polymorphisme n'est qu'un bruit qu'il faut traiter statistiquement, ou encore caractériser comme écart pathologique par rapport à la norme. Certes, un « génome de référence » est un objet épistémologique complexe qui mériterait une étude plus approfondie, mais il nous semble que Tauber et Sarkar identifient ici un point aveugle qui pourrait bien se révéler crucial, même si les artisans du *PGH* – et plus encore ceux des projets suivants – sont bien conscients de la présence de ces variations.

En ce qui concerne plus précisément le champ médical, les critiques se concentrent principalement sur une supposée dépendance des acteurs du *PGH* à l'égard du modèle des maladies 'monogéniques'. Les guillemets sont de rigueur car nous savons que ce modèle s'est considérablement complexifié, un point souvent mis en avant par les synthèses les plus récentes :

Même dans le cas de maladies telles que la mucoviscidose, l'Alzheimer précoce ou la maladie d'Huntington [...] personne ne peut indiquer avec certitude si l'individu porteur du gène cible développera la maladie, à quel âge et avec quelle gravité. De nombreux principes génétiques participent de cette imprécision : la pénétrance variable (la probabilité qu'un génotype soit exprimé en phénotype), l'hétérogénéité allélique (la variabilité des mutations, comme les 600 mutations du gène de la mucoviscidose), l'expressivité variable (la gamme des effets lors de l'expression) [...] Ainsi, la règle obéit plutôt au modèle polygénique auquel il convient d'ajouter les facteurs environnementaux (Perbal, 2008).

Plus récemment, Kampourakis (2021) montre bien à partir d'exemples comme celui des bêta-thalassémies que même si un gène est clairement corrélé avec la maladie, la qualification de 'monogénique' est problématique dans la mesure où d'autres gènes peuvent venir compliquer le tableau des phénotypes possibles. Nous avons également vu que la transformation de la notion de maladie impliquait la substitution d'un continuum entre maladie 'mendéliennes' et maladies 'multifactorielles' (voire franchement identifiées comme infectieuses ou environnementales). Pourtant, à en croire certains, les ambitions médicales du *PGH* restent grevées par le poids de cette référence aux maladies monogéniques. C'est ce que laisse entendre Lewontin dans son texte très polémique sur le « rêve du génome humain », un texte dans lequel il affirme :

La croyance selon laquelle tout ce que nous voulons savoir sur les êtres humains est contenu dans la séquence de leur ADN se traduit en termes pratiques par le *Projet du génome humain*. [...] Il existe un certain nombre de pathologies humaines dont on peut raisonnablement considérer qu'elles ont une cause génétique unique. [...] Ce sont des maladies de ce type qui fournissent le modèle de base du programme de la génétique médicale (Lewontin, 1992).

Sans nous engager sur le même terrain polémique que Lewontin, il ne semble pas déraisonnable d'attribuer à Collins et aux principaux promoteurs du *PGH* le rêve de poursuivre l'entreprise de 'chasse aux gènes' dans un champ bien plus large que celui des maladies dites monogéniques. Bien sûr, la nouvelle médecine génomique se dotera d'outils prétendant identifier une causalité génétique qui est alors distribuée sur de très nombreux gènes ou variants ; il ne s'agit donc pas d'une transposition aveugle d'un modèle monogénique dans le domaine des maladies 'multifactorielles', mais le *PGH* est peut-être bel et bien marqué par ce modèle. C'est du moins la conclusion de Hogan, au terme de son histoire de la génétique médicale :

Même si les généticiens médicaux ont reconnu que le génome humain fonctionnait de manière complexe et multifactorielle, leur idéal de longue date 'une mutation - un trouble' a continué d'orienter le regard génomique (Hogan, 2016).

Dès lors, il s'agira d'interroger aussi bien l'optimisme des partisans de la médecine génomique dans leur quête des racines génétiques de nombreuses maladies, dont le cancer, que leur dépendance à l'égard de ce modèle monogénique. Sans toutefois considérer d'emblée que tout projet de médecine génomique est marqué par un péché originel. En effet, malgré la justesse des analyses de Tauber et Sarkar, malgré la légitimité des soupçons de Lewontin, il serait erroné de supposer un trop grand aveuglement de la part des thuriféraires du *PGH* quant aux difficultés de leur entreprise. Aussi, après avoir considéré les critiques, revenons sur quelques interventions significatives dans le débat, qui nous semblent à même de mettre au jour le lien entre *PGH* et transformation de la médecine.

Parmi les figures particulièrement représentatives de l'avènement d'une nouvelle médecine, celle de Collins, qui prend la direction du *PGH* à la suite de Watson, est absolument incontournable. Certes, nous ne sommes pas plus partisan d'un récit historique centré sur les 'grands noms' que de l'histoire positiviste que nous avons critiquée en première partie. Il s'agit de se référer à des trajectoires pour montrer des liens, notamment entre *PGH* et médecine personnalisée, entre médecine personnalisée et cancer. En matière de trajectoire, celle de Collins est véritablement exemplaire : celui-ci est un des découvreurs du 'gène de la mucoviscidose' (nous plaçons entre guillemets cette expression typique du paradigme gène-centré qui n'aspire à rien tant qu'à identifier le 'gène de...'). Cette première grande découverte dans le domaine des 'maladies mendéliennes' a été suivie de travaux sur d'autres maladies 'monogéniques' exemplaires, telle la maladie de Huntington, ou encore sur le gène *P53* (Nigro *et al.*, 1989).

Collins est régulièrement intervenu pour proposer des bilans intermédiaires du *PGH* lorsque celui-ci était encore en cours de réalisation. Considérons ainsi un texte daté de 1999, « *The Human Genome Project and the Future of Medicine* ». Il s'agit de défendre l'utilité véritablement médicale du projet. Alors que les critiques sont déjà perplexes sur la portée *biologique* de l'information que l'on peut obtenir du séquençage, ils pointent souvent de manière encore plus insistante l'écart entre cette éventuelle information et son utilité *médicale*. Comme l'écrit de manière encore une fois polémique Lewontin :

Rien de tout cela [les progrès médicaux modernes] ne dépend d'une connaissance profonde des processus cellulaires, ni d'une quelconque découverte de la biologie moléculaire. Le traitement du cancer reste celui d'un assaut grossier, par chirurgie, radiation ou chimie, contre le tissu fautif (Lewontin, 1992).

Face à de telles attaques, Collins n'hésite pas à recourir au registre de l'émotion, de la personnalisation, évoquant « une famille qu'il connaît bien », marquée par le cancer :

Une femme de 35 ans, en particulier, était désespérément inquiète parce qu'elle avait vu ses deux sœurs développer un cancer du sein (l'une d'elles deux fois), que sa mère avait eu un cancer du sein et que sa tante était morte d'un cancer de l'ovaire après avoir survécu à un cancer du sein au milieu de la quarantaine. Bien sûr, la femme elle-même était persuadée qu'elle devait être la prochaine (Collins, 1999).

Et bien sûr, le dépistage génétique lui évite *in extremis* une opération et la libère du fardeau de l'angoisse. Il n'y a rien de scientifiquement condamnable à présenter de tels exemples tant que l'on précise bien que les gènes *BRCA1* et 2, qui sont en question ici, peuvent être mutés de très nombreuses façons. Collins le rappelle, et il avait déjà abordé cette question auparavant dans un article au titre dont il faut saluer l'honnêteté : « *BRCA 1 : lots of mutations, lots of dilemmas* ». Comme le montre la figure 2.2, on est très tôt conscient du problème de la diversité des mutations et de celui de leur interprétation. Cette interrogation sur les incertitudes engendrées par ces problèmes d'interprétation, sur la manière dont elles peuvent être vécues par les individus se soumettant à un test, témoigne du fait que les questions médicales concrètes ne sont donc pas absentes lors de la réalisation du *PGH*.

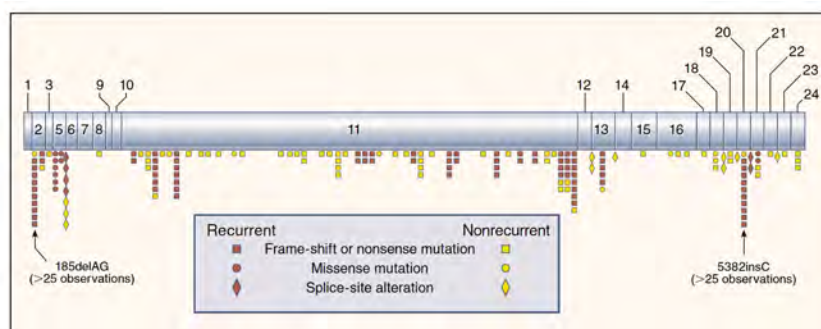


Figure 2.2 (Collins, 1996 ; *Reproduced with permission from NEJM*) « Un large éventail de mutations, dont le nombre dépasse aujourd'hui 100, a été identifié dans le gène *BRCA1*. La plupart de ces mutations n'ont été identifiées que dans une ou deux familles, mais un petit nombre d'entre elles ont été observées de manière répétée ».

La question est alors de savoir comment ces questions vont être traitées par une médecine centrée sur la recherche des mutations ou des variants auxquels il va s'agir d'attribuer un poids causal, ou encore une signification en termes de risque.

La carrière et l'investissement de Collins dans le domaine de la médecine génétique ou génomique n'ont pas pris fin avec l'achèvement du *PGH*. Outre la publication de son livre 'manifeste' pour la médecine personnalisée, intitulé *Le langage de la vie*, son impor-

tance tient à son rôle institutionnel : depuis 2008, il est à la tête des *National Institutes of Health (NIH)* et en tant que tel, il joue un rôle clé dans les projets richement financés concernant la médecine de précision (*Precision Medicine Initiative*, lancée en 2015) et le cancer (*National Moonshot Cancer Initiative*, lancée en 2016). Il est essentiel de rappeler que les théories et les concepts ne sont pas formulés dans un état d'apesanteur sociale : si l'ordre 'logique' semble être celui qui va de la théorie aux éventuelles applications, l'ordre réel est bien plus complexe : les théories sont en partie dépendantes de la manière dont elles sont investies par une communauté scientifique, mais aussi étayées par de tels programmes. Autrement dit, l'application peut tout aussi bien être aux 'fondements' de la théorie que l'inverse ; la relation n'a rien de linéaire.

Cette position institutionnelle donne nécessairement un poids particulier à ses prédictions sur le futur de la médecine de précision ou médecine personnalisée, une médecine qui baigne dans un imaginaire qu'il ne faut surtout pas négliger. Récemment, Collins a proposé une vision pour l'horizon 2030 (Denny et Collins, 2021) qui dessine un tableau, qui apparaît comme relativement réaliste aux yeux des promoteurs de la médecine personnalisée, des transformations de la médecine que l'on peut attendre du mouvement entrepris lors du lancement du *PGH* (tableau 2.2) :

Table 1. Envisioning how precision medicine will affect clinical medicine and research in the next decade		
	Where we are today	Where we will be in 2030
<i>Clinical applications</i>		
Genomics for disease	Primarily limited to rare disease and select cancers.	Genomics is routine. Genetic causes and targeted therapies are discovered for many "common" diseases. Microbiome measures are routinely included.
Pharmacogenomics (PGx)	Common in cancer and within select applications of older medications at select sites.	Genome-aware EHRs make PGx easy and automatically update rules from central guidelines. New PGx associations discovered from clinical data.
Genomics for healthy individuals	In research, whole-genome sequencing and search for mutations in one of the ACMG59 genes, present in about 3% of people. Variant interpretation is hard.	ACMG59 grows to > 200, variant interpretation improved by huge, diverse sequenced populations. Cell-free DNA becomes a mainstay of cancer screening
EHRs	Episodic capture from healthcare without robust genomics support. EHR data is essentially not portable.	Genome- and device- enabled. Data can be easily moved between EHRs and to participant apps.
Environmental influences on health	Patient-reported habits and exposures	Geocode-based exposure linkage Real time monitoring of multiple environmental exposures Precision nutrition
Wearable sensors	Ad hoc use of activity monitors	Continuous monitoring of physical activity, sleep, metabolic parameters

Tableau 2.2 : du PGH à la médecine de 2030 ? (Denny et Collins, 2021). EHR signifie 'electronic health records' et 'ACMG59' désigne les 59 gènes identifiés par *The American College of Medical Genetics and Genomics*, pour lesquels une mutation découverte de manière incidente doit être prise en compte.

Dans cette médecine du futur, la génomique est intégrée dans les approches de routine, et les maladies communes sont abordées avec un 'regard génétique' ; cette génomique peut être appliquée aux patients en bonne santé, et les recherches de mutations par du sé-

quençage ‘*whole genome*’ concernant plusieurs centaines de gènes ; l’interprétation de la signification des variants est censée être devenue aisée. En ce qui concerne notre sujet, le dépistage du cancer repose principalement sur l’identification d’ADN circulant (de l’ADN relâché par les cellules tumorales et qui circule dans le sang). Nous reviendrons sur la manière dont cette médecine génomique prend en compte l’environnement ; quant au recours à un ‘*monitoring*’ continu, d’autres que nous l’ont déjà analysé de manière critique (Prainsack, 2017).

La vision prospective est un exercice dont est friand Leroy Hood, deuxième figure que nous avons choisi de retenir après celle de Collins. Nous le croiserons à de nombreuses reprises tant il incarne le projet de la médecine personnalisée, un projet qu’il a défendu dans d’innombrables articles, mais qu’il a aussi contribué à réaliser tant par ses innovations techniques que par son *Institute for System Biology*. Si son regard est souvent tourné vers l’avenir, attaché à peindre la médecine du futur qui sera à la fois une médecine génomique, une médecine des systèmes et bien sûr une médecine personnalisée, il exprime aussi parfois un point de vue rétrospectif, notamment sur ce *PGH* dont il a été un des acteurs importants dès ses premières formulations au milieu des années 1980 : il est un des concepteurs du premier séquenceur automatique d’ADN et il a toujours manifesté sa foi dans une science ‘*technique driven*’ :

Réfléchissant au *Projet Génome*, qui nous a donné « de quoi travailler pour les cent prochaines années », Hood a déclaré [...] que « toutes les grandes révolutions sont menées par la technique » (McElheny, 2012, interview de Hood par l’auteur)

Cela ne veut pas dire qu’il n’est pas conscient des difficultés et des limites initiales du *PGH*, bien au contraire, mais qu’il espère toujours dépasser ces limites par de nouvelles innovations techniques, notamment en matière de séquençage. Si l’on considère la manière dont il décrit le *PGH* en 2013, il est frappant de voir à quel point il établit une continuité avec d’autres projets, d’autres programmes qui se sont développés dans les années 2000 :

Tout d’abord, la séquence du génome humain a permis de découvrir et de cataloguer une ‘liste de parties’ de la plupart des gènes humains et, par déduction, de la plupart des protéines humaines, ainsi que d’autres éléments importants tels que les ARN régulateurs non codants. Pour comprendre un système biologique complexe, il faut en connaître les parties, la façon dont elles sont connectées, leur dynamique et la façon dont tous ces éléments sont liés à la fonction. La liste des parties a été essentielle pour l’émergence de la ‘biologie des systèmes’, qui a transformé nos approches de la biologie et de la médecine (Hood et Rowen, 2013).

Alors même que nombre de critiques dénoncent le réductionnisme du *PGH*, Hood passe directement de l'identification des parties à l'émergence de la biologie des systèmes. Alors que les critiques déploraient le caractère non fonctionnel de l'information apportée par le séquençage, Hood évoque d'emblée le projet *ENCODE* (sur lequel nous reviendrons), qui se confronte à cette question des éléments fonctionnels du génome. Alors que l'on a pu dénoncer dans le *PGH* des relents d'une mystique de l'ADN, Hood considère que le *PGH* a conduit à l'émergence de la protéomique (et ce n'est qu'un premier pas vers d'autres niveaux). Sont alors évoquées dans cet article-bilan toutes les thématiques que nous rencontrerons et qui sont constitutives de la médecine personnalisée : la naissance des *GWAS* (*Genome Wide Association Studies*), l'utilisation du séquençage du génome *individuel* en médecine, le *Cancer Genome Atlas*... Alors que certains ont pu voir dans le *PGH* la fin d'une ère, l'épuisement d'une certaine logique 'géo-centrée', Hood y voit une véritable matrice destinée à donner naissance à une nouvelle médecine :

Le *PGH* est un merveilleux exemple de changement de paradigme fondamental dans le domaine de la biologie : il a d'abord fait l'objet d'une résistance farouche, mais il a finalement été beaucoup plus transformateur que ne l'espéraient même les plus optimistes de ses partisans (Hood et Rowen, 2013).

2.1.2 Transformation de la médecine : la question de la dénomination

Mais comment nommer cette nouvelle médecine ? D'une part, il ne saurait être question, d'un point de vue philosophique, de considérer que les questions de dénomination sont sans enjeux ; d'autre part, il faut parfois reconnaître que certaines discussions viennent s'enliser sur cette question qui est en partie une question de mots.

Dès l'introduction de ce travail, nous nous sommes référés à la dénomination de 'médecine personnalisée'. Collins, que nous avons si souvent croisé, utilise d'abord surtout l'expression 'médecine génomique', tout comme Varmus, figure historique du paradigme des oncogènes, qui parle de '*gene-based medicine*' – d'ailleurs, tous deux ont contribué au lancement d'une série mensuelle d'articles de revue sur le sujet dans le *New England Journal of Medicine* (Gutmacher et Collins, 2002, Varmus, 2002), visant à inculquer un changement de culture chez les médecins (et les patients !) :

Le plein potentiel d'une transformation de la médecine basée sur l'ADN ne sera réalisé que progressivement, au cours des décennies, alors que nous essayons de comprendre

le contenu des génomes et, surtout, les conséquences physiologiques des variations de leur séquence. Le rythme de cette transformation sera limité non seulement par le rythme des découvertes, mais aussi par la nécessité d'éduquer les médecins praticiens, leurs collègues et leurs patients sur les utilisations et les lacunes de l'information génétique (Varmus, 2002⁶⁹).

L'expression est encore employée 10 ans plus tard, quand ces différents auteurs font un premier bilan (Varmus, 2012 ; Feero *et al.*, 2010). Celui-ci est modeste, du moins de la part de Varmus (2012) :

Aujourd'hui, après la première décennie d'un monde post-génome, seule une poignée de changements majeurs – quelques traitements génétiques spécifiques pour quelques cancers, quelques nouvelles thérapies pour quelques traits mendéliens, et quelques marqueurs génétiques solides pour évaluer la réactivité aux médicaments, le risque de maladie ou le risque de progression de la maladie – sont entrés dans la pratique médicale de routine. Et la plupart d'entre eux peuvent être attribués à des découvertes qui ont précédé le dévoilement du génome humain (Varmus, 2012).

Malgré cela, il n'est pas question d'un changement majeur de direction. Par contre, de nouvelles dénominations ont tendance à s'imposer : 'médecine prédictive', 'médecine de précision', 'médecine personnalisée'... avec parfois des tentatives pour rassembler plusieurs dénominations en une comme 'médecine des 4P' (préventive, participative, prédictive et personnalisée), une stratégie permettant d'augmenter si besoin l'extension du concept : la médecine dite 'des 5P' englobera ainsi une dimension supplémentaire ('*psycho-cognitive*', ou '*public health*', selon les auteurs)⁷⁰.

Force est de constater que la notion de 'personnalisation' semble avoir été majoritairement choisie⁷¹, peut-être précisément à cause de son caractère potentiellement englobant – une caractéristique qui n'est pas un grand gage de rigueur conceptuelle, et de fait, on ne compte plus les articles remarquant qu'il ne s'agit pas véritablement de personnalisation

69 Dans cet article, tout en modérant les attentes quant à une transformation brusque de la médecine grâce au PGH, il note lui aussi l'extension de la génétique médicale à « de nouveaux territoires » : « La génétique médicale, qui était autrefois un outil permettant de diagnostiquer une poignée de maladies relativement rares héritées d'une manière mendélienne simple, s'est étendue à de nouveaux territoires : la prédiction des risques d'une personne en bonne santé de contracter même des maladies courantes telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires. »

70 Les versions diffèrent : Leroy Hood introduit finalement 'de précision' à la place de l'adjectif 'préventive' ('précision' étant considérée comme un 5^{ème} 'P' par d'autres).

71 On trouvera dans Pokorska-Bocci *et al.* (2014) et Lemoine (2017b) d'utiles graphiques effectués à partir de la base de donnée *Pubmed* concernant l'évolution du nombre d'occurrences des différentes dénominations dans la littérature spécialisée. De nombreuses autres enquêtes 'lexicographiques' ont été menées, par exemple, en ce qui concerne plus précisément le champ de l'oncologie, Tran *et al.* (2020) sur les expressions 'oncologie de précision' et 'oncologie personnalisée'.

mais plutôt de stratification (Chiorelo, 2012), ou dénonçant le caractère flou du concept (Bateman, 2014). La médecine personnalisée est par exemple évoquée dans les lignes conclusives de l'article de Varmus (qui annonce une nouvelle série d'articles d'information sur 'génomique et médecine'), mais précisément avec des réserves quant à sa précision :

L'expression 'médecine personnalisée' est devenue presque omniprésente pour expliquer comment les tests moléculaires peuvent subdiviser les catégories de diagnostic et affiner les choix thérapeutiques. Cette expression peut également s'avérer stratégiquement fructueuse – en écartant préventivement les allégations selon lesquelles une dépendance excessive à l'égard des génotypes dans la pratique médicale est déterministe et donc 'impersonnelle', ou que les approches génétiques sapent les approches plus traditionnelles des soins 'personnalisés' qui sont fondées sur la connaissance du comportement, du régime alimentaire, de la situation sociale et de l'environnement d'un patient. [...] En mesurant la distance qui nous sépare d'une intégration plus complète des connaissances génomiques dans les soins aux patients, cette nouvelle série d'articles pourrait encourager un étalonnage plus nuancé de ce que signifie la 'personnalisation' de la médecine (Varmus, 2012).

Ce qui ressort de cette conclusion, c'est avant tout le caractère 'stratégique' de ce cette dénomination. On s'est en effet étonné de l'utilisation de ce terme d'abord dans le champ de la génétique alors qu'historiquement, le terme avait été utilisé dans le contexte d'une inquiétude quant à « l'éviction probable, à brève échéance, du médecin qui a une relation authentiquement personnalisée avec ses patients, c'est-à-dire du médecin de famille qui connaît les histoires de vie de chacun d'entre eux, au profit d'une médecine technoscientifique et surspécialisée qui laisse peu de place à l'écoute des personnes » (Guchet, 2016).

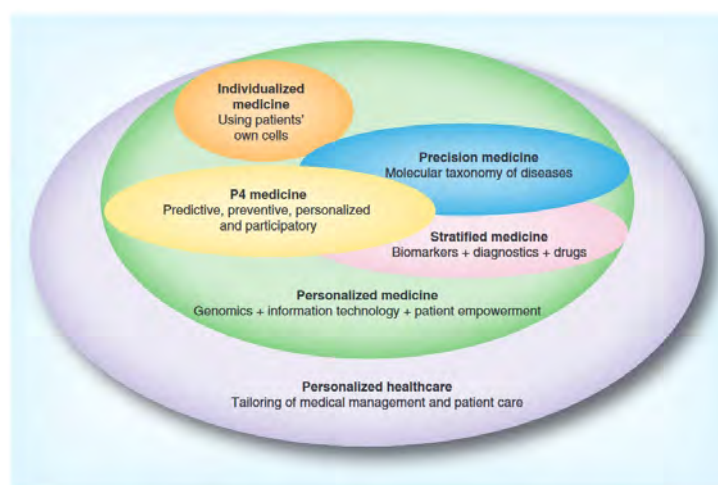
Lorsque l'expression 'médecine personnalisée' est utilisée dans son acception moléculaire en 1999 (Langreth et Waldholz 1999), avant même l'achèvement du *PGH*, le problème peut apparaître alors relativement circonscrit. Le contexte est en effet celui de la pharmacogénétique. Que tous les patients ne réagissent pas de la même manière aux traitements, et plus particulièrement aux substances médicamenteuses prescrites, est un fait ancien bien connu. Le problème est tout sauf anodin : une part non négligeable des médicaments sont susceptibles d'être peu efficaces ou trop puissants (et donc potentiellement dangereux) selon le métabolisme de la personne⁷². Étant donné la toxicité des traitements anticancéreux, on ne s'étonnera pas de voir le problème abordé dans une revue d'oncologie.

72 On peut se référer à Schork (2015) pour prendre la mesure du problème : pour les 10 médicaments les plus prescrits aux États-Unis, l'amélioration de la condition du patient concerne au mieux un patient sur quatre, au pire un sur 24 !

L'intuition (relativement ancienne) de la pharmacogénétique consiste dans l'hypothèse d'une base génétique de ces différences de métabolisme. La médecine personnalisée nouvelle prétend alors cerner ce profil génétique du patient pour administrer le juste traitement, dépassant le problème *'one-size-fits-all'*. N'est-ce pas là finalement la réalisation de l'idée de 'thérapie ciblée' ? Nous aurons à y revenir.

Dans la mesure où l'emploi de l'expression s'est étendu bien au-delà de ce champ initial, des clarifications conceptuelles ont été tentées, comme celle de Pokorska-Bocci (figure 2.3) :

Figure 2.3 (Pokorska-Bocci *et al.*, 2014) : une tentative pour ordonner les différentes dénominations



On peut saluer l'effort pour ordonner un si grand nombre de dénominations. Mais on peut être néanmoins perplexe : l'absence de la 'médecine génomique' nous semble problématique ; elle est un indice du fait que cette médecine moléculaire n'est plus strictement génétique, mais cela occulte l'importance historique du projet de séquençage du génome. Quant aux délimitations, elles demeurent floues, si l'on considère le nombre de cercles qui se recoupent ; et il est douteux qu'elles correspondent à un usage strict dans la littérature.

Quand on cherche à cerner les transformations de la médecine, faut-il d'ailleurs partir des discours, quitte à prendre trop au sérieux des expressions parfois flottantes, ou faut-il se pencher uniquement sur des accomplissements bien réels, et focaliser l'attention plutôt sur un ensemble de techniques ? Dans un article tout à fait remarquable, Lemoine (2017b) choisit la seconde option, au motif suivant :

La p-médecine n'est, à proprement parler, rien d'autre qu'un *ens rationis* créé par le désir légitime de discuter des conséquences futures de l'innovation médicale – en tant que telle, chacun peut la définir comme il l'entend, il n'y a pas de vraie ou de fausse définition, et la plupart de celles qui sont proposées sont pertinentes, plus ou moins selon ce que vous trouvez intéressant ou non, ou selon vos paris sur l'évolution de la médecine (Lemoine, 2017b).

Lemoine délaisse cette perspective qu'il qualifie de 'normative' pour proposer une analyse descriptive qui se veut plus précise. Celle-ci fait ressortir notamment l'importance, pour la définition de la médecine personnalisée, des éléments suivants (entre autres) :

- i) L'usage de biomarqueurs.
- ii) La référence au cadre théorique de la biologie des systèmes et son traitement des 'omiques'.
- iii) L'usage de nouveaux traitements innovants – dont les principaux exemples concernent souvent le cancer (Lemoine cite l'imatinib et autres inhibiteurs de tyrosine kinase, et le trastuzumab et autres anticorps monoclonaux).
- iv) Le traitement bio-informatique des '*big data*'.

Tous ces éléments sont effectivement essentiels, et ils nous fournissent une partie du programme de toute investigation sur la transformation de la médecine. Nous aurons ainsi à traiter des 'thérapies ciblées' aussi bien que de biologie ou médecine des systèmes. Mais la question de la légitimité d'une dimension normative reste ouverte selon nous.

De Grandis et Halgunset (2016) font un diagnostic similaire à celui de Lemoine en critiquant les prétentions à cerner une transformation de la médecine à travers une revue statistique des différentes dénominations dans la littérature qui, faute d'être contextualisée, ne saurait faire ressortir les enjeux, les débats et les valeurs. Ces valeurs tiennent en partie au fait que « la médecine personnalisée est un concept 'orienté vers l'avenir' (*a future-oriented concept*) » (De Grandis et Halgunset, 2016), ce qui ne peut manquer de produire une nouvelle indétermination conceptuelle :

Plus qu'une réalité existante, la médecine personnalisée est actuellement le label controversé d'un ensemble de visions pour (certains aspects de) l'avenir des soins de santé (De Grandis et Halgunset, 2016).

Dire que le concept même de médecine personnalisée est orienté vers l'avenir, n'est-ce pas reconnaître qu'il est particulièrement difficile de se cantonner à une perspective descriptive, qui laisserait de côté les programmes et promesses ? Ou faut-il prendre acte de l'impossible neutralité axiologique de toute discussion de la médecine personnalisée ? Une fois que l'on a reconnu la présence d'enjeux éthiques et politiques, prétendre atteindre un niveau purement factuel semble illusoire.

Ce qui est en cause, ce ne sont pas seulement des désaccords terminologiques, mais des valeurs, des idéaux et des allocations de pouvoirs et de ressources différents. La question 'Qu'est-ce que la médecine personnalisée ?' ne peut être séparée de questions telles que 'Qui contribue à quoi dans la médecine personnalisée ?', 'Qui fixe l'agenda ?',

‘Qui a été exclu ?’, ‘Qui obtient quoi ?’. Aucune de ces questions n’est encore résolue, et il nous semble donc que plutôt que d’essayer de cerner un concept insaisissable, il vaudrait mieux recenser les aspirations et les intérêts des parties prenantes et tenter de contribuer à rendre les négociations sur l’avenir de la médecine personnalisée aussi équitables et transparentes que possible (De Grandis et Halgunset, 2016).

Nous entendons certes faire une analyse épistémologique ; nous ne prétendons pas faire des enjeux éthiques et politiques (bien réels !) le centre de notre propos, ni faire la sociologie des acteurs impliqués dans la construction de la médecine personnalisée. Mais une analyse épistémologique ne peut reposer sur une définition abstraite et déconnectée de ces acteurs, de leurs valeurs et intérêts, et de ce que l’on a pu appeler « l’imaginaire de la médecine personnalisée » (Tutton, 2014).

Finalement, la question du nom nous semble secondaire ; l’essentiel est que nous sommes en présence d’une médecine qui est fondamentalement génomique au départ, qui se traduit dans un certain nombre de pratiques, et qui est indissociable d’un imaginaire qui pointe vers deux caractéristiques principales : cette médecine vise une forme de personnalisation et de prédictibilité, deux valeurs qui sont indissociables de la place accordée au *risque*. Cet imaginaire mobilise aussi bien des cas réels que des cas fictifs : nous avons évoqué dans notre introduction comment Angelina Jolie a pu incarner les différentes valeurs de la médecine des 4P. Nous proposons de mettre ce cas bien réel en regard d’un cas fictif imaginé entre autres par Collins en 2008 : Amy, la patiente imaginaire et idéale de l’année 2020, qui peut accéder à son génome personnel en test de routine :

C’est l’ ‘année de la vision parfaite’, 2020. Amy, âgée de 21 ans, consulte son médecin et choisit de subir un séquençage complet de son génome. Lors d’une visite de suivi, Amy choisit de connaître ses facteurs de risque génétiques pour les maladies cardiaques, le diabète, le cancer du sein et le cancer du côlon. Le médecin d’Amy lui fournit des scores de risque pour ces maladies et des suggestions pour modifier son style de vie. [...] L’année suivante, Amy développe un asthme léger. Son médecin choisit une thérapie optimale basée sur le profil génétique d’Amy. Cinq ans plus tard, Amy informe son médecin qu’elle et son mari envisagent de fonder une famille et demandent des informations concernant le risque d’avoir un enfant atteint d’une maladie génétique grave, sur la base des données de la séquence de leur génome. Elle apprend qu’elle et son mari sont tous deux porteurs de la mutation pour une maladie infantile récessive et mortelle, l’amyotrophie spinale, et ils cherchent à obtenir d’autres conseils. À l’âge de 40 ans, Amy commence un dépistage du cancer colorectal en raison de ses facteurs de risque supérieurs à la moyenne. Un polype précancéreux est détecté dans son côlon et retiré avec succès (Feero *et al.*, 2008).

Tous les ingrédients caractéristiques de la médecine moléculaire sont réunis : la possibilité du séquençage ‘*whole genome*’ en test de routine ; l’établissement de scores de

risque ; le dépistage en cas de score de risque élevé ; les maladies exemplaires, à savoir les principales maladies multifactorielles (diabète, cancer...) et maladie génétique héréditaire rare ; la référence au profil génétique pour administrer un traitement, même pour un trouble comme l'asthme. Cette médecine est résolument participative, le patient prenant ses décisions, préventive et prédictive, personnalisée...

Ce cas peut être complété avec celui que Collins et ses collaborateurs nous soumettent en 2010 lorsqu'il s'agit de proposer un '*Updated Primer*' sur la médecine génomique, 10 ans après l'achèvement du *PGH*. Le cas est ici présenté comme réel, mais encore une fois la distinction réel / imaginaire n'est pas centrale ici, tant les descriptions sont proches. Le cas est centré sur le cancer, qui se révèle encore et toujours comme le 'vaisseau *Enterprise*' de la médecine génomique, selon l'expression de Collins.

Cathy, 40 ans, mère de trois enfants, se présente à votre cabinet pour son examen médical annuel. Elle a acheté un test génomique commercial (*commercial genomewide scan*), qui, selon elle, mesure le risque cliniquement significatif de développer des maladies courantes, et a complété ses antécédents familiaux en ligne [...]. Son analyse génomique suggère un risque légèrement élevé de cancer du sein, mais vous reconnaissez à juste titre que cette information n'a pas de valeur prouvée dans les soins cliniques de routine. Lors de l'importation du dossier familial de Cathy, le système de dossiers médicaux électroniques de votre cabinet vous alerte sur le fait que Cathy est d'origine juive ashkénaze et que plusieurs membres de sa famille sont atteints d'un cancer du sein, ce qui lui confère un risque accru de syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire. [...] Compte tenu de ses antécédents familiaux et de son ascendance, vous orientez Cathy vers un professionnel de la santé ayant une formation avancée en génétique pour une consultation. Dans les mois qui suivent, Cathy décide de faire tester son ADN à la recherche de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* [...] et de subir un examen mammographique. Bien que les résultats de ses tests génétiques soient négatifs, sa mammographie révèle une anomalie suspecte. Une biopsie est pratiquée et un cancer du sein est détecté. L'intervention chirurgicale est un succès. L'examen pathologique du tissu de la tumeur excisée révèle qu'il est positif pour la protéine du récepteur des œstrogènes et négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2) [...]. Le profilage de l'expression génétique de la tumeur indique un risque relativement élevé de cancer récurrent, et Cathy choisit de recevoir une chimiothérapie adjuvante suivie d'un traitement au tamoxifène. Cinq ans plus tard, le cancer n'a pas récidivé (Feero, Guttmacher, et Collins 2010) .

Ces deux cas permettent de mesurer les innovations dans le champ de l'oncologie de précision (le profilage de la tumeur), mais aussi des transformations sociales (diffusion des tests commerciaux) et des transformations du système de santé (dossiers médicaux électroniques). On notera que la rhétorique du second texte prend bien soin de combiner différentes sources d'informations : mutations génétiques, profil d'expression génique, antécédents familiaux, origines ethniques (les juifs ashkénazes sont classiquement considérés

comme une population susceptible d'être porteuse de '*risky genes*', selon l'expression de Mozersky), examen mammographique, biopsie. Et quelqu'un d'auSSI informé que Collins prend bien soin de préciser les limites de certaines informations génétiques d'un point de vue clinique (comme un score de risque génomique légèrement au-dessus de la moyenne).

Ainsi, même si personne ne considère sérieusement que la médecine soit en train de devenir de part en part moléculaire, cet entremêlement de cas réels et imaginaires nous permet de cerner des transformations fondamentales : tout comme le *PGH* a inauguré l'ère de la '*big biologie*', l'émergence de la '*big science*' dans le champ de la biologie, cette médecine est destinée à être une '*big medicine*'. En effet, pour réaliser ses ambitions de devenir une médecine prédictive et personnalisée, il faudra faire appel à d'importants programmes de séquençages, à de nouvelles techniques, et déployer ces nouveaux outils au-delà du niveau génomique, de manière systémique.

Nous avons à plusieurs reprises insisté sur le rôle central du cancer dans ce développement. Mais en retour cette médecine personnalisée joue peut-être un rôle essentiel quant à la direction que prend le paradigme des oncogènes dans sa phase d'expansion.

2.2 '*Big science*' et '*big medicine*'

Le *PGH* constitue incontestablement une transformation majeure de la biologie : c'est sans doute le premier projet qui mérite l'appellation de '*big science*' dans le champ de la biologie. En outre, c'est avec ce projet que les '*big data*' font leur entrée en biologie, une biologie qui devient de plus en plus, à partir de cet épisode charnière, 'data-centrée' (Leonelli, 2016). Or, c'est une transformation qui touche également la médecine. En effet, la médecine génomique nous est apparue comme porteuse de cette ambition de devenir une médecine personnalisée et prédictive. Tel est le but, et le moyen pour l'atteindre est censé se trouver dans une accumulation toujours plus grande de données. Nous avons vu que les critiques visant un éventuel réductionnisme en matière de biologie et de médecine avait été formulées dès le lancement du projet, au début des années 1990. Le même scepticisme demeure chez beaucoup lorsque le projet s'achève. Mais certains des promoteurs du projet étaient parfaitement lucides quant aux limites de ce que pouvait apporter la séquence brute, et le *PGH* n'était à leur yeux qu'une première étape. Il était sans doute raisonnable de leur

part de ne pas le proclamer haut et fort alors même que le projet alors le plus pharaonique de la biologie n'était pas encore enclenché.

Dans un éditorial remarqué (Ratti 2016), écrit à l'occasion de la publication de 30 articles du consortium du projet *ENCODE*, Bruce Alberts, affirme :

ENCODE est un exemple de recherche '*big science*' qui continue à faire les gros titres, et l'efficacité accrue de la production de données par de tels projets est impressionnante. Cela signifie-t-il que l'ère de la '*petite science*' de la recherche biologique, qui a connu un grand succès, sera bientôt révolue ? Le financement public favorisera-t-il de plus en plus les grands projets scientifiques ? J'espère sincèrement que la réponse est non.

La réussite éclatante du projet du génome humain [...] a stimulé la prolifération d'autres grands projets '*omiques*' en biologie, y compris la protéomique, la transcriptomique, l'épigénomique et la métabolomique. Chacun de ces efforts scientifiques de grande envergure entraîne le développement de nouvelles méthodologies précieuses [...]. Mais l'échelle crée également un groupe d'intérêt qui rend ces projets difficiles à arrêter, même lorsqu'il y a des signes évidents de diminution des résultats. À une époque où les ressources sont très limitées, il devient de plus en plus crucial de prendre des décisions objectives et difficiles sur les types de projets qui ont le plus de chances de produire les résultats nécessaires pour comprendre en profondeur les systèmes biologiques, plutôt que de se contenter de les décrire (Alberts, 2012).

L'opposition entre '*comprendre*' et '*décrire*' est ici importante dans la mesure où *ENCODE*, projet sur lequel nous allons revenir, entend répondre à certaines objections adressées au *PGH* en explorant le domaine de la génomique *fonctionnelle*. Incontestablement, beaucoup a été misé sur de tels projets, dans l'espoir de faire progresser notre compréhension du vivant. Alberts semble pour le moins perplexe concernant ce pari, et l'inquiétude est forte que ces projets, précisément par leur ampleur, ait acquis une sorte de force d'inertie. Si l'on se penche sur cette zone à l'intersection de la biologie et de la médecine, cette médecine génomique en formation, il nous semble que c'est bien plus que cela : on peut en effet constater une véritable foi dans les programmes de séquençage qui demeure bien présente après le *PGH* et cela d'autant plus que se développent les nouvelles technologies dans ce domaine. Celles-ci sont censées permettre d'analyser le génome individuel, et même d'analyser des données moléculaires au-delà du génome. En parlant, de manière quelque peu polémique, de foi dans ces technologies, nous considérons qu'il y a là une direction qui repose sur des choix et des croyances qu'il faut interroger. Mais nous ne voulons pas pré-supposer d'emblée que cette ligne de recherche serait complètement irrationnelle⁷³, dans la

73 Voir la mise en garde de l'historien de la bioinformatique Joseph November vis-à-vis d'une vision trop sceptique de l'investissement dans le séquençage massif et de la médecine personnalisée (November, 2018).

mesure où c'est précisément ce qui est en question : dans quelle mesure la médecine et la biologie se sont-elles déployées dans une certaine direction, sous l'impulsion de projets relevant de la '*big science*', et dans quelle mesure cela est-il susceptible d'infléchir notre approche de phénomènes comme le cancer ?

Parmi ces programmes de séquençage, nous aurons l'occasion de découvrir dans une prochaine section une étape fondamentale dans l'expansion du paradigme, le *Cancer Genome Atlas*. Avant d'examiner précisément ce projet, posons d'emblée la question : ce type de projet est-il possible sans une telle foi dans les '*omiques*' ? Ces technologies visent à réaliser l'objectif d'une médecine génomique, prédictive et personnalisée. Or, ce projet, du moins c'est ce que nous essayons de défendre, n'est concevable que parce qu'une maladie comme le cancer a été considérée comme 'maladie génétique'. On constate dès lors une relation complexe, profondément dialectique, entre le paradigme des oncogènes et la médecine génomique : cette dernière a besoin du cancer comme cas paradigmatique de maladie redéfinie comme génétique, et en même temps, elle est à même de produire des effets en retour sur le paradigme des oncogènes. Cette idée demandera à être étayée dans la suite de ce travail. Une étape préalable consiste à d'abord examiner les projets les plus emblématiques de cette '*big science*' et cette '*big medicine*'.

2.2.1 La médecine génomique au-delà du PGH : le développement des programmes de séquençage

Pour beaucoup (par exemple Lewontin, Atlan ou Fox Keller), le *PGH* est un point d'aboutissement qui conduit – ou doit conduire – à une prise de conscience des limites du 'tout génétique', pour reprendre l'expression d'Atlan. Fox Keller note ironiquement que « les apports du *Projet Génome Humain* ont été inestimables »... en contribuant à révéler la naïveté de ceux qui espéraient que la connaissance de la séquence du génome suffirait pour comprendre l'organisme (Keller, 2003, p. 70) ! Comme si le réductionnisme révélait au mieux ses insuffisances en étant développé dans un tel projet d'une ampleur nouvelle. En ce sens, ce projet marquerait d'avantage une fin, la fin du siècle du gène, qu'un début. Si début il y a, il doit être pour beaucoup celui d'une ère 'post-génomique' :

Mais aujourd'hui, la connaissance du génome n'apparaît plus, selon les mots d'un autre biologiste américain, David Baltimore, que comme le point de départ des études de post-génomique qui, elles, vont nous révéler les fondements de la vie aussi bien que

nous fournir l'explication de notre nature humaine. Comment expliquer des changements aussi rapides ? (Morange, 2005 – Baltimore est prix Nobel 1975 avec Dulbecco et Temin).

Si 1953 a marqué le point de départ de la génétique moléculaire, 2001 signifiera l'avènement de la biologie post-génomique ou systémique (Stotz, 2006b)⁷⁴.

Manifestement, ce n'est pas ainsi que l'interprètent les partisans de la médecine personnalisée qui insistent beaucoup plus sur la continuité entre le *PGH* et ce qui en 'découle', que sur les transformations. Est-ce vraiment pure et simple naïveté de leur part ? Ou encore le signe qu'une fois qu'une 'logique' est enclenchée, elle possède sa force propre, une sorte d'autonomie ? On peut comprendre que le fait d'avoir parié sur un projet si ambitieux soit indissociablement lié à des attentes, qui ne vont pas disparaître d'emblée : il est naturel et conséquent de renouveler ce pari (jusqu'à un certain point ; c'est bien ce qui fait question aujourd'hui). En fait, il est fort possible que nombre d'artisans du *PGH* aient eu une très claire conscience que la séquence seule ne serait pas de grande utilité. Dès lors le lien entre le *PGH* et d'autres programmes de séquençage ne serait pas le simple effet d'une inertie aveugle, mais bien une volonté de compléter une entreprise dont on voit les limites.

Gilbert était ainsi bien conscient que l'on ne pouvait répondre, à partir des résultats du *PGH*, sur ce qui nous distingue en tant qu'individu, alors même qu'il considérait que ce projet allait permettre une médecine davantage 'individualisée' ; cela n'a de sens que si l'on parvient à compléter les informations obtenues. Quant à l'idée que la séquence seule pourrait constituer le Graal, très tôt, des artisans du projets (comme L. Hood), estiment qu'il est nécessaire de passer à l'étape suivante, celle de la génomique fonctionnelle. Morange voit dans les déclarations de Baltimore l'indice d'une transformation profonde ; celui-ci déclarait en 2000 :

La séquence de l'ADN ne nous apprend pas grand-chose sur les fonctions des gènes ni sur leur rôle dans l'économie générale de l'organisme. Le prochain demi-siècle sera consacré à la compréhension du rôle de chacun des gènes humains (cité par McElheny, 2012).

74 Que faut-il entendre par post-génomique ? La question soulève de véritables enjeux dans la mesure où il s'agit de déterminer dans quelle mesure des théories et projets en biologie fonctionnent à l'intérieur d'un paradigme ou le remettent en question. Voir par exemple le volume récent dirigé par Strauss et al., (2021), intitulé *Rethinking Cancer: A New Paradigm for the Postgenomics Era*. Pour une première approche plus générale sur le concept de postgénomique, voir Richardson et Stevens (2015), dont le premier chapitre, « *Beyond the gene* » discute largement le cas du projet *ENCODE*, que nous allons présenter.

Est-ce là l’aveu que l’entreprise s’est engagée sur de mauvaises bases ou au contraire qu’elle doit être prolongée ? Il ne va pas de soi que pour Baltimore et d’autres la post-génomique signifie une rupture avec la démarche du *PGH*. Quand Baltimore (2001) s’interroge sur ce qu’il reste à faire et qu’il évoque de nouveaux buts et de nouveaux outils, il mentionne des projets qui sont en fait bel et bien dans la continuité du *PGH* : avoir la représentation la plus précise du génome, comparer de nombreux génomes, exploiter les nouvelles données concernant les niveaux d’expression des gènes, s’intéresser aux différences individuelles... Autrement dit, la génomique fonctionnelle tout comme l’investigation dans le domaine des variations individuelles ne renvoient peut-être pas tant aux limites du *PGH* qu’à une dynamique initiée par celui-ci et dans laquelle s’inscrit la médecine personnalisée. Pour cerner cette dynamique, il nous faut considérer quelques-uns des programmes qui ont été lancés au début des années 2000. Nous considérerons successivement *ENCODE*, puis *Hapmap*, et enfin des projets tels que le projet *1000 Genomes*, le *Personal Genome Project*, le *100 000 Genomes Project*...

Le projet *ENCODE* (*Encyclopedia of DNA Elements*) a été lancé en 2003, soit directement dans la foulée du *PGH*. Le but est explicitement d’identifier les éléments fonctionnels, de manière pouvoir utiliser les informations acquises par le *PGH*, du moins c’est ainsi que le projet est présenté par le consortium chargé de sa mise en œuvre :

Avec la séquence complète du génome humain maintenant en main [...] nous sommes confrontés à l’énorme défi de l’interpréter et d’apprendre à utiliser cette information pour comprendre la biologie de la santé et de la maladie humaines (*The ENCODE Project Consortium*, 2004)

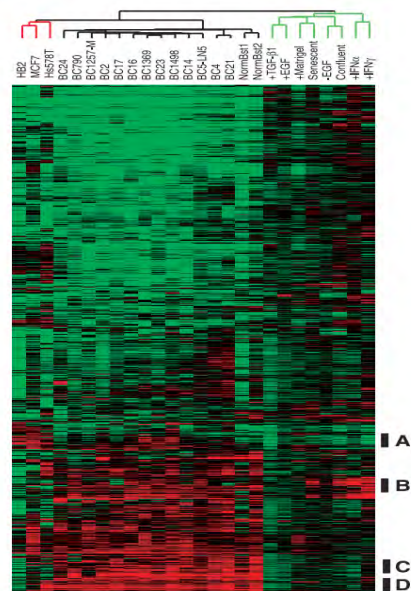
Parmi les acteurs importants du projet et plus généralement de l’émergence de la génomique fonctionnelle, on peut mentionner le nom de M. Snyder, qui se révélera important dans la suite de notre propos (voir Snyder *et al.*, 2020 pour un bilan des dernières étapes d’*ENCODE*). Auteur d’un ouvrage grand public intitulé *Genomics and Personalized Medicine*, il est avec des personnalités comme Hood et Collins un des promoteurs les plus en vue de la médecine personnalisée⁷⁵. Il partage d’ailleurs avec Hood une vision de la biologie comme ‘*big science*’ transformée par les innovations techniques, et la conviction que les limites rencontrées par des techniques de séquençage peuvent être levées par le re-

⁷⁵ Pour une sélection, voir notamment : Snyder, Du, et Gerstein (2010) ; Chen *et al.* (2012) ; Chen et Snyder (2012, 2013) ; Mias et Snyder (2013) ; Karczewski et Snyder (2018) ; Shendure, Findlay, et Snyder (2019) ; Wu, Chen, et Snyder (2022).

cours à toujours plus de données. Il est un des inventeurs de cette technique dite *ChIP-chip*, permettant de repérer des sites de fixation de facteurs de transcription (Horak et Snyder, 2002). Celle-ci consiste dans la combinaison de la technique de *Chromatine Immunoprecipitation* (abrégée *ChIP*) avec la méthode des puces à ADN (celle-ci sont nommées en anglais *DNA-microarray* mais aussi *DNA-chip*, d'où le nom *ChIp-chip*) ; autrement dit (et de manière très schématique!), on sélectionne des fragments d'ADN grâce à des anticorps (immunoprécipitation) et on les analyse à l'aide d'une puce à ADN. On ne saurait minimiser l'importance de cet objet qu'est la puce à ADN pour la génétique, et notamment la génétique médicale, à partir de la fin des années 1990 – « *arrays of hope* », écrit Eric Lander en 1999. Les recherches sur l'expression différenciée des gènes au sein de tumeurs figurent d'ailleurs parmi les premières utilisations de ces puces.

Pour visualiser le type de résultat obtenu, on peut par exemple se référer à un article de 1999 (figure 2.4) qui vise à dégager les patterns d'expression des gènes dans des cellules cancéreuses du sein, l'objectif étant « d'utiliser les puces à ADNc comme outil pour comprendre et classer les tumeurs sur la base de leurs profils génétiques globaux » (Perou *et al.*, 1999). Cet objectif devient une pièce centrale de l'oncologie de précision, dont on voit à quel point elle est entremêlée aux projets de séquençage et d'interprétation du génome.

Figure 2.4 (Perou *et al.*, 1999) : un exemple de résultat obtenu à l'aide d'une puce à ADN pour identifier des profils d'expression des gènes au sein d'une tumeur ; les zones en rouge témoignent d'une surexpression au sein de clusters de gènes (nommés A, B...) qui peuvent être ensuite étudiés plus spécifiquement.



S'appuyer sur les patterns d'expression des gènes dans une tumeur devient rapidement une piste exploitée pour les thérapies dites 'ciblées' que nous évoquerons plus loin, qui sont intégrées comme un élément essentiel du projet de médecine personnalisée. Comme le dit un article paru en 2008 dans *Nature* :

Les tests permettant de prédire le résultat clinique des patients sur la base des gènes exprimés par leurs tumeurs sont susceptibles d'influencer de plus en plus la prise en charge des patients, annonçant une nouvelle ère de médecine personnalisée (van't Veer et Bernards 2008).

Qu'il puisse être d'un intérêt fondamental de mettre au jour l'expression différenciée des gènes est une chose, et de fait, la recherche sur le cancer est un des premiers 'usagers' des données issues du programme *ENCODE* (Snyder *et al.*, 2020), mais l'introduction des puces à ADN en clinique en est une autre, un point sur lequel il nous faudra revenir.

Outre les problèmes techniques posés par le projet, établir un « catalogue complet des composants structurels et fonctionnels codés dans la séquence du génome humain », selon la formule utilisée par le consortium *ENCODE*, est évidemment une tâche lourde d'enjeux scientifiques et philosophiques, puisque cela engage une réflexion sur la notion de fonction et même sur celle de gène (Gerstein *et al.*, 2007). En effet, qu'est-ce qu'un élément fonctionnel ? Il apparaît que le projet *ENCODE* inclut dans cette catégorie aussi bien des caractéristiques génétiques au sens le plus strict (mettant en jeu l'ADN), que des modifications épigénétiques (Ecker *et al.*, 2012). Si la notion d'information déborde l'ADN, est-ce à dire que l'on est déjà à un niveau qui mériterait d'être qualifié de 'post-génomique' ? Mais cela est-il une rupture avec un paradigme 'géno-centré' ? On peut en douter fortement et cela repose une nouvelle fois la question : quelles sont les modifications qui nous font quitter un paradigme ? Guttinger (2019) note « le terme 'génomique fonctionnelle' apparaît dans les écrits des planificateurs du *PGH* ». Selon lui, dès le *PGH* une nouvelle vision du gène se mettrait en place, qui semble bien loin du réductionnisme que l'on attribue souvent aux promoteurs du projet.

Dès les premiers jours du *PGH*, nous constatons [...] que l'on passe d'un discours sur des 'entités actives' bien définies à un discours sur les interactions, les réseaux, la communication, les boucles de rétroaction et les phénomènes au niveau du système. Ce ne sont plus seulement les gènes dans le noyau qui comptent, mais aussi le cytoplasme, les protéines et l'environnement de la cellule. Ce n'est plus une seule entité qui contrôle un processus spécifique (le gène). Par conséquent, le contexte commence à compter et devient plus central dans toute recherche sur le fonctionnement des gènes et des organismes ; pour identifier et analyser les gènes, nous devons également examiner le fonctionnement et la dynamique de l'organisme (Guttinger, 2019).

Cette nouvelle conception du gène est confirmée au niveau des résultats du projet *ENCODE* :

ENCODE a montré que les gènes, mais aussi d'autres éléments fonctionnels, sont des entités dynamiques et relationnelles qui prennent de l'importance dans un contexte interactif spécifique (*idem*).

Si, comme le note Fox Keller, « le gène fonctionnel peut ne pas avoir de fixité du tout : son existence est souvent à la fois transitoire et contingente, dépendant de manière critique de la dynamique fonctionnelle de l'organisme tout entier » (Keller, 2000), si l'on considère que « le *PGH* a sapé l'idée du gène en tant qu'unité structurale bien définie », on peut vraiment se demander dans quelle mesure nous sommes encore dans un paradigme génotrocentré. Comme le demande Stotz (2006a) en étudiant cette nouvelle conception du gène, « avec des gènes comme cela, qui a besoin d'un environnement » ? Ce sont des questions que nous aurons à poser à propos de la transformation de la notion de maladie génétique, et plus généralement qui s'imposent à nous face à tout usage de l'adjectif 'génétique'.

Si l'on peut voir dans *ENCODE* un projet qui exploite les potentialités post-génomiques ou systémiques éventuellement contenues dans le *PGH*, on ne saurait taire quelques-unes des nombreuses critiques : ce projet qui vise à identifier les éléments fonctionnels ne tombe-t-il pas dans une forme d'adaptationnisme panglossien (Casane *et al.*, 2015) ? N'a-t-on pas affaire à un concept de fonction ininterrogé, qui laisse notamment de côté toute perspective évolutionniste ? Un concept trop large de fonction, qui doterait de fonctions une large part de l'ADN auparavant identifié comme '*junk*' ? Certains affirment en effet :

Une fraction beaucoup plus importante de notre ADN que ce que l'on pensait jusqu'à très récemment contribue à notre survie et à notre reproduction en tant qu'organismes, parce qu'elle code des informations transcrites ou exprimées phénotypiquement dans un tissu ou un autre, ou qu'elle régule spécifiquement cette expression » (Doolittle, 2013).

Mais est-ce pertinent d'entendre ainsi le concept de fonction ? A cette dernière critique, il a été répondu que le critère de sélection n'était qu'un moyen imparfait d'identifier les fonctions pertinentes, et que la notion de fonction *d'ENCODE* était bel et bien adaptée aux objectifs du projet, lequel est en effet orienté vers la recherche biomédicale (Germain *et al.*, 2014). Cela soulève une question essentielle : quel est le concept de fonction dont on a besoin pour conceptualiser la maladie, et plus particulièrement le cancer ? Dans quelle mesure ce concept doit-il être ou non 'darwinien' ? Il ne s'agit pas pour nous de reprendre les innombrables débats autour de cette notion dans le champ de la philosophie de la médecine, en particulier autour des thèses de Boorse. Mais cette question devra nécessairement être abordée dans la suite.

ENCODE n'est pas notre objet principal. Mais en posant l'hypothèse que le *PGH* contribue à une profonde transformation de la médecine, qui elle-même est susceptible de

produire des effets sur le paradigme des oncogènes, nous ne pouvions en rester simplement au critiques de la ‘naïveté’ réductionniste, dénonçant la croyance que la séquence nous donne l’essence du vivant. En effet, cette critique ne toucherait en aucun cas les partisans de la médecine personnalisée comme Collins, Hood ou Snyder.

La remarque vaut pour le projet *HapMap*, dont le lien avec la médecine génomique et personnalisée est encore plus manifeste. L’objectif est clairement d’élucider la base génétique des maladies dites ‘communes’ ou ‘complexes’, qui n’obéissent pas à une hérédité mendélienne ; on travaille sur l’hypothèse que les maladies complexes sont souvent causées par des variations communes dans la population (c’est l’hypothèse du ‘*common variant-common disease*’) :

On estime qu’il existe dans le génome plus de sept millions de variations communes (fréquence de plus de 5 % dans la population), la plupart étant des variations d’une seule base, soit les polymorphismes nucléotidiques simples (*SNP*). L’étude systématique de toutes les variations communes du génome dans une étude d’association permettrait donc, en principe, de découvrir tous les gènes de susceptibilité aux maladies complexes (Montpetit et Chagnon, 2006).

Autrement dit, il s’agit bel et bien d’aborder la question que Gilbert écartait au tout début de la conception du *PGH*, celles des différences individuelles, et plus précisément ces différences qui pourraient avoir un rôle causal dans des maladies comme le cancer. Lewontin pointait d’ailleurs comme une limite, dans son texte polémique de 1992, que l’étude des polymorphismes ne fasse pas partie du projet initial (Lewontin, 1992) ; on peut donc considérer que *HapMap* répond bien à des critiques fortes.

Sans entrer dans l’explication précise du concept d’haplotype, l’essentiel à retenir est que « l’objectif principal du projet *HapMap* était de permettre la détermination d’un ensemble de *SNP* marqueurs pour les études d’association » (Montpetit et Chagnon, 2006). Ces *SNP* (ou *snip*) sont la cible de *GWAS* (*Genome Wide Association Studies*). Nous sommes en présence d’un objet nouveau, qui est devenu central dans la biologie médicale et qui n’est pas sans poser problème : alors même que nous venons de souligner l’importance des investigations sur la fonction, les *GWAS* ne donneront aucune information dans ce domaine. En outre, l’attribution d’un poids causal à de nombreux *SNP* interroge notre conception de la causalité, un point essentiel sur lequel il faudra revenir.

Selon un mouvement qui témoigne peut-être d’une logique profonde, les limites que l’on met au jour (telles celles que nous venons de mentionner) semblent donner lieu à une

surenchère en matière de projets de séquençage. Par exemple le *1000 Genomes Project* (<http://www.1000genomes.org> ; Durbin *et al.*, 2010 pour les premiers résultats parus dans *Nature*), que Jordan décrit comme

une extension du projet HapMap, allant cette fois jusqu'au niveau de la « vraie » séquence au lieu de se limiter à un catalogue des Snips et de leurs associations en haplotypes (Jordan, 2008).

Celui-ci est lui-même prolongé par le *100 000 Genome Project*, dont un des objectifs, est d'« améliorer le traitement du cancer par la médecine personnalisée »⁷⁶. Plus précisément, ce projet ambitionne d'introduire le séquençage de l'intégralité du génome (*'whole genome sequencing'*) dans le traitement de routine du cancer (Turnbull, 2018). Autre exemple de *'big medicine'* visant à s'approcher de notre individualité (par comparaison statistique), le *All of Us Research Program* (nouveau nom du *Precision Medicine Initiative Cohort Program*), qui entend dépasser l'approche *'one-size-fits-all'* grâce aux données récoltées chez une cohorte d'au moins un million de personnes⁷⁷. Reste bien sûr à faire le lien entre un grand nombre de génomes et la médecine *personnalisée*. Feero, Guttmacher et Collins, dans un article au titre significatif (« *The genome gets personal – almost* »), affirment :

Les progrès récents les plus stupéfiants en matière de médecine personnalisée proviennent de l'explosion actuelle des études d'association à l'échelle du génome. Ces études sont basées sur la capacité de rechercher dans les génomes d'un grand nombre d'individus [...] des associations statistiques entre [...] les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP), et l'apparition d'une maladie (Feero *et al.*, 2008).

Dans le même temps, ils tracent le portrait d'Amy, cette patiente idéale (évoquée dans la section précédente) qui, dans le futur, accédera à son génome personnel lors d'une visite de routine. Autrement dit, on assiste encore une fois au passage de l'étude statistique du grand nombre au cas individuel.

Toute la logique qui anime ces programmes de séquençage tend en direction de l'analyse du génome personnel (voir en particulier Snyder *et al.*, 2010), qui apparaît comme le nouveau Graal. D'où le caractère significatif de projets labellisés *Personal Genome Project*, qui ne manquent pas de revendiquer le lien avec la médecine personnalisée (PGP-UK Consortium *et al.*, 2018). Pour la France, on peut mentionner dans le même sens le plan

76 <https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/100000-genomes-project/cancer>, consulté le 12 mai 2023.

77 <https://allofus.nih.gov/about/program-overview>, consulté le 12 mai 2023.

France médecine génomique 2025, qui affirme que « le séquençage en routine du génome va permettre aux patients une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. Cela concernera dans un premier temps les patients affectés par des maladies rares ou des cancers » (<https://pfmg2025.aviesan.fr/>, consulté le 12 mai 2023).

Selon nous, il est manifeste que le cancer continue de constituer une cible tout à fait privilégiée de tels projets : les « maladies rares », autrement dit les maladies génétiques au sens classique du terme, sont l'objet qui pourrait sembler le plus 'naturel' d'une médecine génomique. Mais celle-ci n'a pu se développer qu'en ayant en outre le cancer, ce fléau moderne, en ligne de mire. Et cela n'a été possible que sur la base du paradigme des oncogènes. Comme annoncé au début de cette section consacrée à la '*big medicine*', la relation entre cancer et médecine génomique est complexe. Pour pleinement cerner la façon dont cette médecine est susceptible d'orienter le paradigme des oncogènes, il nous faut affiner quelque peu la description de celle-ci en nous penchant sur son utilisation des '*big data*'.

2.2.2 L'ère du '*big data*' en biologie et médecine

Il n'est pas toujours facile de préciser ce que l'on entend par '*big data*' ; le concept semble purement quantitatif, mais l'interpréter ainsi serait certainement trop restrictif quant aux enjeux sur le fonctionnement même de la science. Il n'est en effet pas seulement question d'une quantité de données, mais de données produites sous une forme numérique et qui mobilisent des outils informatiques pour les analyser (Leonelli, 2020). Plutôt que de tenter de donner une définition précise, nous proposons d'explorer certaines transformations constitutives d'une médecine de plus en plus 'data-centrée', à savoir le développement de nouvelles techniques de séquençage (NGS – *Next Generation Sequencing*) ; le recours massif à des études visant à mettre au jour des corrélations entre variants génétiques et maladie (*Genome Wide Association Studies*) ; la référence à des 'couches d'information' supplémentaires au-delà des données génétiques, les 'omiques' (épigénomique, protéomique, métabolomique... jusqu'à un tout dernier niveau, l'exposomique). Or, en accumulant ainsi toujours plus de nouvelles données, la médecine génomique s'efforce de dépasser non seulement les limites de projets comme le *PGH* quant à la capacité à saisir la singularité du patient (le génome de référence n'est celui de personne !), mais également les critiques concernant son

réductionnisme : elle cesse d’être purement génomique et développe une véritable ambition systémique.

On ne saurait analyser les différents projets de séquençage sans évoquer les technologies qui les rendent possibles. Ces techniques sont un élément à part entière d’un dispositif, elles ne sont pas un outil neutre. Comme le dit Morange, « la biologie moléculaire et le génie génétique sont trop intimement liés pour que leur histoire soit séparée » (Morange, 2020). Nous avons déjà fait allusion aux puces à ADN, cet objet essentiel de la génétique des 25 dernières années, ainsi qu’aux techniques mises en œuvre par *ENCODE*. Snyder, qui est tout autant un acteur important du développement des technologies de séquençage qu’un ardent défenseur de la médecine personnalisée, propose le tableau suivant (dans un article co-écrit avec Shendure) concernant le développement parallèle de ces techniques (sous l’intitulé ‘*Genome sciences*’ !) et celui de la médecine génomique :

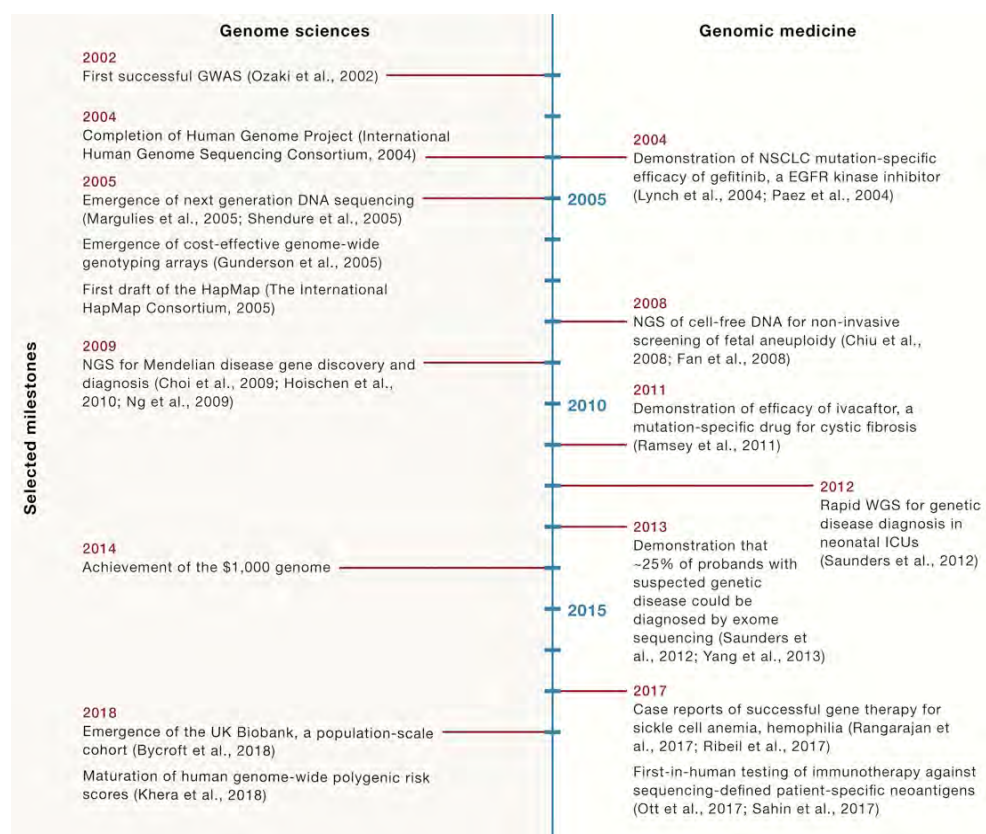


Tableau 2.3 (Shendure *et al.*, 2019) : les différents programmes et techniques de séquençage et leurs applications médicales.

La colonne ‘*Genome sciences*’ rassemble certains des projets évoqués (non seulement le *PGH* mais le projet *HapMap*), mais mentionne aussi des techniques qui jouent un rôle es-

sentiel dans l'avènement de la médecine personnalisée. Snyder partage avec d'autres partisans de la médecine personnalisée, comme Hood, la conviction que la science est '*technique driven*', mais aussi une confiance dans le caractère traduisible des découvertes effectuées grâce à de nouvelles techniques de séquençage dans le champ de la médecine ; on pourrait même s'interroger sur la pertinence de son découpage en deux colonnes : la mise au point de « scores polygéniques de risque à l'échelle du génome » relève ainsi d'une science qui est déjà sur le terrain de l'application médicale.

Outre les GWAS, le tableau fait apparaître les techniques NGS, *Next-Generation Sequencing* (dans la colonne 'science'). Concernant ces NGS, qui permettent d'envisager l'introduction de ce fameux « séquençage génétique en routine » dans les pratiques médicales, elles mériteraient certainement toute notre attention, même s'il est très difficile de suivre le rythme de leur évolution⁷⁸. On parle de NGS à partir de 2005 pour désigner les techniques de séquençage '*massively parallel*' qui prennent le relais de la méthode Sanger⁷⁹. Très schématiquement, les éléments clés en matière de séquençage sont la longueur des fragments, la précision et le coût, à quoi il faut évidemment ajouter la durée du processus. Le premier avantage des NGS⁸⁰ consiste à abaisser drastiquement à la fois le coût et la durée – celle-ci est notamment diminuée d'un facteur 100. Mais la méthode recourt à des fragments plus courts, la tâche consistant à les réassembler est donc plus délicate et nécessite de puissants logiciels bio-informatiques spécialement conçus, et notamment des algorithmes d'alignement. Les premiers commentaires relèvent la perte de précision (Rogers et Venter, 2005). Évidemment, celle-ci va être rapidement améliorée, mais elle tient à ce qu'on appelle la profondeur de séquençage et de manière assez prévisible, augmenter la précision a un coût. Sans entrer dans les détails techniques, disons simplement que l'on peut obtenir un grand nombre de données en termes de paires de bases à bas coût, mais l'analyse peut être complexe. Les nouvelles méthodes sont très rapidement appliquées au cancer, même si certains auteurs notent une certaine résistance vis-à-vis de ces méthodes (Schuster, 2008). Cela

78 Cf. Margulies *et al.* (2005) et Shendure *et al.* (2005), qui représentent deux '*landmark papers*'. La thèse de sociologie de Peerbaye est centrée sur les dispositifs matériels, instrumentaux, qui ont accompagné l'émergence de la génomique (Peerbaye 2004). En outre, elle met en relation cette 'culture matérielle' et des questions politiques et institutionnelles.

79 Pour l'approche historique jusqu'au PGH, cf. García-Sancho (2012). D'un point de vue philosophique, la thèse de Braillard (2008) sur la biologie des systèmes aborde rapidement le sujet.

80 Le non spécialiste peut trouver des informations sur ces techniques dans les manuels de Ginsburg et Willard (2010, 2013) ; de manière plus synthétique, voir Shendure (2008), pour une évaluation des NGS peu de temps après leur apparition, et Shendure *et al.* (2017) pour le séquençage dit 'de troisième génération'.

peut se comprendre dans la mesure où malgré ses limites, le séquençage Sanger produit des résultats dont on connaît la précision, et dont l'analyse est relativement aisée (Schadt *et al.*, 2010). Si une inertie peut être constatée, l'enthousiasme est également présent. Ainsi, l'éditorial du numéro de la revue *Nature* dans lequel est publié l'article de Margulis *et al.* (2005) décrit rapidement le dispositif technique et anticipe les progrès futurs :

Une miniaturisation plus poussée du système est prévue. De tels progrès technologiques pourraient un jour permettre d'analyser le génome d'un individu avant de concevoir une thérapie : le summum de la médecine personnalisée.

Dans le champ de la génétique du cancer, voici un exemple d'une recherche menée peu de temps après l'apparition des NGS :

Des efforts systématiques sont en cours pour déchiffrer les changements génétiques associés à l'initiation et à la progression des tumeurs. Cependant, l'application clinique généralisée de ces informations est entravée par l'incapacité d'identifier les événements génétiques critiques à travers le spectre des tumeurs humaines avec une sensibilité adéquate. Ici, nous avons adapté le génotypage à haut débit pour interroger 238 mutations d'oncogènes connus dans 1000 échantillons de tumeurs humaines. [...] Sur les 17 oncogènes analysés, nous avons trouvé 14 mutations au moins une fois, et 298 échantillons portaient au moins une mutation. En outre, nous avons identifié des mutations d'oncogènes précédemment méconnues dans plusieurs types de tumeurs et observé un nombre élevé et inattendu de mutations co-occurentes. Ces résultats offrent une nouvelle dimension à la génétique des tumeurs, où les mutations impliquant plusieurs gènes cancéreux peuvent être examinées simultanément et en 'temps réel' pour guider la classification des cancers et l'intervention thérapeutique rationnelle (Thomas *et al.*, 2007)

Un changement de technologie dans les capacités de séquençage est ici clairement en train d'infléchir la génétique du cancer, dans la mesure où le séquençage de nombreuses tumeurs devient possible. Les résultats semblent confirmer la notion d'oncogène ; en effet, dans la plupart des cancers, on trouve bien une ou plusieurs mutations sur les oncogènes connus. Mais les auteurs pointent un phénomène dont ils ne soupçonnent sans doute pas l'ampleur : il y a beaucoup plus de mutations qu'attendu. Cela peut apparaître comme une voie prometteuse pour découvrir de nouveaux oncogènes, mais la mise au jour de nombreuses mutations co-occurentes pourrait bien être le premier signe d'une complexité insoupçonnée (ou occultée par les espoirs de simplification grâce au paradigme des oncogènes). Pour l'instant, lors de ces premières applications des NGS au cancer, l'optimisme est de mise, dans la mesure où l'on entrevoit un nouveau type de classification des cancers (à savoir sur des bases moléculaires) et des thérapies rationnelles, basées sur ces classifications moléculaires.

Pourtant, la question des applications médicales réelles des coûteux programmes que nous avons évoqués a d'emblée fait débat et est demeurée ouverte : nous aurons à la repenser de manière plus concrète en nous penchant sur les fameuses 'thérapies ciblées', qui sont censées être le résultat de l'oncologie de précision basée sur la génétique du cancer. Cette question est maintenant au cœur du champ baptisé 'recherche (ou science) translationnelle'. Le terme est intégré dans des expressions telles que « *Translational Systems Medicine* » (Hood et Tian, 2012) et est abondamment utilisée par des auteurs influents comme Hood. On peut être tenté d'y voir une mode qui, plus profondément, ne serait pas sans lien avec une transformation de la biologie où la recherche d'hypothèses a été subordonnée à la recherche de corrélations. Levine (2007), par exemple, dénonce avec vigueur dans un même mouvement, et comme également dépourvus de sens, le terme 'translationnel' et une recherche scientifique de plus en plus '*data-driven*'. Mais peut-être faut-il prendre au sérieux l'émergence de ce domaine et modifier notre regard sur les rapports entre 'science' et 'applications (médicales)' ? On peut certes débattre avec vigueur : '*data first*' ou '*hypotheses first*' ? Des figures éminentes de la recherche sur le cancer s'affrontent dans ces termes, nous le verrons. Mais on manque peut-être quelque chose, à savoir une dynamique, l'émergence d'un nouveau champ, avec sa logique propre. C'est ce que suggèrent Cambrosio, Keating et Nelson :

Les discussions sur la recherche translationnelle qui reposent sur une distinction entre la recherche fondamentale et ses applications ne parviennent pas à saisir la dynamique de ce nouveau domaine d'activité, dans la mesure où l'application est intégrée dès le départ dans les entités bio-cliniques qui émergent du domaine de la recherche translationnelle (Keating, Cambrosio, et Nelson, 2016).

Autrement dit, il ne s'agit pas seulement de considérer comment les recherches fondamentales sur les oncogènes ont pu bénéficier de programmes de séquençage, pour être ensuite traduites (éventuellement) sous la forme de thérapies ciblées. Il faut se demander si nous n'avons pas affaire à un dispositif qui brouille les relations supposées linéaires entre la biologie du cancer et la génétique d'une part, et ses applications médicales d'autre part. Cette suggestion nous semble constituer une piste absolument cruciale. Nous aurons ainsi à examiner l'idée selon laquelle, dans le projet de médecine génomique, de nouvelles « entités bio-cliniques » émergent, ce qui aurait pour conséquence que non seulement la médecine personnalisée se nourrit du paradigme des oncogènes mais également qu'elle produit des effets en retour sur ce paradigme.

Mais avant d'interroger plus avant cette idée de recherche translationnelle, qui est souvent '*data- et technique driven*', il faut préciser les techniques en question. Nous avons à plusieurs reprises fait allusion aux *Genome Wide Association Studies*, et elles sont en effet particulièrement symptomatiques d'un changement profond dans la mesure où il ne s'agit pas d'identifier un ou quelques gènes d'intérêt (ou 'gène candidat'), qui pourrait être catégorisé comme 'oncogène'. En effet, il s'agit d'identifier des variants, ou polymorphismes, qui constituent des différences entre individus. Plus précisément, le principe est le suivant :

On constitue un groupe de personnes affectées par la maladie étudiée et un groupe témoin indemne mais aussi proche que possible au niveau de l'ascendance et du mode de vie. L'ADN de chacune de ces personnes est caractérisé par l'analyse de 500 000 Snip, c'est-à-dire par la détermination pour chacun d'eux des allèles présents sur les deux chromosomes du sujet. Une fois obtenu l'ensemble des résultats, on examine si certains allèles sont significativement sur- ou sous-représentés chez les malades par rapport aux sujets témoins. Cela désigne ainsi des régions du génome dans lesquelles doivent se trouver des gènes (ou des séquences régulatrices) influençant la vulnérabilité des personnes à l'affection en cause ; reste alors à les identifier par une étude approfondie de ces régions, qui est grandement facilitée par la connaissance de la séquence du génome humain (Jordan, 2009).

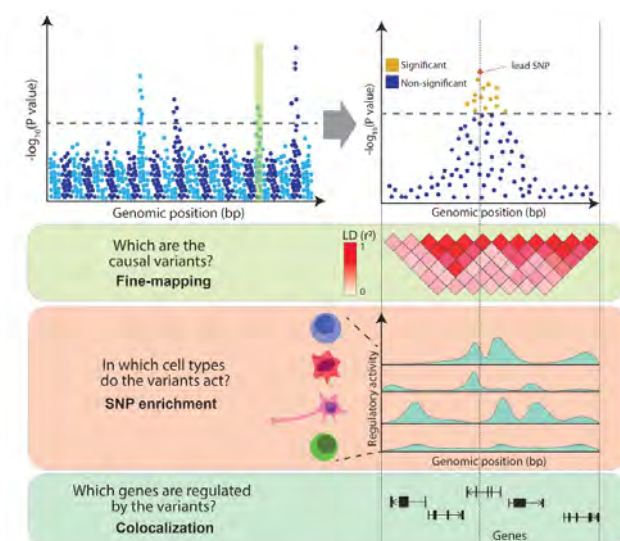
La question de l'identification des gènes impliqués est une chose, mais une autre question se pose également : si l'on prend en compte un très grand nombre de ces variants (des milliers, voire des millions), est-on à même d'établir un score de risque pour une maladie donnée ? Nous reviendrons sur ces scores de risque, mais pour l'instant, nous cherchons à comprendre la logique de cette approche, qui est constitutive de l'approche génétique des maladies dites 'complexes'. Le catalogue élaboré par le *National Human Genome Research Institute* répertorie ainsi 1200 études sur le cancer pour 11500 associations mises au jour⁸¹. Le but est d'établir une liaison statistique, mais comme le note Manolio (2010) :

peu de SNP identifiés dans les études d'association à l'échelle du génome ont des implications fonctionnelles claires qui sont pertinentes pour les mécanismes de la maladie (Manolio, 2010).

Bien sûr, cela peut être considéré comme un point de départ, moyennant d'autres études « pour interpréter les résultats des GWAS et déduire les variants exacts responsables de la maladie, les gènes qu'ils régulent et les types de cellules dans lesquelles ils agissent » (*idem*). La figure 2.5 donne une idée du type de résultat que l'on obtient et le type de problèmes interprétatifs qu'il faut ensuite traiter.

81 <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (consulté le 10 août 2023).

Figure 2.5 (Cano-Gamez et Trynka 2020) : représentation d'un résultat de GWAS et problèmes d'interprétation. En haut, un 'diagramme de Manhattan', illustrant l'association entre des variants génétiques et un trait (par exemple une maladie) au niveau du génome (à gauche), et au niveau d'un locus (à droite).



Une fois que l'on a établi une corrélation statistique entre un SNP et un trait d'intérêt, il faut résoudre une question causale, généralement par la mise au jour de déséquilibres de liaison (LD sur la figure), et enfin aborder des questions fonctionnelles, qui impliquent d'identifier non seulement les gènes liés à ces variants (encore une fois, les GWAS ne nous donnent pas directement une information concernant un gène d'intérêt), mais aussi le type cellulaire pour lequel ces variants ont un effet. Et en effet, pour comprendre quelque chose à un phénomène biologique, il faut finalement quitter le niveau moléculaire pour s'intéresser à la cellule et aux tissus !

Nous aurons à revenir sur les critiques dont les GWAS ont fait l'objet de la part de ceux qui dénoncent les transformations sous-tendues par l'introduction des '*big data*' en biologie et en médecine (et qui souvent appellent également à un changement de paradigme dans des domaines comme la recherche sur le cancer). Mais il est important de noter que les partisans les plus enthousiastes de ce mouvement sont également conscients des difficultés. Tout comme il était important de ne pas attribuer une trop grande naïveté aux partisans du PGH, il nous faut prendre au sérieux la position de ceux (souvent les mêmes) qui croient en une transformation de la médecine et de l'oncologie grâce à des innovations dans le champ des techniques (notamment de séquençage).

Tout d'abord, on considère généralement que les résultats obtenus par les GWAS peuvent être complétés. Sur ce point, l'optimisme technologique est de mise, grâce aux progrès en matière de séquençage : on utilise maintenant l'étude du génome personnel entier

(‘*whole genome sequencing*’, WGS)⁸², et on peut envisager du séquençage au niveau d’une seule cellule (‘*single cell sequencing*’), permettant de « disséquer la diversité génétique » (Blainey et Quake, 2014) au plus près et notamment, dans le cas du cancer, d’explorer les régions non-codantes (Rheinbay *et al.*, 2020).

Snyder, dont le nom a déjà été évoqué à plusieurs reprises, est un des porte-paroles les plus importants de cet optimisme fondé à la fois sur une conscience des limites de certaines techniques et sur la croyance que ces limites (par exemple celles des GWAS) peuvent être compensées par d’autres techniques (par exemple le WGS) :

Bien que puissantes, les études d’association pangénomiques se sont révélées difficiles pour la plupart des maladies complexes, car elles identifient généralement un grand nombre de *loci*, chacun contribuant à une petite fraction du risque génétique. Ces études présentent de nombreuses limites, notamment la petite fraction du génome qui est analysée et l’incapacité à prendre en compte les interactions gène-gène, l’épistasie et les facteurs environnementaux. Le séquençage du génome entier (WGS) et le séquençage de l’exome entier (WES) sont devenus de plus en plus abordables pour les études génomiques et remplacent rapidement les puces à ADN (Chen et Snyder, 2013).

De manière significative pour notre propos, Snyder remarque ensuite que le cancer est le domaine qui a le plus bénéficié de ce développement technologique :

La recherche sur le cancer est un domaine qui a largement bénéficié des technologies WGS. [...] L’ADN de nombreux types de cancer a été séquençé et des bases de données ont été créées [...]. En outre, le génome du cancer au niveau de la cellule unique a également été étudié par WES (‘*whole exome sequencing*’) pour le carcinome rénal à cellules claires et le néoplasme myéloprolifératif JAK2-négatif. Des mutations somatiques et des marqueurs moléculaires [...] ont été identifiés à partir de ces génomes. Ces différentes études ont révélé que presque toutes les tumeurs sont différentes et présentent des types distincts de mutations ‘*driver*’ potentielles. Il est important de noter que le séquençage du génome du cancer révèle souvent des cibles potentielles qui peuvent suggérer un traitement de précision du cancer pour des patients spécifiques (Chen et Snyder, 2013).

D’un côté, on semble ouvrir la voie vers une véritable personnalisation de la thérapie contre le cancer, et pour certains, l’objectif est d’intégrer un tel séquençage dans les soins de routine du cancer (Turnbull, 2018 ; Turnbull *et al.*, 2018) ; mais de l’autre, on peut être perplexe sur la façon dont va être interprétée cette hétérogénéité génétique toujours plus grande. Le concept de mutation ‘*driver*’ ne change-t-il pas de sens lorsque l’on affirme que le type de mutation ‘*driver*’ peut être différent pour chaque tumeur ? Cela ne remet-il pas

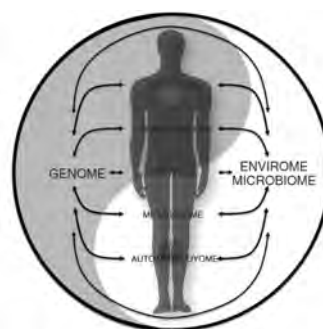
82 Le cas d’une application clinique réussie d’un séquençage ‘*whole exome*’ a eu lieu en 2011 (Wortheby *et al.*, 2011) et est analysé par Lemoine (2017b).

fondamentalement en cause les méthodes statistiques utilisées pour établir un paysage génomique des différents types de cancer ? Cela reste pourtant un objectif. Prenons l'exemple d'une importante étude, parue dans *Nature* en 2016, qui tente d'établir un tel paysage pour le cancer du sein en recourant au séquençage 'whole genome' :

Les génomes entiers de 560 cancers du sein et de tissus non néoplasiques de chaque individu (556 femmes et quatre hommes) ont été séquencés. 3 479 652 substitutions de bases somatiques, 371 993 petits indels [*i.e.* insertion / délétion] et 77 695 réarrangements ont été détectés, le nombre de chacun variant considérablement d'un échantillon à l'autre (Nik-Zainal et al., 2016).

Nous aurons à revenir sur de tels chiffres et sur ce constat d'une importante variation selon les échantillons. Malgré les difficultés qui se profilent, l'utilisation de nouvelles techniques doit permettre, selon Snyder, d'aller « par delà le génome » (Mias et Snyder, 2013). En effet, les techniques de séquençage 'whole genome' et 'single cell' permettant d'obtenir le génome personnel ne sont qu'une étape. L'objectif est d'établir ce que Snyder et ses collaborateurs appellent l' 'iPOP' ('*integrative Personal Omics Profile*'), qui est illustré sur la figure 2.6 :

Figure 2.6 (Chen et Snyder, 2013) :
l'*integrative Personal Omics Profile*



La figure semble mettre en scène la dichotomie génome / environnement, d'une manière relativement classique : depuis longtemps la génétique, notamment la génétique médicale, s'intéresse en effet aux relations dites 'G x E' (on notera néanmoins la mention du microbiome dans l'environnement, lequel est significativement rebaptisé '*envirome*') Mais ici les différentes données '*omiques*' apparaissent en position médianes. Et le symbolisme 'oriental' vient nous rappeler de manière appuyée (voire caricaturale !) l'ambition holiste, tout comme la multiplicité des flèches bidirectionnelles (le fait qu'une flèche figure sur le schéma ne signifiant malheureusement pas que les relations sous-jacentes sont élucidées !). L'objectif est clairement d'atteindre une forme d'intégration :

Les progrès des technologies '*omiques*' – telles que la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique – ont commencé à permettre une médecine personnalisée à un niveau moléculaire extraordinairement détaillé. Individuellement, ces technologies ont contribué à des avancées médicales qui ont commencé à entrer dans la pratique clinique. Cependant, chaque technologie prise individuellement ne peut pas

rendre compte de toute la complexité biologique de la plupart des maladies humaines. L'intégration de plusieurs technologies est apparue comme une approche permettant d'obtenir une vision plus complète de la biologie et de la maladie (Karczewski et Snyder, 2018).

Évidemment, Snyder propose des descriptions plus précises de cet 'iPOP', comme le montre la figure 2.7 :

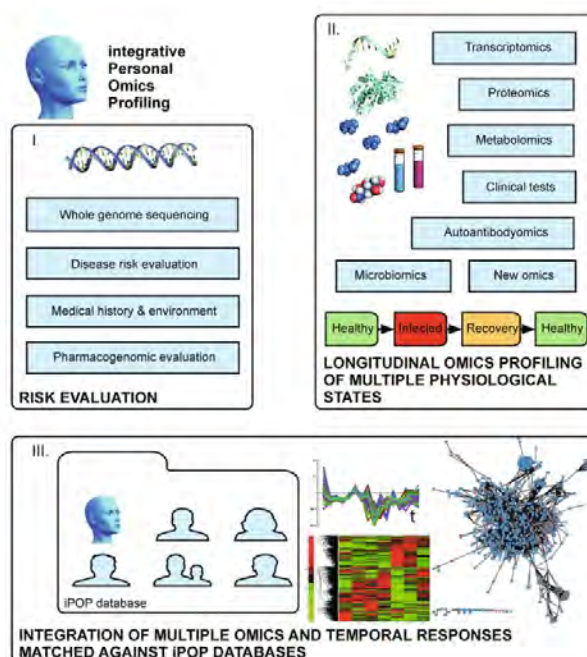


Figure 2.7 (Mias et Snyder, 2013) : les différentes étapes de la constitution d'un profil personnel intégrant les différentes strates de données 'omiques'.

A l'étape I, l'estimation du risque de maladie est réalisée à l'aide d'un séquençage du génome entier, couplé à une analyse des antécédents médicaux et à des considérations environnementales. À l'étape II, le profilage dynamique de multiples '*omiques*' est effectué par un suivi longitudinal de l'état physiologique du sujet. Des informations concernant des milliers de composants moléculaires sont ainsi collectées au fil du temps pour l'intégration des données et l'évaluation de l'impact biologique à l'étape III, laquelle requiert la comparaison des données personnelles à d'autres données ('*iPOP database*') et la construction de modèles.

Ainsi ce qui fonde l'optimisme des partisans d'une médecine moléculaire personnalisée, ce surtout les capacités nouvelles de multiplication des données à *plusieurs niveaux*. Il s'agit ainsi de générer un nuage de données associées à l'individu et qui ne se limitent plus aux données génomiques (figure 2.8) :

La médecine 4P est plus que la 'médecine génomique', car elle nécessite l'intégration de diverses données provenant des différents niveaux hiérarchiques de l'information biologique (Hood et Friend, 2011).

Figure 2.8 (Tian *et al.*, 2012) : le nouveau-né et le nuage de données destinées à prévenir la maladie ; cet article est centré sur le cancer comme exemple.



Selon un néologisme proposé par Prainsack, le patient alors ‘datafié’ (Prainsack 2018 ; Fiske *et al.*, 2019). C’est ce recours à des données qui englobent certes le génome, mais aussi d’autres données moléculaires telles que l’épigénome, le transcriptome, le protéome... qui doit conduire à transformer radicalement la médecine, moyennant la résolution du problème de l’interprétation de ces données et de leur intégration. Donner un minimum de signification aux données fait déjà partie du phénomène que l’on nomme ‘*big data*’, par contre l’intégration de données très différentes⁸³ est un problème encore plus redoutable qui requiert une vision systémique. Concernant le premier problème, celui de l’analyse des données, Stevens rappelle un point évident mais essentiel :

Les pratiques des ‘*big data*’ sont bien sûr informatiques. Les ‘*big data*’ sont inséparables des ordinateurs, des bases de données, du matériel et des logiciels dans lesquels et par lesquels elles sont collectées, analysées, stockées, échantillonnées, partagées et affichées (Stevens, 2017).

Comme le dit Lemoine (2017b) la molécularisation et l’informatisation constituent les deux piliers de cette ‘p-médecine’ qui s’appuie sur les ‘omiques’. Mais il faut également rappeler que l’introduction des ordinateurs en science a été un processus graduel (Keller, 2003), obéissant à un rythme différent selon les sciences (Symons et Alvarado, 2016). La philosophie des sciences s’est récemment emparée de la question, principalement pour s’interroger sur le statut de la modélisation informatique et sur les effets de nouvelles possibilités de modélisation. Par contre, notent Symons et Horner, « l’impact des logiciels sur la pratique scientifique n’a pratiquement pas attiré l’attention des philosophes des sciences » (Symons et Horner, 2014), ces logiciels constituant ainsi une boîte noire.

⁸³ Pour ne mentionner qu’une différence évidente, alors que le génome est relativement stable, le protéome et le métabolome sont hautement dynamiques (Lay *et al.*, 2006).

Concernant le second problème, celui de l'intégration de multiples niveaux 'omiques', on invoque de plus en plus l'IA, le *machine learning*, le *deep learning*... Le problème comporterait ainsi une solution technique permettant d'effectuer la traduction des 'big data' à la médecine personnalisée (nous sommes dans le champ de la fameuse 'recherche translationnelle') :

Dans le domaine de la génomique du cancer, la disponibilité de données multi-omiques, de données génotype-phénotype par le biais d'études d'association à l'échelle du génome (GWAS) [...] a favorisé le développement de techniques et de solutions d'IA avancées, qui permettent aux professionnels de la santé de fournir des soins personnalisés par le biais de la médecine de précision. [...] Les systèmes d'IA sont capables d'identifier la variabilité de la réponse individuelle aux médicaments, de faire des recommandations basées sur des modèles appris à partir de vastes quantités de données publiques et privée, et peuvent aider à repousser les frontières de la médecine personnalisée et plus particulièrement de la génomique du cancer (Xu *et al.*, 2019).

Mais les promoteurs de cette nouvelle médecine fondée sur les données 'omiques' ne se contentent pas de la référence à une « révolution numérique ». En effet, soucieux de ce problème d'intégration des données, Flores *et al.* (2013) situent la médecine des 4P à l'intersection de trois grandes tendances : i) la révolution numérique ; ii) des réseaux sociaux et des « réseaux de soin » menés par les « consommateurs » (ce qui va dans le sens de la 'médecine participative') ; iii) la biologie et la médecine des systèmes. Le deuxième point ne relève pas de notre étude, par contre la référence à la biologie et à la médecine des systèmes soulève des questions épistémologiques incontournables.

2.3 Une vision systémique ?

Le *Projet Génome Humain* et la médecine moléculaire qui a pu se déployer sur ses bases ont souvent été critiqués comme des projets 'réductionnistes'. Or, nous avons pu voir que l'accumulation de plusieurs niveaux de données mobilisait un imaginaire holiste, et force est de constater que l'appel à une biologie et une médecine des systèmes est omniprésent. Dans un article clé paru en 2001, Hood et ses collaborateurs annonçaient à travers la biologie des systèmes rien de moins qu'une « nouvelle approche pour décoder la vie » (Ideker *et al.*, 2001).

2.3.1 Vers une ‘system medicine’ ?

Dès le PGH achevé, Hood avait envisagé le nouveau défi d’intégrer l’ensemble des données moléculaires grâce à la biologie des systèmes :

La biologie systémique est une discipline scientifique qui s’efforce de quantifier tous les éléments moléculaires d’un système biologique pour évaluer leurs interactions et intégrer ces informations dans des modèles de réseaux graphiques qui servent d’hypothèses prédictives pour expliquer les comportements émergents (Hood, 2004).

La position de Hood est un mélange étonnant d’enthousiasme et de conscience des difficultés techniques. On peut ne pas partager son optimisme, mais il faut reconnaître qu’il ne considère pas que la tâche est achevée pour l’essentiel avec le *PGH* et le décryptage du ‘livre de la vie’ (comme certains semblaient bel et bien le croire) :

Les défis scientifiques et techniques à relever pour concrétiser cette vision seront énormes, bien plus importants que ceux associés au *Projet du génome humain*. La médecine prédictive, préventive et personnalisée transformera la science, l’industrie, l’éducation et la société d’une manière que nous commençons à peine à imaginer (Hood, 2004).

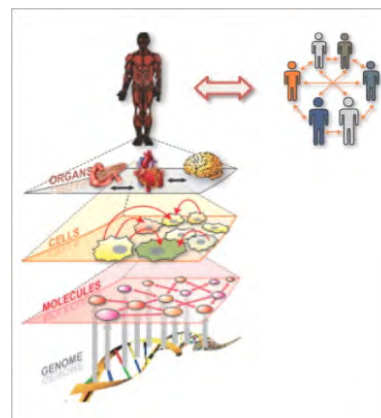
Il est alors délicat d’accuser la médecine personnalisée d’être purement et simplement une médecine moléculaire qui serait, en tant que telle, réductionniste. On trouve en effet au cœur du projet une véritable ambition holiste, qui vise à cerner les différentes facettes de la personne grâce à l’accès à de plus en plus de données ‘omiques’ (le terme ‘holisme’ apparaît de manière récurrente chez Hood) :

Les biologistes systémiques sont passés des études réductrices de la biologie traditionnelle, qui se concentrent sur quelques gènes ou protéines, aux nouvelles analyses holistiques et exhaustive de la biologie systémique, qui analysent comment tous les composants du système biologique interagissent (Hood et Flores, 2012).

Dans cette perspective holiste, la personne est décrite comme un ‘réseau de réseaux’ représenté à la figure 2.9

La médecine des 4P s’attache à comprendre pour le patient individuel son ‘réseau de réseaux’ – une hiérarchie de réseaux fonctionnant à des niveaux multiples, complexes, dynamiques et entrelacés de l’organisation biologique, englobant à la fois l’individu et son environnement. [...] Chacun de ces réseaux est en interface avec les autres types de réseaux pour former le ‘réseau des réseaux’ (Hood *et al.*, 2012)

Figure 2.9 (Hood et Flores, 2012) : l'objet de la médecine personnalisée, un réseau de réseaux



Certes, on peut difficilement contester, dans sa généralité, la description d'un vivant comme « une hiérarchie de réseaux fonctionnant à des niveaux multiples, complexes, dynamiques et entrelacés de l'organisation biologique, englobant à la fois l'individu et son environnement ». Mais c'est là un programme, bien plus qu'une théorie précise de l'organisme ! Il s'agit justement de se demander quelle est la conception du vivant qui est précisément impliquée ici, et la simple référence à la notion de système peut être lourde d'équivoques. Elle ne suffit en effet pas à lever totalement l'accusation de 'réductionnisme', comme l'a analysé Braillard. Celui-ci montre notamment que « la biologie des systèmes suit une démarche d'extension des modèles mécanistes de la biologie moléculaire et que cette extension doit lui permettre d'expliquer des phénomènes qui résistaient aux anciens modèles moléculaires » ; autrement dit, nous avons affaire à de nouveaux modes d'analyse « qui repoussent les limites de ce qu'il est possible d'expliquer au niveau moléculaire ».

Il devient possible d'expliquer l'émergence de phénomènes fonctionnels systémiques et complexes à partir des interactions entre composants moléculaires, tout en tenant compte des effets de contexte en intégrant un grand nombre de mécanismes (Braillard, 2008).

Le but n'est donc pas de situer l'explication à un niveau supra-moléculaire, mais plutôt de rendre plus efficace l'explication moléculaire, notamment vis-à-vis d'objections anti-réductionnistes. Nous avons ainsi affaire à un concept qui peut recouvrir des perspectives théoriques très différentes, dans la mesure où le terme de 'biologie des systèmes' est aussi revendiqué, de manière logique, par des critiques du réductionnisme.

La biologie du cancer n'a pas été en reste dans la référence au 'système'. Bertolaso et Plutynski font la constatation suivante à propos du label '*cancer systems biology*' :

La popularité de l'étiquette est en partie le produit de forces institutionnelles et économiques, mais aussi d'un ensemble plus large de transitions dans les sciences biologiques, découlant de l'expansion de la biotechnologie, des projets relatifs aux génomes

et de l'importance croissante accordée à l'interdisciplinarité au 21^{ème} siècle (Plutynski et Bertolaso, 2018).

La conséquence en est la création par les NIH d'un « programme de biologie intégrative du cancer, qui finance aujourd'hui 12 centres de biologie des systèmes consacrés au cancer » (*idem*). Il est ainsi manifeste que L. Hood n'est qu'un des représentants les plus visibles et les plus éminents d'une tendance importante, qui bénéficie d'importants soutiens institutionnels et financiers, et qui oriente de manière significative la recherche sur le cancer et donc le type de regard que l'on porte sur cette maladie.

Champion de la médecine des systèmes, Leroy Hood fait la présentation de son institut, l'*Institute for System Biology*, dans ces termes :

L'ISB a été fondé sur la conviction que la biologie est une science informationnelle qui fournit un cadre conceptuel pour traiter la complexité biologique. Cette notion repose sur trois hypothèses de base. Premièrement, il existe deux types fondamentaux d'informations biologiques : les informations du génome et les informations environnementales extérieures au génome [...]. Deuxièmement, les informations biologiques sont capturées, traitées, intégrées et transférées par des réseaux biologiques [...] vers les machines moléculaires simples et complexes qui exécutent les fonctions de la vie. [...] Troisièmement, l'information biologique est codée dans une hiérarchie d'information à plusieurs échelles : ADN, ARN, protéines, interactions, réseaux biologiques, cellules, tissus et organes, individus et, enfin, écologies. Le point important est que l'environnement a une incidence sur chacun de ces niveaux de la hiérarchie et module la sortie informationnelle numérique du génome (Hood *et al.*, 2008).

D'un côté, il ressort une claire volonté d'intégrer les données génomiques issues du progrès du séquençage à une série d'autres données, y compris des données environnementales, en mobilisant la notion d' 'information', celle-ci étant censée demeurer pertinente à tous ces niveaux. D'un autre côté, on ne perçoit pas bien comment est intégré le rôle de l'environnement (« le point important »!). Tout se passe comme si l'on percevait la nécessité de prendre en compte de nouvelles strates de données, en pariant sur le développement de la biologie des systèmes pour résoudre « les défis de la complexité en biologie ».

Un des plus grands défis consiste à saisir la dimension dynamique d'une vie individuelle, ce qui est tout autre chose que d'affiner une stratification, ce à quoi semble parfois se limiter la 'médecine de précision'. Un article récent de Hood écrit avec Sui Huang rend manifeste que l'ambition est toute autre que de fournir une analyse statistique de cohortes :

Nous devons plutôt chercher une nouvelle compréhension des principes génériques du corps humain afin de prédire la dynamique d'un cas individuel. Nous devons réaliser que l'exhaustivité de l'analyse actuellement permise par les technologies 'omiques' n'est pas suffisante : elle doit être accompagnée d'une [...] théorie de la dynamique des

systèmes complexes. Dans la pratique, cela impliquera [...] un changement qui va bien au-delà de ce que recouvre la ‘médecine de précision’. Les essais cliniques seront complétés par des études ‘*N-of-one*’ ; [...] les ‘*big data*’ personnelles ainsi produites ne seront pas seulement passées au peigne fin pour détecter les valeurs ‘anormales’, mais analysées dans le cadre théorique de la dynamique des systèmes pour prédire la trajectoire de santé dans un cadre personnel, tout en encourageant la participation personnelle pour influencer cette trajectoire afin de prévenir les maladies et de promouvoir la santé (Hood et Huang, 2019).

Quant au ‘Manifeste’ pour une transformation de la médecine, écrit notamment avec Kauffman, il cherche à promouvoir une médecine capable d’explorer ce qui ne peut être saisi par les essais randomisés (Kauffman *et al.*, 2014), à savoir la singularité, le traitement qui pourrait s’avérer efficace pour ‘*N=1*’.

Cette vision systémique et holiste a su se nourrir d’outils et de concepts extérieurs (ou anciens⁸⁴), comme l’analyse des réseaux par la théorie des graphes, utilisée par exemple par Alon pour modéliser les systèmes biologiques (Alon, 2003, 2006⁸⁵), puis mise au service d’une transformation de la médecine, notamment par Barabási et Loscalzo⁸⁶. Dans un article récent au titre significatif (« *Network biology bridges the gaps between quantitative genetics and multi-omics to map complex diseases* »), Snyder et ses collaborateurs peuvent pointer les limites des diverses techniques de cartographies génétique tout en restant optimistes :

Ces réserves font qu’il est difficile de traduire les résultats en applications cliniques significatives. Il est donc nécessaire d’adopter d’autres approches pour traduire les informations de cartographie génétique en découvertes biologiques. Le réductionnisme classique, qui consiste à utiliser un seul gène causal pour expliquer l’étiologie d’une maladie, est de plus en plus remis en question, notamment en raison d’un nombre croissant de preuves indiquant l’importance de chercher au-delà du génome, vers les interactions entre les composants (l’interactome). Les recherches génèrent et analysent de plus en plus d’ensembles de données ‘multi-omiques’ [...], ce qui offre de meilleures possibilités d’élucider les changements causaux qui conduisent à la maladie ou à des cibles thérapeutiques. Cette évolution accélère l’émergence d’un nouveau paradigme, la biologie des réseaux, qui combine la théorie des graphes, la biologie des systèmes et l’analyse statistique (Wu, Chen, et Snyder, 2022).

84 La notion de réseau est utilisée par Kauffman dans les années 1970, ainsi que par Davidson dans la biologie du développement.

85 Pour une présentation philosophique dépouillée de l’outillage mathématique, cf. Green *et al.*, (2018).

86 Loscalzo et Barabasi (2011) ; Barabási, Gulbahce, et Loscalzo (2011) ; Loscalzo (2011) ; Chan et Loscalzo (2012) ; sur l’introduction du concept de ‘*network*’ en médecine, voir également Wang *et al.* (2011) ; Hu *et al.* (2016) ; Sonawane *et al.* (2019).

Que penser de cette ambition de dépasser une forme stratifiée de médecine pour atteindre une véritable médecine personnalisée, fondée sur l'idée de système et un « profil intégratif des données 'omiques' personnelles » (Chen et Snyder, 2013) ? Peut-on prétendre intégrer génomique, transcriptomique, épigénomique... en une quelque chose comme une 'personnomique' (Reyes-Baez *et al.*, 2021) ? Ces prétentions holistes ont fait l'objet d'analyses diverses (Doz, 2013 ; Giroux, 2020), souvent pour opposer le holisme de la médecine des 4P, qualifié de technoscientifique, et un holisme « humaniste » (Vogt *et al.*, 2014 ; Vogt *et al.*, 2016), mais peut-être que la situation est plus complexe. Même si notre objet principal n'est pas cette transformation de la médecine en tant que telle mais ses interactions avec le paradigme des oncogènes, l'analyse de Guchet (2017) sur cette question mérite notre attention. Celui-ci s'interroge sur d'éventuels présupposés communs entre '*personalized medicine*' (la médecine fondée sur les technologies 'omiques') et '*person-centered medicine*', la médecine dont le holisme repose sur le concept de personne, de patient-sujet. Il note avec pertinence :

Les deux faux ennemis – *personalized medicine* et *person-centered medicine* – ont en effet la même conception instrumentaliste de la technique, c'est-à-dire que la technique est toujours considérée comme un ordre de réalité vidée de toute référence à des valeurs, comme un ensemble de moyens au service de finalités qui ne dépendent pas de ceux-ci. Corrélativement, elles rejettent les questions de valeur dans un concept de « personne » posé comme séparé, intemporel, absolu, allant de soi et supposé clair pour tous (Guchet, 2017).

La référence à Canguilhem permet à Guchet d'articuler un questionnement sur le sens de la technique et sur la notion de milieu dans la mesure où la technique comme le milieu renvoient, selon Canguilhem, à une normativité fondamentale du vivant : cette normativité se déploie dans la technique (et au premier chef dans cette technique qu'est la médecine) et dans un dialogue avec le milieu. Il nous faut garder à l'esprit cette critique de ce que Guchet appelle « conception intellectualiste de la technique », qui n'en fait qu'une simple application de la science. Mais pour l'instant, notre attention doit se porter justement sur cette question du milieu, en prenant en compte ce qui pourrait bien être « l'acmé » de la médecine des 'omiques' (pour reprendre encore un terme de Guchet), à savoir l'exposomique.

2.3.2 Les ‘omiques’ et la question de l’environnement : l’exposomique

Introduite en 2005 par Wild dans la revue *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, la notion d’exposome est censée intégrer la dimension environnementale *en complément* des données génomiques. L’article est en effet intitulé « *Complementing the genome with an ‘exposome’* », et Wild y fait le constat suivant :

En raison notamment de l’accent mis sur le génotypage, l’évaluation précise de nombreuses expositions environnementales reste un défi majeur et largement insatisfait dans le domaine de l’épidémiologie du cancer. [...] Le déséquilibre dans la précision des mesures des gènes et de l’environnement a des conséquences, dont la plus fondamentale est de compromettre la capacité à tirer pleinement parti, en matière de santé publique, des dépenses consacrées au génome humain et des études de cohortes susmentionnées. [...] J’aimerais suggérer qu’il est nécessaire de créer un ‘exposome’ correspondant au ‘génome’ (Wild, 2005).

Que recouvre l’exposome ? S’agit-il de « contrebalancer » (Guchet, 2019) l’accent mis sur les données moléculaires, en revenant à une perspective épidémiologique classique considérant l’environnement ? Ou plutôt de compléter l’approche génétique ? De pleinement réaliser l’ambition ‘systémique’ et intégrative de la médecine personnalisée, en traduisant l’environnement en une couche supplémentaire de données ? Que l’ambition intégrative soit présente est donc indiscutable :

La nouveauté [de l’exposomique] résiderait donc surtout dans la prise en compte de plusieurs expositions à la fois. L’ambition revendiquée est d’intégrer les recherches expérimentales de laboratoire avec les sciences populationnelles, en particulier les résultats obtenus à partir des grandes études de cohortes (Giroux *et al.*, 2021).

Mais la dépendance à l’égard de la biologie moléculaire l’est également, comme le montre la définition succincte proposée par Cavalin (2018) :

Tracer l’exposome d’un individu, c’est parvenir à caractériser, par la biologie moléculaire, la signature spécifique (biomarqueurs) laissée par les effets de ses expositions (Cavalin, 2018).

Dès lors, de manière critique, Guchet pose la question suivante :

L’exposomique, la science de l’exposome, n’est-elle, en définitive, que le dernier avatar de la médecine technoscientifique et de son ambition hégémonique ? (Guchet, 2019).

Tentation systémique ou hégémonique ? Cet ancrage moléculaire peut au moins nous inciter à la prudence dans la mesure où la référence à l’environnement est souvent confuse

chez les partisans d'une médecine qui se veut systémique mais qui trouve sa source dans le génocentrisme de projets comme le *PGH*.

Mais l'étude des facteurs environnementaux de la maladie ne dispose-t-elle pas déjà d'un champ disciplinaire bien constitué, à savoir l'épidémiologie ? On peut défendre un pluralisme pour des raisons pragmatiques : un même phénomène (par exemple le cancer) peut être étudié sous des angles différents (par exemple sous l'angle moléculaire ou sous l'angle environnemental) par des disciplines différentes. Nous aurons l'occasion d'exposer plus précisément une telle position lorsqu'il s'agira de nous confronter à cette question du pluralisme dans notre dernier chapitre. Pour l'instant, il faut souligner encore une fois la volonté intégrative de la médecine moléculaire, et on peut penser que l'intégration d'une approche de type épidémiologique doit être possible étant donné l'intérêt de cette médecine pour la notion de facteur de risque, une notion élaborée historiquement dans le champ de l'épidémiologie. Or, on constate bel et bien une tendance à la molécularisation de l'épidémiologie, qui va peut-être dans le même sens que la traduction des influences environnementales dans le champ des 'omiques'.

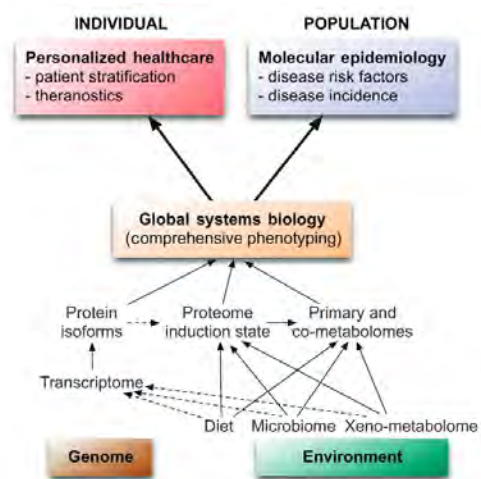
L'épidémiologie semble ainsi avoir effectué un tournant moléculaire, particulièrement visible dans le cas du cancer (Ambrosone et Harris, 2010 ; Chen et Hunter, 2005). En effet, de plus en plus, l'épidémiologie se veut elle aussi systémique et fondée sur une intégration des données 'omiques', comme le montre par exemple cet appel à changer les méthodes traditionnelles en invoquant le tournant opéré grâce au *PGH* :

La description du génome humain en 2001 a créé un changement de paradigme dans la recherche sur le cancer. Dans le domaine de l'épidémiologie du cancer, les vastes efforts déployés dans les études sur les gènes et l'environnement semblent illustrer un tel changement grâce à l'utilisation de technologies à haut débit qui augmentent considérablement le nombre d'analyses pour chaque individu et le nombre potentiel de personnes impliquées dans l'analyse. La conception des études de cohortes prospectives est restée inchangée depuis environ 60 ans. Il pourrait donc y avoir un grand potentiel pour des conceptions innovantes introduisant de nouvelles technologies et reliant directement l'épidémiologie et la recherche biologique fondamentale (Lund et Dumeaux, 2008).

Ce changement pourrait bien constituer un dépassement de l'opposition entre approche populationnelle et approche personnalisée, du moins tel est le souhait de certains comme Nicholson (2006), qui entendent répondre aux critiques qui font de la médecine personnalisée centrée sur l'individu un obstacle à des objectifs de santé publique. Pour Guchet (2019), l'article de Wild de 2005 met l'accent sur une perspective qui est celle de la santé publique et se démarque clairement de la 'médecine personnalisée', centrée sur l'individu.

Cela est certainement juste, mais on voit ici que les partisans d'une médecine fondée sur les techniques 'omiques' (auxquelles Wild fait lui aussi appel) entendent dépasser cette opposition. Un tel dépassement est illustré dans la figure 2.10 :

Figure 2.10 (Nicholson, 2006). Un langage commun pour l'épidémiologie moléculaire et la médecine personnalisée, considérées comme les « deux faces d'une même pièce » ? On notera les multiples 'omiques' impliquées



Comme nous l'avons vu maintenant à plusieurs reprises, une grande partie de la solution aux différents problèmes ou objections consiste à invoquer la biologie des systèmes, qui permet ici d'intégrer les différentes interactions entre le génome et l'environnement :

La biologie systémique nous fournit un langage commun pour décrire et modéliser l'action intégrée des réseaux de régulation à de nombreux niveaux de l'organisation biologique, depuis le niveau subcellulaire jusqu'à l'organisme entier, en passant par la cellule, le tissu et l'organe. La science relativement nouvelle de l'épidémiologie moléculaire concerne la mesure des facteurs biochimiques fondamentaux qui sous-tendent la démographie des maladies des populations et la compréhension de 'la santé des nations'. Il est donc certain que la biologie des systèmes jouera à l'avenir un rôle majeur tant dans le développement de la médecine personnalisée que dans les études d'épidémiologie moléculaire (Nicholson, 2006)

Qu'en est-il du lien entre épidémiologie moléculaire et exposome ? Pour Giroux *et al.* (2021),

L'approche 'exposomique' élargit et approfondit l'épidémiologie moléculaire, en intégrant le traitement de données massives. Ces nouvelles capacités techniques promettent de développer une approche décrite comme 'agnostique', au sens où elle ne repose pas sur des hypothèses préalables comme dans l'épidémiologie classique. Cette approche aurait des vertus heuristiques, en mettant au jour de nouvelles corrélations (Giroux *et al.*, 2021).

De fait, l'exposome tel qu'il est présenté dans l'article de 2005 de Wild a bien pour vocation à s'appuyer sur le développement des nouvelles techniques 'omiques' :

Il est pertinent de se demander si les nouvelles technologies ‘omiques’ de la transcriptomique, de la protéomique et de la métabolomique peuvent aider à résoudre le problème de l’évaluation de l’exposition environnementale. Actuellement, ces méthodes sont principalement appliquées à la compréhension des mécanismes et du diagnostic des maladies. [...] Les ‘omiques’, avec leurs milliers d’éléments composites, offriront-ils des signatures spécifiques ou des empreintes digitales des expositions environnementales dans un large spectre de mécanismes d’action, à la fois génotoxiques et non génotoxiques ? Cette nouvelle technologie est-elle en mesure de permettre un changement radical dans l’évaluation de l’exposition ? (Wild, 2005).

La question est rhétorique, et pour de nombreux acteurs, il ne fait pas de doute qu’il y a un changement radical :

L’introduction des ‘omiques’ dans l’épidémiologie environnementale représente un nouveau paradigme pour étudier l’influence des agents environnementaux sur la santé au cours de la vie (Vineis *et al.*, 2013).

Ce recours aux ‘omiques’ serait particulièrement innovant en ceci qu’il permettrait « d’ouvrir la ‘boîte noire’ de l’épidémiologie des facteurs de risque, par la compréhension des mécanismes pathologiques reliant l’exposition à l’effet » (Giroux *et al.*, 2021).

Il ne s’agit pas d’un pur concept déconnecté de toute perspective pratique (comme semble l’être celui de ‘*personomics*’, invoqué par certains). En effet, rarement un concept a connu un développement si rapide, comme en témoigne l’existence aujourd’hui d’un *Exposomic consortium*, qui pilote de grands projets, qui recourent aux multiples technologies ‘omiques’. Parmi ceux-ci, il faut mentionner le projet européen (EXPOsOMICS), coordonné par Vineis et ses collaborateurs. On notera que Vineis, qui appartient au champ de l’épidémiologie moléculaire a développé une véritable réflexion philosophique sur la causalité, une question essentielle dans les débats sur les big data et l’idée d’une recherche ‘*data-driven*’⁸⁷.

Nous ne pouvons approfondir ces points ici, d’autant que l’exposome est un champ de recherche pour lequel la réflexion philosophique est en plein développement⁸⁸. La situation n’est pas sans point commun avec l’interprétation philosophique du développement de l’épigénétique, dans la mesure où on est confronté à la thématique du dépassement de l’op-

87 Parmi les travaux de Vineis sur l’exposome et le projet EXPOsOMICS : Vineis *et al.* (2017, 2020) ; Vineis et Russo (2018) ; Vineis et Barouki (2022).

Sur la causalité (et le cancer) : Vineis et Porta (1996) ; Vineis (2000) ; Vineis, Illari, et Russo (2017) ; Vineis et Wild (2014, 2017). Cf. également les travaux des philosophes Illari et Russo, avec lesquelles Vineis a collaboré : Illari, Russo, et Williamson (2011) ; Illari et Russo (2014, 2016).

88 Guchet (2017, 2019) ; Giroux (2021a, 2021b) ; Giroux *et al.* (2021).

position entre intérieur et extérieur, et à la recherche point de passage entre les sciences humaines et sociales et la biologie (Vineis et Russo, 2018 ; Vineis et Barouki, 2022). On ne peut que considérer avec intérêt de telles pistes, mais en restant bien conscient des difficultés, qui rappellent également celles liées au champ de l'épigénétique (Niewöhner 2011 ; Meloni et Testa, 2018) : là où l'on pense trouver des outils pour aller par-delà le génome, on est parfois pris dans un mouvement qui accentue la molécularisation du vivant.

L'environnement dont il est question avec l'exposome pourrait se révéler très pauvre, aussi bien du point de vue des sciences humaines que de celui de la biologie. Du point de vue des sciences humaines, il n'est pas du tout sûr que l'exposome, en focalisant un peu trop sur ce que Wild appelle l'exposome interne, ait tenu ses promesses d'intégrer un environnement social dans toute sa richesse (d'où le besoin de certains auteurs d'introduire le concept de 'socio-exposome' : Senier *et al.*, 2017). Bien sûr, rien n'est totalement déterminé dans la mesure où nombre de projets sont en cours (Giroux fait référence aux projets actuels coordonnés par Vineis, et notamment le projet *Lifepath*), et l'on s'efforce toujours de prendre davantage en compte un 'exposome social' (Vineis, 2022)⁸⁹, capable en particulier de mieux comprendre les troublantes inégalités sociales face au cancer. Du point de vue de la biologie, nous y avons fait allusion, Guchet s'appuie sur Canguilhem pour nous rappeler la différence entre environnement et *milieu*. Si le terme d'environnement est couramment utilisé, celui de milieu fait signe vers l'*Umwelt* de von Uexküll et Goldstein. Peu importe le mot tant que l'on n'oublie pas qu'un organisme est dans un constant « dialogue » (selon le mot de Goldstein) avec son environnement et qu'il ne saurait pas plus y avoir d'environnement sans organisme que d'organisme sans environnement.

L'exposomique, précisément avec ses difficultés et ses tensions, entre précision et globalité (Giroux, 2021b), réductionnisme et holisme (Giroux *et al.*, 2021), nous semble bel et bien constituer une sorte d'achèvement d'un projet, le projet d'une médecine qui se veut résolument intégrative, mais dont le point de départ se trouve dans le projet de séquençage du génome, et dont la logique est de bout en bout moléculaire, fondée sur l'augmentation des capacités de séquençage et le développement de techniques 'omiques'. Une telle approche laisse ininterrogée la relation du vivant avec son environnement, une tendance clairement accentuée dans le cas du cancer par le paradigme des oncogènes et la focalisation du regard sur un ennemi situé à l'intérieur. L'argumentation de Vogelstein qui fait du cancer

89 Voir Delpierre et Kelly-Irving (2011, 2018, 2021); Kelly-Irving et Vineis (2019) ; Neufcourt *et al.* (2022).

une question de malchance va également dans ce sens (Tomasetti et Vogelstein, 2015). Certes, l'exposomique contient des potentialités intéressantes en matière de santé publique, mais cela ne résout pas le problème philosophico-biologique des rapports de l'organisme à son environnement, un problème auquel doit se confronter toute conception du vivant, de la médecine, et de la maladie.

Apparu dans le contexte de l'épidémiologie du cancer, le concept d'exposome nous semble également représentatif dans la mesure où il illustre l'idée exprimée par Collins, à savoir que le cancer n'est pas seulement un champ d'application parmi d'autres pour cette médecine. Ni même d'ailleurs seulement un champ d'application privilégié, car c'est en fait bien plus qu'une question d' 'application'. Nous défendons l'idée d'une relation complexe : la recherche sur le cancer, à travers le paradigme des oncogènes, a nourri ce projet d'une médecine moléculaire. Mais en retour la foi dans le développement des 'omiques' et d'une '*big medicine*' a profondément orienté cette recherche.

3 Expansion du paradigme selon la logique des 'big data'

Dans notre premier chapitre, nous avons mené une analyse historique du paradigme qui a pris en compte non seulement le moment révolutionnaire, cette courte période qui conduit à une réorientation du regard de la part de la communauté scientifique, mais aussi une période de stabilisation. Les deux moments sont essentiels : un paradigme est ce qui résulte d'une révolution, et ce qui organise le fonctionnement normal de la science. Pourtant, nous avons fait une distinction au sein du développement, entre consolidation et aménagements. Ces derniers témoignent peut-être d'une fragilité, de potentialités qui pourraient bien être porteuses d'un changement radical.

Or, force est de constater que le paradigme a vécu une forme d'expansion de ce qui correspond certainement à une logique initiale : trouver les gènes responsables du phénotype cancéreux. Cette chasse aux gènes a bénéficié d'investissements massifs et s'est traduite par des programmes de séquençage qui relèvent de la '*big science*'. Aussi, cette expansion a ceci de particulier qu'elle ne tient pas purement et simplement à la logique interne du paradigme, mais à des transformations de la biologie et de la médecine. Si nous nous rappelons les acquis des sections précédentes, nous nous rendons compte que nous

avons affaire à une relation dialectique dans laquelle le paradigme des oncogènes est à la fois moteur, et infléchi par le mouvement de transformation de la médecine. En effet, nous avons constaté :

- i) le rôle du paradigme des oncogènes dans l'élaboration du *PGH* ;
- ii) la place cruciale du cancer dans la transformation de la notion de maladie génétique ;
- iii) l'importance de la biologie du cancer et de l'oncologie dans la promotion d'une médecine moléculaire, 'data-centrée', systémique, personnalisée.

En ceci le cancer est bien moteur. Mais il nous faut maintenant nous pencher sur une étape d'expansion du paradigme qui nous semble impossible sans le soutien constitué par le mouvement de transformation de la médecine en médecine 'personnalisée'. Nous avons considéré différentes phases de développement du paradigme : naissance, consolidation, aménagements. Mais nous avons laissé volontairement de côté un moment clé lors duquel le paradigme change de dimension. Au fur et à mesure, de plus en plus de gènes sont impliqués, ce qui implique l'introduction de nouveaux concepts essentiels tels que 'gène *driver*' ou 'paysage génétique de la tumeur. C'est au moment même où le nombre de gènes impliqués semble introduire une complexité nouvelle que le paradigme fait l'objet d'un investissement massif – investissement notamment financier – sous la forme de programmes de séquençage qui s'inscrivent dans le prolongement direct du *Programme Génome Humain*. Wheeler et Wang retracent l'entrée de la recherche sur le cancer dans « l'ère génomique » en insistant sur cette continuité :

La preuve que la mutation de gènes normaux pouvait provoquer le cancer, un fait que nous tenons pour acquis aujourd'hui, a conduit Dulbecco à réaliser dès 1985 l'intérêt d'obtenir la séquence de tous les chromosomes humains pour comprendre le cancer (Dulbecco 1986). [...] Avec un génome humain de référence achevé, il est devenu possible de tester sérieusement la valeur des approches génomiques pour déchiffrer les changements génétiques qui conduisent au cancer. Les données qui sont apparues depuis 2003 confirment de manière écrasante la valeur de cette vision et ont changé la manière dont le cancer est étudié et compris (Wheeler et Wang, 2013).

Nous considérons ces programmes comme une phase d'expansion du paradigme : il s'agit de mettre au jour toujours plus de gènes et de comparer les différents types de cancer au niveau moléculaire. Un un sens, c'est en parfaite continuité avec le paradigme des oncogènes construit dans les années 80 et pourtant, comme le dit la citation ci-dessus, l'accumulation de données génétiques change la manière dont le cancer est étudié. Nous sommes loin de l'idéal simplificateur initial ; la complexité qu'il s'agissait de maîtriser est bel et bien en train de resurgir, mais sous une forme encore contenue : contenue grâce à des outils

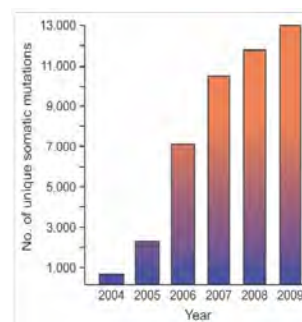
théoriques comme ceux que nous avons examinés précédemment (synthèse des *hallmarks* et modèle multi-étapes) mais aussi, du moins en fait-on le pari, grâce à la conjugaison du séquençage massif et de le traitement bio-informatique des données. Ce pari, c'est celui de la biologie 'data-centrée', c'est celui de la médecine personnalisée, c'est celui qui pousse à générer de plus en plus de données, toujours convaincu que cette accumulation débouchera nécessairement sur une meilleure compréhension du phénomène et des applications thérapeutiques. Dans cette section, nous examinerons bien sûr le projet phare de cette phase d'expansion du paradigme des oncogènes, à savoir *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*, mais il est important de considérer également ce qui est considéré comme la traduction thérapeutique par excellence du paradigme des oncogènes, à savoir les thérapies ciblées. Si la première thérapie méritant ce nom émerge avant le *TCGA*, ce dernier est motivé en grande partie par l'espoir de multiplier ce type de réalisation.

3.1 Des gènes de plus en plus nombreux : des premiers catalogues aux programmes de séquençage

Nous avons vu que la naissance du paradigme des oncogènes avait rapidement été suivie de l'idée qu'une cartographie du génome serait un instrument particulièrement utile pour identifier ces gènes dont on venait de dévoiler le rôle dans le cancer. La réalisation du *PGH* a eu des implications immenses, dont la transformation de la notion de maladie génétique dans un sens conforme avec la nouvelle labellisation du cancer comme maladie génétique. Mais dans l'esprit des acteurs du paradigme dans les années 1980, elle devait permettre d'établir un catalogue des différents oncogènes.

Un tel catalogue a commencé à être réalisé rapidement à la suite du du *PGH* : *COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)* constitue ainsi une base de données qui répertorie, sur la base de la littérature, l'ensemble des gènes impliqués dans le cancer, et les chiffres deviennent rapidement élevés : on mentionne plusieurs centaines de gènes lors de la phase initiale en 2004, dont 28 sont considérés comme des '*cancer causal genes*' ; en 2014 la base de données contient des références à des milliers de gènes et à des millions de variants (Forbes *et al.*, 2006, 2015), avec 522 gènes possédant un véritable statut causal. On peut visualiser la vitesse de progression à l'aide du diagramme de la figure 2.11

Figure 2.11 (Bell, 2009) : évolution du nombre de mutations somatiques cataloguées dans les cancers à partir de la base de données COSMIC



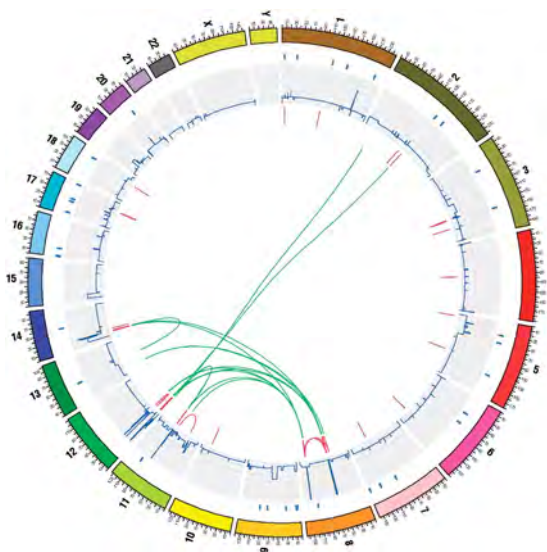
L'ambition est de rassembler une information dispersée (dispersée notamment entre des bases de données consacrées aux mutations germinales, autrement dit aux formes familiales de cancer, et d'autres répertoriant des mutations somatiques). Une telle entreprise contribue à faire des 'gènes du cancer' des objets répertoriés autour desquels la communauté scientifique s'accorde. On peut naviguer dans *COSMIC* directement en indiquant un gène, ou un type de cancer⁹⁰. Il ne faut jamais sous-estimer l'importance des entreprises de catalogage, qui impliquent toujours un minimum de standardisation des objets que l'on cherche à répertorier⁹¹. Ce souci de la standardisation est également ce qui a motivé en partie la création de l'*ICGC* (*International Cancer Genome Consortium*) en 2008. Avec de telles institutions (*COSMIC*, *ICGC* et le *Cancer Genome Atlas*) la biologie du cancer bascule définitivement dans la '*big science*', dans le même esprit que les projets de médecine génomique ou de médecine de précision que nous avons mentionnés précédemment (par exemple le projet *Precision Medicine Initiative*). A titre d'exemple, on considère la manière dont *COSMIC* a standardisé une certaine représentation des mutations (figure 2.12). De tels outils de visualisation sont un des lieux où s'inscrivent les gènes et leurs mutations ; plus généralement, un catalogue des mutations est une « technique d'inscription » qui contribue à « durcir le fait » du rôle causal de ces mutations dans le cancer⁹².

90 Forbes *et al.* (2006) fournissent une description du catalogue au moment de son lancement en 2004, avec des précisions sur le type d'information que l'on peut y trouver et sur la standardisation des données ; les descriptions sont mises à jour dans Forbes *et al.* (2008, 2011, 2015).

91 L'importance de cette opération de standardisation a déjà été étudiée dans le cas de l'établissement d'une nomenclature des chromosomes (Nelkin et Tancredi, 1989 ; Hogan 2014).

92 Sur la visualisation, voir notamment Latour (1986) ; sur les techniques d'inscription, Latour et Woolgar ([1979] 2006) ; Latour (2006). Voir aussi Lynch et Woolgar (1990) ; Coopmans *et al.* (2014).

Figure 2.12 (Forbes, 2010) : représentation dans COSMIC des analyses de mutations à l'échelle du génome. Les anneaux concentriques affichent différentes données pour l'échantillon. À l'extérieur du cercle, figurent les chromosomes du génome de référence. En allant vers le centre du cercle, un anneau d'histogrammes indique le nombre de copies de chaque segment génomique, des lignes bleues indiquent la présence de mutations ponctuelles dans les domaines codants des gènes, des barres rouges indiquent la présence de petits réarrangements intra-chromosomiques et des lignes vertes relient les chromosomes où de grands réarrangements intra-chromosomiques ont été observés. Sur l'élaboration de ce type de représentation, voir Krzywinski *et al.* (2009).



COSMIC emprunte beaucoup, dans sa conception, à des bases de données génétiques antérieures, qui ont dû trancher un certain nombre de questions techniques dont les enjeux épistémologiques sont bien réels, à commencer, évidemment par la question de la délimitation d'un gène, mais aussi les informations sur les sources à partir desquelles la séquence est établie (quelle est la séquence type ? la séquence normale ?), la manière de répertorier les variants, etc. Comme pour les autres bases de données, *COSMIC* propose différents niveaux de qualité d'information, et comporte des sections qui visent à cerner plus précisément les gènes ou les mutations qui sont bel et bien *causalement* impliqués dans le cancer (et plus précisément dans la production des '*hallmarks*'). Nous touchons ici à une distinction fondamentale de l'évolution du paradigme : plus le nombre de gènes répertoriés augmente, plus il est important d'identifier ceux qui peuvent être '*driver*' et non simple '*passenger*'. Les concepteurs de *COSMIC* en sont bien conscients et considèrent qu'il est justement important, au préalable, de faire l'inventaire de l'ensemble des mutations, pour ensuite préciser la cible :

Tous les cancers résultent de l'acquisition d'un certain nombre de mutations dans la séquence de l'ADN, dont certaines confèrent un avantage en termes de croissance et entraînent l'expansion clonale des cellules tumorales [...]. Toutes les mutations somatiques sont-elles critiques pour le développement de la tumeur dans laquelle elles se trouvent ? Probablement pas, mais la proportion de mutations ayant un rôle causal dans le cancer n'est pas claire et varie certainement d'une tumeur à l'autre. Différencier les événements passagers des mutations pathologiques est un défi, en particulier pour les gènes qui sont rarement mutés ou qui présentent des mutations silencieuses ou non codantes [...]. Ce qui est clair dans tous les cas, c'est l'utilité des données sur les mutations (Forbes *et al.*, 2006).

COSMIC comporte une section qui est plus particulièrement dédiée aux gènes considérés comme ‘driver’, le *Cancer Gene Census* (CGS). Lors du lancement du projet, les concepteurs explicitent les choix qui ont présidé à l’inclusion ou l’exclusion d’un gène dans cette base de données. Ils mentionnent l’ambiguïté inévitable autour des gènes ‘passenger’ :

Malheureusement, la prévalence des mutations ‘passenger’ dans les génomes de la plupart des types de cancer n’est pas connue. Si des mutations somatiques dans un gène cancéreux supposé sont trouvées dans une très faible proportion de tumeurs, il est difficile d’exclure la possibilité qu’elles représentent un regroupement fortuit d’altérations ‘passenger’. Par conséquent, nous avons exclu les gènes pour lesquels moins de cinq mutations somatiques non ambiguës ont été signalées dans des néoplasmes primaires (Futreal *et al.*, 2004).

Il serait facile de critiquer ce critère (pourquoi cinq mutations ? Que valent les critères de ‘non-ambiguïté’ ?), mais le principe même d’établir des classifications requiert des délimitations qui peuvent toujours être mises en question. Le problème est plus général : assistons-nous au moment où une catégorie fondamentale du paradigme, celle de ‘gène du cancer’ est en train d’être dangereusement fragilisée ? On ne saurait d’emblée trancher une question aussi massive, mais il nous faut évidemment garder à l’esprit cette difficulté sur laquelle insisteront les critiques du paradigme. Un autre obstacle rencontré lors de la construction du CGS, particulièrement significatif de notre point de vue, est le fait que des mutations n’ont pas le même effet lorsqu’il s’agit de mutations germinales et de mutations somatiques (*COSMIC* ayant l’ambition de rassembler les données concernant les mutations par-delà cette distinction comme le rappellent Sondka *et al.*, 2018) :

Par exemple, des mutations somatiques de *TP53* sont trouvées dans plus de la moitié des cancers colorectaux, alors que les mutations germinales ne semblent pas causer de prédisposition au cancer colorectal (Futreal *et al.*, 2004).

Un article qui retrace pourtant avec enthousiasme l’entrée de la recherche sur le cancer dans l’ère génomique est alors obligé de faire le constat que dans cet inventaire, « la division entre gènes germinaux et gènes somatiques est une dichotomie mystérieuse qui reste inexpliquée » (Wheeler et Wang, 2013). Étant donné que nous avons relevé à plusieurs reprises l’importance stratégique d’un brouillage de la distinction entre formes familiales et formes sporadiques des cancers, ce point apparaît comme essentiel. Tout aussi troublante est la remarque que les gènes en question peuvent avoir des effets différents selon le tissu :

Alors que le type de changement génétique est un facteur important qui détermine le dysfonctionnement des protéines, dans de nombreux cas, c’est le type de tissu ou de

cellule dans lequel la transformation se produit qui définit également la manière dont un gène conduira au développement d'une tumeur.

Un nombre surprenant de gènes décrits dans le CGC [...] se sont révélés, lorsqu'ils sont mutés, posséder une activité de promotion ou de suppression des tumeurs dans différents tissus. Cette diversité d'impact peut refléter une variété de dépendances micro-environnementales spécifiques aux tissus (Sondka *et al.*, 2018).

Les effets peuvent être différents selon le contexte spatial mais également selon le stade de développement de la tumeur. Les auteurs examinent ainsi plusieurs exemples de gènes pouvant fonctionner comme gène suppresseur de tumeur à un stade précoce, tout en devenant '*driver*' de la phase métastatique à un stade ultérieur. La situation est si complexe qu'une des sections conclusives de cette présentation du CGS est intitulée « *context is the key* » ! Rappelons-nous le mot d'ordre de Bissell : '*context is everything*'. Invoquer le contexte est indispensable, mais il y a loin de l'invocation à une démarche qui en tirerait toutes les conséquences. Il nous faudra ainsi nous demander comment ces faits sont intégrés dans le paradigme – ou s'il faut y voir à nouveau une objection essentielle – mais on comprend bien que c'est un obstacle important pour l'entreprise de catalogage et d'annotation des 'gènes du cancer'.

Si *COSMIC* est une pièce importante du paradigme, en contribuant à stabiliser la notion de 'gène du cancer' à travers un catalogue standardisé, il ne s'agit 'que' d'un inventaire. Ce projet, en termes d'ampleur, n'a rien à voir avec *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) : il ne s'agit pas alors de compiler les données existantes, mais d'engager un immense programme de séquençage, dont le coût est du même ordre de grandeur que le PGH (1,35 milliard de dollars, estime Hayden, 2008, lors du lancement du projet).

Étayant ce parallèle avec le PGH, on constate sans trop de surprise que des personnalités comme Collins (qui est alors directeur du *National Human Genome Research Institute*) jouent à nouveau un rôle clé dans le projet de *Cancer Genome Atlas*. Un article de présentation du projet destiné au grand public et paru dans *Scientific American* en 2007 illustre la façon dont les acteurs du paradigme des oncogènes et de la médecine génomique établissent une continuité entre différents épisodes que nous avons déjà croisés et le TCGA. L'article s'ouvre sur une citation de l'article de Dulbecco de 1986 que nous avons déjà évoqué et qui constitue un des premiers appels à séquencer l'ensemble du génome, établissant ainsi un lien manifeste entre le paradigme des oncogènes et le PGH :

Si nous souhaitons en apprendre plus à propos du cancer, nous devons maintenant nous concentrer sur le génome de la cellule (Dulbecco, 1986).

Dulbecco se voit octroyer un encart pour faire lui-même de nouveau un lien entre paradigme des oncogènes, *PGH* et le nouveau projet de *Cancer Genome Atlas* :

L'avènement de la génomique a permis de mieux comprendre les mécanismes par lesquels les cellules normales deviennent cancéreuses, mais notre tableau est encore incomplet. Le moment est venu d'obtenir un catalogue véritablement complet des gènes impliqués dans le cancer, en mettant à profit toute la puissance des nouveaux outils de la génomique et de la biologie moléculaire pour résoudre le problème. C'est précisément l'objectif du projet de *Cancer Genome Atlas* (Dulbecco, in Collins et Barker, 2007).

Ainsi adoubé par le prix Nobel, le projet peut figurer au terme de l'inévitable fresque qui met en scène, de manière toujours aussi positiviste, le progrès nécessaire des premières découvertes concernant le rôle des chromosomes jusqu'au projet de *Cancer Genome Atlas* :

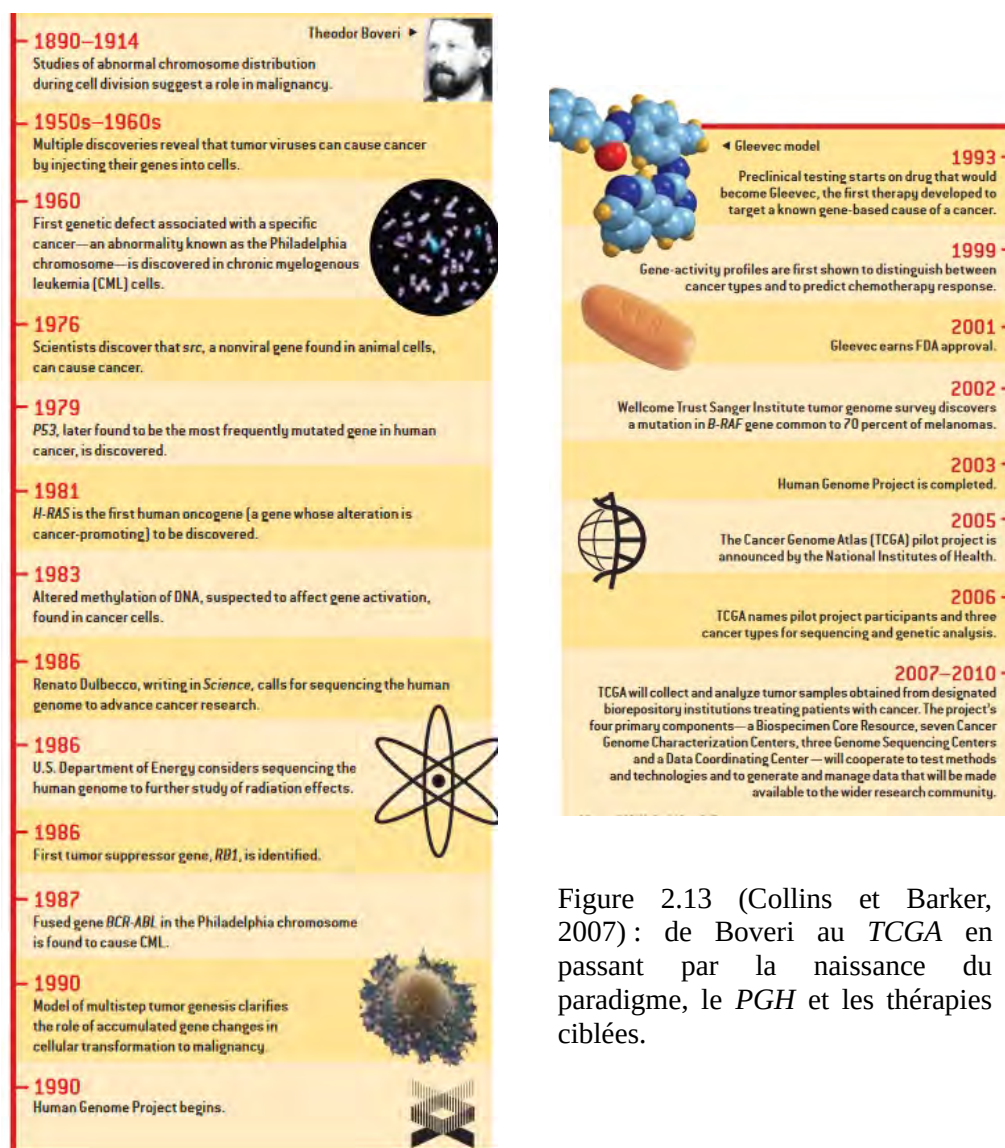


Figure 2.13 (Collins et Barker, 2007) : de Boveri au TCGA en passant par la naissance du paradigme, le *PGH* et les thérapies ciblées.

La séquence part de Boveri, toujours à sa place de précurseur, et mentionne les principales étapes de la constitution du paradigme (la révolution de l'année 1976, la découverte de RAS en 1981, celle des gènes suppresseurs de tumeur en 1986, le modèle multi-étapes). Celles-ci croisent le lancement du *PGH*, avec notamment la mention de l'appel de Dulbecco. On notera que le *PGH* (et ses deux milliards de dollars de financement) ne résulte pas de la seule volonté de chercheurs sur le cancer : la fresque mentionne l'intérêt du département de l'énergie en pleine course aux armements nucléaires (1986 est évidemment aussi l'année de Tchernobyl). Il se trouve que le cancer n'est pas seulement un problème de biologie moléculaire, ce n'est pas seulement un problème de sociétés vieillissantes, c'est aussi un problème pour des populations potentiellement exposées à des radiations. Ce type de coïncidence semble montrer que l'on ne peut comprendre un paradigme, comment il émerge et comment il se maintient, en ne considérant *que* des théories scientifiques.

Pour les promoteurs du projet, il est essentiel d'insister sur les liens directs avec les perspectives thérapeutiques, et c'est précisément un de ces points où un modèle explicatif est susceptible de gagner une force supplémentaire. Là encore, la comparaison avec le *PGH* est évidente, sauf que dans le cas du cancer, Collins peut faire valoir des exemples plus concrets, en invoquant la découverte du rôle de la mutation de *B-RAF* en 2002 et la recherche quasi immédiate de thérapies ciblant cette mutation ou la voie de signalisation liée (pour des détails sur l'historique du 'ciblage' de cette mutation, voir Flaherty et McArthur, 2010). L'heure est à la 'translation' thérapeutique du paradigme des oncogènes, et cela va tout à fait dans le sens du développement de l'idée de la 'recherche translationnelle', si régulièrement évoquée par les tenants de la médecine personnalisée. Nous sommes entrés dans une « nouvelle ère » où enfin les découvertes concernant les bases génétiques du cancer pourraient avoir des retombées médicales, comme le note le prix Nobel Varmus (2006)⁹³, une ère où le paradigme des oncogènes et la médecine personnalisée sont à ce

93 Il est intéressant de relever que Varmus ne se contente pas d'en appeler abstraitement à des retombées médicales tant attendues ; il pose des questions politiques très concrètes, concernant les effets d'une vision moléculaire du cancer sur le financement de la recherche médicale : « Traditionnellement, le public s'est tourné vers les industries pharmaceutiques et biotechnologiques pour obtenir de nouveaux outils de détection et de traitement d'un large éventail de maladies, en s'appuyant largement sur les résultats de la science fondamentale financée par des fonds publics. Mais un certain nombre de facteurs soulèvent des questions sur la manière dont, en oncologie, cette tradition pourrait être remise en cause par un avenir de plus en plus influencé par une vision moléculaire du cancer. L'industrie ne sera-t-elle plus incitée à développer des thérapies ciblées qui s'adressent à de petites classes de tumeurs définies avec précision ? [...] Les prix élevés de certaines thérapies anticancéreuses récemment approuvées pourront-ils être maintenus, compte tenu des pressions croissantes exercées sur le financement des soins de santé ? » (Varmus, 2006).

point entrelacés qu'il est délicat de déterminer l'entité qui façonne l'autre. D'où l'importance pour Collins de faire figurer ce produit emblématique de la thérapie ciblée, sur lequel nous reviendrons, le Gleevec, à la fois sous la forme d'un modèle moléculaire et d'une pilule. Dès lors, du Gleevec au *TCGA*, la conséquence semble s'imposer. Pour notre part, nous souhaitons au contraire souligner à quel point cette direction ne va pas de soi, à quel point ce choix est le produit de la rencontre entre le paradigme des oncogènes et un imaginaire de la médecine génomique selon lequel identifier une mutation est quasi synonyme de la mise au jour d'une cible.

Le projet étant maintenant légitimé et sur le point d'être lancé, qu'en est-il de sa mise en œuvre ? Le développement de la recherche sur le cancer à l'ère génomique voit les étapes s'enchaîner rapidement : le *PGH* est à peine achevé qu'est lancé *COSMIC* puis le *TCGA* en 2005 avec la recommandation du groupe de travail sur les technologies biomédicales du *National Cancer Advisory Board* de « lancer un 'projet sur le génome humain du cancer' dans le but d'obtenir une compréhension globale des altérations génomiques qui sont à la base de tous les principaux cancers »⁹⁴. Les premières années sont consacrées au financement de centres de séquençage, au développement de technologie, à la création d'un portail pour les données accumulées. Puis à partir de 2008, mais à un rythme qui s'accélère à partir de 2010 avec l'utilisation des *NGS*, paraissent les premiers résultats qui visent à fournir une caractérisation moléculaire de 20 types de cancer. Considérons deux exemples, parmi les premiers résultats publiés, l'analyse d'un type de cancer ovarien (Bell *et al.*, 2011) et du cancer colorectal (Muzny *et al.*, 2012). Dans les deux cas, des centaines d'échantillons sont analysés de manière à obtenir des données concernant non seulement les mutations ponctuelles mais aussi d'autres altérations génétiques (comme les translocations ou l'altération du nombre de copies d'une section d'ADN, un phénomène très présent dans le cancer), ou encore l'expression des gènes. La dimension fonctionnelle n'est pas absente et c'est ce qui distingue ces études d'un simple catalogue : les deux articles comportent en effet une partie sur les voies de signalisation modifiées et bien sûr, un des enjeux est de traduire ces connaissances en pistes thérapeutiques. Celles-ci ont vocation à découler du paysage génétique mis au jour et à épouser la finesse des sous-types éventuellement découverts. Parfois, ceux-ci correspondent à des sous-types déjà identifiés sur des bases histologiques, comme dans le cas du cancer HGS-OvCa (*'high-grade serous ovarian cancer'*) :

94 Historique du projet sur la page de présentation du *TCGA* sur le site du *National Cancer Institute* : <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga/history/timeline-milestones> (consulté le 10 août 2023)

Le spectre des mutations distingue complètement le HGS-OvCa des autres sous-types histologiques de cancer de l’ovaire. [...] Ces différences entre les sous-types de cancer de l’ovaire [...] représentent une opportunité d’améliorer les résultats du cancer de l’ovaire grâce à des soins stratifiés par sous-type (Bell *et al.*, 2011).

Mais ce n’est pas nécessairement le cas, et la direction prise par le paradigme des oncogènes avec ce type d’études est de focaliser sur les modifications moléculaires plutôt que sur des différences histologiques, comme nous allons le voir immédiatement.

Les deux articles peuvent alors se conclure par des propositions concernant les cibles thérapeutiques possibles. Par exemple, dans le cas du sous-type ovarien étudié par Bell *et al.* (2011) :

L’identification de nouvelles approches thérapeutiques est un objectif central du *TCGA* [...]. Dans l’ensemble, ces découvertes ouvrent la voie à des approches du traitement de l’HGS-OvCa dans lesquelles les gènes ou réseaux aberrants sont détectés et ciblés par des thérapies sélectionnées pour être efficaces contre ces aberrations spécifiques (Bell *et al.*, 2011).

La stratégie est donc claire : la caractérisation fine de sous-types cancéreux à l’aide d’analyses génétiques et l’identification des voies de signalisation impliquées sont censées constituer d’emblée un programme thérapeutique ciblé.

A partir de 2013 paraissent des études encore plus ambitieuses, les ‘*pan-cancer analysis*’. Le principe n’est plus d’analyser un type de cancer caractérisé histologiquement, mais de comparer simultanément différents types de cancer pour dégager des profils ou des signatures moléculaires indépendants du type histologique. En un sens, cela s’inscrit parfaitement dans la logique du projet initial, qui consiste à accumuler le plus de données moléculaires, au rythme des capacités de séquençage accrues. La figure 2.14, extraite de la présentation du projet par l’équipe du *Cancer Genome Atlas Research Network*, symbolise la démarche :

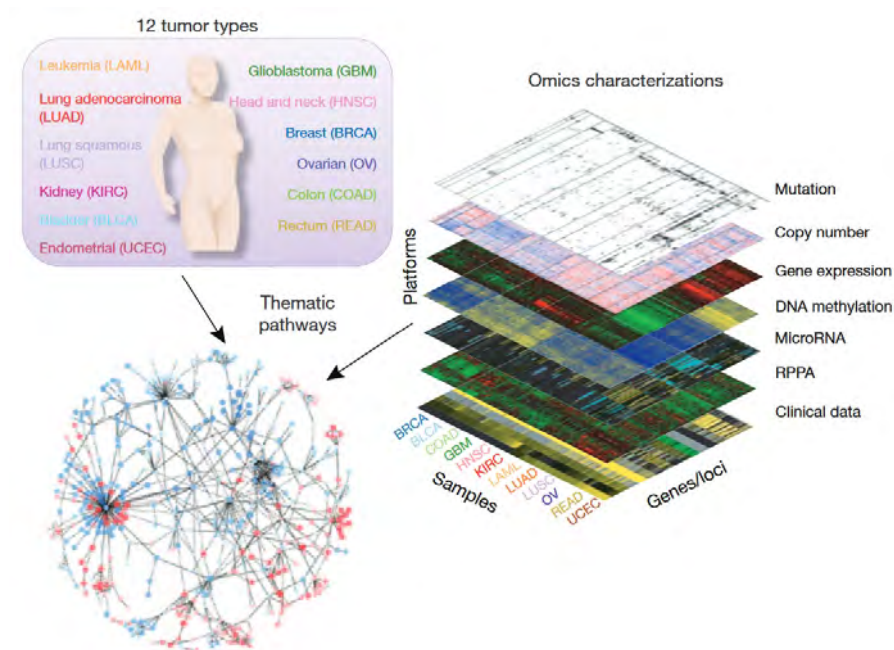


Figure 2.14 (Weinstein *et al.*, 2013) : le principe d'une '*pan-cancer analysis*'. L'utilisation des données 'omiques' permet d'identifier des tendances générales, notamment des voies communes (en bas à gauche), révélant les principaux centres de régulation activés (en rouge) ou désactivés (en bleu) dans différents types de tissus.

Un grand nombre d'échantillons issus de 12 types de cancer sont analysés de manière à croiser de multiples données 'omiques'. Que peut-on attendre d'une telle approche ? Tout d'abord, une distinction plus fine des mutations '*driver*' et des mutations '*passenger*', un problème récurrent du paradigme sur lequel nous reviendrons :

L'augmentation de la puissance statistique peut-elle aider à distinguer les nouvelles mutations '*driver*' de l'arrière-plan des mutations '*passenger*' lorsque la taille de l'échantillon est augmentée par l'agrégation des 12 types de tumeurs ? L'assemblage des données '*Pan-Cancer*' a en fait permis d'identifier de nouveaux modèles de '*drivers*' génomiques. De nouvelles approches computationnelles qui exploitent les principes inter-tumoraux [...] permettent désormais d'identifier les gènes fréquemment mutés tout en éliminant de nombreux faux positifs et négatifs obtenus dans le cadre de plusieurs projets portant sur un seul type de tumeur (Weinstein *et al.*, 2013).

Mais ce qui est plus original, c'est que l'on cherche à dégager des *patterns* généraux qui ne soient pas spécifiques aux tissus. Même si l'on continue de reconnaître la forte influence du type tissulaire sur les voies altérées dans les cellules tumorales (mais encore faut-il l'intégrer dans le paradigme), ce type d'analyse permet de faire apparaître des « événements communs »

Les analyses de l'épigénome, du transcriptome et du protéome montrent une forte influence du tissu sur l'état des voies altérées dans les cellules tumorales. [...] Il est intéressant de noter que la soustraction des signaux spécifiques aux tissus des ensembles

de données d'expression génique des puces à ADN permet d'identifier les signatures de l'influence stromale immunitaire qui transcendent les limites des types de tumeurs. En outre, les événements communs à toutes les lignées deviennent apparents dans une analyse croisée des tumeurs (Weinstein *et al.*, 2013).

Il est alors clair que ce n'est pas là un changement seulement quantitatif dans la mesure où l'augmentation des données est censée mettre au jour des modèles dans lesquels le cancer apparaît de plus en plus comme une maladie moléculaire et où la perspective tissulaire perd de plus en plus son sens. On sait que les tissus jouent un rôle, mais ce n'est pas ce que l'on choisit de regarder. Cela n'est pas sans répercussion sur la façon d'organiser les essais cliniques, un point sur lequel nous allons revenir dans la section suivante.

Le choix de développer cette approche apparaît à travers l'alliance de deux institutions importantes, le *TCGA* et l'*ICGC* (*International Cancer Genomics Consortium*), pour mener de telles analyses croisées sur des génomes entiers (*The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium*, ou *PCAWG*). Une grande partie du projet, qui consiste en une analyse de 2 658 génomes entiers de 38 types de tumeurs, est encore une fois consacrée à la distinction entre mutations 'driver' et 'passenger', laquelle n'apparaît pas encore clairement résolue. Mais la conclusion de l'étude est un plaidoyer pour la poursuite de ces projets, à une nouvelle échelle :

La promesse de la médecine de précision est d'adapter les patients à des thérapies ciblées en utilisant la génomique. L'un des principaux obstacles à sa mise en œuvre fondée sur des données probantes est l'impressionnante hétérogénéité du cancer d'un type de tumeur à l'autre, d'un patient à l'autre, d'un clone à l'autre et d'une cellule à l'autre. Il est possible de construire des prédicteurs cliniques significatifs à partir de données génomiques, mais cela nécessitera des banques de connaissances comprenant des dizaines de milliers de patients avec une caractérisation clinique complète. La taille de ces échantillons étant trop importante pour un seul organisme de financement, une seule société pharmaceutique ou un seul système de santé, une collaboration internationale et un partage des données seront nécessaires. [...] Prolongeant l'histoire commencée par le *TCGA*, l'*ICGC* et d'autres projets de génomique du cancer, le *PCAWG* nous a rapprochés d'un récit complet des changements biologiques causaux qui déterminent les phénotypes du cancer. Nous devons maintenant traduire ces connaissances en traitements cliniques durables et significatifs (Aaltonen *et al.*, 2020).

Cette conclusion nous semble symptomatique : il ne s'agit pas seulement du développement logique du paradigme des oncogènes, mais de réaliser la promesse de la médecine de précision. Celle-ci implique, on le voit bien, le passage à une 'big medicine' qui est censée résoudre les difficultés qui apparaissent toujours plus prégnantes au fur et à mesure de ces analyses de génomes. Parmi ces difficultés, au premier chef, l'hétérogénéité des can-

cers, fortement soulignée ici et sur laquelle nous reviendrons, mais aussi la gestion de la quantité de données, de laquelle des *patterns* sont censés émerger. Ainsi, un membre du projet ‘*Pan-Cancer*’ peut-il déclarer :

Ce travail permet de répondre à une difficulté médicale de longue date, à savoir pourquoi deux patients souffrant apparemment du même cancer peuvent avoir des résultats très différents avec le même traitement médicamenteux. Nous montrons que les raisons de ces comportements différents sont inscrites dans l’ADN. Le génome du cancer de chaque patient est unique, mais il existe un ensemble fini de schémas récurrents. Avec des études suffisamment vastes, nous pouvons identifier tous ces schémas afin d’optimiser le diagnostic et le traitement (Peter Campbell, sur la page de *l’ICGC*)⁹⁵.

Faisant un récapitulatif de la trajectoire qui a conduit de la publication du *Cancer Genome Atlas* à cette étude ‘*Pan-Cancer analysis*’, Ganini *et al.* (2021) s’interrogent sur la possibilité de produire de tels « modèles du cancer exécutables ». Le discours est alors familier et les résonances avec ce que nous avons vu dans la section précédente sur la ‘*big medicine*’ ne sont pas fortuites :

La grande quantité de données génomiques et transcriptomiques disponibles à ce jour contribue à notre connaissance du développement et de la progression du cancer, mais ces informations ne sont pas encore prêtes à être traduites en clinique. La possibilité de choisir le bon traitement pour le bon patient est encore un objectif à atteindre. Aujourd’hui, cet objectif est certainement à portée de main, mais l’énorme quantité de données obtenues à partir d’un seul patient nécessite des outils intelligents pour être interprétée et intégrée dans le processus de prise de décision concernant le traitement du cancer. L’intelligence artificielle pourrait bien aider à résoudre ce problème (Ganini *et al.*, 2021).

Ainsi, la biologie des systèmes avec le soutien de l’IA doit nous permettre d’atteindre l’idéal de la médecine de précision dont l’oncologie représente l’avant-garde. Comme le *PGH* a impulsé une logique pour d’autres projets (*ENCODE*, *HapMap*, le *TCGA*...), le *Cancer Genome Atlas* a ainsi constitué à son tour un point de départ pour des investigations ultérieures obéissant à la même logique globale : nous venons de voir l’ambition portée par *l’ICGC* de rassembler des données d’un plus grand nombre de patients, mais ce nombre est susceptible d’être démultiplié si l’on prend en compte certains appels à développer la génétique du cancer ‘en amont’ et ‘en aval’ de la tumeur : en amont, à travers le projet d’un ‘*Pre-cancer Genome Atlas*’ ; en aval, en ne se limitant pas à un inventaire des mutations sur le site ‘primaire’. Nous nous contenterons de quelques indications élémentaires à propos de ces perspectives. L’idée d’un ‘*Pre-cancer Genome Atlas*’ (*PCGA*) implique de travailler sur

95 <https://www.icgc-argo.org/news/8/icgc-tcga-pan-cancer> (page consultée le 16 août 2023).

des échantillons de tumeurs dites ‘pré-malignes’ qu’il s’agit de caractériser d’un point de vue moléculaire, de manière à mettre au jour des biomarqueurs. Le projet est décrit comme s’inscrivant dans la parfaite continuité du *TCGA* :

Tout comme l’*Atlas du génome du cancer (TCGA)* a ouvert une nouvelle ère de traitements de précision pour les cancers à un stade avancé, nous pensons que le *PCGA* ouvrira une nouvelle ère d’approches personnalisées pour la détection précoce et la prévention du cancer (Campbell *et al.*, 2016).

Un suivi longitudinal est également nécessaire car il s’agit d’introduire une dimension temporelle, en vue de saisir le développement du cancer depuis ses premières étapes. La prise en compte de cette dimension temporelle est certes légitime, mais implique une nouvelle complexification au sein de modèles rendus déjà complexes par la multiplication du nombre de mutations identifiées :

Étant donné le modèle évolutif selon lequel une séquence spécifique d’événements génomiques acquis au cours de nombreuses années provoque la transition d’un épithélium normal à un carcinome invasif, le fait de disposer d’un catalogue complet de gènes ‘*driver*’ pour chaque type de tumeur n’est qu’une première étape dans la compréhension de la progression du cancer. En effet, [...] l’ordre dans lequel les événements se sont produits peut être difficile à déterminer. [...]

Le profilage génomique complet de lésions précancéreuses échantillonnées longitudinalement au fur et à mesure de leur évolution vers le cancer fournira des informations essentielles sur la séquence des événements moléculaires qui conduisent à la progression vers un cancer invasif. Cette reclassification moléculaire de la ‘prémalignité’ améliorera considérablement notre capacité à prédire quelles lésions présentent un risque plus élevé d’évoluer vers un carcinome invasif (Campbell *et al.*, 2016).

L’intérêt de prêter davantage attention à la dynamique temporelle est exprimé également chez des ardents défenseurs du développement de la génomique du cancer. Dans un article important intitulé « *Lessons from the cancer genome* », qui veut à la fois établir un bilan (positif) et ouvrir des perspectives, Garraway et Lander évoquent les prochaines étapes de ce champ de recherche. Compléter l’atlas des tumeurs ‘primaires’ en est une (reste à savoir jusqu’où doit aller une telle entreprise). La seconde piste est la suivante :

La deuxième composante consiste à étendre systématiquement l’atlas au-delà des tumeurs primaires pour inclure l’histoire naturelle du cancer humain [...]. Un atlas mutationnel de l’histoire naturelle du cancer impliquerait une analyse génomique complète des lésions prénéoplasiques, des métastases provenant de divers organes et des tumeurs qui présentent différents types de réponses aux thérapies, y compris une réponse extrême, une résistance intrinsèque et une résistance acquise (Garraway et Lander, 2013).

Autrement dit, il s’agit d’étendre l’analyse génomique non seulement au stade pré-cancer, mais de suivre le développement de la tumeur, là encore au niveau moléculaire.

Quelques années plus tard, cette perspective est confirmée dans une grande étude menée dans le cadre du *Cancer Genome Atlas Research Network*, et annonçant « la fin du début de la génomique du cancer » (autrement dit, l'entrée dans une nouvelle phase, celle de la maturité) :

Les données du *TCGA* proviennent principalement de tumeurs primaires, alors que les patients succombent généralement à des métastases : pouvons-nous trouver les altérations à l'origine de ce processus ? Les prochaines étapes [...] concerneront les tumeurs précancéreuses, primaires et métastatiques associées à la sensibilité ou à la résistance aux traitements et feront progresser la cartographie multidimensionnelle des cancers humains au fil du temps afin d'éclairer la recherche future sur le cancer et la prise de décision clinique (Ding *et al.*, 2018).

Sans entrer dans le détail de cette nouvelle étape annoncée, il est manifeste que prendre en compte le caractère profondément dynamique du cancer semble incontournable pour mieux comprendre le phénomène et mieux le traiter. Mais la question demeure : est-ce que cet objectif doit prendre la forme d'un inventaire, voué à rester toujours incomplet, des mutations génétiques ?

3.2 Les thérapies ciblées, entre médecine personnalisée et paradigme des oncogènes ?

Il nous a semblé essentiel, après notre présentation du paradigme des oncogènes dans le chapitre 1, de faire ce qui a pu apparaître comme un détour, en suivant la naissance d'une médecine génomique personnalisée sur les bases du *PGH*. Cela permet de décrire le *TCGA* comme un développement possible du paradigme des oncogènes (pour entreprendre ce projet, il faut bien que le cancer soit d'abord qualifié de maladie génétique), mais un développement impulsé ou du moins orienté par l'émergence de la médecine personnalisée. La dernière section de ce chapitre, consacrée au concept de thérapie ciblée, confirmera cet enchevêtrement de logiques différentes susceptibles de se renforcer mutuellement : une logique biologique qui est celle du paradigme des oncogènes, et une logique médicale qui, en faisant l'inventaire de tous les gènes impliqués dans le cancer, tente d'identifier des cibles. Dans un article qui refait rapidement l'histoire du paradigme des oncogènes en y intégrant le développement du séquençage des génomes tumoraux, MacConaill et Garraway écrivent :

Le test ultime de la vision génomique concerne la mesure dans laquelle ce paradigme guide efficacement les décisions de traitement du cancer et prédit la réponse thérapeutique (MacConaill et Garraway, 2010).

La vision génomique dont il est question ici englobe aussi bien le paradigme des oncogènes qui a émergé à la fin des années 1970 que sa rencontre avec la médecine génomique. Les thérapies ciblées de l'oncologie de précision sont censées confirmer ces deux perspectives.

3.2.1 Principes et premiers succès

Qu'appelle-t-on thérapie ciblée ? Un recul historique est ici nécessaire dans la mesure où il s'agit d'un concept ancien, qui joue un rôle essentiel dans l'imaginaire des thérapeutiques du cancer. Et l'imaginaire n'est pas un facteur à négliger. Fujimura, dont les analyses sont par ailleurs particulièrement attentives à la matérialité de la science, considère ainsi que « la production d'imaginaires futurs est une partie vitale de la pratique scientifique » (Fujimura, 2003).

Cet imaginaire est bel et bien présent dans ces frises chronologiques que nous avons croisées à plusieurs reprises et dont la figure 2.15 offre un nouvel exemple. Comme nous l'avons vu, l'histoire de la recherche sur le cancer est régulièrement mise en scène sous cette forme qui déploie les étapes d'un progrès continu à partir de géniaux précurseurs. Et qui nous donne une direction, qui crée un ensemble d'attentes, d'espérances.

En ce qui concerne le concept de thérapie ciblée, le nom de Paul Ehrlich s'impose avec la même constance que celui de Boveri. Ce nom fait même partie de la culture populaire grâce à un biopic réalisé dans les années 40 (figure 2.16 a).

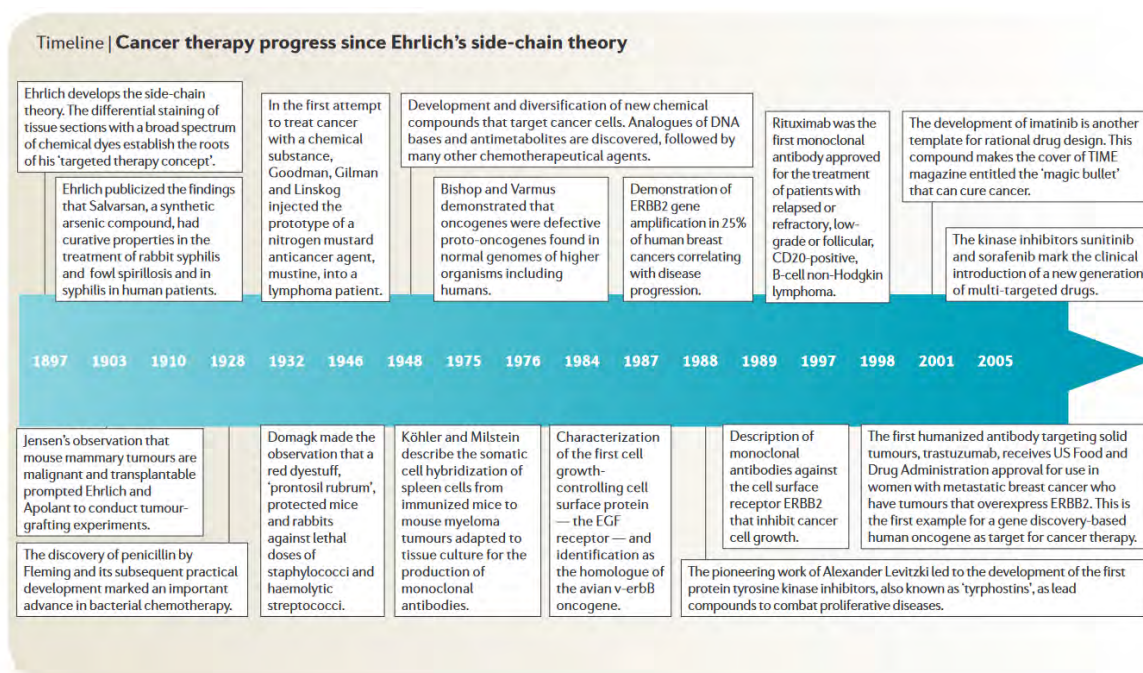


Figure 2.15 (Strebhardt et Ullrich, 2008) : de Paul Ehrlich aux thérapies ciblées contemporaines. On note l'accélération temporelle à partir des années 1975-1976, et la découverte des oncogènes par Bishop et Varmus

Considéré comme le fondateur de la 'chimiothérapie' (au sens large, puisqu'il s'agit d'abord de traiter des maladies infectieuses), Ehrlich considère que celle-ci trouve son origine dans les techniques de coloration histologique. En effet, en visualisant les affinités différentielles des colorants chimiques pour des structures biologiques spécifiques, Ehrlich met l'accent sur le fait que l'effet biologique d'un composé chimique dépend de sa composition mais aussi de la cellule sur laquelle il agit. C'est à la fois une piste de recherche et un défi : trouver un composant chimique qui cible uniquement les cellules hostiles dans l'organisme, qu'il s'agisse de cellules d'un parasite, d'un agent infectieux ou de cellules cancéreuses. L'idée de cible est bel et bien en place, à travers l'expression '*magic bullet*'. L'intérêt ultérieur d'Ehrlich pour l'immunologie fait de lui un des inventeurs du concept de 'récepteur' biologique (Silverstein, 2011), une entité destinée à devenir centrale dans de nombreux domaines de la biologie et également susceptible de constituer une cible thérapeutique.

Or l'imaginaire de la '*magic bullet*' est massivement investi par la thérapeutique du cancer, comme le montre la figure 2.16 b :

a)



b)



Figure 2.16 : l'imaginaire de la 'magic bullet', de P. Ehrlich au Gleevec. a) Affiche du film consacré à la vie de P. Ehrlich (1940). b) Couverture du *Times*, 2012.

Dans quelle mesure cette idée de thérapie ciblée est-elle alors liée au paradigme des oncogènes, puisque nous venons de voir qu'elle est en fait beaucoup plus ancienne ? Notre propos consiste précisément à pointer que le paradigme est inséré dans un réseau de représentations, dans une histoire, dans laquelle il joue un rôle complexe : encore une fois, le paradigme est à la fois ce qui donne force et soutien à cette idée, et ce qui en reçoit. Tout se passe comme si le paradigme venait remplir une case vide, celle d'une attente autour d'une thérapie enfin véritablement ciblée. Il donne ainsi corps à cette idée. Mais il vient aussi s'insérer dans cette histoire, dans ces représentations, en venant précisément occuper une certaine place. Le concept de thérapie ciblée n'est pas créé par le paradigme des oncogènes, il est non seulement bien plus ancien, mais il est consubstantiel à l'idée de médecine personnalisée sous sa forme moléculaire. C'est ce qui rend ce concept si important : à la fois son histoire longue, et sa récente reprise. Le paradigme des oncogènes vient alors occuper une place dans la chronologie ci-dessus, à travers les noms de Bishop et Varmus.

Pour ce qui est de la suite de la frise, après l'avènement des oncogènes (donc la période qui va des années 1980 à nos jours), on peut se référer à l'article cité de MacConaill et Garraway sur « les implications cliniques du génome du cancer » pour en éclaircir les différents éléments. Venant d'évoquer la perspective génomique, ils proposent cet efficace résumé de la manière dont elle a pu étayer des démarches thérapeutiques :

Le succès clinique de la thérapie à l'acide tout-trans rétinoïque dans la leucémie promyélocytaire aiguë (caractérisée par des translocations chromosomiques impliquant le récepteur de l'acide rétinoïque, la cible de l'acide tout trans-rétinoïque) et du trastuzumab dans le cancer du sein amplifié par *ERBB2* (*ERBB2* code *HER2/neu*, la cible du trastuzumab) a apporté un premier soutien conceptuel à son utilité. Le succès de l'inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase *ABL*, le mésylate d'imatinib [...], dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, caractérisée par la fusion *BCR-ABL*, a semblé fournir une validation clinique puissante du principe de dépendance à l'égard de l'oncogène (MacConaill et Garraway 2010).

Explicitons. Sont ici mentionnés :

i) L'acide tout trans-rétinoïque : son efficacité est découverte dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) en 1985. Cette maladie est devenue un « *paradigm for oncoprotein-targeted cure* », selon les mots de H. de Thé (titulaire la chaire d'oncologie cellulaire et moléculaire du Collège de France depuis 2014). En effet, historiquement, il s'agit du premier médicament ciblant un oncogène même si, comme le note Mukherjee, cette réalisation de ce à quoi rêvaient les oncologues moléculaires n'a été qu'un « rêve vécu après coup » ; la substance a en effet été découverte « par intuition », « et celle-ci ne s'est avérée cibler directement un oncogène que plus bien plus tard ». Il est important de noter que cette substance est d'abord testée dans une perspective qui est celle de ce que l'on appellera ensuite 'thérapie par différenciation' (nous y reviendrons dans notre chapitre 6). Ce qui est alors 'ciblé', c'est l'état de différenciation incomplète de la cellule tumorale, qu'il s'agit de pousser à la différenciation. Mais quel est le lien avec les oncogènes ? Mukherjee explique :

La clé de l'explication se trouvait dans les élégants travaux menés par Jane Rowley, la cytologiste de Chicago. En 1984, Rowley avait identifié une translocation unique dans les chromosomes des cellules de LAP, où un fragment d'un gène du chromosome quinze se retrouvait fusionné avec le fragment d'un gène du chromosome dix-sept. Cela créait un oncogène « chimérique » activé qui déclenchait la prolifération des promyélocytes et bloquait leur maturation, induisant ainsi le syndrome particulier de la LAP (Mukherjee, 2016).

C'est ensuite dans les années 1990 que le lien est fait entre ce traitement par l'acide trans-rétinoïque et la structure moléculaire du gène, notamment par H. De Thé (avec Degos et Dejean). Celui-ci n'a jamais abandonné la piste de la thérapie par différenciation, mais en demeurant dans le cadre du paradigme des oncogènes (alors même que cette piste est également exploitée par des critiques de celui-ci)⁹⁶.

ii) Le trastuzumab, plus célèbre sous le nom commercial d'Herceptine, est un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2/neu. Ces récepteurs, présents en grand nombre sur certaines cellules cancéreuses du fait d'une amplification de l'oncogène du même nom, conduisent à la sur-activation d'un facteur de croissance (HER pour *Human Epidermal Growth Factor Receptor*) et donc à la prolifération cellulaire. Le rôle de cet on-

96 Voir de Thé *et al.* (1990 ; 1991) pour les découvertes historiques des bases oncogénétiques de l'efficacité de l'acide transrétinoïque ; de Thé, Pandolfi, et Chen (2017) et Fortin, Lallemand-Breitenbach, et de Thé (2023) pour un historique et bilan récent sur la LAP ; de Thé (2018) pour une revue plus générale sur le concept de thérapie par différenciation, à partir de cet exemple historique.

cogène a été identifié précisément dans la phase de maturation du paradigme. Dans leur article historique de 1987, Slamon et ses collaborateurs pouvaient déjà écrire :

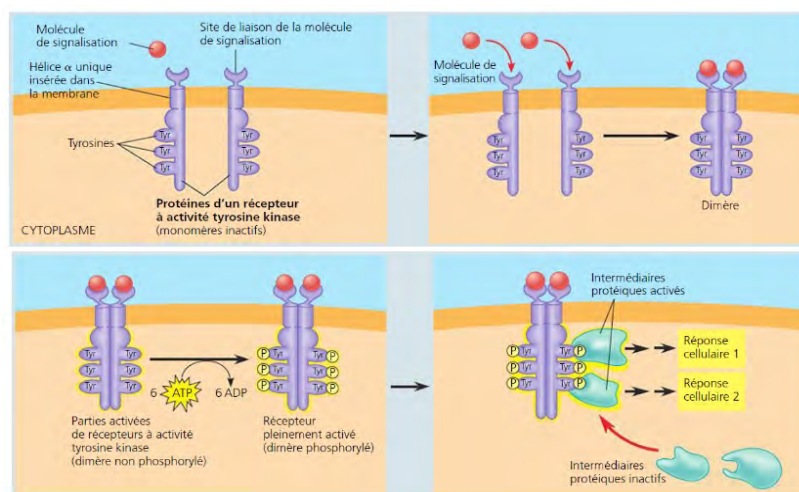
Dans la présente étude, les altérations du gène dans 189 cancers du sein humains primaires ont été étudiées. On a constaté que *HER-2/neu* était amplifié de 2 à plus de 20 fois dans 30 % des tumeurs. [...] L'amplification du gène *HER-2/neu* est un facteur prédictif significatif de la survie globale et du délai avant la rechute chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. [...] Ces données indiquent que ce gène peut jouer un rôle dans le comportement biologique et/ou la pathogenèse du cancer du sein humain (Slamon et al., 1987).

Certes, leur objectif n'était pas encore thérapeutique, et ils ne s'intéressaient pas à une oncologie de précision qui distinguerait des sous-types de tumeur sur cette base moléculaire. Mais on peut avoir l'impression que cette oncologie de précision n'est qu'une application qui découle 'naturellement' du paradigme des oncogènes.

iii) L'imatinib (ou mésylate d'imatinib), un inhibiteur de tyrosine kinase également connu sous son nom commercial de Glivec (ou Gleevec).

Quelques rappels élémentaires sur les tyrosines kinases (TK) semblent ici pertinents tant ces molécules sont essentielles et se trouvent impliquées (quoi que de manière différente) aussi bien dans le mécanisme d'action du Gleevec que de l'Herceptine : les tyrosines kinases sont une famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation de certains résidus de tyrosine dans des protéines cibles, en utilisant l'ATP. Cette modification est un élément essentiel de la communication cellulaire normale et du maintien de l'homéostasie. Autrement dit, ces molécules jouent un rôle clé dans les cascades de signalisation, en agissant comme un 'interrupteur' susceptible d'activer ou d'inhiber de nombreuses fonctions cellulaires. La figure 2.17 nous permet de mieux visualiser ce mécanisme :

Figure 2.17 (Urry *et al.*, 2017) : modélisation du fonctionnement d'un récepteur à tyrosine kinase : cette famille de récepteur implique, en général, d'abord une dimérisation sous l'effet de ligands. Puis des groupements phosphate sont ajoutés (phosphorylation), opération qui requiert de l'ATP. Le récepteur est alors pleinement activé, et une cascade de signalisation est enclenchée.



Ce rappel nous permet de préciser le cas de l'imatinib. Cette molécule entre en compétition avec l'ATP sur le récepteur d'une TK, ce qui empêche la fixation de l'ATP, et donc la phosphorylation du substrat. La cascade de signalisation se trouve alors bloquée, ce qui déclenche un processus d'apoptose qui tue la cellule cancéreuse. L'imatinib est utilisé dans le cas de la leucémie myéloïde chronique d'une manière particulièrement efficace car il est en compétition avec l'activité tyrosine kinase constitutive de la protéine chimérique BCR-ABL, issue d'une translocation qui engendre le fameux 'chromosome de Philadelphie' (cette anomalie, d'abord décrite par Nowell et Hungerford en 1960, fait partie de l'histoire de la génétique du cancer avant l'élaboration du paradigme des oncogènes, en partie dans la mesure où l'anomalie est décelable par des techniques de cytogénétique même si des techniques moléculaires ont été nécessaires pour comprendre plus précisément le phénomène).

Si l'on compare les anticorps monoclonaux (comme l'Herceptine) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (comme le Gleevec), le principal effet est similaire et ils peuvent même avoir la même cible – par exemple le récepteur Her2 peut être ciblé par un anticorps monoclonal ou par un inhibiteur de tyrosine kinase. Pour ce qui est de la différence la plus manifeste, les anticorps monoclonaux se lient à des protéines présentes à la surface des cellules, autrement dit à des cibles membranaires, tandis que les inhibiteurs de tyrosine kinase sont de petites molécules appartenant à une famille qui n'a cessé de s'élargir, les inhibiteurs enzymatiques (parmi lesquels on compte les inhibiteurs de PARP), qui peuvent atteindre des cibles intracytoplasmiques.

Cette présentation succincte ne rend pas compte du caractère révolutionnaire de ces thérapies. Les anticorps monoclonaux (AcM), notamment, ont constitué une innovation fondamentale à laquelle Cambrosio et Keating ont consacré un important ouvrage de sociologie des sciences⁹⁷. Quelques mots sur le principe : ce qui caractérise des anticorps monoclonaux, c'est leur capacité à se fixer à des cellules de manière tout à fait spécifique. On parle d'anticorps *monoclonaux* car ils sont issus d'une seule cellule (ou plutôt d'un « hybride », hybridation par fusion cellulaire d'un lymphocyte B et d'une cellule cancéreuse), ce qui contribue à leur conférer leur spécificité connue. On peut alors 'choisir' la cible, pour peu que l'on dispose d'analyses permettant de caractériser une cellule cancéreuse au niveau moléculaire. C'est l'objectif qui est atteint avec l'identification de la surexpression de *Her2* dans certains cancers, ce qui lui confère un statut de cible potentielle.

97 Nous aurons l'occasion de revenir sur leurs travaux : Cambrosio et Keating (1988, 1992, 1995). On trouve par ailleurs une histoire très synthétique des anticorps monoclonaux dans Diallo *et al.* (2019).

Lemoine propose une analyse extrêmement intéressante de la place des AcM dans la ‘p-médecine’, la médecine prédictive, personnalisée, de précision... Dans un article déjà cité lorsque nous avons abordé la question de la dénomination, Lemoine s’oppose avec vigueur à des approches qui focalisent sur des discours, constituées d’infinies discussions sur la dénomination la plus appropriée, et surtout sur des visions très programmatiques. D’où sa volonté de recentrer l’attention sur les techniques :

Cela ne veut pas dire que les interprétations ne sont pas importantes dans la manière dont la p-médecine est conçue et mise en œuvre, mais qu’il importe moins de définir la p-médecine que de savoir quelles technologies sont impliquées exactement et ce qu’elles réalisent réellement (Lemoine, 2017b).

Même si nous avons évoqué l’importance d’un imaginaire, on ne peut que souscrire à un propos qui s’efforce de prendre en compte les pratiques concrètes. Lemoine considère que les AcM sont le fer de lance de cette nouvelle médecine car ce sont les seuls traitements qui remplissent trois conditions, à savoir être de véritables traitements, n’être pas une simple amélioration de thérapeutiques déjà existantes, et couvrir un large spectre de maladie. Sans cette dernière condition, la p-médecine ne serait qu’une p-oncologie, note-t-il justement, en se référant au fait que l’application des inhibiteurs de tyrosine kinase, par exemple, est étroitement limité au cancer. La remarque est juste, mais il n’en reste pas moins que même si d’autres applications existent pour les AcM, la grande majorité est utilisée dans le cas du cancer (Deligne et Gros, 2019). Pour ce qui est de la manière dont Lemoine défend l’idée que les AcM sont l’archétype de la p-médecine en raison de leurs caractéristiques moléculaires et non pour des raisons accidentelles, nous renvoyons à son article. Outre l’intérêt de considérer précisément les techniques, ce que cela confirme, selon nous, c’est la place particulière occupée par le cancer. Là où Collins parlait de vaisseau *Enterprise* de la nouvelle médecine en pensant au développement des techniques de séquençage, nous pouvons parler de fer de lance à travers le développement des thérapies ciblées. En un sens, le cancer porte le projet de la médecine personnalisée ; et pourtant, cette médecine personnalisée constitue bel et bien une entité qui déborde le cadre du paradigme des oncogènes, à tel point qu’elle peut exercer une sorte de force d’attraction, ou de polarisation, une idée que nous expliciterons plus au long dans le prochain chapitre.

Les exemples relevés (acide transrétinoïque, anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase) constituent la trame classique de la plupart des récits sur les débuts de l’histoire des thérapies ciblées, récits qui inscrivent ces épisodes dans la continuité de l’émergence du paradigme des oncogènes. On les trouve ainsi mentionné dans le même

ordre dans le chapitre intitulé « De la découverte des oncogènes à la preuve de concept de l'efficacité des thérapies ciblées » dans le volume *Histoire de la thérapie ciblée en oncologie* (Kahn et Gisselbrecht, 2007⁹⁸). Un des sens de 'paradigme' sur lequel Kuhn insiste est celui selon lequel un paradigme est avant tout un exemple, un modèle. C'est incontestablement ce qui se produit ici à partir de ces cas. On ne compte pas les articles qui se réfèrent à l'un ou l'autre de ces traitements comme à un paradigme des traitements ciblés, et plus précisément « un paradigme des traitements ciblés sur l'oncogène » (Lallemant-Breitenbach *et al.*, 2001, à propos de la leucémie aiguë promyélocytaire).

Si ces exemples sont si marquants, c'est que l'on ne saurait minorer certaines réussites. Comme le rappelle Wang, un des découvreurs des effets de l'acide rétinoïque, dans un article qui propose un regard rétrospectif sur cette histoire : « La leucémie à promyélocytes, mortelle en quelques semaines avant les années 1985, est guérie à plus de 95 % en 2023 » (Wang, Mi et Li 2023). Prasad, qui a mené une examen critique extrêmement sévère des thérapeutiques proposées par l'oncologie de précision (Prasad, 2020), reconnaît sans difficulté l'efficacité de l'imatinib. Ces succès ont évidemment joué un rôle clé dans la confirmation du paradigme, en offrant une « preuve de concept ». Bien sûr, une question clé est de déterminer si ces succès peuvent être étendus, notamment aux tumeurs solides, en ce qui concerne par exemple l'imatinib. La plupart des défenseurs des thérapies ciblées sont bien conscients d'un certain nombre de problèmes. La différence d'appréciation qu'il nous faudra pendre en compte concerne principalement l'optimisme ou la perplexité quant à la capacité à lever des obstacles en suivant une voie précisément déterminée par l'imaginaire et la logique de la médecine personnalisée. Considérons un exemple parmi les articles qui se réfèrent à la leucémie myéloïde chronique comme un paradigme de thérapie ciblée. Outre la difficulté à élaborer des tests aussi efficaces que ceux consistant à repérer une anomalie comme la fusion *BCR-ABL*, Eiring et Deininger sont obligés de mentionner la complexité engendrée par l'hétérogénéité des cellules cancéreuses, qui semble constituer un obstacle fondamental à l'idée même de thérapie ciblée – que reste-t-il en effet à cibler, si la tumeur est constituée de cellules profondément hétérogènes ?

Le plus grand défi est peut-être de déterminer la complexité clonale au moment du diagnostic et de l'émergence de la résistance. Le séquençage ultra-profond et une modélisation mathématique sophistiquée permettent de reconstruire l'architecture clonale,

98 Ce volume est le premier d'une série indispensable intitulée « Thérapie ciblée des cancers », dirigée par A. Kahn. Les volumes suivants traitent de tout ce qui n'a pas été développé ici, à savoir les différences entre cibles nucléaires, intracytoplasmiques, membranaires, l'inhibition de l'angiogenèse...

mais la résolution de cette approche est finalement limitée par le taux d'erreur de la technologie de séquençage. Pour surmonter cette limitation, il faudra procéder à l'analyse d'une seule cellule à grande échelle, ce qui est actuellement d'un coût prohibitif. Dans les tumeurs solides, la situation est encore compliquée par l'hétérogénéité topographique, ce qui implique que plusieurs échantillons sont nécessaires pour générer une image génétique représentative. [...] Une fois ces obstacles surmontés, la thérapie ciblée passera sans aucun doute à l'étape suivante, entraînant une nouvelle série de changements fondamentaux dans la pratique de l'oncologie (Eiring et Deininger, 2014).

Ici, le problème est considéré comme purement technique : améliorer la technique de séquençage pour limiter les erreurs et faire baisser le coût du séquençage *single-cell*, multiplier les échantillons... Pour gérer de tels obstacles techniques d'ordre quantitatif, le soutien massif d'une '*big medicine*' qui a fait le pari de l'efficacité d'une approche 'data-centrée' est indispensable.

Ces précisions concernant le concept de thérapie ciblée, illustrées à partir des exemples paradigmatiques, nous semblaient essentielles tant ce concept permet de donner une consistance à celui, beaucoup plus vague, de médecine personnalisée. Mais ne faudrait-il pas s'interroger sur les transformations potentielles du concept de cible et de thérapie ciblée au fur et à mesure que ces thérapies se développent ? Ne faudrait-il pas évoquer les inhibiteurs d'angiogenèse, les cibles nucléaires, et plus encore l'immunothérapie, qui semble constituer une révolution au sein même des thérapies ciblées ? Une partie de l'arsenal de ce qu'on a appelé « la nouvelle immunothérapie des cancers » consiste à utiliser les mêmes armes que d'autres thérapies ciblées, mais de manière différente : on peut ainsi utiliser des anti-corps monoclonaux qui ciblent des mécanismes d'inhibitions du système immunitaire induits par la tumeur. Dit de manière trop brève :

L'immunothérapie anti-tumorale représente un changement de paradigme majeur où le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales mais le patient lui-même, afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace (Dubois *et al.*, 2019)⁹⁹.

Ces innovations thérapeutiques car elles touchent au concept même de cible. Néanmoins, tenter d'en suivre le développement alourdirait la partie technique de notre exposé ; nous préférons laisser ces découvertes importantes de côté pour revenir à la question des principes de ces thérapies, en lien avec le développement du paradigme.

99 Pour des présentations rapides sur l'immunothérapie, voir par exemple : Deligne et Teillaud (2013) ; Deligne et Gros (2019) ; Diallo *et al.* (2019) ; ainsi que les deux volumes dans la collection dirigée par Kahn sur *Les cibles de l'immunité* (Cartron et Viens, 2014), et *La nouvelle immunothérapie des cancers* (Ghiringhelli et Vivier 2018).

3.2.2 Les thérapies ciblées et le développement du paradigme

Nous avons vu que, passée une première phase lors de laquelle les concepts les plus fondamentaux ont été élaborés (à commencer par ceux d'oncogène et de gène suppresseur de tumeur), le paradigme a été confronté à la menace de voir resurgir une complexité au niveau génétique, ce niveau qui était censé produire une simplification dans l'étiologie du cancer. D'où certains aménagements majeurs en vue de consolider le paradigme : nous avons mentionné l'effort de Hanahan et Weinberg pour produire une synthèse et l'introduction de notions comme celle de 'paysage génétique' du cancer, un paysage au sein duquel on s'efforce de distinguer les mutations '*driver*' des mutations '*passenger*'. Les premiers succès des thérapies ciblées sont survenus lors de cette période de consolidation du paradigme. Rappelons quelques dates : le concept 'moléculaire' de 'médecine personnalisée' apparaît en 1999, le Gleevec est approuvé par la *FDA* en 2001 qui est aussi l'année de la première synthèse d'Hanahan et Weinberg. Le projet de *Cancer Genome Atlas* sera discuté quelques années plus tard, autour de 2005, une période où la notion de 'paysage génétique' de la tumeur se développe. Il nous faut examiner maintenant comment les thérapies ciblées s'articulent aux concepts du paradigme dans cette phase bien particulière de son histoire, charnière entre la période de maturation et celle des projets de séquençage.

Pour cela, considérons dans un premier temps comment le concept d'oncogène s'est 'traduit' d'une manière adaptée au projet de thérapie ciblée, au moment même où les mutations apparaissent de plus en plus nombreuses. En 2002, Weinstein relève que le nombre de gènes identifiés comme oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur dépasse la centaine, un constat qu'il n'est ni le premier ni le dernier à faire. Il introduit alors le concept d'addiction (ou de dépendance) oncogénétique, en invoquant notamment les expériences classiques du paradigme sur les souris génétiquement modifiées. Cela désigne, au sein de la complexité des mutations génétiques qui affectent une cellule cancéreuse, la dépendance particulière à l'égard d'un oncogène particulier :

Les cellules cancéreuses présentent de multiples anomalies génétiques et épigénétiques. Malgré cette complexité, leur croissance et leur survie peuvent souvent être entravées par l'inactivation d'un seul oncogène (Weinstein et Joe, 2008).

Ce concept est repris ensuite par les plus grands noms du paradigme, qui restent pourtant conscients qu'il y a dans un tel concept une part de paradoxe. Varmus peut ainsi demander :

Le concept de dépendance à l'égard des oncogènes encourage les efforts visant à détruire les cellules cancéreuses à l'aide de nouvelles thérapies dirigées spécifiquement contre les produits des oncogènes mutants, mais il s'agit encore d'un phénomène mal compris. Au cœur de ce phénomène se trouve une question dérangement : Comment une cellule qui, à l'origine, ne contenait pas d'oncogène, est-elle devenue prête à mourir si elle en est privée ? (Varmus, 2006).

Ce type de questions nous montre que la séquence qui conduit du paradigme des oncogènes à la thérapie ciblée, par la médiation du concept d'addiction oncogénétique, cache des zones d'ombres qui engagent le fonctionnement de la tumeur et finalement la question de savoir ce que fait un (onco-)gène. Mais étant donné que le paradigme entre clairement dans une période de complexification, cette nouvelle simplification qui semble directement exploitable d'un point de vue thérapeutique reste la bienvenue !

Les notions de dépendance à l'égard des oncogènes et d'hypersensibilité à l'égard des suppresseurs de tumeurs devraient permettre d'identifier de nouvelles cibles de médicaments anticancéreux parmi la myriade de modifications de l'expression génique révélées par les analyses de cancers humains à l'aide de puces (Weinstein, 2002).

Mais ce concept simplificateur est-il compatible, non seulement avec le nombre de mutations, mais plus généralement avec le modèle multi-étapes ? Celui-ci est considéré comme un véritable « axiome » (Weinstein et Joe, 2006). Et pourtant, cet 'axiome' soulève une question inévitable et essentielle dans la mesure où c'est le pouvoir causal des oncogènes qui est en jeu :

Si ces cellules cancéreuses ont évolué simplement par l'acquisition progressive de plusieurs mutations et l'altération de l'expression des gènes, la correction d'une seule mutation ne devrait avoir qu'un effet inhibiteur modeste (Weinstein et Joe, 2006).

Il s'agit alors d'interpréter le modèle multi-étapes en s'intéressant au circuit de la cellule. Cela peut sembler paradoxal : s'agit-il de mettre au premier plan un élément (l'oncogène identifié comme talon d'Achille de la tumeur), ou un système ?

Nous avons proposé que le phénomène de dépendance à l'égard des oncogènes soit une conséquence du fait que le processus de cancérogenèse en plusieurs étapes n'est pas simplement une addition des effets individuels de l'activation de plusieurs oncogènes et de l'inactivation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs. Cette proposition est cohérente avec le fait que les protéines codées par ces gènes ont souvent des rôles multiples dans des réseaux complexes et interactifs, qui présentent un contrôle de rétroaction à la fois positif et négatif. La fonction de ces protéines est également influencée par leur niveau d'activité et le contexte dans lequel elles sont exprimées. Ainsi, un oncogène donné peut favoriser la prolifération cellulaire, mais aussi l'apoptose. En outre, tout au long du processus carcinogène multi-étapes, la cellule cancéreuse en évolution doit maintenir un état d'homéostasie entre les facteurs à action positive et ceux à action

négative afin de conserver son intégrité structurelle, sa viabilité et sa capacité à se répliquer. Pour ces raisons, le circuit intracellulaire ou ‘schéma de câblage’ qui régule la transduction des signaux et l’expression des gènes dans les cellules cancéreuses est très différent, c’est-à-dire ‘bizarre’, par rapport à celui des cellules normales. Dans les cellules cancéreuses, un oncogène donné peut jouer un rôle plus essentiel et qualitativement différent dans une voie ou un ‘module’ donné par rapport au rôle qu’il joue dans les cellules normales (Weinstein et Joe, 2008)

Il fallait citer intégralement cette description dans la mesure où elle interroge la consistance du concept d’addiction oncogénétique : celui-ci met l’accent, par son appellation même, sur un gène singulier. Or, on commence par noter que la cancérogenèse n’est pas le résultat de l’addition de gènes individuels. Et lorsqu’il s’agit finalement d’expliquer le poids causal d’un gène au sein du modèle multi-étapes, on invoque la ‘bizarrerie’ de la machinerie cellulaire qui, du fait de son dérèglement, a fini par conférer un rôle ‘plus essentiel et qualitativement différent’ à un gène / une protéine. On notera par ailleurs l’importance, dans ce passage, de la référence au contexte, aux rôles multiples des oncogènes et oncoprotéines, un point sur lequel nous reviendrons dans notre chapitre 4. C’est cette différence *qualitative* qui est le point important et qui fait que l’accumulation des mutations au cours des différentes étapes de la cancérogenèse n’est pas qu’une question quantitative. On ne peut que souscrire à cette idée d’un fonctionnement globalement différent de la cellule cancéreuse. Le concept d’addiction oncogénétique requiert une telle différence qualitative, puisque si l’on ne prend en compte que l’aspect quantitatif, on se demande pourquoi cibler *une* mutation pourrait avoir un effet décisif. Mais il requiert également qu’au cours de cette transformation, la cellule cancéreuse est devenue dépendante d’un gène. Cela pourrait bien être le cas, mais comment généraliser un tel résultat ? Lorsque nous aurons à nous confronter aux phénomènes de résistance par lesquelles les cellules cancéreuses finissent par témoigner d’une étonnante robustesse à l’égard de nombre de thérapies ciblées, ce résultat risque de nous apparaître moins probant. Nous pouvons d’ores et déjà donner un exemple de constat à l’optimisme pour le moins mesuré à l’égard de la « thérapie basée sur l’addiction oncogénétique » :

La première décennie de thérapie ciblée a permis un petit nombre de percées dans le traitement du cancer et nous a appris comment procéder au développement clinique de la prochaine vague. Dans les tumeurs qui sont dépendantes d’oncoprotéines spécifiques, nous nous attendons à des réponses cliniques spectaculaires, suivies d’une rechute due à la résistance aux médicaments. Dans d’autres tumeurs, où nous ne sommes pas en mesure de cibler directement un oncogène moteur, nous pouvons nous attendre à une résistance par recâblage adaptatif des réseaux de signalisation. Dans les deux cas, il faudra plus d’un agent ciblé pour obtenir des réponses durables. Nous pouvons éga-

lement être surpris par le fait que notre compréhension des réseaux de signalisation est remise en question par les réalités de l'expérience clinique (McCormick, 2011).

Le phénomène de résistance, de « recâblage adaptatif », est le point de départ pour des thérapies qui devront en fait gérer plusieurs cibles, ce qui rend le phénomène d'addiction oncogénétique problématique. Ces premiers doutes nous incitent à revenir au fondement de ce concept, que nous avons d'abord estimé 'taillé sur mesure' pour les thérapies ciblées dans la mesure où il devait nous ouvrir la voie vers l'identification de nouvelles cibles. Considérer l'addiction oncogénétique comme une base (ou une traduction du paradigme) pour les thérapies ciblées nous place en fait face à une circularité inconfortable dans la mesure où ce sont bien plutôt les thérapies ciblées qui fondent le concept d'addiction oncogénétique :

Les preuves les plus convaincantes et les plus cliniquement pertinentes du concept de dépendance à l'égard des oncogènes proviennent du nombre croissant d'exemples [...] de l'efficacité thérapeutique d'anticorps ou de médicaments qui ciblent des oncogènes spécifiques dans les cancers humains. (Weinstein et Joe, 2006).

En 2006, Weinstein ne peut pas invoquer beaucoup d'exemples autres que ceux analysés précédemment. En fait, le concept d'addiction oncogénétique pourrait apparaître comme un énième pari, formulé dans un langage qui opère une connexion entre le paradigme des oncogènes et celui de la médecine personnalisée, pari que la complexité moléculaire toujours croissante que l'on met au jour dans le cadre même d'une médecine et une biologie 'data-centrée' pourra finalement être domestiquée :

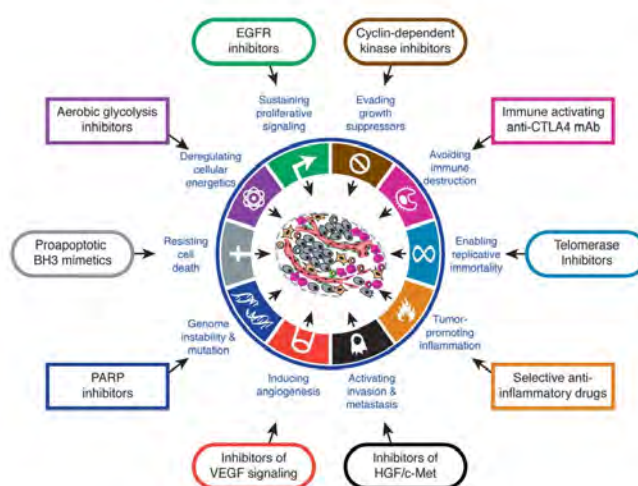
Les cancers humains présentent de multiples anomalies génétiques et épigénétiques. En outre, il est désormais évident que ces anomalies diffèrent fréquemment entre les différents types de cancer, ainsi qu'entre les sous-ensembles d'un même type de cancer. Face à cette complexité, comment identifier l'oncogène ou les oncogènes spécifiques qui jouent un rôle critique dans le maintien du phénotype malin dans ces différents types de cancer ou dans des cas individuels ? En d'autres termes, comment identifier le talon d'Achille de certains cancers afin de pouvoir traiter chaque patient avec l'agent moléculaire ciblé approprié ? À l'heure actuelle, il n'existe aucune méthode permettant d'évaluer l'ensemble des circuits qui contrôlent la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules normales ou cancéreuses. Les progrès de la théorie des réseaux, de la biologie des systèmes et de la modélisation informatique [...] pourraient éventuellement rendre cela possible (Weinstein et Joe, 2006).

Ce texte n'est-il pas étonnant ? On a avancé l'idée d'un talon d'Achille génétique pour finalement constater que celui n'est pas identifiable et invoquer – encore une fois ! – la biologie des systèmes comme recours (hypothétique) ! La rencontre du paradigme des oncogènes, des premiers succès des thérapies ciblées et de l'idéal de médecine personnal-

sée a fixé une direction. Le concept d'addiction oncogénétique n'est finalement qu'une manifestation de ce cap : il s'agit d'identifier le gène dont dépendrait telle tumeur au moment même où le problème apparaît comme étant bel et bien un problème systémique. Le développement contemporain de la référence à la notion de '*network*'¹⁰⁰ en biologie offre à Weinstein une piste pour tenter de conserver à sa notion d'addiction oncogénétique sa validité, mais force est de constater que le concept se développe alors de manière telle que le poids de l'oncogène apparaît de moins en moins clair puisque l'on en vient à parler plutôt de '*pathway addiction*' (Pagliarini et al. 2015) et de '*network addiction*'. Il s'agit certainement là de développements qui méritent notre attention, mais on est en droit de se demander si la direction imprimée au paradigme des oncogènes par l'idée de thérapie ciblée grâce à quelques succès 'historiques' est si prometteuse.

L'attention au circuit cellulaire et aux différences qualitatives de la cellule cancéreuse est bel et bien présente dans la synthèse de Hanahan et Weinberg, si importante pour stabiliser (plus ou moins) le portrait de cette cellule au-delà des multiples altérations génétiques. Or cette synthèse, a joué également le rôle de cadre pour le développement de thérapies ciblées. Reprenons une des présentations de la version de 2011 des principales caractéristiques du cancer (figure 2.18) :

Figure 2.18 (Hanahan et Weinberg, 2011) : la 'traduction' thérapeutique des '*hallmarks*'.



Il est clair que chaque '*hallmark*' a vocation à constituer une cible. Mais le concept de cible, comme cela apparaît de plus en plus manifeste, est foncièrement mouvant : s'agit-il ici de '*gene-targeted therapy*' ? Les auteurs parlent significativement de '*mechanism-based*

100 Le livre de Barabási, *Linked. The new Science of Network* paraît en 2002, tout comme les premiers articles d'Alon sur les '*network motifs*'. Huang et son concept d'attracteur sont cités par Weinstein.

targeted therapies’ et on conviendra que ce n’est pas du tout la même chose¹⁰¹. La plupart des caractéristiques sont étroitement liées à certaines voies de signalisation, et ce déplacement du regard des gènes vers les voies de signalisation a déjà pu être noté lorsque nous avons traité du développement du paradigme. Il semble ainsi indispensable d’identifier un mécanisme cellulaire, bien plus qu’un gène. Certes, on peut toujours considérer que telle protéine produite par un oncogène est un élément clé dans la chaîne de signalisation, ou un ‘*hub*’ dans le réseau sous-jacent. Mais une telle considération ne saurait négliger les phénomènes de redondance et de robustesse qui semblent constituer rien de moins qu’une caractéristique essentielle du vivant. D’où la perplexité des auteurs à l’égard de ce qui constitue le principe même des thérapies ciblées !

Nous constatons que la plupart des médicaments anticancéreux développés à ce jour ont été délibérément dirigés vers des cibles moléculaires spécifiques qui sont impliquées d’une manière ou d’une autre dans la mise en œuvre de capacités particulières. Cette spécificité d’action a été considérée comme une vertu, car elle présente une activité inhibitrice contre une cible tout en ayant, en principe, relativement moins d’effets hors cible et donc moins de toxicité non spécifique. En fait, les réponses cliniques qui en résultent sont généralement transitoires et suivies de rechutes presque inévitables (Hanahan et Weinberg, 2011).

Dans un autre article où il file tout au long la métaphore de la ‘guerre au cancer’, Hanahan rappelle que les principes organisateurs mis au jour dans leur synthèse recouvrent la grande variabilité de moyens par lesquelles la cellule cancéreuse parvient à se donner telle ou telle caractéristique :

L’idée de prendre du recul par rapport aux lignes de front des batailles contre des formes spécifiques de cancer, et d’examiner plutôt le tableau plus large des manifestations de la maladie, fait partie intégrante du concept – appelé les ‘*hallmarks*’ du cancer – qui a été mis en avant pour tenter de rationaliser la complexité de la pathogenèse du cancer humain. La proposition était que la plupart des cancers mortels acquièrent un arsenal similaire de capacités, bien que dotées de mécanismes fondamentaux et de caractéristiques spécifiques qui peuvent différer considérablement d’un champ de bataille cancéreux à l’autre, tout comme les armes de la guerre conventionnelle peuvent être similaires dans leur fonction mais distinctes dans leur conception et leur application dans des zones de guerre particulières (Hanahan, 2014).

En un sens, n’est-ce pas une invitation à aller encore plus loin dans la médecine personnalisée, dans la mesure où le principe de cette médecine consiste à « exploiter la com-

101 Il n’y a pas de raison de limiter les cibles visées aux mutations génétiques ; les défenseurs de la thèse d’un rôle central des mécanismes épigénétiques dans la cancérogenèse considèrent évidemment que ce sont de tels mécanismes qui doivent être ‘ciblés’ (Jones et Baylin 2007 ; Feinberg 2008 ; Baylin et Jones 2011).

plexité et la variabilité au sein d'un type / sous-type particulier pour en tirer un bénéfice thérapeutique, plutôt que d'échouer à cause de cette complexité » (De Palma et Hanahan, 2012) ? Un tel objectif peut-il être atteint autrement que dans le cadre d'une '*big medicine*' ? La principale incarnation de cette '*big medicine*' appliquée au cancer que nous avons rencontré est le *Cancer Genome Atlas*. Dans quelle mesure le TCGA est-il censé œuvrer dans le sens de la thérapie ciblée ? Nous défendons l'idée que le TCGA est un produit de la rencontre du paradigme des oncogènes et d'une transformation de la médecine, autrement dit qu'il est lié à la fois à la caractérisation du cancer comme 'maladie génétique' et à l'idéal de médecine personnalisée qui nous pousse à chercher au niveau moléculaire des cibles 'actionnables'. Nous avons vu en évoquant deux exemples d'études menées dans le cadre du TCGA que les implications cliniques sont toujours mentionnées, au moins à titre programmatique. Voici les lignes de conclusion de nos deux exemples. Tout d'abord, à propos d'un sous-type de cancer ovarien :

Ces découvertes ouvrent la voie à des approches du traitement de l'HGS-OvCa dans lesquelles les gènes ou réseaux aberrants sont détectés et ciblés par des thérapies sélectionnées pour être efficaces contre ces aberrations spécifiques. (Bell *et al.*, 2011)

Puis en ce qui concerne le cancer colorectal :

Les aberrations génomiques ciblent fréquemment les voies MAPK et PI3K, mais moins souvent les récepteurs tyrosine kinases. En conclusion, les données présentées ici constituent une ressource utile pour comprendre cette maladie mortelle et identifier les possibilités de la traiter de manière ciblée (Muzny *et al.*, 2012).

Mais comme on le voit avec cette dernière citation, il s'agit de mettre au jour non seulement des gènes, mais des voies de signalisation, avec une dimension fonctionnelle. Nous avons relevé que pour des auteurs comme Hanahan et Weinberg, il fallait cibler un mécanisme plutôt qu'un gène, mais le TCGA n'est-il pas précisément l'outil pour effectuer une passerelle entre les altérations génétiques, les différentes voies de signalisation et les cibles thérapeutiques ? Constituer une telle passerelle est manifestement une des ambitions de l'importante étude menée par Sanchez-Vega *et al.* (2018). Dans cette étude représentative de la '*big biology*' (comme celle de Ding *et al.*, 2018 évoquée ci-dessus, elle implique des centaines d'auteurs), on s'appuie sur les données génétiques produite par le *Cancer Genome Atlas* et sur les études dite 'Pan-Cancer' qui, comme nous l'avons vu, opèrent un déplacement du regard au-delà des types histologiques pour considérer les 'caractéristiques génomiques partagées'. Les quelques 9000 échantillons analysés ont été prélevé sur 33 can-

cer différents. Sur cette base, il s'agit de progresser dans la compréhension des mécanismes sous-jacents :

Avec >10 000 échantillons caractérisés par *TCGA*, il est possible de caractériser et de définir systématiquement les altérations au sein des voies cancéreuses bien connues dans tous les types de tumeurs et de cartographier les points communs et les différences entre les voies. L'existence de caractéristiques génomiques partagées entre les types histologiques a été mise en évidence par plusieurs études, mais ces études ont traditionnellement utilisé une approche centrée sur les gènes, par opposition à une approche centrée sur les voies. L'identification des relations de récurrence inter- et *intra-pathway*, de cooccurrence ou d'exclusivité mutuelle entre différents types de cancers peut aider à élucider les mécanismes fonctionnellement pertinents des altérations des voies oncogéniques qui pourraient éclairer les options de traitement (Sanchez-Vega *et al.*, 2018).

La mise au jour des liens entre altérations génétiques et voies est une première étape, qui peut donner lieu à ce type de représentations (figure 2.19) :

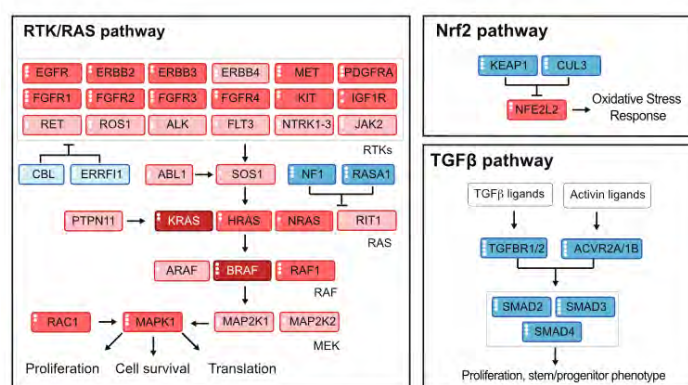


Figure 2.19 (Sanchez-Vega *et al.*, 2018) : trois des voies de signalisation étudiées en lien avec les mutations génétiques. L'intensité de la couleur reflète la fréquence d'altération des gènes en question. Il faut être bien conscient que globalement, la plupart des mutations sont peu fréquentes : les quatre nuances (de bleu pour les gènes suppresseurs de tumeur, de rouge pour les oncogènes) renvoient aux pourcentages suivants : < 1 %, > 1 %, > 5 %, > 10 %.

On identifie une fréquence d'altération des gènes sur l'ensemble des échantillons, et on reconstitue à partir de là les voies canoniques de signalisation avec leurs effets (au premier chef la prolifération). Mais évidemment, ces différentes voies sont interconnectées :

Plus généralement, même si un petit ensemble de gènes critiques contient une très grande partie des altérations de ces voies, il existe une interaction complexe d'altérations cooccurrentes et mutuellement exclusives au sein des voies et entre elles (*idem*).

La dernière étape consiste à traduire cliniquement ce type de connaissance, autrement dit à repérer des cibles potentielles, en s'appuyant sur de nouvelles bases de données conçues à cette fin, comme OncoKB (qui se veut « *a Precision Oncology Knowledge*

Base », Chakravarty *et al.*, 2017), la multiplication de ces bases étant constitutive de la ‘*big medicine*’ centrée sur les ‘*data*’. Mais à la date de l’étude, en 2018 (donc presque 20 ans après les premières thérapies ciblées), cette traduction en est encore à ses débuts :

Malgré l’accumulation des connaissances biologiques et la pertinence oncogénique reconnue de ces voies, le nombre de biomarqueurs approuvés à l’heure actuelle liés aux thérapies standard de soins reste faible, mais on peut espérer que de nouveaux médicaments ciblant ces voies apparaîtront et que des candidats à une thérapie combinée seront explorés (Sanchez-Vega *et al.*, 2018).

N’y a-t-il pas un décalage entre d’une part, l’ampleur des données mobilisées, les moyens nécessaires pour les analyser, l’optimisme de certaines déclarations quant aux retombées thérapeutiques, et d’autre part, finalement, les traductions concrètes ? Quoi qu’il en soit, apparaît ici le poids d’une ‘*big medicine*’ dans le développement du paradigme des oncogènes : le niveau génétique demeure fondamental, mais il ne peut constituer une cible qu’en mobilisant des niveaux de complexité supérieurs. Or, ces niveaux de complexité supérieurs semblent condamner à demeurer des niveaux intra-cellulaires. Alors même que le paradigme a dû inclure une référence au micro-environnement tumoral, celui-ci, bien que parfois évoqué comme cible¹⁰², n’engage pas une modification profonde du regard moléculaire porté sur le cancer.

102 Cf. par exemple Hanahan (2014). Nous reviendrons sur ce point dans le chapitre 4.

4 Conclusion du chapitre 2

Du paradigme des oncogènes aux thérapies ciblées, des thérapies ciblées au *Cancer Genome Atlas* qui permettra de mieux comprendre le rôle des oncogènes et la découverte de nouvelles thérapies ciblées : la séquence semble posséder une nécessité qui serait celle du progrès. Nous avons à plusieurs reprises, et à la suite de Kuhn, témoigné notre méfiance à l'égard de toute vision positiviste de l'histoire et exprimé l'importance de prendre en compte les rencontres contingentes entre des dynamiques susceptibles d'agir les unes sur les autres. Un bilan concernant ces rencontres est alors nécessaire au terme de ce chapitre qui aura évoqué aussi bien le *Projet Génome Humain*, le développement d'une médecine génomique, la transformation de la notion de maladie génétique, l'apparition des 'big data' en biologie et en médecine et enfin le *Cancer Genome Atlas* et les thérapies ciblées.

Il s'agissait de montrer l'enchevêtrement de deux lignes historiques, de deux logiques, de deux programmes, susceptibles de se renforcer mais aussi de s'infléchir mutuellement. L'avènement de la médecine génomique n'aurait selon nous pas été pensable sans la force conférée par le 'vaisseau *Enterprise*' d'une oncologie fondée sur le paradigme des oncogènes. Mais le *Cancer Genome Atlas*, qui pourrait apparaître comme une étape dans le développement de ce paradigme, est tout autant un produit de la médecine personnalisée. Et la même remarque pourrait être faite pour les thérapies ciblées : elles accomplissent à la fois l'idéal du paradigme des oncogènes et celui de la médecine génomique et personnalisée. Elles sont donc à l'intersection de ces deux logiques, et elles acquièrent un poids particulier du fait de cette position : c'est un des points où ces deux 'entités' que sont le paradigme des oncogènes et la médecine personnalisée se rencontrent et se renforcent mutuellement. Mais cette rencontre peut également produire un infléchissement : il y a selon nous une contingence dans le fait que le paradigme des oncogènes ait suivi cette direction jusqu'au *Cancer Genome Atlas*. Certes, en un sens, ce développement est conforme à sa logique, mais en un autre sens, cette voie était-elle la seule pour faire face à la complexité qui n'a cessé de resurgir au fur et à mesure que l'on focalisait sur le niveau moléculaire ? Nous verrons qu'existent des voix critiques à l'égard de ce développement et même plus largement à l'égard du paradigme. Or, celui-ci s'est maintenu. Il nous faut maintenant étayer notre hypothèse de ce renforcement mutuel, de cette alliance entre paradigme des oncogènes et médecine personnalisée en précisant comment fonctionne cette relation.

Chapitre 3

La force d'un dispositif en question

Introduction

Au cours de nos deux premiers chapitres, nous avons exposé le développement du paradigme des oncogènes et, parallèlement, celui d'une transformation de la médecine (génomique et personnalisée). Nous avons formulé à plusieurs reprises l'idée d'une relation dialectique par laquelle la médecine personnalisée peut se référer au paradigme des oncogènes comme à une base solide (alors même que la médecine personnalisée a une tendance aux discours très programmatiques), mais peut aussi en retour lui transmettre sa dynamique propre, une dynamique qui permet d'expliquer notamment l'application au cancer de grands programmes de séquençage. On pourrait considérer ces programmes et le recours aux '*big data*' comme le développement d'une logique interne au paradigme. À partir du moment où l'on cherche les gènes du cancer, n'est-il pas logique de chercher à en faire un inventaire toujours plus complet ? Or, selon nous, il n'y avait rien de nécessaire à ce que le paradigme se développe de cette manière dans la mesure où même certaines de ses figures les plus éminentes (comme Weinberg) ont exprimé des réserves à l'égard d'une biologie du cancer qui serait en train de devenir trop '*data-centrée*'. Si ce développement n'est pas '*naturel*', alors il devient pertinent de chercher des causes pouvant expliquer cette orientation particulière. Or il s'agit dans ce chapitre de justifier et préciser notre hypothèse d'un rôle de la médecine, plus précisément de la médecine qui se veut génomique.

En outre, des critiques existent bel et bien à l'égard du paradigme lui-même : nous les avons mentionnées à plusieurs reprises et leur examen sera l'objet de la deuxième partie. Disons simplement pour l'instant que ces critiques portent non seulement sur l'idée initiale mais sur l'état actuel du paradigme qui, selon elles, est dans une impasse : nous serions parvenu au moment où un changement de paradigme est nécessaire. Dès lors, y a-t-il encore paradigme quand de nombreuses critiques s'expriment et proposent des explications concurrentes ? Est-il pertinent de parler de paradigme alors que cette notion renvoie à l'unité d'une communauté scientifique qui pourrait, ici, être problématique ?

Selon nous, il est impossible de comprendre la singulière robustesse du paradigme, qui se maintient en dépit de critiques internes au champ scientifique, sans faire référence aux différentes manières dont la médecine personnalisée agit. C'est de cette action que le paradigme tire une partie de sa force ; nous utiliserons le concept foucaldien de 'dispositif' pour rendre compte de cette action et de sa force spécifique.

Dans une première section, nous présenterons ce concept très malléable en montrant comment il peut venir compléter la notion de paradigme, pour penser les relations entre une certaine explication biologique du cancer et une médecine devenue génomique et personnalisée. Cela nous permettra de préciser notre usage du concept de paradigme, esquissé en introduction. Dans une deuxième section, nous examinerons l'importance de ce qui pourrait sembler relever du 'contexte', ou de 'facteurs externes', mais qui nous apparaissent comme des éléments constitutifs du dispositif de la médecine personnalisée, à savoir l'attention à la question du risque et le processus qui a été labellisé du nom de 'généticisation'. Dans la mesure où le concept de dispositif permet de relier des éléments hétérogènes, aussi bien des discours d'ordres divers que des pratiques et des objets, nous montrerons dans notre section 3 que ce dispositif de la médecine personnalisée agit à travers certains objets et pratiques précis qui contribuent à donner au paradigme sa forme et sa force, aux dépens peut-être d'autres théories concurrentes pourtant non dépourvues d'arguments scientifiques.

1 Expliquer la force d'une théorie : paradigme et dispositif

1.1 Externe / interne : une distinction mise en question par la notion de paradigme

La manière la plus simple d'expliquer la force d'une théorie scientifique est de se référer à une supériorité purement théorique : elle est plus simple et efficace que ses concurrentes, elle rend compte de davantage de phénomènes. Dans un vocabulaire réaliste, cette théorie s'impose parce qu'elle est vraie et ses concurrentes fausses. Or, n'est-il pas évident que des 'facteurs externes' interviennent ? Pouvons-nous considérer que la science est parfaitement autonome, et que seule sa solidité peut expliquer la force d'une théorie ?

Une manière classique de faire de l'épistémologie, notamment à l'œuvre dans le positivisme logique, est de séparer strictement ces deux facteurs, internes et externes, en particulier à travers la distinction entre contexte de découverte et contexte de justification. Une division du travail est alors possible avec une sociologie des sciences qui s'occupe par exemple des institutions au sein desquelles travaille la communauté scientifique en laissant de côté tout ce qui concerne le contenu des théories, qui serait l'objet de l'épistémologie. Mais cette position est-elle tenable face à l'idée que des facteurs externes peuvent influencer certaines théories plus que d'autres ? Comme nous l'avons évoqué en introduction, on peut pointer que certains programmes focalisés sur le niveau génétique font l'objet de financements abondants, au gré de programmes tels que la *Precision Medicine Initiative*, des financements décidés en dernier lieu (au moins en partie) par des acteurs extérieurs à la communauté scientifique. Nous avons vu que Plutynski par exemple, reprochait aux philosophes s'intéressant au cancer de concentrer leur attention sur de prétendues oppositions de paradigmes centrées sur les théories en délaissant ce genre de questions. D'importants travaux ont apporté une documentation historique inestimable, comme ceux de Proctor¹⁰³ ; l'étude récente de Prasad (2020) sur l'efficacité des médicaments de l'oncologie de précision, leur coût réel et les bénéfices qu'ils engendrent, est incontournable pour toute réflexion sur la 'guerre au cancer' et ses résultats. Il est incontestable que la 'médecine personnalisée' correspond tout à fait à un modèle économique qui tend à abandonner les médicaments génériques peu chers et vendus massivement pour se spécialiser dans des traitements aux prix exorbitants destinés à tout petit groupe de patients¹⁰⁴. Si nous nous penchons sur le développement de la génomique, on peut constater avec Bourgain (2019) le poids des transformations des politiques publiques et des marchés des biotechnologies. Pour les premières, la génomique est traitée comme un « domaine à forte compétitivité » et un moyen de rationaliser le système de santé ; du côté des marchés, le constat est le suivant :

Le tournant génomique a été fortement négocié à la faveur de la montée en puissance d'une industrie des équipements technologiques, devenue un moteur de premier plan des changements de pratiques des laboratoires de recherche comme des laboratoires de biologie médicale hospitaliers ou privés. Très lié à cette industrie du séquençage, un nouvel univers de *start-up* ou de firmes organisées autour de l'interprétation des données génétiques a également pris un essor certain. Enfin, l'intérêt pour la génétique de l'industrie pharmaceutique a pris une tournure stratégique plus importante, dès lors que les tests génétiques sont devenus de nouveaux sésames pour obtenir les autorisa-

103 Cf. les références citées dans notre premier chapitre.

104 Pour approfondir ce point qui n'est pas directement notre objet, cf. Dickinson (2013).

tions de mettre sur le marché les nouvelles générations de thérapies ciblées (Bourgain, 2019).

Les recherches sur les facteurs externes susceptibles de déterminer le développement des sciences ont également donné lieu à des réflexions beaucoup plus spéculatives. Outre Foucault et ses réflexions sur la médecine comme « savoir-pouvoir »¹⁰⁵ (nous allons y revenir), l'idée d'une hétéronomie profonde de la science a une longue histoire, qui va du marxisme à l'épistémologie féministe. Une proposition très influente a été de remettre en question tout partage strict entre science et société pour s'intéresser aux réseaux d'actants (scientifiques, médecins, patients, dispositifs expérimentaux, objets, entrepreneurs, nouvelles technologies...) qui aboutissent à une certaine configuration qui entremêle du naturel (des faits et entités biologiques par exemple) et du social. Dans une telle perspective, les théories ne sont plus centrales (un réseau n'a pas de centre), on prête particulièrement attention à la diversité des pratiques ou à ce qu'on a appelé la 'matérialité des sciences', à laquelle Kuhn n'aurait pas été assez attentif¹⁰⁶. Un des buts de ce chapitre est de redonner une place à des pratiques, conscient que nous sommes qu'une grande partie de l'analyse des chapitres précédents porte sur les théories.

Un problème se pose néanmoins. On peut volontiers reconnaître l'intérêt bien réel, selon nous, à ne pas limiter l'épistémologie à l'analyse d'une théorie ; mais cela ne se paie-t-il pas d'une indétermination beaucoup trop grande ? Celle-ci peut certes être revendiquée, comme c'est le cas dans certains travaux importants s'inscrivant dans le courant des *Science and Technology Studies* :

La totalité du travail scientifique est situé – effectuée dans des espaces, des temps et des lieux particuliers, à l'aide de pratiques matérielles particulières. Rien n'est déterminé (Clarke et Fujimura, 1996).

105 Cf. le cours *Il faut défendre la société* : « La médecine, c'est un savoir-pouvoir qui porte à la fois sur le corps et sur la population, sur l'organisme et sur les processus biologiques, et qui va donc avoir des effets disciplinaires et des effets régularisateurs » (Foucault, 1997, p. 225). Ou encore cette formule extraite de « La naissance de la médecine sociale » : « la médecine est une stratégie bio-politique » (Foucault, 2001b).

106 'La matérialité des sciences' : C'est ainsi qu'a été traduit le titre du recueil dirigé par Clarke et Fujimura (1996). Le titre original est : *The right Tools for the Job*. Les travaux de Fujimura (discutés dans notre premier chapitre) sont particulièrement représentatifs de ce déplacement du regard des théories vers des processus où les pratiques et les techniques viennent au premier plan. Pour l'idée que Kuhn n'aurait pas prêté suffisamment attention aux techniques, cf. Bird (2001).

Lorsqu'il s'agit d'expliquer ce qu'englobe cette idée de 'situation', on obtient la liste suivante, qui pourrait décourager l'enquêteur qui a fait le pari d'élargir sa perspective épistémologique initiale :

Que faut-il prendre en compte pour rendre compte de la situation dans laquelle s'accomplit un travail scientifique ? *Tout* : qui réalise le travail et comment celui-ci est-il organisé ? Ce qui est jugé comme nécessaire à son accomplissement ; qui s'intéresse à ce travail [...] ? Quelles sont les sources de financement et de soutien au niveau local et autre ? Quels sont les produits recherchés, pour quels consommateurs et usager ? Qu'arrive-t-il aux produits une fois qu'ils sont expédiés auprès des utilisateurs ? Enfin, quelles interprétations les acteurs élaborent-ils au cours du travail lui-même ? Les *éléments* (notre terme générique) de la situation incluent généralement les lieux de travail (laboratoires ou autres sites et leurs infrastructures) ; les chercheurs (y compris leurs problèmes de carrière individuelle) ; les autres travailleurs (étudiants, techniciens, personnels administratif, artistes, programmeurs, informaticiens, etc.) ; les théories, les modèles et autres entités de représentation (tacites ou explicites) ; les matériaux de recherche, instruments, technologies, compétences et techniques et l'organisation du travail (du site lui-même, de l'unité administrative locale, université ou organisme national, et des disciplines et spécialités par le biais des réseaux professionnels et autres moyens de communication) ; le financement et son organisation (du soutien fiscal interne ou externe) ; les groupes intermédiaires (locaux, nationaux et internationaux) ; et les public et consommateurs, qu'ils soient souhaités ou non... (*idem*).

Pour être complet, il ne faut pas manquer d'ajouter que « les relations entre ces éléments sont complexes, multiples, dialectiques, et même conflictuelles et contradictoires ».

Cette description vertigineuse figure dans l'introduction d'un volume présentant certes de passionnantes études de cas. Mais le moins que l'on puisse dire, c'est que cela ne résout pas l'objection que l'on est évidemment tentée de faire concernant le problème de la délimitation de ce réseau. Invoquer une totalité, ou encore un réseau où circuleraient des inscriptions, insister sur les relations entre des éléments hétérogènes... ces programmes ambitieux aboutissent souvent à des études micro-locales. Celles-ci ont incontestablement le mérite de décrire empiriquement la science telle qu'elle se fait en suivant l'action au plus près¹⁰⁷, mais souvent en assumant de délaissier une analyse de la structure globale du réseau en question, ou toute forme de contrainte structurelle. Il faut dès lors reconnaître le sérieux des critiques soulevées par exemple par Gingras :

107 Rappelons que notre projet initial comportait une étude de terrain dans un service d'oncogénétique, interrompu par l'épidémie de COVID. Nous avons eu la chance d'échanger de manière fructueuse avec une généticienne et des conseillères en génétique, mais nous n'avons pas eu l'occasion de mener une véritable enquête auprès de la multiplicité des acteurs impliqués dans l'élaboration et surtout l'interprétation des tests de dépistage, par exemple.

De nos jours, aucun papier digne de ce nom dans le monde anglo-saxon de la sociologie des sciences ne peut commencer sans déclarer (sans discussion) que ‘*technical, social, political and economic factor are inextricably bound together*’... » (Gingras, 1995).

Mais, s’interroge Gingras, n’y a-t-il pas une pure et simple contradiction à postuler une impossibilité d’établir des distinctions entre des éléments que l’on qualifie par ailleurs d’hétérogènes ?

Pour notre part, nous considérons qu’il y a une relative autonomie de la science (de la biologie et des explications biologiques du cancer) et, parallèlement, une transformation de la médecine. Cette dernière est certainement liée à des intérêts financiers qu’il serait absurde de nier, mais elle possède sa logique propre et ses défenseurs scientifiques qu’il serait tout aussi absurde de réduire au rôle de suppôts de l’industrie pharmaceutique. Et ce que nous cherchons à comprendre, c’est l’interaction entre ces deux domaines.

Mais faut-il poser le problème dans les termes de ce débat interne / externe qui semble tellement daté ? Y aurait-il d’un côté un noyau théorique partiellement autonome, et de l’autre une médecine jouant le rôle de ‘facteur externe’, s’insérant dans les failles de cette autonomie ? Cette opposition n’est-elle pas brouillée ou dépassée depuis longtemps ? Daston, dans l’ouvrage collectif qu’elle a co-dirigé lors du cinquantenaire de la parution de la *Structure des révolutions scientifiques*, s’intéresse aux transformations de l’histoire des sciences, et à la manière dont celle-ci, sous le label ‘histoire contextuelle’, a mis en question l’« *unparalleled insulation of mature scientific communities* » de Kuhn en même temps que la référence à une quelconque structure :

Le terme ‘contexte’ est associé à celui de ‘texture’, et l’histoire contextuelle des sciences aspire à des récits aussi complexes que des tapisseries plutôt qu’à des structures aussi solides que des poutrelles d’acier. Au centre de l’histoire contextuelle des sciences se trouvaient des pratiques concrètes : ce que les scientifiques faisaient plutôt que ce qu’ils disaient. Les pratiques peuvent tout englober, des ajustements fins requis pour une mesure de précision à la collecte de spécimens d’histoire naturelle, en passant par les simulations informatiques. Bien que personne ne puisse contester que ces pratiques font partie intégrante et sont donc ‘internes’ à la science, la recherche de leurs origines historiques conduit souvent à des sites ‘externes’. [...] Les pratiques ont brisé le mur érigé entre les approches internes et externes de l’histoire des sciences et ont rendu les guerres entre les partisans de chacune d’entre elles pratiquement incompréhensibles pour la nouvelle génération de chercheurs (Richards et Daston, 2016).

On retrouve l’accent mis sur les ‘pratiques’, lesquelles permettrait de dépasser définitivement l’opposition interne ‘externe’ (à condition de parvenir à élucider ce terme de ‘pratiques’, « un terme proche et tout aussi opaque que la ‘connaissance tacite’ de Michael Po-

lanyi » note lucidement Daston). On a souvent considéré qu'un tel dépassement se trouvait déjà chez Kuhn – ce que conteste Daston. Le souci de Kuhn de réintroduire une perspective historique au cœur de l'épistémologie ne rend-elle pas caduque la distinction entre contexte de découverte et contexte de justification ? La sociologie des sciences qui se développe après Kuhn rompt très certainement grâce à lui avec une sociologie du type de celle de Merton, trop cantonnée à l'étude des institutions, et se refusant à prendre les théories pour objets. Collins peut ainsi écrire :

Kuhn a produit l'espace intellectuel nécessaire à la création de la sociologie de la connaissance scientifique et de tout ce qui s'en est suivi (Collins *in* Blum et al. 2016).

Quant à Latour, il tient à arracher Kuhn à une vision trop '*theory-centered*' :

Le paradigme va beaucoup plus loin que l'idée de « théorie construisant les faits », il est équipé d'instruments, alourdi de procédures institutionnalisées, il est social, politique, humain en même temps qu'il est conceptuel et technique. Le paradigme dit qu'on ne pense jamais tout seul, qu'on est toujours enraciné dans un collectif de départements, de méthodes, d'instruments coûteux, d'habitudes corporelles, voire de réflexes conditionnés. [Mais] ne suffit-il pas de socialiser quelque peu la théorie ou, à l'inverse, de conceptualiser un peu plus le paradigme, pour que les deux se confondent ? Pas du tout [...]. Une théorie, même si elle conditionne le regard, même si elle élabore les données, n'a jamais le poids, le sillage, la traîne d'un paradigme. Et c'est justement la découverte de Kuhn : on peut changer très vite de théorie puisque rien d'autre ne s'attache à elle ; on ne change pas de paradigme. La première est fluide, le second visqueux (Latour, 2006)

Il est notoire que Kuhn s'est vigoureusement opposé à certains de ses 'héritiers' ; aussi, quand il évoque la question des valeurs dans un article essentiel, « Objectivité, jugement de valeur et choix d'une théorie » (reproduit *in* Kuhn, 1990), c'est pour recentrer en quelque sorte l'analyse sur les valeurs propres de la communauté scientifique, soulignant ainsi son *autonomie* au sens strict du terme : la communauté scientifique fait des choix, notamment entre théories, sur la base de valeurs proprement épistémiques. Le débat continue puisque la distinction entre valeurs épistémiques et non épistémiques est aujourd'hui fortement mise en question.

Résumons la situation quant au concept de paradigme. Nous avons d'emblée fait le choix d'utiliser ce concept dans la mesure où il permet d'une part de saisir un moment de transformation théorique, et d'autre part d'insister sur l'unité de la communauté scientifique et la stabilité du cadre théorique. Quand on en vient à étudier plus précisément cette stabilité, on peut considérer qu'elle provient de la capacité du paradigme à intégrer des aménage-

ments théoriques, mais peut-être que cela revient à ignorer d'importants facteurs 'externes', et à donner de la science une vision trop 'insulaire' et autarcique. Ou au contraire, faut-il considérer que la notion de paradigme a contribué à intégrer une dimension sociale au cœur de l'activité scientifique, au point de rendre obsolète la distinction entre facteurs internes et facteurs externes ? C'est un point qui ne fait pas consensus, notamment à cause de la trajectoire de Kuhn et de la complexité de sa postérité. D'une part, il est incontestable qu'il a prétendu dépasser l'opposition contexte de découverte / contexte de justification ; d'autre part, il est tout aussi incontestable qu'il a récusé sa postérité sociologique, pour recentrer le paradigme sur les théories, certes inséparables de choix de valeurs, mais des valeurs épistémiques. D'où plusieurs positions possibles :

i) ignorer les mises au point de Kuhn lui-même, et comme le fait Latour dans la citation précédente, le reconduire à une position qui est celle de Latour lui-même : renoncer à l'autonomie de la science, se centrer sur les pratiques et les réseaux, à tel point que l'épistémologie n'a plus vraiment de sens (il n'y a pas un objet 'science' dont l'autonomie serait suffisante pour justifier une épistémologie) ;

ii) considérer que Kuhn a conservé (ou est revenu à) un point de vue trop '*theory-centered*', en oubliant le poids des pratiques, des valeurs non épistémiques (Longino, 1992), des techniques, en développant une vision trop autarcique de la science (Daston, 2016) ;

iii) penser que Kuhn a eu globalement raison de se démarquer d'une partie de ses héritiers, pour redonner une autonomie (qui ne peut être que partielle) à la science, un mouvement qui ressemble beaucoup à celui effectué par Bourdieu avec son concept de champ, qui entend précisément penser une telle autonomie relative.

Cette dernière solution permet selon nous de justifier l'intérêt d'une analyse épistémologique telle que celle que nous avons menée dans les deux premiers chapitres, en laissant ouverte la possibilité d'explorer des pistes concernant le caractère *relatif* de l'autonomie scientifique. C'est à ce niveau qu'il devient pertinent de prendre en compte la transformation de la médecine. Mais il nous faut pour cela affiner notre analyse et ne pas nous contenter de relever, comme nous l'avons fait dans le chapitre 2, un croisement du paradigme des oncogènes avec le projet de médecine génomique et personnalisée. Nous proposons pour cela d'introduire le concept foucaldien de 'dispositif' pour étudier les relations entre deux entités qui certes interagissent, mais qui, précisément pour interagir, doivent être distinctes : le paradigme des oncogènes d'une part, le 'dispositif' de la médecine personnalisée, d'autre part.

1.2 Qu'est-ce qu'un dispositif ?

Pour comprendre comment la médecine, ou plutôt une certaine configuration prise par la médecine, peut interagir avec le paradigme des oncogènes, il faut abandonner une vision trop étroite de la médecine, qui en fait une application de théories biologiques, et qui ne mettrait en jeu que les pratiques effectuées par des médecins. Un 'dispositif', c'est avant tout un « ensemble d'éléments hétérogènes » :

Ce que j'essaie de repérer sous ce nom, c'est, premièrement, un ensemble résolument hétérogène, comportant des discours, des institutions, des aménagements architecturaux, des décisions réglementaires, des lois, des mesures administratives, des énoncés scientifiques, des propositions philosophiques, morales, philanthropiques, bref : du dit, aussi bien que du non-dit, voilà les éléments du dispositif. Le dispositif lui-même, c'est le réseau qu'on peut établir entre ces éléments (« Le jeu de Michel Foucault » [1977], in Foucault, 2001b)

Or nous sommes confrontés, depuis le début de notre réflexion, à une multiplicité d'éléments hétérogènes : le paradigme des oncogènes n'est-il pas avant tout une question de biologie ? Certes, cela peut sembler le cas à un premier abord. Mais dans la rencontre de ce paradigme avec la médecine génomique et personnalisée, nous voyons la situation devenir plus complexe : la théorie se mêle avec des questions techniques (par exemple la question du séquençage), les questions techniques avec des politiques de santé (par exemple à travers la question du dépistage, ou lors du lancement de 'plans' tels que celui sur la médecine de précision aux États-Unis, ou les plans 'France génomique'), les politiques de santé avec des questions juridiques (par exemple l'encadrement des tests de dépistage de prédisposition génétique), les questions juridiques avec des questions techniques, de nouveau (par exemple la prétention à breveter un gène par *Myriad Genetics*)...

Bien sûr, on peut être tenté de voir dans cette notion de paradigme un nouveau brouillage de la distinction 'interne / externe' : il n'y a pas de partage bien clair entre les énoncés scientifiques d'une part, et d'autres éléments, en particulier du 'non-discursif, autrement dit du social et du matériel. Ne sommes-nous pas à nouveau face à un réseau indéfini ? Nous pensons qu'il faut prendre le risque, sous peine de manquer ce qui fait que cette médecine personnalisée fait à la recherche sur le cancer.

En reprenant ce concept, nous poursuivons une démarche entamée par d'autres, notamment par Guchet :

La médecine personnalisée semble [...] dominée par de puissants enjeux industriels. Elle s'inscrit pleinement dans le contexte de la biocapitalisation [...] comprise comme

l'articulation entre un régime technoscientifique, lié aux sciences de la vie et à l'industrie du médicament, et un régime économique surdéterminé par le marché. [...]

La médecine personnalisée a ainsi toutes les allures de ce que Foucault avait appelé un « dispositif » [...], articulant des productions de savoirs, des effets de pouvoir, mais aussi la fabrique de nouvelles formes de subjectivités. [...] Une question se pose alors : quelle(s) figure(s) du sujet peut-on associer à ce nouveau dispositif désigné par le terme de médecine personnalisée – dispositif combinant technologies scientifiques, clinique, R&D pharmaceutique et diagnostique, politiques publiques de la santé, valeurs associées à la bonne santé comme capital à sécuriser voire à faire fructifier ? Autrement dit, quel concept de « personne » sous-tend la médecine personnalisée ? (Guchet, 2014).

Il s'agit ici d'une perspective qui prend certes en compte des considérations épistémologiques, mais qui privilégie un point de vue critique à l'égard des liens entre médecine personnalisée et capitalisme, et du type de subjectivité engendrée dans le contexte de la 'biocapitalisation'. Le concept de dispositif permet alors de mener une telle analyse critique en faisant l'économie du concept d'idéologie, qui isole une sphère de 'représentations' qui auraient un effet sur des pratiques, et relie ces représentations à l'État (comme c'est le cas chez Althusser qui est certainement l'interlocuteur de Foucault sur ce question). Certes, il est question de représentations, mais pas seulement, et la question du pouvoir susceptible de nous intéresser lorsqu'il est question de médecine déborde largement celle d'État (Irrera, 2016, 2017). Il faut ainsi prendre acte que l'on ne peut simplement se référer à un ensemble de représentations non scientifiques tirant elles-mêmes leur force d'une superstructure sociale pour expliquer comment une direction serait imprimée à un certain état de la science. Nous cherchons bel et bien à comprendre le rapport entre un cadre scientifique (le paradigme des oncogènes) et des éléments extérieurs étroitement liés à une transformation de la médecine, mais cela n'est évidemment pas qu'une question de représentations. La « mystique de l'ADN » analysée par Lindee et Nelkin, par exemple, semble bel et bien jouer le rôle d'une idéologie, en renvoyant à des représentations collectives, plus ou moins diffuses, et sous-tendues par des transformations sociales. Mais comment expliquer leur force, le fait qu'elles produisent des effets ? En se référant à des transformations politiques ? Ce n'est pas une piste qui nous semble pleinement convaincante. Et comment porter un regard critique sur ces représentations qui n'en fasse pas purement et simplement quelque chose de faux, d'illusoire, de trompeur ? Si l'on dit cela, alors on coupe complètement ces représentations de la science, et il nous semble impossible de les articuler à un paradigme.

Le dispositif de Foucault a pour première propriété de faire intervenir des éléments discursifs et des éléments non-discursifs. Cette notion nous permet de sortir d'une articula-

tion entre infrastructure et superstructure idéologique qui considérerait cette dernière comme un ensemble de représentations illusoire sans véritablement expliquer sa force. On peut certes parler d'essentialisation et de fétichisation du gène qui deviendrait une « icône culturelle ». Mais pour saisir comment cela se traduit au niveau des théories, comment cela peut agir, il faut saisir comment cette fétichisation circule dans un style de raisonnement et de pratiques. C'est l'un des enjeux de ce concept de dispositif.

Mais il nous faut apporter des précisions dans la mesure où nous avons affaire à un concept qui a fait l'objet de traductions multiples, au gré de sa circulation¹⁰⁸. La notion de dispositif est aujourd'hui abondamment utilisée dans l'analyse des dispositifs de *contrôle*, donc plus généralement dans les mécanismes de pouvoir, d'assujettissement, de normalisation, des thèmes évidemment essentiels pour Foucault :

par dispositif, j'entends une sorte – disons – de formation, qui, à un moment historique donné, a eu pour fonction majeure de répondre à une urgence. Le dispositif a donc une fonction stratégique dominante. Cela a pu être, par exemple, la résorption d'une masse de population flottante qu'une société à économie de type essentiellement mercantiliste trouvait encombrante : il y a eu là un impératif stratégique, jouant comme matrice d'un dispositif, qui est devenu peu à peu le dispositif de contrôle-assujettissement de la folie, de la maladie mentale, de la névrose (« Le jeu de Michel Foucault » [1977], in Foucault, 2001b)

Pour Paltrinieri c'est même le principal enjeu du concept (c'est certainement le cas lors des premiers usages du concept : Revel, 2009) :

Dans le lexique foucaldien, le mot qui désigne le passage de l'archéologie en tant qu'enquête sur l'*épistémè* à une « analytique du pouvoir », devant définir à la fois le domaine spécifique des relations de pouvoir et les instruments permettant de l'analyser, est celui de « dispositif » (Paltrinieri, 2022).

Ce « dispositif de contrôle-assujettissement de la folie » est une allusion au grand renfermé analysé dans l'*Histoire de la folie*. Un tel contrôle implique un 'savoir-pouvoir'. Si l'on prend l'autre exemple canonique, celui du 'dispositif de la sexualité', Foucault affirme :

108 Il faut reconnaître que le concept est devenu quelque peu galvaudé, ce qui n'est sans doute pas sans lien avec sa plasticité, voire son imprécision (ce dont se plaignaient des auteurs aussi favorables à Foucault que Dreyfus et Rabinow).

Il s'agit en somme de définir les stratégies de pouvoir qui sont immanentes à cette volonté de savoir. Sur le cas précis de la sexualité, constituer « l'économie politique » d'une volonté de savoir (Foucault, 1976).

Que des formes de savoir-pouvoir soient à l'œuvre dans le champ de la médecine est incontestable ; c'est un des champs privilégiés de l'analyse foucaldienne. En ce qui nous concerne, pensons aux liens complexes entre la génétique médicale et eugénisme ; ou encore au pouvoir exercé sur le corps féminin par l'institution médicale (notamment dans le cas des cancers spécifiquement féminins étudiés par Löwy).

L'expression 'savoir-pouvoir' est souvent invoquée, mais à trop mettre l'accent sur le contrôle, on peut occulter que la notion de dispositif peut aussi être lue à travers le prisme de la philosophie de la technique, comme le note Clarizio (2019), et celle-ci n'est pas nécessairement centrée sur des questions de domination. Les techniques seraient ainsi un de ces éléments non-discursifs dont on oublie parfois l'importance.

À propos des techniques, dans un autre contexte que celui du cancer, mais qui demeure dans celui de la génétique et du dépistage, Vailly affirme un principe essentiel dans son importante étude sur la *Naissance d'une politique de la génétique* :

Les techniques médicales sont les formes matérielles que prennent science et médecine lorsqu'elles s'hybrident, mais elles sont loin de n'être que des applications scientifiques pures, dégagées de toute contingence et conséquences sociales (Vailly, 2011)

La notion de dispositif essaie bel et bien de cerner ce type d'hybridation, de croisement, de circulation. Cette idée essentielle a été développée par Cambrosio et Keating, qui s'appuient eux aussi sur le concept de dispositif pour apporter une contribution essentielle à l'analyse de la biomédecine, et plus précisément de la recherche médicale sur le cancer. Et la médecine apparaît alors comme tout autre chose qu'une *application*.

1.3 Le dispositif de la médecine personnalisée et le cancer

Considérons alors l'usage qui est fait de la notion de dispositif dans la réflexion sur le cancer et la biomédecine. L'idée fondamentale est de remettre en question une relation linéaire où la médecine ne serait qu'une application des théories biologiques ; si c'était le cas, il ne serait tout simplement pas possible de penser les effets que la médecine personnalisée peut avoir sur le paradigme des oncogènes.

Analysant les protocoles des différents essais cliniques mis au point dans la cancérologie depuis les années 1960, qu'ils décrivent comme un « nouveau style de pratique », Cambrosio et Keating précisent leur outillage conceptuel, en revendiquant une proximité avec Hacking et Foucault. Selon Hacking, les différentes sciences (par exemple, les sciences de laboratoire et les sciences statistiques) mobilisent des styles de raisonnement distincts, et ceux-ci ne consistent pas seulement en un ensemble théories et outils, ils déploient également de nouveaux domaines d'objets, produisent de nouveaux types de faits et créent leurs propres critères de vérité. Cambrosio et Keating commentent cette idée de la manière suivante :

En bref, en ajoutant une touche sociologique à la notion de Hacking, un style de raisonnement fait appel à une configuration distincte d'institutions, de pratiques scientifiques et de matériaux qui génèrent de nouvelles entités ainsi que des manières spécifiques d'identifier et d'étudier les questions de recherche, de produire et d'évaluer les résultats, et de réglementer ces activités (Cambrosio et Keating, 2014).

Cambrosio et Keating proposent alors de compléter le style de raisonnement par l'idée de dispositif :

Un dispositif n'est ni une infrastructure marxiste (une contrainte socio-structurelle) ni une idéologie. Au contraire, et comme le style de Hacking, il génère de nouvelles classes d'objets, de nouveaux types de phrases, de nouvelles formes de preuves, de nouveaux types d'explications, de nouveaux critères d'évaluation des résultats, de nouvelles formes de vérité, ainsi que de nouvelles formes d'intersubjectivité. En d'autres termes, en plus d'introduire sa propre forme d'objectivité – au double sens de la production d'objets distinctifs et de valeurs épistémiques distinctives – un dispositif génère également les agents qui réalisent ces activités : les essais cliniques sur le cancer, par exemple, produisent des oncologues médicaux et les relations stylisées qu'ils entretiennent entre eux et avec d'autres spécialistes (*idem*).

La notion de 'style de raisonnement' a une longue et complexe histoire : enracinée dans le 'style de pensée' de Fleck, utilisée par le grand historien des sciences Crombies, elle est reprise finalement par Hacking dans plusieurs articles importants¹⁰⁹ (Hacking 1992, 1994), ainsi que par Rose dans ses analyses de la 'biopolitique moléculaire' (Rose, 2007). Tout en reconnaissant leur emprunt, Cambrosio et Keating préfèrent parler de 'style de pratique', en particulier pour la raison que, pour ce qui est de leur objet (l'élaboration d'essais cliniques), il n'y a pas un seul style de raisonnement à l'œuvre :

Les essais cliniques sur le cancer articulent différents styles de raisonnement, par exemple, un style clinique, un style statistique et (de plus en plus) un style de labora-

109 Voir en particulier Sciortino (2021), pour une analyse qui confronte Fleck (style de pensée), Foucault (épistémè), Kuhn (paradigme) et Hacking (style de raisonnement).

toire. L'articulation n'implique pas nécessairement une navigation sans heurts. Les concepteurs de ces essais évoquent couramment des conflits entre statisticiens et cliniciens [...]. Néanmoins, malgré les frictions occasionnelles, les essais fonctionnent comme une entreprise collective et produisent régulièrement des résultats qui, à leur tour, informent les pratiques cliniques. Les cliniciens ont leurs propres outils, compétences, objets et structures organisationnelles, tout comme les statisticiens et les praticiens de laboratoire. Pour participer à un essai, ils doivent combiner ces ressources distinctes. Leur participation n'est donc pas une simple 'collaboration' entre différentes spécialités. Au contraire, [...] les essais ont généré une toute nouvelle classe d'objets *sui generis* qui, à leur tour, ont redéfini les pratiques des cliniciens, des statisticiens et des biologistes, donnant naissance, par exemple, à une sorte spécifique de biostatisticiens (*idem*).

Il faut souligner l'importance de cette remarque : le cancer est un lieu qui mobilise certes différentes disciplines (des biologistes moléculaires, des oncologues cliniciens, des anatomopathologistes, des généticiens...), et des styles de raisonnement différents, mais il faut se refuser à n'y voir qu'une « simple 'collaboration' entre différentes spécialités ».

Bien sûr, cette notion de style de raisonnement comporte des difficultés, au premier chef, le sens qu'il faut donner à une formulation telle que 'générer des objets' ; cela est certainement liée à la mise au jour d'un certain type d'objectivité propre à la biomédecine, que Cambrosio et Keating appellent 'objectivité régulatrice' en référence au rôle des régulations qui entourent les différents types de tests cliniques et les pratiques de diagnostic à partir de biomarqueurs (Cambrosio *et al.*, 2006, 2009, 2017 ; Bourret *et al.*, 2011) :

Au cœur de l'espace biomédical, les variables biologiques sont redéfinies comme des marqueurs de pathologies. Déplacés au cœur des systèmes automatisés, ces marqueurs ont permis le développement de tests en vrac comme le Pap test, redéfinissant par là même la question de la santé et de la sécurité, les relations entre les patients individuels, les singularités pathologiques et les populations. Ces entités biomédicales fonctionnent sur la base de régulations et leur (re)production dépend désormais d'un processus collectif de production de tests et d'une série de conventions qui mentionnent l'arrivée d'un nouveau type d'objectivité (Cambrosio *et al.*, 2006).

Pointer l'existence de régulations au cœur de la biomédecine n'est pas une remarque simplement 'sociologique' (comme si l'on mentionnait l'influence d'un facteur extérieur, relevant de la sphère sociale). L'enjeu est de repenser le statut des entités biomédicales :

Nous pouvons comprendre [...] toute [...] entité biomédicale non pas comme une substance fixe définie par des propriétés immuables, mais comme du 'matériel informé' : des entités dont l'ontologie changeante dépend de relations qui peuvent ou ne peuvent pas être établies avec d'autres substances et pratiques. Ces entités sont donc soumises à un processus d' 'enrichissement de l'information' à mesure que de nouvelles expériences modifient leur nature. Ce n'est pas seulement que l'information a des effets régulateurs, mais que, simultanément, la réglementation produit de l'information

qui, à son tour, entraîne une transformation de l'objet sur lequel porte l'information (Cambrosio *et al.*, 2009)

Cela n'est pas sans faire penser aux analyses de Latour, pour qui le laboratoire et ses pratiques font émerger un nouvel objet, qui se stabilise en circulant dans un réseau au sein duquel de telles pratiques régulatrices interviennent.

La référence à des styles de raisonnement se trouve également chez Fujimura dans la conclusion de son livre sur la socio-histoire des oncogènes. Elle y parle de « *molecular biology bandwagon in cancer research* » et s'intéresse à un enchevêtrement de théories et de techniques. A propos des oncogènes, elle peut ainsi affirmer :

La normalisation technique a contribué à la production de la robustesse théorique des oncogènes. Il ne s'agit pas d'un processus déterminé par la technologie, car la normalisation technique a été rendue possible par des accords collectifs sur des concepts tels que les gènes, les protéines et la causalité. Ces accords collectifs ont été façonnés par des conflits et des négociations antérieurs dans l'histoire de la biologie moléculaire et cellulaire, de l'enzymologie et de la génétique des populations.

L'ensemble (« *package* ») de la théorie des proto-oncogènes et des technologies de biologie moléculaire a été utilisé dans la (re)construction de problèmes, de pratiques, de laboratoires et d'infrastructures (Fujimura, 1996a).

Les techniques ne sont pas un niveau autonome, ou déterminant 'en dernière instance'. Mais les techniques ne sont pas non plus une simple application des théories, qu'une réflexion épistémologique pourrait choisir de laisser de côté pour ne considérer que la théorie pure, abstraction faite de son inscription dans des dispositifs médicaux.

Dès lors Cambrosio et Keating s'accordent avec Fujimura pour récuser un schéma linéaire qui irait de la théorie scientifique aux applications techniques, dont finalement la médecine fait partie. C'est sans doute un des enjeux cruciaux de la notion de dispositif. Ils précisent ce point dans un article significativement intitulé « *The New Genetics and Cancer: The Contributions of Clinical Medicine in the Era of Biomedicine* » :

On a eu tendance à considérer les événements des 25 dernières années comme des idées et des technologies émanant de la biologie et se propageant ensuite à la recherche clinique et à la médecine. S'il est vrai que le projet du génome humain a été partout représenté comme une '*big biology*', nous pensons qu'il est un peu plus exact de le qualifier de '*big biomedicine*'. [...] Nous cherchons à rétablir l'équilibre, [...] en reformulant l'image des événements en termes d'interaction entre la biologie et la médecine plutôt que dans le sens unique habituel de la biologie vers la médecine. En effet, nous voudrions suggérer que le terme 'biomédecine' correspond à une configuration particulière qui n'est réductible ni à la biologie ni à la médecine clinique (Cambrosio et Keating, 2001).

Leur analyse vise à cerner cette configuration particulière qu'est la biomédecine, et qu'est également, selon nous, la médecine personnalisée. Si leur but est de 'rétablir l'équilibre' en accordant à cette sphère toute son importance, le nôtre est d'utiliser cette analyse pour expliquer les interactions entre médecine personnalisée et paradigme des oncogènes, de manière à rendre compréhensible le fait que la médecine personnalisée ait pu infléchir le développement de ce paradigme.

Les enquêtes ethnographiques au sein de laboratoires de biologie moléculaire dédiés au cancer nous révèlent à quel point la biologie du cancer est parfois aveugle à tout ce qui peut concerner une sphère de pratiques qu'elle situe en dehors de son champ de préoccupation. Angier, qui a mené une enquête dans le laboratoire de Weinberg, décrit des chercheurs travaillant sur les oncogènes, comme Baltimore, qui semblent déconnectés de toute perspective clinique :

Je n'ai aucune idée du moment où nous en saurons assez pour développer quoi que ce soit qui soit cliniquement applicable, et je ne sais pas qui va le faire [...] Ce n'est pas une priorité dans mon esprit. Je suis heureux de travailler sur les modèles sur lesquels nous travaillons (Baltimore, cité par Angier, 1999).

Il y a là un impensé vis-à-vis des interactions complexes entre la recherche et les questions médicales, comme si les applications cliniques constituaient un champ très lointain en aval. C'est ce que met en question la description de la 'biomédecine', un concept que Cambrosio et Keating¹¹⁰ utilisent précisément pour analyser le statut de l'oncogénétique :

Nous entendons ainsi montrer que la nouvelle génétique [...] est plus que l'application d'outils développés pour la biologie et le génie génétique. [...] Dans le domaine du cancer humain, la nouvelle génétique ne peut se réduire à une extension de la théorie des oncogènes ou au transfert de la théorie des oncogènes des virus à l'homme. Tous ces ingrédients sont là, mais, comme d'habitude, les histoires ont été racontées du point de vue de la biologie fondamentale, laissant de côté la pathologie et la clinique. Nous pensons que nous sommes moins dans une ère génomique ou même une ère post-génomique, que dans une ère biomédicale culturellement plus vaste et plus étendue (Cambrosio et Keating, 2001).

Il faut souligner l'insistance des auteurs pour dépasser l'approche qui irait à sens unique de la biologie à la médecine, et la nécessité d'aborder le problème en termes d'interaction entre biologie et médecine. Autrement dit, on ne peut négliger l'importance de la pathologie et de la clinique dans l'élaboration d'un certain 'dispositif', d'un certain 'régime'.

¹¹⁰ Cambrosio et Keating ont par ailleurs fait l'histoire de ce terme, une histoire chargée de controverses : Cambrosio et Keating (2003). Cf. également Gaudillière (2002).

Mais en fait il s'agit de dépasser le schéma qui distingue simplement 'biologie' d'une part, 'clinique' d'autre part. Cambrosio et Keating (2003) pointent l'usage de plus en plus courant de l'expression '*translational research*' pour tenter de cerner « la zone grise reliant, et séparant en même temps, les sciences biologiques et la médecine ». Et on pourrait ajouter qu'on ne compte plus les déclarations selon lesquelles « l'avènement de la médecine de précision a globalement révolutionné l'approche de la recherche translationnelle » (De Maria Marchiano *et al.*, 2021), comme nous l'avons déjà évoqué dans notre chapitre 2. Mais selon eux les discussions de cette recherche translationnelle reposent encore trop souvent sur la distinction entre recherche fondamentale et application. Encore une fois, lorsque cette distinction est présumée, on ne parvient pas à saisir la dynamique de ce nouveau champ. En effet, l'application ne se situe pas en aval ; selon une formule essentielle :

[Elle] est intégrée dès le départ dans les entités bio-cliniques qui émergent du domaine de la recherche translationnelle (Peter Keating *et al.*, 2016).

L'idée est donc que certaines entités sont produites, qui ne sont pas purement et simplement des objets naturels dévoilés par la science biologique, mais sont toujours déjà chargées d'une signification clinique, d'un lien avec le couple normal / pathologique. Ce qu'il s'agit d'élucider, c'est la consistance que ces objets pourraient être à même de donner au paradigme des oncogènes.

Face à cette difficulté à appréhender la spécificité de ce qui se joue dans cette zone grise, et notamment le type d'objets qui y émerge et y circule, les auteurs développent le concept de 'plateforme biomédicale', qui permet de préciser encore le concept de dispositif¹¹¹. Cette notion de plateforme, ensemble large de pratiques et d'objets où la technique occupe une place essentielle (mais certainement pas 'déterminante en dernière instance') vise à cerner l'émergence de la biomédecine : « une plateforme signale la transformation de la médecine en biomédecine » (Keating et Cambrosio, 2000).

Leur étude la plus approfondie concerne l'immunophénotypage, une technique qui permet la détection de sous-types cellulaires au sein d'une population hétérogène, technique

111 Les études de Cambrosio et Keating utilisent d'abord le concept de 'plateformes biomédicales' (Cambrosio et Keating, 2003), puis ils recourent au concept de dispositif dans leur ouvrage sur les essais en cancérologie décrivant l'oncologie comme un nouveau style de pratique (Cambrosio et Keating, 2012). Les deux concepts sont très proches et se précisent mutuellement. Pour une présentation rapide du concept, on peut consulter les articles de Cambrosio et Keating dans deux précieux '*handbooks*' : Atkinson, Glasner et Lock (2009) ; Gibbon *et al.* (2018)

très utilisée en hématologie pour confirmer un diagnostic cytologique de leucémie, par exemple. Son émergence comme ‘système expérimental’ trouve sa source à la fois dans le champ de la biologie (l’immunologie) et dans celui de la pathologie (le diagnostic en oncologie). Un système expérimental, une notion forgée par Rheinberger et que Cambrosio et Keating reprennent pour ensuite s’en démarquer¹¹², est composé de deux éléments indissociables mais discernables : d’une part des objets, ou « choses épistémiques » et d’autre part les conditions expérimentales et techniques. L’enjeu est prendre en compte un ensemble de pratiques qui sont délaissées par une approche centrée sur les théories, ce à quoi participerait la focalisation sur les paradigmes :

En se concentrant sur les plates-formes qui relient les laboratoires, nous évitons la causalité de l’action à distance qui sous-tend les descriptions de la science comme une activité ordonnée par le paradigme ou guidée par la théorie (Cambrosio et Keating, 2003).

Il s’agit de saisir la façon dont ces pratiques, qui se déploient dans un champ qui possède son autonomie, sont étroitement liées à la production d’objets. Un style de raisonnement (Hacking), un style de pratique (Cambrosio et Keating), ont pour caractéristique de produire des objets tout à fait spécifiques. Pour ce qui est du dispositif de la médecine génomique et de son style de pratique, ses objets ont pour spécificité d’être des entités qui ne sont ni purement biologiques, ni purement cliniques. Citons encore une fois Cambrosio et Keating sur ce point essentiel. A propos de la zone ‘grise’ de la ‘*translational research*’, ils notent :

L’enjeu principal demeure la production d’une nouvelle configuration matérielle, institutionnelle et épistémologique qu’on ne saurait réduire ni aux sciences biologiques (le normal) ni à la médecine (le pathologique) ; elle serait biomédicale, justement, dans la mesure où elle impliquerait un réalignement, mais non pas une fusion, du normal et du pathologique. Il s’agit de produire un nouvel espace d’intervention et de représentation au sein duquel de nouvelles entités biomédicales (telles que les marqueurs de surface cellulaire, les oncogènes ou les signatures génétiques identifiées par les puces à ADN), dont l’origine, l’utilisation et la signification relèvent simultanément de processus biologiques et de signes pathologiques, sont appelées à coexister (Cambrosio et Keating, 2003).

112 Cf. Cambrosio et Keating (2000a) ; Nelson *et al.* (2014). Une différence essentielle est que leur description englobe des éléments qui ne sont pas contenus dans le système expérimental, et en particulier les différentes formes de régulation, dans la mesure où « la régulation ne doit pas être comprise simplement dans le sens limité de la réglementation gouvernementale, mais comme englobant tout un spectre d’activités formelles et informelles » (Cambrosio et Keating, 2000a).

Ce qui nous intéresse ici, c'est l'énumération de ces « entités biomédicales » engendrées par cette « nouvelle configuration matérielle, institutionnelle et épistémologique » : « les marqueurs de surface cellulaire, les oncogènes ou les signatures génétiques identifiées par les puces à ADN ». À en croire cette citation, le concept le plus central du paradigme des oncogènes relève déjà de cette zone grise qui n'est ni la clinique ni la biologie. Cela est en fait difficilement discutable : le concept d'oncogène n'a-t-il pas d'emblée une signification qui renvoie à la fois à un processus biologique (le gène produit une protéine, qui entre dans des voies de signalisation) et à une dimension pathologique, en tant qu'*oncogène* ? Et pourtant le concept d'oncogène est bel et bien inséré dans l'histoire de la biologie moléculaire, et il est au cœur d'un modèle biologique explicatif. Certes, dire cela ne règle pas la question, puisqu'il s'agit précisément pour Cambrosio et Keating de contester une histoire de la découverte des oncogènes qui en fait une découverte avant tout biologique (quitte à débattre par exemple du rôle des techniques dans cette découverte) avant d'être transférée dans le champ de la clinique. Selon eux,

L'établissement du paradigme des oncogènes dépendait de manière cruciale des informations disponibles uniquement pour les chercheurs cliniques ou les chercheurs ayant accès aux informations cliniques. Il s'agissait moins d'appliquer une idée biologique à la médecine que de combiner des informations biologiques et médicales sous une forme biomédicale (Cambrosio et Keating, 2001)

Nous n'avons pas développé cette piste dans notre partie historique. N'avons-nous pas alors présupposé ce qui était en question, à savoir l'unité du paradigme, et son caractère '*theory-centered*' ? Il ne s'agit pas ici de reprendre la question historique abondamment traitée en première partie, mais de justifier à nouveau notre approche. Nous avons fait le choix de prendre au sérieux des récits comme celui d'un acteur comme Weinberg, qui voit une véritable révolution s'opérer à la fin des années 1970, et les années qui ont suivi nous apparaissent comme pouvant être légitimement décrites comme une phase de consolidation d'un paradigme. Mais assumer cette position est d'autant plus légitime que nous sommes attentifs à une approche qui souligne l'importance de cette zone 'grise' où se déploient des entités à la fois biologiques et pathologiques. En un sens, cela confirme notre projet visant à saisir la singularité épistémologique du paradigme des oncogènes : dans la mesure où il s'agit certainement d'un des paradigmes scientifiques les plus étroitement liés à la médecine et à ses transformations, on ne saurait le comprendre sans prendre en compte cette relation. Notre position peut bien être qualifiée de '*paradigm-centered*', mais cela ne signifie

certainement pas une ignorance de ce qui se joue au-delà du centre, dans les marges du paradigme.

Finalement, quelles sont les conséquences de ces analyses de Cambrosio et Keating quant aux rapports entre biologie et médecine ?

La biologie a, pourrait-on dire, encerclé la médecine. Que ce soit sous la forme de tests prédiagnostiques, du monitoring de populations entières ou de procédures thérapeutiques chez certains patients, l'examen de variables biologiques quantifiables est aujourd'hui omniprésent dans le champ médical. Mais on ne saurait en conclure que la médecine se réduit désormais aux sciences biologiques ! Bien au contraire, on peut justement souligner que la biomédecine correspond à un projet nécessairement inachevé et en continuel devenir, qui implique le réaligement constant des pratiques cliniques et des pratiques de laboratoire au sein de nouvelles plates-formes. Toute analyse socio-historique ou politique d'innovation biomédicale qui ne tiendrait compte que d'un seul côté de cette équation (le laboratoire) se méprendrait sur la dynamique profonde de ce processus (Cambrosio et Keating, 2003).

La première partie de cette citation pourrait être lue comme une forme d'inquiétude d'inspiration canguilhemienne concernant la réduction de la médecine à la biologie, une médecine envahie des biomarqueurs identifiés au sein des laboratoires de biologie. Ce que dément catégoriquement la suite : les pratiques des laboratoires de biologie sont tout autant 'ré-alignées' que les pratiques cliniques. La relation n'est pas à sens unique, et il y a bien un effet de la médecine, ou d'une certaine configuration (la médecine personnalisée, selon nous), sur la théorie.

L'enjeu n'est alors pas de produire une étude équivalente à celles de Cambrosio et Keating dans la mesure où ils focalisent leurs efforts sur un niveau qui nous intéresse *en tant qu'il agit sur le paradigme*, un paradigme scientifique qu'ils laissent pour leur part de côté. Mais leur travail propose une spécification du concept de dispositif qui permet de comprendre que la médecine génomique et personnalisée puisse ainsi agir sur un paradigme. Pour cela, il faut dépasser l'idée que la médecine ne soit qu'une application lointaine de la biologie, et c'est bien ce qu'ils démontrent de manière difficilement contestable.

Cette section visait à établir la pertinence du concept de dispositif. Revenons maintenant aux composants hétérogènes qui constituent un dispositif. Le point essentiel est l'articulation d'éléments discursifs et non discursifs. Si le but est produire un concept plus riche que celui d'idéologie, ce qui est en partie l'objectif de Foucault, on mettra alors en avant les éléments non discursifs, tels que des institutions et des pratiques ; mais quand il s'agit d'analyser la médecine, dont il est évident qu'elle n'est pas avant tout un discours, il est intéressant de relever que les pratiques sont accompagnées de discours. Dans le cas de la mé-

decine personnalisée, on peut même noter que le discours, quand il devient programmatique, se coupe de pratiques concrètes. Il n'en est pas moins émis au sein d'institutions et il peut alimenter des projets, contribuer à produire de nouvelles formes de vie, de nouveaux modes de subjectivation.

Nous proposons de distinguer des discours, des pratiques et des objets. Tout d'abord, nous nous intéresserons aux discours sur le risque, et plus précisément le risque génétique, ou plutôt la généticisation du risque de maladie. Nous avons évoqué l'importance d'un certain imaginaire de la médecine personnalisée dans notre chapitre 2 ; celui-ci est alimenté par une transformation de la maladie génétique, avons-nous noté, et il nous faut maintenant compléter cette analyse en portant un regard davantage critique sur la référence au risque. Ce sera l'objet de la section 2, quand la section 3 se concentrera sur les objets et les pratiques.

2 Discours : Généticisation et risque

Pour comprendre comment le développement du paradigme des oncogènes a pu être étayé par la médecine personnalisée, il faut analyser celle-ci comme un dispositif, comme un réseau qui inclut des discours qui ont contribué à faire de cette médecine à la fois une '*risky medicine*' (Aronowitz) et une médecine géno-centrée. L'idée centrale est que la médecine personnalisée est non seulement une '*risky medicine*' mais qu'elle implique un nouveau concept de risque, qui tend à être interprété en termes génétique. Nous sommes en présence d'un double mouvement au sein de la médecine : une tendance à raisonner en termes de risque croise un mouvement de généticisation qui fait que le risque génétique devient une catégorie fondamentale. Certes, il ne s'agit pas que de discours : ceux-ci sont articulés à des pratiques et des techniques, par exemple effectuer un dépistage génétique, subir une chirurgie prophylactique... Mais il est intéressant de comprendre ce niveau discursif sous peine de limiter la médecine personnalisée à des actes effectués par des soignants. Or, il est certain qu'elle n'est pas que cela ! La démarche d'Angelina Jolie, par exemple n'est pas compréhensible sans ce double mouvement qui contribue à produire une culture du dépistage génétique ; et cette démarche est symptomatique d'une transformation de la médecine.

Cette section s'intéressera d'abord à l'idée de '*risky medicine*' (section 2.1) pour ensuite se recentrer sur le risque *de cancer* (section 2.2). Une catégorie particulièrement im-

portante pour notre propos est alors celle de ‘pré-cancer’, qui mérite d’être mise en perspective d’un point de vue historique (section 2.3). Ce détour historique doit nous permettre de mieux apprécier la transformation cruciale qui s’opère lorsque ce risque est ‘généticisé’ (section 2.4)

2.1 Transformation du risque ? Vers une ‘*risky medicine*’

Il existe une abondante littérature sur ‘la société du risque’ (Peretti-Wattel, 2010), et a fortiori sur le risque dans le champ de la santé. Ainsi, Pourtau et Delaloge (2017) font le choix de commencer leur ouvrage *Prédire et prévenir le cancer* par une description sociologique de la perception du risque dans la ‘modernité’. En effet le risque n’est pas un pur donné objectif, et il faut alors accorder toute son importance à la perception du risque, à son évaluation, à l’ensemble des valeurs qui façonnent cette perception. La perception du risque est culturellement et socialement différenciée, comme l’a montré notamment Mary Douglas :

Chaque forme de vie sociale a son propre portefeuille de risques. Partager les mêmes valeurs, c’est aussi partager les mêmes craintes, et inversement les mêmes certitudes (Douglas et Wildavsky, *Risk and culture*, 1984, cité par Peretti-Wattel, 2003).

Incontestablement, le cancer occupe une place non négligeable dans le ‘portefeuille de risques’ de nos sociétés vieillissantes, et des études historiques se sont attachées à saisir l’émergence de la représentation du cancer comme « fléau » dans les sociétés occidentales modernes, et plus fondamentalement encore l’importance du cancer dans l’émergence de la figure moderne de l’*Homo medicus*, l’individu scruté par le regard médical (Pinell, 1992)

Malgré son caractère sans doute trop vague, une notion comme ‘la société du risque’ nous dit peut-être quelque chose d’important concernant un brouillage de la frontière entre normal et pathologique, la redéfinition de la maladie et finalement la transformation de la médecine. Ce phénomène n’est évidemment pas totalement nouveau, puisque quelque chose de cet ordre était déjà dénoncé par Canguilhem, comme nous l’avons évoqué en introduction. Une mise en perspective avec l’histoire longue du risque de cancer au cours du 20^{ème} siècle pourrait le confirmer. Mais il faut tout de même prendre en compte les spécificités éventuelles de notre époque et de notre société, sans croire à la nouveauté absolue en oubliant le passé, mais sans nier des transformations importantes. Ainsi, de nombreux tra-

vaux relevant d'une sociologie d'inspiration foucaldienne s'intéressent à la 'gouvernance des risques', à la manière dont de nouveaux types de risques sont générées par des formes de savoir (ou de nouveaux 'régimes de connaissance') et des formes de vie. Comme l'écrit Rose, dans un ouvrage important et représentatif de cette approche :

Les technologies de la vie cherchent non seulement à révéler ces pathologies invisibles, mais aussi à intervenir sur elles afin d'optimiser les chances de vie de l'individu. Ainsi, de nouvelles formes de vie prennent forme à l'ère des prédispositions (*age of susceptibility*), de même que de nouvelles subjectivations individuelles et collectives des personnes 'à risque' et, bien sûr, de nouvelles extensions des pouvoirs d'expertise potentiellement accessibles à tous ceux qui sont désormais considérés comme des 'pré-patients' (Rose, 2007, p. 19).

Il nous faut tirer profit de ces travaux très attentifs au *Projet Génome Humain* et aux effets des biotechnologies, sans perdre de vue notre perspective épistémologique qui vise à élucider l'articulation de la médecine personnalisée et le paradigme des oncogènes. Une telle 'sociologie foucaldienne'¹¹³ s'avère précieuse pour interroger le rôle de la génétique dans l'émergence de nouvelles formes de risque, de nouvelles formes d'identité, de nouvelles formes de socialité et finalement de nouvelles formes de (bio-)pouvoir. Nous faisons l'hypothèse que les discours qui sous-tendent cette émergence appartiennent au dispositif de la médecine personnalisée, et que cela n'est pas sans effets sur la recherche sur le cancer en général, et sur le paradigme des oncogènes en particulier.

La notion de risque appelle une analyse 'biopolitique' attentive à ses transformations. Essayons de préciser sa place en médecine. Il semble difficile de parler de risque en matière de santé sans prendre en compte la notion de 'facteur de risque' et plus généralement un style de raisonnement épidémiologique. La question du risque sanitaire est classique dans l'histoire de l'épidémiologie ; néanmoins, le concept précis de 'facteur de risque' est étroi-

113 Nous ne prétendons pas avoir mis au jour un courant de pensée parfaitement délimité. Nous prenons simplement acte de la référence omniprésente à des concepts foucaldiens dans les principales études sur les rapports entre génétique et société, sur la médecine personnalisée et la génétique médicale ('biopouvoir' et 'biopolitique', ainsi que les déclinaisons 'biocapital', 'biosocialité'...). Mentionnons les plus importantes pour notre propos : Rabinow (1996, 2010) est précurseur, et Rose (2007) est incontestablement central. Mais il faut également citer, entre autres : Lippman (1993) ; Petersen (1996, 2001) ; Bunton et Petersen (1997, 2002) ; Novas et Rose (2000) ; Petersen et Lupton (2000) ; Robertson (2000, 2001) ; Rose (2001, 2008, 2009) ; Hedgecoe (2004) ; Lemke (2004) ; Petersen et Bunton (2005) ; Hacking (2006) ; Atkinson (2007, 2014) ; Burri et Dumit (2007) ; Gibbon et Novas (2008) ; Klawiter (2008) ; Rouvroy (2008) ; Petersen et Wilkinson (2008) ; Polzer et Robertson (2009, 2010) ; Briatte (2010) ; Petersen (2011) ; Vailly (2011) ; Happe (2013) ; Dickenson (2013) ; Gibbon (2014) ; Mozersky (2014) ; Prainsack (2017) ; Beers *et al.* (2018).

tement lié à l'étude sur le cancer du poumon menée par les Britanniques Hill et Doll, d'une part, et l'étude prospective de cohorte menée à Framingham, toutes deux effectuées dans les années 1950 (Aronowitz, 2011 ; Giroux, 2011b). Outre cette perspective épidémiologique, l'idée d'un risque attaché à notre patrimoine génétique est peut-être consubstantielle à l'histoire de la génétique¹¹⁴. Est-ce à dire que la rencontre entre épidémiologie et génétique, bien loin de se jouer lors d'un récent tournant moléculaire de la première (évoqué dans le chapitre précédent), était déjà présente, de manière latente, depuis longtemps ? En quoi la période qui nous intéresse, de la naissance du paradigme des oncogènes au séquençage du génome, serait-elle spécifique ? La médecine y subit-elle une transformation telle qu'elle devient, d'une manière singulière, une '*risky medicine*', selon l'expression d'Aronowitz (2015) ?

Mais il faut bien distinguer l'approche en termes de génétique des populations, qui peut s'inquiéter de la présence d'allèles nuisibles à l'échelle d'un groupe, ou d'une société, et l'approche de la médecine génomique personnalisée. Ainsi, P. Corvol, longtemps titulaire de la chaire de Médecine expérimentale au Collège de France, une prévention du risque en médecine qui serait passée « d'une approche populationnelle à une approche personnalisée » (Corvol, 2013). C'est alors une question importante de déterminer si l'on a affaire plutôt à une continuité ou plutôt à une rupture lorsque l'on passe de l'approche épidémiologique à la médecine personnalisée dans la mesure où toutes les deux accordent une place essentielle à la question du risque. La médecine personnalisée a été qualifiée par certains de 'médecine stratifiée', une approche qui peut ressembler à un raisonnement épidémiologique classique et qui met en question les prétentions de cette médecine à inaugurer une nouvelle ère, celle de la personnalisation.

Revenons donc à la notion de 'facteur de risque'. Non seulement cette notion n'est pas anhistorique, comme si l'épidémiologie l'avait de tout temps utilisée (et bien sûr, le mode de raisonnement épidémiologique est lui-même historiquement situé !), mais elle est susceptible de se transformer ; elle exige d'être contextualisée¹¹⁵. « L'épidémiologie du risque » serait plutôt le fait d'un « nouveau style d'épidémiologie » (Berlivet cité par Gi-

114 Cf. en particulier les travaux de Pichot qui décèle dans l'histoire de la génétique un lien étroit avec des préoccupations eugénistes – autrement dit avec le souci d'éradiquer les mauvais gènes, ou plutôt les mauvais allèles. Nous ne nous engageons pas dans l'examen de la thèse polémique de Pichot qui considère que ce lien n'a rien d'accidentel. Cf. également Comfort (2012).

115 Notamment, en France, à travers les travaux d'Élodie Giroux. Voir Giroux (2011a) pour des indications bibliographiques et plus récemment, Broadbent (2013).

roux, 2011a). Schématiquement, l'épidémiologie serait passée d'une étude principalement descriptive des épidémies de maladies infectieuses et transmissibles à l'analyse statistique des étiologies complexes de tout type de pathologie et plus particulièrement des pathologies comme les cancers et les maladies cardio-vasculaires (Giroux, 2011a). Plus précisément :

Dans la première moitié du 20^e siècle, l'épidémiologie se définissait en se distinguant de la médecine clinique. Discipline rattachée à la santé publique, son objet et son niveau d'analyse étaient la population et non l'individu ; les statistiques administratives et démographiques constituaient son principal matériau d'analyse. Au milieu du 20^e siècle, on observe un tournant au sein de l'épidémiologie. Elle intègre et adapte progressivement de nouvelles méthodes issues la statistique inférentielle et développe des techniques d'enquête portant sur des populations bien délimitées pour l'analyse étiologique des maladies. À partir de 1960-1970, l'identification de facteurs de risque individuels conduit au le développement d'une prévention individualisée des risques de maladie. L'individu semble être au centre de cette nouvelle épidémiologie (Giroux, 2012).

Il semble que plusieurs transformations se recoupent : là où Giroux repère le passage du niveau populationnel à celui de l'individu, Gaudillière et Lövy insistent sur le déplacement du l'environnement au corps de l'individu, en parlant de *risque incarné* :

Les interventions épidémiologiques traditionnelles de la médecine étaient principalement axées sur l'environnement malsain. Peu à peu, cependant, les interventions de santé publique se sont concentrées sur les comportements malsains. Récemment, une nouvelle – ou plutôt une catégorie à la fois ancienne et nouvelle – de risque pour la santé est apparue : le risque incarné, qui incorpore l'idée de vulnérabilité à des pathologies spécifiques (Löwy et Gaudillière 2008).

Or, ces transformations de l'épidémiologie pourraient bien prendre tout leur sens si l'on les met en relation avec une transformation de la notion de maladie, de la médecine, voire des transformations sociales, comme le suggère Giroux, lorsqu'elle s'interroge de la manière suivante :

On peut aussi s'interroger sur la part de responsabilité de l'épidémiologie dans l'émergence de l'approche quantitative et probabiliste de la maladie que véhicule la notion de risque. Ne convient-il pas de situer cette approche dans un contexte épistémologique, mais aussi socioculturel, politique et économique plus global qu'une histoire trop internalisée de l'épidémiologie tendrait à négliger ? (Giroux, 2012)

Si l'on néglige ce contexte, la médecine génomique personnalisée pourrait apparaître comme un simple perfectionnement 'technique' de l'approche en termes de facteurs de risque, puisqu'il s'agit d'identifier de nouveaux groupes 'à risque', selon une stratification construite sur des critères moléculaires qui se veut la plus fine possible (on a pu parler de médecine stratifiée). Or, 'être à risque' ne conserve pas la même signification en 'ajoutant' un facteur de risque (le facteur génétique). L'idée semble avoir pris une signification nou-

velle dans le cadre de nouvelles formes de vie, elles-mêmes liés à de nouveaux régimes de connaissance qui ont émergé avec le développement de la génétique médicale. C'est ce que l'on pourrait appeler une généticisation du risque.

2.2 Le risque de cancer, le normal et le pathologique

Mais avant d'approfondir ce phénomène et ses conséquences, il nous faut reconnaître la spécificité de l'oncologie. En effet, lorsque la question du risque génétique fait son entrée dans ce domaine, à travers le paradigme des oncogènes et la médecine personnalisée, c'est une configuration où le risque occupe déjà une place cruciale. A quoi tient cette spécificité ? Référons-nous une nouvelle fois à Canguilhem dont nous avons déjà relevé la méfiance à l'égard de ce qui est en train de devenir une médecine scientifique, de plus en plus coupée de son enracinement vital. La maladie n'a de sens qu'au niveau de l'individualité vivante :

Chercher la maladie au niveau de la cellule c'est confondre le plan de la vie concrète où la polarité biologique fait la différence de la santé et de la maladie et le plan de la science abstraite où le problème reçoit une solution (Canguilhem [1966], 2013).

Il est évident que la remarque vaut pour une analyse qui reculerait encore d'un niveau jusqu'aux gènes. A propos du cancer, présentant la position de Leriche, qu'il critique, Canguilhem écrit :

La maladie se joue au niveau du tissu et, en ce sens, il peut y avoir maladie sans malade. Soit l'exemple d'un homme dont la vie, sans incident pathologique accusé par lui, a été interrompue par un meurtre ou une collision. Selon la théorie de Leriche, si une autopsie d'intention médico-légale révélait un cancer du rein ignoré de son défunt porteur, on devrait conclure à une maladie, encore qu'il ne se trouverait personne à qui l'attribuer, ni au cadavre puisqu'il n'en est plus capable, ni rétroactivement au vivant d'autrefois qui ne s'en souciait pas, ayant fini sa vie avant le stade évolutif du cancer où, selon toute probabilité clinique, les douleurs eussent enfin crié le mal. La maladie qui n'a jamais existé dans la conscience de l'homme se met à exister dans la science du médecin. Or nous pensons qu'il n'y a rien dans la science qui n'ait d'abord apparu dans la conscience, et qu'en particulier, dans ce cas qui nous occupe, c'est le point de vue du malade qui est au fond le vrai (*idem*).

Le cas est tout à fait réaliste, et pourrait concerner de nombreuses occurrences de cancer de la prostate, par exemple. On sait que ce cancer se développe souvent lentement chez des personnes âgées, et si leur espérance de vie est de moins de 10 ans, la probabilité est forte qu'ils meurent d'autre chose. La question du dépistage de ce cancer est d'ailleurs des

plus sensibles. Ce n'est pas sans raison que l'anthropologue de la santé R. Aronowitz évoque une anecdote personnelle en introduction de son ouvrage *Les maladies ont-elles un sens* ? Le cas est celui d'un ami qui, à 70 ans, fait la démarche d'utiliser un test sanguin pour le cancer de la prostate ; puis, en présence de marqueurs positifs, subit des biopsies dont l'une révèle un minuscule foyer cancéreux.

Que signifie le mot cancer ? Quand le potentiel malin d'un cancer est-il si faible qu'il ne devrait plus être considéré comme un cancer ? Le cancer devrait-il être défini et diagnostiqué par des pathologistes ou par d'autres acteurs ? Quels facteurs ont entraîné la prolifération de maladies, comme le 'stade' de cancer de la prostate de Louis, dont la signification première tient dans leur risque statistique et non dans les symptômes qu'elles provoquent ? (Aronowitz, 1999, p. 22).

Ce premier exemple nous permet de soulever des questions importantes (celles que pose Aronowitz) et de pointer des caractéristiques importantes du cancer : il se développe de manière indolore et la présence de symptômes détectables par le patient est souvent le signe d'un stade relativement avancé. Est-ce à dire que la position de Canguilhem est intenable ? Elle semble dessiner un pôle dont la médecine génomique et personnalisée serait l'opposé : d'une part, une conception de la maladie centrée sur le vécu de la personne souffrante, de l'autre une maladie qui commence toujours sous forme de risque, au niveau moléculaire. Rappeler la perspective canguilhemienne permet de saisir *in statu nascendi* les problèmes liés à l'apparition de l'*Homo medicus*, une forme de vie où la caractérisation du pathologique ne part plus du patient et où celui-ci est constamment référé à une normalité définie de manière statistique par un certain nombre de 'constantes' par exemple.

Mais la valeur d'une analyse comme celle de Canguilhem repose aussi dans ses difficultés, qui sont autant de défis philosophiques. Ainsi, elle rend particulièrement délicate des notions centrales – et incontournables ? – lorsqu'il s'agit d'analyser le risque de cancer. Nous pensons notamment à la distinction entre tumeur maligne et tumeur bénigne : le patient peut ressentir une grosseur, mais c'est le clinicien, puis l'anatomo-cyto-pathologiste qui tranche sur le caractère de la tumeur. Concernant ce dernier, I. Löwy (2011) a retracé les tensions au sein du monde médical lors de l'émergence de cette nouvelle catégorie de spécialistes, à même de revendiquer la légitimité et la compétence en matière de diagnostic face au clinicien. Or, c'était une question d'Aronowitz : à qui revient la tâche de poser le diagnostic ? Face à la multiplication des données auxquelles on attribuerait un pouvoir de déterminer objectivement ce qui est normal et ce qui est pathologique, cette insistance sur la clinique que l'on trouve chez Canguilhem nous invite à interroger l'interprétation néces-

saire de ces ‘résultats objectifs’. Nous aurons l’occasion de revenir notamment sur la manière dont les mutations sont interprétées *cliniquement* (Bourret et Rabearisoa 2008).

Le cancer présente des cas où la distinction entre tumeur bénigne / maligne est si délicate que l’on peut en venir à parler de ‘pré-cancer’, une autre notion extrêmement problématique qui semble justifier les questions d’Aronowitz : comment une telle catégorie est-elle inventée, et quel rôle joue-t-elle, quels sont ses effets ? On ne saurait minorer l’importance de l’émergence d’une nouvelle catégorie diagnostique, comme le note Löwy qui propose de définir les catégories diagnostiques précisément comme des dispositifs. C’est là un usage plus restreint que le nôtre mais qui témoigne de l’intérêt de cette notion pour l’analyse de la médecine. Mais en quoi y a-t-il dans les catégories diagnostiques des réseaux d’éléments hétérogènes ? Dans ces catégories se rencontrent « instruments et réactifs ; connaissances et pratiques ; institutions, règlements et lois ; déclarations scientifiques et évaluations normatives... » Plus précisément :

Les catégories de diagnostic émergentes sont souvent des listes de caractéristiques constitutives : symptômes rapportés par les patients, observations cliniques, résultats de tests de laboratoire et images produites par des instruments. Lorsqu’un élément supplémentaire est ajouté à une telle liste, une catégorie de diagnostic acquiert de nouvelles propriétés et une nouvelle forme [...]. À un stade ultérieur de leur trajectoire, les catégories de diagnostic sont stabilisées et intégrées dans les pratiques cliniques et administratives de routine. [...] Les catégories de diagnostic stables jouent un rôle clé dans la gestion des corps malades dans le monde très compliqué de la médecine moderne et bureaucratisée. Elles articulent efficacement les composantes hétérogènes de l’entreprise médicale, façonnent les expériences subjectives des patients et standardisent les pratiques cliniques et les décisions administratives (Löwy, 2011).

Que faut-il pour établir un diagnostic, par exemple de ‘pré-cancer’, pour reprendre l’exemple abondamment traité précédemment ? Il faut qu’ait lieu un examen clinique, c’est-à-dire une pratique relativement normalisée ; mais celui-ci peut être accompagné de différents tests, impliquant interprétation ; cela renvoie évidemment à des connaissances en biologie fondamentale, mais pas seulement, puisque différentes techniques sont impliquées. Enfin le diagnostic labellise un état du corps du patient, grâce à une catégorie qui n’a pas une existence seulement médicale, mais aussi, éventuellement, administrative...

On a soupçonné que la catégorie de ‘pré-cancer’ puisse augmenter le risque de surdiagnostic. Comme le note Reid :

Il y a (au moins) deux façons de comprendre le surdiagnostic du cancer. Il peut s’agir de l’identification et du traitement de cancers qui se développent si lentement qu’ils ne tuent pas les gens au cours de leur vie. Dans cette optique, les tumeurs précoces et indolentes découvertes lors du dépistage sont réellement des cancers, mais des cancers

que nous ne devrions pas traiter. [...] Nous pourrions aussi comprendre le surdiagnostic comme le fait de prendre une variation normale pour une maladie ou de confondre un facteur de risque de maladie avec la maladie elle-même. Selon ce deuxième point de vue, tout le monde a des mutations cellulaires, ce qui est normal dans les organismes multicellulaires complexes. Ces mutations peuvent être des facteurs de risque ; les mutations cellulaires incontrôlées commencent par des mutations cellulaires, après tout, et un sous-ensemble d'entre elles se développent et migrent. Mais le cancer lui-même – la maladie – ne doit pas être identifié à cette variation normale (Reid, 2017).

Les exemples de Canguilhem et d'Aronowitz touchent au premier type de surdiagnostic ; mais la catégorie de 'pré-cancer' est étroitement liée au second, et c'est celui-ci qui se trouve certainement au cœur de la problématique de la médecine personnalisée. Comme le remarque à nouveau Reid, les problèmes de dépistage et (d'éventuel) surdiagnostic peuvent avoir de véritables implications ontologiques, puisque ce qui est en jeu, c'est une définition de la maladie. C'est ce qui ressort de ces propos de Welch et Black :

Ce que la plupart d'entre nous ont appris à l'école de médecine est résumé dans la définition laconique du dictionnaire médical : [le cancer est] 'une maladie néoplasique dont l'évolution naturelle est fatale' [...] Il est désormais évident que le mot 'cancer' englobe des anomalies cellulaires dont l'évolution naturelle est très variable [...] Les cliniciens se rendent compte que le mot 'cancer' est moins une prédiction sur la dynamique de la maladie qu'une description pathologique faite à un moment donné. L'adhésion continue à la définition du cancer donnée par le dictionnaire peut cependant conduire à des dommages, notamment à une utilisation excessive des thérapies anticancéreuses (Welch et Black, 2010, cités par Reid).

S'il n'est pas possible dans les limites de ce travail de traiter le difficile problème du surdiagnostic avec toute l'attention qu'il mérite, une analyse (que l'on peut qualifier de biopolitique) de cette notion de 'pré-cancer' semble nécessaire, notamment sur la base des travaux de Löwy sur les cancers 'féminins' (cancer du sein, cancer du col de l'utérus).

2.3 Pré-cancer et culture de dépistage : perspective historique

Diffuser une « culture du dépistage » peut sembler fondamental dans le cas du cancer : n'est-il pas évident que repérer une tumeur très tôt augmentera significativement les chances de survie, dans la mesure où une tumeur devient mortelle à un stade avancé, lorsqu'elle produit des métastases ? Il ne s'agit certainement pas de nier cette affirmation, mais de montrer comment cette idée a acquis une place fondamentale dans les représentations médicales, et que des choix sont faits qui ne sont pas dictés par la pure et simple rationalité

médicale. Autrement dit, il s'agit de montrer que la culture du dépistage s'inscrit dans une culture et un gouvernement des risques. Pour cela, le recours à l'histoire s'avère précieux, une histoire reconstituée notamment par Löwy dans des ouvrages essentiels (Löwy, 2010, 2011). Pour mettre en évidence la dépendance d'une démarche de dépistage à l'égard d'un contexte historique, Löwy se réfère à Denoix, important cancérologue français de l'après-guerre, qui exprime un profond scepticisme à l'égard de cette démarche préventive dans un texte très intéressant, *Carcinologie demain : dictionnaire des idées non reçues*¹¹⁶. Un des principaux mythes de l'oncologie, selon lui, est cette foi dans un diagnostic précoce.

Denoix n'est pas n'importe qui : il a été directeur de l'hôpital Gustave Roussy, un des hauts lieux de la cancérologie française, de 1956 à 1982 et c'est lui qui crée le système TNM (*Tumor / Node / Metastasis*) entre 1943 et 1952 dans le but de créer un langage universel traduisant la situation oncologique et le pronostic d'un patient, selon l'extension anatomique de la tumeur. Cette classification a vite été reprise par l'*UICC* (Union internationale contre le cancer) et, sous des formes constamment révisées, elle est encore abondamment utilisée, même si, précisément, les nouveaux caractères biologiques d'ordre moléculaire viennent relativiser son importance. Comme toute classification, elle introduit des distinctions qui ne sont pas purement naturelles mais résultent du choix des critères ; elle conduit notamment à distinguer des stades qui sont déterminants quant à l'évaluation du risque encouru.

Selon Denoix, les oncologues travaillent dans un domaine caractérisé par un niveau d'incertitude exceptionnellement élevé. La combinaison d'une maladie effrayante et d'une difficulté à prédire qui, parmi les patients, bénéficiera d'une intervention thérapeutique peut conduire soit à une inaction excessive, soit à une pente glissante qui mène au sur-traitement. Ainsi que le résume Löwy :

Denoix est l'un des rares cancérologues à avoir affirmé que le dépistage du cancer peut être une arme à double tranchant. Il peut prévenir une maladie mortelle mais peut aussi induire la peur, l'anxiété, la stigmatisation et le surtraitement (Löwy, 2010).

Si le cas de Denoix est intéressant, c'est qu'il questionne un des principes de l'oncologie qui, à son époque, est bien établi. Mais le travail de l'historien (ou de l'archéologue au sens foucaldien) est de mettre au jour ce qui permet à une catégorie comme celle de 'pré-cancer' d'émerger, de rendre visible ce qui rend une évidence... précisément évidente. Il

¹¹⁶ Le texte n'a pas été publié ; on se reportera à Löwy (2010), p. 162 sq. pour des extraits ; pour l'ensemble de la référence à Denoix, je suis Löwy (2010) et Ménoret (2002), qui retrace l'histoire de la notion de 'stade' en cancérologie.

faut donc pousser l'enquête en amont (ce qui, on ne saurait le trop le répéter, ne signifie pas nier la pertinence du diagnostic précoce). Selon Löwy, l'importance accordée à la prévention participe activement à la formation du diagnostic de 'précancer' :

L'histoire du traitement préventif du cancer est l'histoire des concepts et des pratiques qui ont rendu possible le diagnostic des états précancéreux (Löwy, 2010, p. 5).

Ce diagnostic très curieux, très paradoxal si l'on adopte une conception canguilhemienne de la santé, naît de la rencontre entre cette nécessité de la prévention, et la difficulté à identifier les tumeurs malignes, à caractériser leur développement de manière prédictive : leur attribuer un stade est important mais ne peut tout dire de la dynamique de la tumeur. La conséquence d'un tel diagnostic est de rendre possible une chirurgie préventive : même si l'on ne peut identifier un cancer, quelque chose est identifié, nommé ; et cette dénomination d'états 'précancéreux' légitime une intervention, qui n'est évidemment pas anodine. Tout cela est fondé sur « la supposition implicite que les lésions 'prémalignes' sont des entités bien définies qui peuvent être reconnues par les spécialistes » (Löwy, 2010, p. 5).

Quel est véritablement le statut de ces entités, les « lésions précancéreuses » ? A quel type de regard nous renvoient-elles ? Le regard du clinicien ? De l'anatomo-pathologiste ? Dans quel mesure un certain regard ne se contente pas de découvrir une réalité, mais contribue à la constituer ? Ce sont des questions classiques depuis les travaux de Foucault, Hacking et d'autres. Notre question est alors : que se passe-t-il quand ce regard devient moléculaire ? Dans quel contexte un tel regard émerge-t-il et est-il susceptible de produire des effets ?

Avant de nous confronter à ces questions, suivons jusqu'au bout la logique décrite ici, et les conséquences potentielles d'une catégorie comme celle de « lésion précancéreuse ». Cette logique peut aboutir à des formulations extrêmes, auxquelles l'enquête de Löwy nous donne accès, telle cette déclaration en faveur de la double chirurgie prophylactique datée de 1982 :

Un célèbre chirurgien a dit un jour : « Si toutes les femmes se faisaient enlever les seins à la puberté, le cancer du sein pourrait être éliminé ». Bien que cette approche soit plutôt radicale et inacceptable dans notre société orientée vers les seins (*breast-oriented society*), il existe des indications pour la mastectomie prophylactique. Puisqu'il est maintenant possible de reconstruire des seins d'apparence acceptable, le concept de prophylaxie chirurgicale n'est peut-être pas aussi radical qu'il n'y paraît (Hoffman et Pressman, cités par Löwy, 2010, p. 117).

Une telle affirmation corrobore les vues de ceux qui voient dans le sein un « organe pré-cancéreux », selon l'expression de l'américain Fred Stewart en 1950, une position réaf-

firmée par Robert Hutter en 1975 : « nous devons considérer le sein féminin comme un organe cible pré-malin lorsqu'exposé au milieu physiologique de l'organisme féminin » (cités par Löwy). On est en droit de manifester une certaine perplexité vis-à-vis de la conception de l'organisme sous-jacente à cette dernière affirmation ! Mais le caractère provocateur de la proposition d'éradiquer au plus tôt tous ces organes pré-cancéreux ne doit pas faire oublier que la question est vraiment très complexe. Les avocats de la chirurgie préventive font valoir la *certitude* qu'offre cette solution, par rapport à la situation de risque permanent :

L'alternative à la chirurgie est une vie entière d'examens physiques fréquents et de mammographies, à observer et à attendre qu'un cancer invasif devienne apparent. Les mastectomies totales bilatérales offrent la certitude d'une guérison avec une déformation minimale (Hoffman et Pressman, cité par Löwy, 2010)

Autrement dit, ce qui est perdu par la mise au jour de facteurs de risques de plus en plus nombreux – et que l'on propose de retrouver par la chirurgie préventive ? – c'est la vie dans le silence des organes, selon la formule de Leriche souvent citée par Canguilhem et reprise par Löwy. Mais d'une part, l'alternative entre risque et certitude est faussée si l'on oublie tout ce qui fait surgir le risque (des savoirs biologiques, mais aussi des choix de santé publique) ; et d'autre part, on peut avoir une vision bien différente de la mastectomie prophylactique, comme l'illustre cette analyse de l'anthropologue Sandra Gifford :

Alors que les médecins traitent le risque par l'ablation physique d'une partie du corps, le risque pour les femmes a été transformé en un nouvel état de mauvaise santé physique (Gifford, 1986)

Tous ces textes sont relativement anciens mais on ne peut qu'être frappé par la manière dont la question est traitée en des termes familiers, dans la mesure où il est question dans l'étude de Gifford de femmes qui ne possèdent pas nécessairement d'histoire familiale, mais qu'un examen de routine qualifie comme étant à risque. Ainsi, l'histoire du risque de cancer, cette histoire *non-naturelle* dit Aronowitz, qui est celle de l'émergence d'une peur collective, s'étend sur un temps long (Aronowitz, 2007 – le titre de l'ouvrage, *Unnatural history*, joue bien sûr avec l'expression 'histoire naturelle' utilisée pour décrire les différentes étapes de l'évolution d'un cancer). Toute la question est de savoir à quel point les transformations actuelles de la médecine aussi bien que de la perception du risque, introduisent une rupture.

Or, non seulement la médecine génomique et personnalisée est liée à une certaine vision du risque, mais peut-être même est-ce une caractéristique de la médecine personnalisée que d'être centrée sur le risque, que de faire émerger comme un statut à part entière le fait

d'être à risque. Pour Canguilhem, la médecine ne peut être que réactive, puisque la demande du patient, la manifestation de son corps, est première :

Mon médecin, c'est celui qui accepte, ordinairement, de moi que je l'instruise sur ce que, seul, je suis fondé à lui dire, à savoir ce que mon corps m'annonce à moi-même par des symptômes dont le sens ne m'est pas clair (« La santé : concept vulgaire et question philosophique » (1988), in Canguilhem, 2002).

A l'inverse, Flores et Hood (2012) décrivent la nouvelle médecine, la médecine des 4P, comme une médecine « pro-active » qui agit « avant que le patient soit malade (sur la base de marqueurs pré-symptomatiques) », moyennant la collecte de nombreuses données 'omiques', dont le séquençage intégral du génome. Cela ne manque pas de soulever des questions chez des sociologues spécialistes de la santé et du statut des patients comme Rabearisoa :

Reste une question cruciale : que devient le patient, ou le consultant, dans cette médecine d'exploration ? De nombreux travaux ont montré qu'en lieu et place du patient, on trouve parfois une personne à risque de développer une maladie dans un horizon temporel et selon une probabilité plus ou moins connue. Ce champ de la médecine prédictive n'est pas entièrement nouveau, mais le développement de pratiques visant à détecter un gène de prédisposition ou de susceptibilité à une maladie l'a considérablement renforcé et étendu (Rabearisoa, 2009).

Mais est-ce seulement une question d'extension ? Selon une autre sociologue, Ménoret, tout se passe comme si le dépistage avait absorbé toutes les modalités de la prévention :

Basée exclusivement sur le dépistage, l'entreprise française de prévention du cancer du sein a progressivement transformé des personnes en bonne santé en patientes asymptomatiques – dans un processus de médicalisation du risque – et des populations ciblées de femmes en population à risque – dans un processus de naturalisation du même risque (Ménoret 2008).

Le dépistage du cancer du col de l'utérus joue ici un rôle moteur, au nom du principe de 'bon sens' de l'importance de la détection précoce :

Dans la seconde moitié du vingtième siècle, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'est transformé en une démonstration de la validité du principe de la détection précoce (Löwy, 2010, p. 140).

Dans son importante étude sur le dépistage de la phénylcétonurie (publiée dans l'ouvrage au titre évocateur : *Dangerous diagnostic* !), Lindee notait : « Une fois le système de test en place, le dépistage d'autres maladies a été plus facile » (Lindee, 2008). Cette multiplication des tests de dépistage conduit Löwy à ce constat très foucaldien :

Beaucoup de ces tests capitalisent sur l'anxiété des personnes en bonne santé ('asymptomatiques'). [...] Ces tests peuvent également produire un nouveau type de subjectivité. [...] Les personnes diagnostiquées comme étant à risque peuvent acquérir une nouvelle identité et devenir membres de nouveaux réseaux sociaux (Löwy, 2010).

Que penser de cette naturalisation et de cette médicalisation du risque ? Ménoret (2006) insiste sur la dimension politique et sur l'attention insuffisante accordée à la dimension environnementale, rejoignant ainsi l'argumentaire classique dénonçant la généticisation : faire passer pour naturel un risque en le généticisant, c'est oublier que la maladie résulte parfois bien de pratiques et d'un environnement qui sont inscrits dans le monde social. A travers la notion de risque et son éventuelle médicalisation se jouerait donc bel et bien une véritable transformation de la notion de maladie, étroitement liée à une transformation de la médecine.

L'analyse historique de Löwy tend finalement elle aussi vers cette conclusion. Elle note un enthousiasme pour le dépistage qui, souligne-t-elle avec raison, ne s'est pas développé dans le vide :

Les personnes diagnostiquées avec des changements prolifératifs dans le sein ou la prostate sont invitées à choisir entre une menace permanente de cancer et une solution chirurgicale agressive. Une fois définies comme présentant un risque élevé de malignité, elles se voient refuser l'option d'une vie dans un 'silence des organes'. La popularité du dépistage du cancer est liée à la montée d'une 'société du risque'. Dans la seconde moitié du vingtième siècle, la biomédecine s'est profondément mêlée aux technologies du soi. [...] On attend des personnes définies comme étant à risque qu'elles obtiennent une évaluation précise de leurs risques pour la santé, qu'elles trouvent des moyens spécifiques de réduire ces risques et qu'elles adoptent un comportement compatible avec la réduction des risques¹¹⁷. Les 'sujets de la société du risque' sont censés se soumettre à une double discipline : l'auto-examen et les contrôles externes. [...] Ils sont à l'écoute de leur corps et tournent le regard clinique sur eux-mêmes ; comme le dit la sociologue Ann Robertson, ils 'avalent le panopticon' (Löwy, 2010).

Dans son analyse biopolitique, les références aux travaux foucaaldiens peuvent croiser de manière cohérente des affirmations à la tonalité canguilhemienne :

la catégorie diagnostique de pré-cancer appartient à l'univers de la science biomédicale, et non à celui d'une expérience directe et vécue (Löwy, 2010, p. 6).

Ceci confirme que cette référence à Canguilhem reste un point d'ancrage important pour mettre en question la logique du risque qui est au cœur de la médecine personnalisée. Sans doute faut-il avoir à l'esprit ce caractère étrange de la notion de risque, ni santé ni ma-

117 Sur les « droits, devoirs et dilemmes des femmes à risque génétique de cancer », voir Caiata-Zufferey (2014).

ladie, pour historiciser une démarche aussi ‘évidente’ que celle du dépistage précoce, qui semble si manifestement liée à cette spécificité du cancer, à savoir sa capacité à se développer de manière indolore, de l’intérieur.

La dimension critique de l’analyse de Löwy tient en partie à ce qu’elle appelle un ‘nouveau radicalisme chirurgical’ en matière de mastectomie prophylactique (titre du chapitre 8 de Löwy, 2010) qui s’inscrit dans la longue histoire qu’elle a retracée. Celui-ci serait lié à la capacité de détection de nouveaux risques sans que ce progrès se soit traduit en nouvelles approches thérapeutiques :

Le contraste entre la sophistication d’une technologie de diagnostic fondée sur les derniers développements de la biologie moléculaire et la grossièreté de la solution apportée à la mutation génétique diagnostiquée – la mutilation du corps d’une femme saine – laisse perplexe (Löwy, 2010).

Une telle description balaie tous les discours sur le caractère révolutionnaire de la médecine personnalisée en matière de thérapie ciblée, et il nous faudra revenir sur les critiques dont fait l’objet l’oncologie dite ‘de précision’¹¹⁸.

Pour beaucoup, il y a un enjeu crucial à ne pas effacer la distinction entre être malade et être à risque. Le cas du cancer du sein et des porteuses de mutations sur *BRCA* est devenu exemplaire et suscite beaucoup de passions militantes, mais il peut être intéressant de comparer à d’autres exemples. Qu’en est-il par exemple du cancer colorectal et des porteurs d’une mutation sur le gène *APC*. Julian-Reynier *et al.* (1996) nous expliquent que lorsqu’une polypose adénomateuse familiale a été identifiée, il est désormais établi qu’il faut débiter une surveillance par coloscopie dès l’adolescence chez les sujets apparentés, et rechercher des mutations du gène *APC* (qui seront retrouvées dans plus de 80 % des cas). Dès lors que la mutation est identifiée, une colectomie est considérée comme nécessaire ; mais le consensus médical sur cette attitude a été d’autant plus facilement obtenu que la péné-

¹¹⁸ Mais il faudrait également confronter cette ‘perplexité’ de Löwy à la perception de différents acteurs ; il nous faut ainsi mentionner le point de vue du docteur Sobol, que nous avons eu la chance de rencontrer à l’Institut Paoli-Calmette à Marseille. Pour cet éminent oncogénéticien (il a contribué à introduire la discipline en France – voir Julian-Reynier *et al.* (1996) pour un retour réflexif), il est essentiel d’étudier précisément la perception des femmes (et des médecins !) à l’égard de cette chirurgie préventive, et le gain en termes de sécurité. Il rejoint le point de vue ‘chirurgical’ que critique Löwy, mais qu’il sait défendre de manière convaincante et avec humanité. Sur la perception du risque, voir les études auxquelles le docteur Sobol a contribué : Eisinger et Sobol (2001, 2002, 2004) ; Julian-Reynier *et al.* (2000, 2001) ; Sevilla *et al.* (2002). Pour un retour sur l’introduction des tests génétiques pour *BRCA* en France, voir Sevilla *et al.* (2004) ; pour une mise au point relativement récente sur les tests génétiques de prédisposition pour les cancers du sein et de l’ovaire, voir Julian-Reynier (2011).

trance de l'anomalie est de 100 %. Autrement dit, tous les porteurs feront une polypose et toutes les polyposes conduiront après 40 ans à un cancer du côlon. Qu'en est-il ici de la distinction entre maladie et risque ? Plusieurs possibilités se présentent : faut-il assumer de maintenir fermement la distinction ? Considérer qu'il faut bien distinguer les cas selon que la pénétrance est complète ou incomplète ? Ou renoncer à la distinction et admettre un continuum, ce qui conduit à considérer que passé un certain seuil (mais dont la détermination est nécessairement à la fois médicale, sociale et subjective), le risque est maladie.

C'est bien une question de choix que de déterminer si un seuil de risque doit être considéré comme nécessitant une intervention préventive et donc une démarche médicale. La philosophie de la médecine a engendré une immense littérature sur le sujet depuis les années 1980 dont on ne peut nier l'intérêt. On pourrait certainement multiplier les exemples qui montrent l'importance d'un contexte et de ses normes dans les différentes approches qui guident les politiques de dépistage, par exemple. Löwy dessine ainsi un contraste saisissant entre le cas du cancer du poumon et celui de la prostate. Pourquoi si peu d'intérêt pour développer un test permettant la détection précoce du premier ? Cela peut être dû à des difficultés techniques, mais aussi au fait que le cancer du poumon est perçu comme le résultat d'un comportement individuel 'irresponsable'. Inversement, il y a eu une sorte d'enthousiasme pour le dépistage du cancer de la prostate¹¹⁹, du moins en Amérique du Nord, car il y a très souvent des différences nationales (voire entre hôpitaux !) dans la perception de la maladie aussi bien que dans sa prise en charge (ce qui confirme encore et toujours le poids de contingences sociales).

Même si le cas du cancer de la prostate demanderait une étude particulière (Valier, 2016), force est de constater que c'est dans le domaine des cancers qualifiés de féminins que se développent les catégories de '*pre-disease*' comme le note Aronowitz de la même manière que Löwy¹²⁰ :

Il existe de nombreux exemples d'autres nouveaux états de prédisposition aux maladies qui résultent de l'élargissement de la zone de couverture (*catchment area*) des catégories existantes pour inclure des points plus 'précoces' de l'histoire naturelle d'une maladie. Définies par les pathologistes mais soutenues par les campagnes de dépistage, dif-

119 A propos de cet enthousiasme, relevons que Ablin, l'un des concepteurs du test de dépistage s'exprimait ainsi en mars 2010 dans le *New York Times* : « The medical community must confront reality and stop the inappropriate use of P.S.A. screening. Doing so would save billions of dollars and rescue millions of men from unnecessary, debilitating treatments. »

120 Sur la question du genre du cancer, outre les ouvrages de Löwy déjà cités, cf. Gibbon (2007), Löwy (2013), Mara (2019). Plus généralement sur le caractère 'genré' du risque, Hannah-Moffat et O'Malley (2007). Tout ceci va évidemment dans le sens d'une position dite 'normativiste'.

férents pré-cancers du col de l'utérus et du sein ont été découverts et largement diagnostiqués tout au long de la seconde moitié du vingtième siècle. Le cancer du sein a connu une croissance exponentielle des pré-cancers, en grande partie due à l'utilisation généralisée de la mammographie de dépistage. L'incidence du carcinome lobulaire et canalaire *in situ*, par exemple, est passée d'un taux de 11,3 pour 100 000 femmes par an en 1975 à un taux stupéfiant de 91,2 pour 100 000 femmes en 2002. Chaque année, plus de 3 millions d'Américaines présentent une anomalie au frottis, généralement des ASCUS (*atypical squamous cells of uncertain significance*). Les ASCUS font partie d'un continuum d'anomalies 'précancéreuses' qui ont été constamment redéfinies et reclassées au cours des dernières décennies (Aronowitz, 2015).

Rappelons que le carcinome *in situ* (par opposition à 'infiltrant') est limité à l'épithélium et ne franchit pas la membrane basale et que certains sont parfois considérés plus comme des facteurs de risque que comme des cancers : nous sommes bien en présence d'un continuum qui se substitue à la différence polarisée par le vivant du normal et du pathologique¹²¹. Quittons l'analyse sociologique et considérons la littérature scientifique ; un article de revue tel que celui de Costa et Zanini (2008) ne dit finalement pas autre chose qu'Aronowitz : on y constate une situation problématique du fait d'un diagnostic croissant, conséquence de l'introduction de dépistages généralisés. Les auteurs reconnaissent que la science n'est pas capable d'identifier les lésions qui progresseront vers un stade invasif, même si l'on peut mentionner des biomarqueurs 'classiques' (récepteurs aux œstrogènes, HER-2, l'oncoprotéine bcl-2...). D'ailleurs la recherche la plus récente continue de chercher des différences moléculaires, des profils, afin d'établir des signatures pour ces tumeurs (Nagasawa *et al.*, 2021 ; Nachmanson *et al.*, 2022). La conclusion est la suivante :

Presque toutes les combinaisons possibles de chirurgie, de radiothérapie et de traitements médicaux (anti-œstrogènes) ont été testées dans différents essais cliniques, mais la situation est loin d'être satisfaisante. Nous pensons qu'une contribution importante peut venir de la chirurgie oncoplastique, qui consiste à appliquer des techniques de chirurgie plastique et reconstructive pour assurer à la fois une excision radicale de la maladie et des résultats cosmétiques acceptables (Costa et Zanini, 2008).

On constate que les descriptions de Löwy et Aronowitz sont vérifiées : de plus en plus de femmes se voient proposer une chirurgie – qui reste 'cosmétiquement acceptable' – pour des états dont le caractère pathologique est précisément ce qui fait question. Et évidemment si la question se pose pour des carcinomes *in situ*, a fortiori pour un dépistage génétique !

121 Dans le même sens, voir l'analyse 'contextualiste' du DCIS (*Ductal Carcinome In Situ*) menée à partir de sa propre expérience par Cutter (2018). L'approche contextualiste en question part du principe que « nous ne pouvons pas décider si un jugement sur le statut de maladie est vrai sans prendre en compte la relation de la condition en question avec l'organisme et la relation de l'organisme avec l'environnement » (Reznek, 1987).

Dans ce domaine, le cas du cancer du sein est encore une fois tout à fait exemplaire :

Jusqu'au milieu des années quatre-vingt, l'hypothèse selon laquelle l'apparition des cancers du sein humains serait pour partie due à des facteurs héréditaires était à la fois une banalité et une question peu intéressante. L'existence de certaines familles 'à cancer du sein' était connue et intégrée par l'épidémiologie. Le statut de ces personnes et familles a commencé à changer durant la seconde moitié des années quatre-vingt avec les projets génomes et la mise en place d'équipes de génétique moléculaire cherchant les mutations responsables de ces formes héréditaires (Gaudillière *in* Baszanger, 2002).

La question du 'pré-cancer' et des 'prédispositions génétiques' au cancer peut certainement constituer une étude de cas intéressante au sein du débat entre naturalistes et normativistes en philosophie de la médecine, mais notre projet ne s'inscrit pas vraiment dans ce cadre. S'il est indispensable de réfléchir à la notion de maladie, l'enjeu ne peut pas être purement conceptuel comme cela semble être parfois le cas dans ce débat (Lemoine, 2013). Le philosophe ne peut analyser abstraitement le concept de maladie, mais doit se référer à des *théories biologiques et médicales* précises : c'est ce que nous essayons de faire par notre étude du paradigme des oncogènes. Mais ces théories, comme nous l'avons montré au début de ce chapitre, sont animées à la fois par une logique interne et par le développement du dispositif de la médecine personnalisée. En effet, qu'est-ce qui fait que, comme le dit Gaudillière, le statut de famille 'à cancer' commence à changer ? Nous ne pouvons qu'être d'accord lorsqu'il mentionne le rôle des 'projets génomes'. Mais ces projets ne sont-ils pas un élément au sein d'un mouvement plus large que des sociologues ont labellisé 'généticisation' et qui serait constitutif du dispositif de la médecine personnalisée ?

Le concept de généticisation a été introduit par la sociologue Abby Lippman dans un article sur le diagnostic prénatal à un moment où philosophes et sociologues commençaient à réfléchir sur le *Projet Génome Humain*. Il s'inscrit dans un contexte plus large où l'on s'inquiète de l'apparition (ou ré-apparition) d'un déterminisme génétique¹²² ou encore d'un génocentrisme incarné par la sociobiologie, Dawkins, mais aussi Collins¹²³, et qui se diffuserait dans la société à tel point que le gène deviendrait une « icône culturelle » (Lindee et

122 Cf. l'ouvrage *Not in your DNA* (Lewontin *et al.*, 1985). Une grande partie de la communauté scientifique s'accorde sur le fait que la causalité génétique est pour le moins complexe. Pourtant, on trouve des versions récentes assumant les formulations les plus provocantes en matière de déterminisme génétique, par exemple chez Plomin (2018). Traiter sérieusement ce problème impliquerait une mise au point sur le concept d'héritabilité, qui a été au centre de controverses intenses et qui ne sont pas closes : cf. Tabery (2009). Plus généralement, pour une analyse épistémologique de la génétique comportementale, voir Perbal (2008, 2011) ; et Panofsky (2014).

123 Scott Gilbert critique dans un même mouvement Dawkins et Francis Collins.

Nelkin, 1998). Que l'un des 'P' de la médecine des '4P' renvoie à 'prédictive' est significatif¹²⁴. Une telle ambition prédictive est exprimée par Vogelstein, cet éminent représentant du paradigme des oncogènes que nous connaissons bien, dans un article au titre éloquent : « *The predictive capacity of personal genome sequencing* » (Roberts *et al.*, 2015). Certes, le contenu est prudent, dans la mesure où il s'agit d'estimer un pourcentage de risque, qui permettrait de maximiser l'utilité des tests génétiques ; en outre, les réserves d'usages sont faites quant à d'éventuelles limites méthodologiques. Mais l'idée demeure qu'il s'agit bel et bien d'établir une forme de prédiction à partir de nos données génétiques sous la forme de 'scores', un objet sur lequel nous reviendrons. Et de fait, l'oncologie engendre un grand nombre de ces données : certes, une très grande partie concerne le profil génétique *de la tumeur* (on parle de mutation somatique par opposition à mutation constitutionnelle), mais comme le montre de Montgolfier (2019) les croisements avec la médecine des prédispositions sont réels. Malgré les doutes qu'elle peut susciter, il se pourrait bien que « la prédiction génétique [soit] au cœur des différentes acceptions du concept de médecine personnalisée ou médecine 4P » (Cambon-Thomsen, 2014).

Le lien avec l'analyse précédente concernant la place du risque dans notre conception de la maladie est évident. Là où le risque était décelé et qualifié sur la base d'observations histologiques, par exemple, il est maintenant devenu génétique. Löwy peut ainsi établir une forme de continuité entre la catégorie de 'pré-cancer' telle qu'elle s'élabore tout au long du 20^{ème} siècle, et son dernier avatar sous la forme de disposition génétique, une continuité qui ne nie pas l'importance de cette dernière forme de risque, mais qui montre d'où vient une partie de la force de ces représentations.

La généticisation n'est pas seulement celle du cancer ; elle se diffuse aux catégories connexes, comme celle de 'pré-cancer'. Tout se passe comme si la lésion pré-cancéreuse s'était déplacée à un niveau plus profond : « très récemment, la notion de lésions 'pré-malignes' a été étendue aux changements dans des macromolécules » (Löwy, 2010) :

Le terme 'lésion moléculaire' fait également ressortir les similitudes entre le diagnostic des mutations qui prédisposent au cancer et celui des modifications précancéreuses des tissus. Dans les deux cas, les patients sont informés que la présence d'éléments anormaux dans leur organisme, qu'il s'agisse de séquences d'ADN altérées ou de cellules modifiées, les expose à un risque de malignité supérieur à la moyenne (Löwy, 2010).

124 L'idée est en fait bien plus ancienne que ne le croient sans doute ses promoteurs, comme le montre Olivier (2019). Pour une perspective historique beaucoup plus ample, voir Rossi (2007).

On a introduit la catégorie de « pré-cancer » face aux difficultés de tracer des limites bien définies, tant pour les chirurgiens que pour les cytologistes, et sur le principe que la détection précoce était la base d'un bon pronostic. Du scalpel du chirurgien au microscope du cytologiste, puis de là à l'analyse génétique et moléculaire, faut-il simplement prendre acte d'un progrès de la détection, de l'identification, et donc de la prédiction ? Y a-t-il là simplement perfectionnement des outils disponibles pour la médecine ? Ou faut-il prendre la mesure de cette transformation en y voyant une rupture ? Bien sûr, historiciser et contextualiser une catégorie n'implique pas que l'on nie la spécificité de certaines transformations, notamment celles qu'essaie de saisir le concept de généticisation. En effet, c'est que ce déplacement du niveau où l'on traque les lésions 'pré-cancéreuses' s'articule à d'autres transformations, en particulier l'élaboration de nouvelles formes de dépistage, qui elles-mêmes définissent une nouvelle manière d'être 'à risque'. Dans quelle mesure ces transformations ne sont-elles pas seulement un produit ou une conséquence du paradigme des oncogènes, mais constituent des éléments d'un dispositif susceptible de produire à son tour des effets ? C'est ce qu'il nous faut essayer de comprendre.

Depuis son introduction par Lippman, le terme 'généticisation' a été beaucoup utilisé pour réfléchir de manière critique sur les rapports entre génétique et société, mais aussi, de manière plus précise pour analyser la transformation de la notion de maladie génétique (Darrason, 2016), et aussi pour analyser cette médecine génomique et personnalisée. Il entre en résonance avec d'autres concepts comme ceux d'exceptionnalisme génétique', de 'fétichisme génétique' (utilisé notamment par Harraway) ou d'essentialisme génétique' (cf. Mannette, 2021 pour une revue et des références). Il est souvent utilisé pour déplacer l'analyse des 'discours de vérité génétiques' des questions épistémologiques vers les questions politiques, comme cela est manifeste chez Rouvroy :

La logique de généticisation, et la « visibilité » croissante des différences interpersonnelles au niveau génétique, posent des questions non seulement épistémologiques mais également politiques. Que les « discours de vérité » génétiques prévalent sur les autres dispositifs explicatifs des inégalités « organiques » et sociales est dû à une combinaison de facteurs que Michel Foucault aurait probablement rapportés à la formation archéologique, la strate historique dans laquelle nous nous trouvons actuellement, c'est-à-dire cet entrelacs inextricable de rapports de forces sociaux, institutionnels et interprétatifs indissociable de la manière dont les individus sont formés et informés dans notre société (Rouvroy, 2008).

Rouvroy prolonge son analyse en s'efforçant de mettre au jour une gouvernance néo-libérale au cœur des dispositifs de santé, couplée à une responsabilisation de l'individu à l'égard de ses gènes. La médecine personnalisée doit alors, une fois cette composante politique mise au jour, être analysée comme une '*Me-medicine*' clairement opposée à un autre projet, celui d'une '*We-medicine*', explique Dickenson (2013). L'idée que la médecine personnalisée (et le discours de vérité génétique qui l'accompagne!) est problématique du point de vue de la santé publique est de plus en plus répandue (Beers *et al.*, 2018 ; Tabery, 2023), un diagnostic qui peut être complété par les doutes émis par Prainsack (2017), à l'égard du prétendu '*empowerment*' conféré par la médecine 'participative' fondée sur les nouvelles biotechnologies : dans quelle mesure cette participation est-elle vraiment une prise en main de sa propre santé (par rapport à un pouvoir médical dont l'histoire est certes chargée de paternalisme) ? Au moment où je crois devenir le sujet de ma propre santé, ne suis-je pas en train de me soumettre, par là-même, à une série de normes gouvernant de nouvelles 'techniques de soi' ?

Le développement des tests génétiques dits '*direct-to-consumer*' pourrait bien être un élément important de cette transformation qui est à la fois une transformation de la médecine et une transformation sociale¹²⁵. L'utilité de ces tests a très souvent été mise en question. Admettons même que le test délivre une information fiable, la question de son utilisation demeure :

Ce qu'ont tendance à occulter *Navigenics* ou *23andMe*, c'est la faible intensité des risques supplémentaires liés aux différents allèles de gènes intervenant dans des maladies complexes. La puissance des analyses examinant des dizaines de milliers de Snip chez des centaines ou des milliers de personnes met en évidence de manière convaincante des allèles de vulnérabilité – mais le risque relatif lié à un tel allèle dépasse rarement 1,5 et est souvent de l'ordre de 1,2. Savoir que mon risque de diabète est 20, 30 ou 40 % plus élevé que la moyenne – c'est-à-dire que mon risque *absolu* est de 1,2 à 1,4 % au lieu de 1 % habituel – est-ce vraiment là une indication essentielle ? (Jordan, 2008).

Bien sûr, ces tests peuvent se diffuser parce que des progrès techniques sont réalisés, parce que le coût de telles analyses génétiques baisse drastiquement. Mais un progrès technique n'est jamais autonome, il ne se déploie pas dans une apesanteur sociale. Il est toujours traversé par des valeurs et des 'choix' configurés socialement. On ne peut simplement

125 Sur l'impossibilité de considérer cela comme un phénomène anecdotique, voir les données rassemblées dans un état des lieux récent (Khan et Mittelman, 2018), dont le titre touche certainement juste : « La génomique grand public (*consumer genomics*) va changer votre vie, que vous vous fassiez tester ou non. »

considérer que nous avons affaire à des individus qui choisiraient d'utiliser un test génétique, pour ensuite librement interpréter un niveau de risque et agir rationnellement en conséquence : tout ceci s'inscrit dans un certain dispositif social qui produit des savoirs, des techniques, des pratiques et des formes de vie. Or, ce qui nous intéresse, ce n'est pas seulement le fait que ces pratiques soient liées à un contexte social, mais qu'elles produisent des effets, et notamment des effets épistémologiques.

En effet, noter l'importance d'enjeux éthiques, juridiques et politiques ne signifie pas renoncer à une approche épistémologique, comme nous allons essayer de le préciser. Le concept de généticisation nous semble particulièrement intéressant de ce point de vue pour deux raisons : tout d'abord, n'avons-nous pas assisté avec le paradigme des oncogènes à une forme de généticisation du cancer, dans un sens très descriptif, puisqu'une maladie qui n'était pas qualifiée de 'maladie génétique' a soudain reçu ce label ? En outre, nous avons suggéré que ce paradigme avait noué des liens complexes avec des 'Projets génomes' qui eux-mêmes avaient contribué à une transformation de la notion de maladie génétique. Cette transformation est telle que le concept de maladie génétique devient beaucoup plus englobant, toute maladie ou presque pouvant s'inscrire sur un continuum où la composante génétique jouera un rôle (plus ou moins important). On passe alors du concept (étroit ou mendélien) de maladie génétique à la généticisation des maladies. Selon la focale plus ou moins large que l'on adopte, le cancer apparaît comme tout à fait exemplaire, ou comme un cas parmi d'autres, une de ces multiples maladies complexes, multifactorielles, qui apparaissent maintenant, en un sens nouveau, comme des maladies génétiques. Un tel continuum vient redoubler celui qui entre normal et pathologique que nous avons vu ci-dessus : la notion de risque brouille la frontière entre normal et pathologique, et ce risque se généralise sous une forme génétique.

Nous avons rapidement évoqué cette transformation de la maladie génétique dans notre chapitre 2, en adoptant le regard des acteurs de cette transformation (au premier chef Collins). Il s'agit maintenant de reprendre la question en changeant notre regard et en nous demandant si cette généticisation ne constitue pas une force que le paradigme des oncogènes aurait contribué à engendrer mais qui pourrait bien avoir acquis la consistance d'un mouvement plus large susceptible de maintenir ce paradigme dans une certaine voie.

Qu'il y ait une certaine force à l'œuvre, dont il faut élucider le statut, cela apparaît en ceci que mettre au jour un continuum entre les maladies génétiques traditionnelles et les maladies 'multifactorielles' ne va pas *nécessairement* dans le sens d'une accentuation de la

dimension génétique. En effet, comme nous l'avons noté dans le chapitre précédent, une telle idée de continuum peut fonctionner dans deux sens opposés, dans la mesure où ce ne sont plus seulement les maladies multifactorielles qui apparaissent comme potentiellement génétiques, mais les maladies génétiques qui peuvent apparaître tout aussi bien comme multifactorielles. La conclusion de Perbal analysant l'imprécision qui entoure le risque, même dans le cas des maladies monogéniques, est la suivante :

Ainsi, la règle obéit plutôt au modèle polygénique auquel il convient d'ajouter les facteurs environnementaux (Perbal, 2008).

Autrement dit, même les maladies les plus 'simples' en termes de causalité génétique peuvent apparaître complexes et dotées d'une composante environnementale. Dès lors, si le continuum pourrait potentiellement être lu dans les deux sens, comme généticisation des maladies complexes mais aussi bien comme 'environnementalisation' ou complexification des maladies monogéniques, est-ce que cela ne relève pas d'un choix sous-jacent ? C'est ce que rappelle la sociologue des sciences Fujimura, en analysant l'abandon de la voie 'environnementale' en matière de recherche sur le cancer, « la voie menant aux proto-oncogènes est constituée de *choix* quotidiennement opérés par de nombreux acteurs » ; plus généralement, « les choses auraient pu se passer différemment »¹²⁶, proposition qui vaut dans l'ensemble du monde social – et la science n'y fait pas exception. Pour expliquer ce type de choix, il est essentiel de prendre en compte l'existence d'une « tendance irrésistible à caractériser un certain nombre de maladies multifactorielles comme 'génétiques' et ainsi à former et ordonner des voies possibles de réflexion, à la fois à l'intérieur des disciplines scientifiques et dans l'ensemble du public » (Duster, 1992, p. 98).

Dans un article important sur le concept même de maladie génétique, Magnus pointe cette dimension de choix qui préside à l'étiquetage du cancer comme maladie génétique. Il imagine une expérience de pensée très simple : les habitants d'un village sont touchés par une maladie ; on fait des investigations sur l'eau à laquelle ils ont accès et on découvre la présence d'un agent pathogène. La maladie est alors clairement considérée comme infectieuse. Mais si la maladie ne touche qu'une minorité qui possède un variant génétique particulier, qui rend ces personnes particulièrement sensibles, elle sera considérée sans doute comme génétique. Sa conclusion est la suivante :

126 Fujimura (1996), p. 148-149 (nous soulignons). Elle reprend cette dernière formule à Everett Hughes, un des fondateurs de l'interactionnisme symbolique. Néanmoins, il faut garder à l'esprit les remarques critiques adressées à une telle formule (Gingras, 1995).

En analysant les systèmes nosologiques ainsi que le langage de la biomédecine contemporaine, on peut discerner les engagements des praticiens envers certaines façons de faire avancer la connaissance, de traiter et de prévenir les maladies. Essentiellement, étiqueter une maladie comme étant génétique revient à reconnaître implicitement que notre compréhension et le développement d'approches thérapeutiques touchant cette maladie seront mieux servis par la recherche au niveau génétique. En d'autres termes, un ensemble de valeurs concernant la meilleure façon d'allouer les ressources ainsi que la bonne façon de pratiquer la science et la médecine se tient au cœur des classifications conceptuelles en médecine (Magnus, 2012).

Un processus d'étiquetage, et tout ce qui l'accompagne en terme d'allocation de ressources, est nécessairement sous-tendu par des valeurs. On peut en fournir une illustration frappante à l'aide de la figure 3.1 :

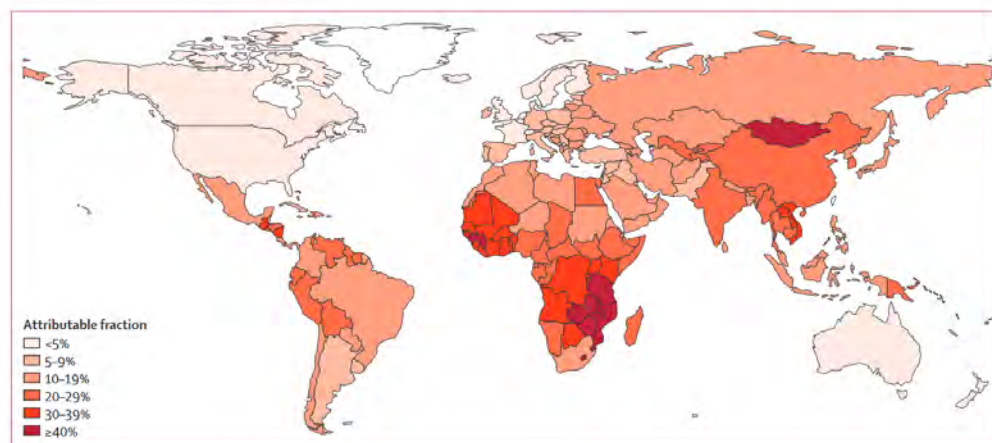


Figure 3.1 (Plummer *et al.*, 2016) : proportion des cancers attribuables à des causes virales (2012)

Celle-ci ne nous suggère-t-elle pas que du point de vue des pays du sud, il serait parfaitement 'logique' d'étiqueter le cancer comme une maladie virale, et d'allouer des ressources en conséquence pour la prévenir et la traiter ? Bien sûr, si vous avez fait le choix d'investir massivement dans des technologies de biologie moléculaire, il vous est possible d'adopter un 'regard moléculaire' sur le génome du virus HPV, par exemple, pour 'traduire' cette entité en termes génétiques. Il n'aura échappé à personne que la région du monde où se développe la médecine génomique personnalisée (à savoir le monde occidental) est aussi celle où la 'charge' mondiale des cancers dus aux infections est la moins élevée.

Néanmoins, si utiles et pertinents que puissent être de tels rappels concernant la présence de choix au cœur du processus de la recherche, il faut être prudent. Sans précisions supplémentaires, une telle analyse peut nous laisser démunis quant à la compréhension des interactions entre une théorie scientifique précise et ce qui peut se jouer à ses marges. Si

c'est une affaire de choix et de contingence, alors pourquoi prendre trop de peine à examiner la logique interne d'une théorie ? Une telle idée n'a alors de valeur que subordonnée à l'analyse de la reconfiguration de maladies précises par le regard moléculaire à différents emplacements du continuum. Par exemple la mucoviscidose (du côté le plus génétique du spectre) ou le diabète (du côté 'multifactoriel')¹²⁷. Dans les deux cas, le développement de la biologie moléculaire, la mise au jour d'une composante génétique ou l'élaboration de tests génétiques affectent la catégorie nosologique ; celle-ci ne renvoie pas à une entité qui demeurerait immuable en attendant d'être dévoilée à son niveau moléculaire.

Par ailleurs cette idée de choix ne rend pas bien compte de la manière dont un régime de connaissance peut être intriquée avec l'émergence de nouvelles formes de vie. Aussi, suite à l'introduction de l'idée de 'généticisation', mais avec la volonté de préciser un concept peut être trop vague, on a assisté au développement d'enquêtes approfondies sur les nouvelles formations (sociales et identitaires) engendrées par un nouveau régime de savoir, le savoir génétique. L'introduction du volume *New Genetics, New Identities* est représentative de ce programme :

Les nouvelles technologies biomédicales créent sans cesse la possibilité, non seulement de nouvelles connaissances, mais aussi de nouvelles *formes de connaissances*, et de nouvelles *formes sociales* également. Ces dernières [...] créent à leur tour la possibilité de nouvelles bases pour l'identité sociale, individuelle et collective. L'identification de la pertinence de l'innovation dans la science biomédicale pour l'identité personnelle n'est pas en soi une nouvelle observation. De récentes études sociologiques, anthropologiques et historiques des systèmes, institutions et pratiques médicaux ou scientifiques ont souligné à plusieurs reprises l'intersection de la technologie, de la connaissance et de l'identité (Atkinson, 2007).

La référence à Foucault est omniprésente, mais il faut noter l'attention portée à la filiation Canguilhem-Foucault :

Le travail de Foucault est l'une des principales sources d'inspiration à cet égard ici, tout comme l'œuvre de l'auteur qui l'a inspiré, Canguilhem. En effet, Foucault lui-même a élaboré un programme de recherche sur l'histoire culturelle de la connaissance génétique. [...] Une quarantaine d'années plus tard, nous trouvons un nombre croissant de chercheurs en sciences sociales travaillant sur les *implications profondes des nouveaux régimes de connaissances génétiques* (Atkinson, 2007 ; nous soulignons).

127 Pour la mucoviscidose, voir notamment les travaux de Kerr (2000, 2005) ; Hedgecoe propose une intéressante comparaison entre mucoviscidose, diabète et schizophrénie (Hedgecoe 2001, 2002, 2004). Les deux auteurs ont des désaccords que nous laissons de côté, même si ceux-ci sont instructifs concernant l'usage du concept de généticisation (Hedgecoe 1998, 2000, 2004 ; Kerr 2004).

Dans quelle mesure notre propre projet rejoint-il celui de chercheurs travaillant sur « les implications profondes des nouveaux régimes de connaissance génétiques » ? Rappelons la question qui nous guide tout au long de ce chapitre : dans quelle mesure le paradigme des oncogènes a-t-il pu trouver une forme de soutien dans une transformation de la médecine ? En proposant d'appliquer le concept de 'dispositif' à la médecine personnalisée, nous tenons à prendre en compte la manière dont des discours médicaux ont pu contribuer à produire de nouvelles formes de vie et de subjectivité. Impossible de rendre compte de la force du dispositif si l'on n'aperçoit pas cette dimension !

Tout commence peut-être par l'émergence d'un regard moléculaire. Avec la médecine génomique et personnalisée, c'est le génome de l'individu qui est atteint, mis au jour, exposé sous le regard médical – la comparaison est souvent faite avec « l'archéologie » de ce regard médical par Foucault dans *Naissance de la clinique* :

La plupart des gens imaginent encore leur corps au niveau 'molaire', à l'échelle des membres, des organes, des tissus, des flux sanguins, des hormones, etc. C'est sur ce corps molaire que nous agissons par le biais du régime alimentaire, de l'exercice physique, du tatouage et de la chirurgie esthétique. C'est sur ce corps que s'est concentrée la médecine clinique au 19^{ème} siècle, révélé au regard du médecin après la mort lors de la dissection *post-mortem*, visualisé dans l'atlas anatomique, accessible de son vivant grâce à un certain nombre d'appareils qui augmentaient le regard clinique et lui permettaient de scruter le corps vivant. Aujourd'hui, la biomédecine visualise la vie différemment. La vie est comprise et prise en compte au niveau moléculaire (Rose, 2007).

Les individus finissent par incorporer ce regard moléculaire et à se percevoir non seulement au niveau molaire, mais aussi au niveau moléculaire. Les gènes deviennent une composante importante de l'identité¹²⁸ et même de l'identité sociale comme le montre Rabinow à travers le concept de 'biosocialité'. En circulant de la médecine à l'identité vécue, les gènes et les mutations acquièrent un nouveau type d'existence, une nouvelle consistance, une nouvelle autonomie au-delà du régime de connaissance qui les a rendus visibles. Citons un exemple qui nous semble particulièrement significatif, celui de ces femmes qui, identifiées comme porteuses d'une mutation sur un des gènes *BRCA*, se baptisent '*previvors*', un terme construit à partir de celui de '*survivor*' (les survivants du cancer). Celles-ci endossent ce 'titre' après un dépistage et génétique, et revendiquent leurs choix médicaux (souvent, comme A. Jolie, la chirurgie prophylactique), les inscrivent dans un récit de soi public, adhèrent à des communautés, transforment cet épisode ou cette épreuve en élément de leur

128 Sur la question de l'identité dans ce contexte voir Hacking (2006) ; Lock *et al.* (2007) ; Atkinson (2007) ; Gibbon et Novas (2008) ; Klitzman (2009) ; Taussig (2009).

identité¹²⁹ ; bref, cela devient une « forme de vie ». La mutation génétique et le risque qui lui est associé ne sont plus des abstractions, ils ne sont plus seulement des entités du discours scientifique, ils ont été incorporés sur un mode à la fois individuel et social. Ces formes de vie sont étroitement liées à une nouvelle prise en charge de la vie elle-même par la biomédecine. Cette idée a été particulièrement étudiée par Clarke *et al.* (2010) qui introduisent le concept de ‘biomédicalisation’ pour désigner l’intensification de la médicalisation d’une nouvelle manière :

La biomédecine au sens large est aujourd’hui transformée de l’intérieur par d’anciens et de nouveaux arrangements sociaux qui mettent en œuvre les sciences et technologies biomédicales, informatiques et de l’information pour intervenir dans la santé, la maladie, la guérison, l’organisation des soins médicaux et la façon dont nous pensons et vivons la ‘vie elle-même’ (*life itself*) (Clarke *et al.*, 2010, p. 2).

Il nous semble que la médecine personnalisée s’inscrit dans ce mouvement, qu’elle pourrait en être une forme d’achèvement, et que le cancer est le domaine peut-être privilégié où se met en œuvre une telle transformation.

3 Le dispositif de la médecine personnalisée : des objets et des pratiques

Dans un dispositif, les éléments discursifs sont articulés à des éléments non-discursifs. Cette articulation rend précisément la distinction parfois délicate. Dans la section précédente, nous avons montré l’intérêt de prendre en compte, pour traiter une question épistémologique comme celle de la force du paradigme des oncogènes, des discours sur le risque et sa ‘gouvernance’. Mais, même si l’on prend en compte la manière dont cette gouvernance se traduit dans des formes de vie, il faut maintenant davantage porter notre regard sur des pratiques et des objets.

Dans un premier temps, nous allons revenir sur des points abordés précédemment, à savoir, au premier chef, la question du dépistage. Il sera à nouveau beaucoup question de

129 Pour un exemple de récit de soi en tant que ‘*previvor*’, voir Port (2010) – mais la forme d’expression la plus courante reste le blog. Pour des exemples d’enquêtes sur les représentations qui sous-tendent cette dénomination (notamment la perception du risque), voir Hoskins, Roy, et Greene (2012) ; Dean et Davidson (2018) ; Getachew-Smith et al. (2019).

risque dans notre propos, mais alors que la première section de ce chapitre abordait la question sous un angle très large et globalement discursif (à partir d'une histoire longue du risque de cancer, à partir du concept de société du risque, à partir de la question générale du brouillage de la frontière du normal et du pathologique par la notion de risque), il s'agit maintenant de focaliser sur des pratiques et des objets susceptibles d'être en lien étroit avec le paradigme des oncogènes. La section 3.1 abordera ainsi la manière dont la génétique médicale contribue à une réification du concept de gène, en particulier à travers une transformation du dépistage à 'l'ère génomique'. Dans un deuxième temps (section 3.2), nous nous arrêterons sur de nouvelles entités biomédicales (notamment les mutations dites 'actionnables'). Nous concluons cette section par l'examen de la question de l'interprétation des données génétiques, une interprétation susceptible d'engendrer des objets qui nous semblent parmi les plus à même de synthétiser les analyses de ce chapitre, les 'scores polygéniques de risque' et les 'variants de signification inconnue' (section 3.3). Pour chacun de ces points, il nous faudra être attentif à l'importance des techniques mises en jeu, dans la mesure où elles constituent un élément important du dispositif.

3.1 Génétique médicale, dépistage et réification du gène

Nous avons évoqué l'émergence du projet de médecine génomique dans notre deuxième chapitre, pour montrer qu'une rencontre s'était opérée avec le paradigme des oncogènes. Il s'agit de se demander maintenant dans quelle mesure la génétique en tant que discipline médicale, qui a intégré une transformation de la notion de maladie génétique, a contribué à ce que l'on peut appeler une réification du gène. Même si la médecine dite des 4P a des ambitions systémiques, un certain génocentrisme demeure, qui apparaît par exemple dans cette déclaration de Hood :

Nous pensons que, dans dix ans, les génomes feront partie intégrante du dossier médical de chaque patient. À partir des variants génétiques exploitables, nous serons en mesure de fournir à chaque patient des informations essentielles pour optimiser son bien-être et faire face au potentiel futur de développement de maladies (Hood *et al.*, 2012).

Les espoirs mis dans l'information censée être délivrée par le génome n'ont jamais cessé, depuis les premiers résultats du *PGH*, et malgré la prise de conscience que la séquence seule est rarement déterminante. Nous avons cité le président Clinton lors de la

promulgation de ces résultats, et une quinzaine d'année plus tard, le même esprit se traduit dans cette déclaration du président Obama :

Les médecins ont toujours reconnu que chaque patient est unique, et ils ont toujours essayé d'adapter au mieux leurs traitements aux individus. Il est possible de faire correspondre une transfusion sanguine à un groupe sanguin – il s'agit là d'une découverte importante. Que se passerait-il si l'adaptation d'un traitement anticancéreux à notre code génétique était tout aussi facile, tout aussi standard ?¹³⁰

Un tel génocentrisme n'est pas une idée abstraite ; il est ancré dans des discours, certes, mais dans des discours tenus par des personnes qui jouent un rôle clé dans des institutions, dans des programmes de recherche, dans des pratiques. Il faut ici rappeler encore une fois le rôle du secteur privé et des tests génétiques '*direct-to-consumer*', évoqué précédemment. Le rôle de Craig Venter dans le décryptage du génome humain ne faisait qu'inaugurer une période de transformation majeure de la structure de la recherche où des acteurs privés comme *deCODE Genetics Inc.* ou *23andMe* possèdent des bases de données génétiques parmi les plus importantes du monde. Le discours sur les gènes peut bien constituer une forme d'imaginaire plus ou moins diffusé dans la société selon les époques, comme l'ont étudié Lindee et Nelkin dans leur ouvrage classique sur *La mystique de l'ADN*. Mais ce qui nous intéresse ici est quelque chose de bien plus précis. Le fait que des entreprises aussi puissantes promeuvent un discours génocentré sur la santé et aient les moyens de le traduire en pratiques, c'est là une des manières pour un imaginaire de produire des effets, jusqu'au cœur de la recherche biologique. Mentionnons quelques exemples particulièrement significatifs : tout d'abord, la tentative pour apposer un brevet sur le gène BRCA par la firme *Myriad Genetics*. Si un gène peut être breveté, c'est qu'il s'agit bien d'une chose, une chose susceptible d'acquérir ce surcroît d'existence par son statut juridique et commercial¹³¹. Le cas de *Myriad Genetics* est extrêmement documenté ; en ce qui concerne l'entreprise *23andMe* et le problème de la prédisposition au cancer, on ne saurait trop souligner le fait suivant :

En 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA), a même délivré à la société californienne *23andMe* l'autorisation d'inclure la recherche de trois mutations dans les gènes BRCA, dans les services qu'elle propose directement aux consommateurs. Cette décision entérine la possibilité de réaliser les tests sans l'entremise de cliniciens prescrip-

130 <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>. Consulté le 20 mars 2023. Voir la présentation du projet par deux de ses principaux acteurs : Collins et Varmus (2015)

131 On peut avoir prendre connaissance de ce cas à travers les articles et éditoriaux de D. Stoppa-Lyonnet, une figure importante de la lutte contre cette brevetabilité du gène (et spécialiste de la prédisposition génétique au cancer) : Stoppa-Lyonnet (2003) ; Cassier et Stoppa-Lyonnet (2011, 2015).

teurs et de critères cliniques, épidémiologiques et familiaux. Le test génétique devient un examen autonome, dont la qualité et la fiabilité peuvent désormais reposer sur la seule recherche d'altérations moléculaires (Bourgain et Beaudevin, 2020).

Nous ne sommes manifestement plus dans un usage anecdotique ! Les entreprises de biotechnologie (séquençage, *biobanking*) jouent ainsi un rôle déterminant dans une *réification du gène*. Un autre exemple important est le séquençage massif de données génétiques de la population islandaise par *deCODE Genetics*¹³². Celui-ci a donné lieu à de très nombreuses publications concernant la base génétique de maladies allant de la schizophrénie aux maladies cardio-vasculaires, en passant bien sûr par le cancer¹³³. Comme le dit le PDG Kari Stefansson :

En Islande, il suffirait d'appuyer sur un bouton pour trouver toutes les femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA2*. La mutation islandaise du gène *BRCA2* confère aux femmes un risque à vie de développer un cancer mortel de 86 %. [...] Ce risque pourrait être réduit à néant par des mastectomies et ovariectomies préventives¹³⁴.

Nous avons évoqué la difficile question des chirurgies préventives, et sur une telle question le point de vue philosophique ne peut être une position de surplomb pour émettre un jugement normatif. Mais un travail de réflexion et d'historicisation est nécessaire, sans lequel on se trouve en quelque sorte mis en demeure d'« appuyer sur un bouton » pour faire apparaître tous les cas de femmes porteuses d'une forme mutée du gène *BRCA* et les qualifier de personnes à risque. A suivre Stefansson la suite logique serait d'engager un vaste programme de chirurgie préventive. Les patientes pourraient alors endosser l'identité de '*previvor*' que nous avons déjà évoquée. Une telle déclaration évacue totalement de nombreuses réflexions aussi bien sur le problème éthique et politique du surdiagnostic que sur le problème épistémologique de l'établissement d'un score de risque précis étant donné la diversité des modèles de calcul de risque (Louro *et al.*, 2019 ; Ming *et al.*, 2019), la possibilité d'être confronté à des variants de signification inconnue, et l'importance, pour beaucoup de cliniciens, de lier les données génétiques avec une histoire familiale (Bourgain et Beaudevin, 2020). Nous reviendrons évidemment sur ces points. Pour l'instant, il faut

132 Voir notamment le numéro 47, 425 (2015) de *Nature genetics* et notamment l'éditorial *Letters from Iceland*. Sur cet exemple, on peut se reporter à l'ouvrage de Fortun (2008).

133 La page Wikipédia de Kari Stefansson (consulté le 10 décembre 2022) fait un inventaire fourni des publications dans ces domaines ; on peut consulter avec profit la liste concernant le cancer, qui cite par exemple : Gudbjartsson *et al.* (2002) ; Jonsson *et al.* (2004).

134 <https://spectrum.ieee.org/icelands-giant-genome-project-points-to-future-of-medicine> (25 mars 2015, consulté le 10 décembre 2022).

souligner qu'il ne s'agit pas selon nous d'un simple épiphénomène, un effet lointain de la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, ni d'un simple 'élément discursif'. Une entreprise comme *deCODE Genetics* est une pièce du dispositif de la médecine personnalisée, et son existence même, le fait qu'elle puisse proposer d'appuyer ainsi sur ce 'bouton à dévoiler les mutations *BRCA*' est un de ces nombreux éléments qui semblent extérieurs au paradigme scientifique, mais qui contribuent à sa pérennité.

Ainsi, il nous semble clair que la question du cancer se pose aujourd'hui dans un contexte en partie façonné par des entreprises comme *deCODE Genetics*, et que cela contribue à effacer des distinctions importantes, au premier chef le fait d'avoir ou non une histoire familiale. Prenons un exemple qui concerne la perception différenciée du risque chez des femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA*. Des études nous apprennent que la perception du risque est plus élevée (ainsi que l'acceptation de la chirurgie préventive) chez les femmes qui ont en outre une histoire familiale (Singh *et al.*, 2013). Étant donné qu'au cours de cette histoire, il est probable qu'elles aient eu à subir l'accompagnement d'un proche malade et un deuil, cela peut sembler psychologiquement compréhensible ! Mais notre questionnement concerne ces femmes qui font partie de l'étude et à qui on a révélé un statut de porteuse d'une mutation alors même qu'elles n'avaient pas cette histoire familiale. C'est cette situation que *deCODE Genetics* propose de généraliser¹³⁵, alors qu'il nous semble essentiel de questionner globalement (*deCODE genetics* n'étant qu'un symptôme de quelque chose de plus vaste) une configuration où s'entremêlent le poids de l'histoire de la chirurgie préventive, du dépistage, un nouveau régime de production des connaissances, l'avènement d'une société du risque, des transformations de la subjectivité... Pour notre part, comme antidote à la simplicité de la déclaration de Stefansson, nous gardons en mémoire cette déclaration sur le terrain d'une généticienne médicale dans un service d'oncogénétique, plus laconique : « une mutation *BRCA* sans histoire familiale, moi je ne sais pas interpréter » (et l'encadrement des tests de dépistage en France a notamment pour effet d'éviter cette situation). Cette question de l'interprétation (et de la réglementation !) est un point crucial sur lequel il nous faudra revenir.

135 Marie-Claire King, la découvreuse du gène *BRCA*, s'est également prononcée en faveur d'un dépistage généralisé, au nom d'une rencontre entre médecine de précision et santé publique (Levy-Lahad, Lahad, et King 2015) : « Identifier une femme comme porteuse seulement après qu'elle ait développé un cancer est un échec de la prévention du cancer. [...] Sur la base de nos 20 années d'expérience auprès de familles présentant des mutations prédisposant au cancer dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* il est temps de proposer un dépistage génétique de ces gènes à chaque femme, vers l'âge de 30 ans, dans le cadre des soins médicaux de routine » (King, 2014).

Ainsi, alors même que le gène est un « concept en tension » (Falk, 2000), un point absolument essentiel pour notre propos est qu'il subit, via les biotechnologies et la biomédecine, une forme d'essentialisation qui lui donne un surcroît d'existence. Autrement dit, comme le remarquent Rheinberger et Müller-Wille, tout se passe comme si deux tendances de sens contraire avaient animé le champ de la biologie moléculaire :

La fragmentation, voire la dissolution, du premier concept de gène moléculaire au cours des années 1970 a coïncidé avec la montée d'une sorte de contre-courant : l'essor du 'génie génétique' ou 'technologie génétique'. Dans le sillage du développement de cette nouvelle technologie moléculaire, un concept réifié du gène en tant que 'chose' manipulable et échangeable est devenu populaire et de plus en plus influent dans les débats publics sur les applications potentielles de la génétique à la médecine, à la santé publique, à la sécurité alimentaire et à l'amélioration des produits alimentaires (Rheinberger et Müller-Wille, 2017, p. 74).

Le constat recoupe celui de Gayon, qui distingue la dimension intellectuelle et la dimension institutionnelle de la recherche : qu'est-ce en effet qu'une « discipline » scientifique ? Pour qu'il y ait discipline, il faut qu'il y ait des théories solides, une armature conceptuelle éprouvée et féconde, mais aussi des institutions telles que des laboratoires où s'élaborent concepts, théories, expériences. La coïncidence des deux dimensions ne va pas de soi : une théorie peut être énoncée bien avant de disposer d'un cadre institutionnel. Gayon note que la génétique constitue un cas assez exceptionnel de rapide coïncidence, mais également que nous assistons peut-être aujourd'hui à sa fragilisation :

Après la redécouverte des lois de Mendel en 1900, c'est en à peine plus de dix ans que la génétique s'est institutionnalisée, sous la forme de chaires universitaires, de manuels, de périodiques. [...] Globalement, la quasi-coïncidence entre les dimensions intellectuelles et institutionnelles de l'histoire précoce de la génétique a frappé tous ceux qui se sont penchés sur cette période. Au cours du 20^{ème} siècle, cette synergie s'est confirmée et renforcée. Cependant, des signes de fissures se manifestent aujourd'hui : le mot « génétique » apparaît moins fréquemment dans les listes des laboratoires des universités et des grands organismes de recherche. Des étiquettes nouvelles apparaissent, qui manifestent une certaine distanciation par rapport au terme « génétique » : tel laboratoire s'appellera « génomique », tel autre « biologie moléculaire du génome eucaryote ». L'univers de la recherche médicale fait exception : dans ce domaine, il y a sans doute plus de laboratoires de génétique qu'il n'y en a jamais eu (« génétique des maladies », « génétique des oncogènes », etc.). [...] Nous voulons simplement suggérer qu'au moment où les concepts et les outils de la génétique sont devenus indispensables dans pratiquement tous les secteurs des sciences de la vie et de la santé, au moment

donc où ils en sont devenus un langage commun, l'existence de la génétique en tant que discipline perd de son évidence (Gayon, 2004)¹³⁶.

Ces remarques nous permettent de saisir un aspect d'un dispositif : à notre sens, c'est un dispositif complexe qui redonne consistance à un concept comme celui de gène. Un tel dispositif comprend aussi bien des discours comme celui de Hood ou Stefansson, des institutions comme les instituts, laboratoires et entreprises qu'ils dirigent, les projets de recherches qui y sont financés, le découpage en disciplines et les logiques propres qui s'y déploient. À quoi il faut évidemment ajouter des politiques de santé publique qui peuvent avoir investi massivement non seulement dans des programmes de dépistage, mais également dans le développement des capacités de séquençage au service de la génétique médicale. Un travail plus sociologique que le nôtre devrait prendre au sérieux les différences nationales. La médecine génomique et personnalisée a beau être dotée d'une relative autonomie, dans la mesure où elle est constituée par un certain style de raisonnement, de pratiques et d'objets, elle n'est évidemment pas une sphère isolée du monde social. Parthasaraty (2007) a mené ce travail en comparant la politique de dépistage du gène *BRCA* aux États-Unis (où la scène est dominée par le test de *Myriad Genetics*) et en Grande-Bretagne. Son analyse, que nous ne reprendrons pas ici, vise à montrer la profonde incorporation des différences nationales jusque dans les techniques :

Le contexte national joue un rôle important dans le développement de la science et de la technologie, non seulement en termes de réglementation, mais aussi en ce qui concerne la manière dont les pratiques et les artefacts sont façonnés (Parthasaraty, 2007).

Ce point doit être relevé, même si pour notre part, nous ne cherchons pas à cerner précisément comment ces pratiques et artefacts sont « façonnés » mais plutôt comment ils peuvent eux-mêmes contribuer à façonner la recherche sur le cancer.

Même si l'on renonce à une analyse détaillée, on peut faire ressortir une idée importante : le dépistage génétique est devenu un élément clé d'un dispositif, la médecine génomique et personnalisée, qui bénéficie à la fois des politiques de santé publique (quelles que soient leurs différences), d'investissement privés, de développements technologiques... Une formule comme celle du PDG de *deCODE Genetics* – et même s'il ne s'agit pas de

¹³⁶On trouve des critiques encore plus fortes de l'inconsistance conceptuelle de la génétique chez Pichot (2002, 2003) et Kupiec (2019). La critique de la notion de gène (et surtout de son pouvoir causal) constitue un point commun de la plupart des critiques du paradigme. Comme il s'agit d'une question très développée dans la philosophie de la biologie aujourd'hui, nous ne l'approfondirons pas, de manière à ne pas alourdir notre propos.

faire reposer toute notre analyse sur une déclaration médiatique ponctuelle – est tout à fait symptomatique. Dire qu’il suffirait d’appuyer sur un bouton, cela condense et occulte un immense travail en amont qui engendre les conditions de possibilité d’un tel discours, et d’immenses conséquences en aval sur la place accordée à une variation génétique dans notre système de santé et dans notre représentation de la maladie. Bien sûr, si l’on fait l’inventaire des conditions de possibilité (‘en amont’), il faut y faire figurer le paradigme des oncogènes. Sans ce paradigme, le projet de traquer les mutations sur un gène (indépendamment de toute histoire familiale!) n’a pas de sens. Mais nous avons exclu l’idée qu’il ne s’agisse que d’une application. Aussi, il faut prendre en compte le fait qu’en possédant sa force propre, ce dispositif de la médecine génomique et personnalisée est susceptible d’exercer des effets. De quelle manière ? En mobilisant une multiplicité d’acteurs, de pratiques et d’objets techniques autour du gène, ou autour de variations génétiques impliquées dans le cancer. Tous ces ‘actants’ contribuent à confirmer le paradigme et à maintenir une certaine orientation de la recherche sur le cancer.

Le dépistage donne donc force au paradigme des oncogènes en contribuant à faire de l’identification de certaines mutations un élément déterminant d’une stratégie médicale, une pratique qui dote les oncogènes de nouveaux modes d’existence. Le paradigme qui les a engendré est bel et bien renforcé en retour. Or, on ne saurait assez souligner à quel point cette pratique est tout sauf ‘simple’ et ‘neutre’. Encore une fois, dire qu’ ‘il suffit d’appuyer sur un bouton’ en produit l’image la plus fausse qui soit. Pour analyser tout ce qui est imbriqué dans une pratique de dépistage, on dispose de nombreux travaux que nous ne ferons qu’évoquer, d’autant que nous avons déjà abordé la question sous l’angle du risque en début de chapitre. Mais justement, aborder la question du dépistage uniquement à travers le prisme de la société du risque ou, plus précisément, à travers le problème de la frontière du normal et du pathologique, cela est susceptible d’occulter d’autres dimensions.

La notion de test génétique a une histoire complexe qui, même si elle n’est pas notre objet central, n’est pas sans intérêt pour notre propos. Rappelons les principales questions que ces tests posent : comment sont-ils élaborés ? Dans quel contexte ? Comment naît une politique de dépistage ? Est-elle mise en œuvre de la même manière selon les populations identifiées à risque ? Qu’en est-il, par exemple, des risques genrés – le risque de cancer du sein et du col de l’utérus pour les femmes, le risque de cancer de la prostate pour les hommes, entre autres ? Des éléments de réponse ont été donnés, notamment par Lindee (2008) dans son analyse du cas de la phénylcétonurie (PKU) : cette maladie génétique est

citée dans tous les manuels comme ayant été une des premières à avoir été dépistée systématiquement. Comme le dit Darrason (2016), on a affaire à une « star » des maladies génétiques, un véritable cas d'école, dans la mesure où il s'agit d'une maladie héréditaire, avec une explication moléculaire qui ne dépend que d'un gène singulier, dotée d'un test de dépistage et d'un traitement.

Ce dépistage ne semble soulever aucune question : les manuels en question font souvent l'économie de toute référence au contexte social et historique. Pourtant, la question de l'eugénisme, à la sortie de la guerre, est incontournable, comme le rappelle Gaudillière (2002)¹³⁷. Nous ne cherchons pas à développer la question de l'eugénisme en tant que problème éthique, même si c'est là que se pose sans doute pour la première fois l'idée d'un 'risque génétique' ; ce qui nous intéresse ici, c'est de souligner que nous avons affaire à une pratique sociale, et que les questions de génétique médicale ne peuvent ni ne doivent être traitées de manière totalement abstraite.

En mettant entre parenthèse ce contexte, on aboutit à une vision faussée qui situe le développement de ce dépistage comme la simple conséquence d'une évolution des connaissances. Autrement dit, selon une image d'Épinal, les progrès de la génétique permettent d'identifier les causes de la maladie et donnent lieu à des techniques nouvelles de dépistage, dont les conséquences médicales représentent un progrès incontestable, puisque le test permet d'éviter certains retards de développement chez les enfants touchés. On peut transposer facilement au cas du cancer : les avancées en matière de génétique, le séquençage de plus en plus poussé de nombreux génomes nous permettra de connaître de mieux en mieux la biologie du cancer, et cela se traduira automatiquement par des succès thérapeutiques. Ce cas de la PKU est particulièrement important par son caractère exemplaire, et par la force qu'il véhicule, tant au niveau des représentations (l'importance de traquer les gènes défectueux) qu'au niveau social (nécessité de mettre en place des systèmes de dépistage) : « Une fois le système de test en place, le dépistage d'autres maladies a été plus facile », écrit encore Lindee. Ainsi, même si ce n'est pas notre objet de détailler cet exemple, il est intéressant d'évoquer cette analyse que propose Lindee des processus sociaux complexes impliqués dans la mise au point et la diffusion de ce système de dépistage. C'est une parfaite illustration de la trop grande simplicité de tous les récits qui voudraient isoler le niveau des découvertes scientifiques, puis celui de leurs applications médicales. Lindee nous fait

137 Sur l'eugénisme, Duster (1992) et Gayon et Jacobi (2006) comportent de nombreux éléments importants pour notre propos.

prendre conscience qu'un prélèvement sanguin n'est pas un geste neutre, surtout s'il est systématisé, s'il s'insère dans une politique de santé. Que le législateur intervienne va si peu de soi que la loi suscitera des oppositions que décrit ensuite Lindee – ce qui rétrospectivement, nous apparaît incompréhensible, si nous restons prisonniers d'une vision idéalisée du test de dépistage comme simple outil médical neutre.

Pour confirmer ce point essentiel, il peut être intéressant d'examiner le travail de J. Vailly (2011) sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose, dans la mesure où il s'agit d'une tentative particulièrement éclairante de la manière dont on peut utiliser le concept foucauldien de biopolitique dans ce domaine. Le premier chapitre est significativement intitulé « comment naît une politique de dépistage », étant entendu que la mise en place d'un programme de dépistage n'est pas une pure et simple affaire scientifique et médicale. En effet, elle implique plusieurs conditions, dont la première serait une « forme de savoir », un concept que Vailly reprend à Foucault :

Selon cette théorie, la forme que prend le savoir induit, à un moment donné, l'émergence d'une classe de questions et de propositions considérées comme possibles. Des questions scientifiques dépourvues de sens pendant une période historique, car tout simplement impensables, prennent sens à un moment donné (Vailly, 2011, p. 50)

Cela implique également une configuration d'acteurs, « au sens des relations dynamiques entre les membres d'un groupe constituant aussi bien des alliances que des conflits » (Vailly, *op. cit.* p. 36). Enfin, un élément moral est nécessairement présent. Certes, il nous semble au premier abord que la santé est un bien en soi, et qu'une pratique médicale n'est pas liée à un système de valeur particulier, mais c'est certainement une illusion entretenue par ce que Fassin appelle « bio-légitimité », et qui place la santé au cœur des préoccupations de nos sociétés (Fassin, 1996, cité par Vailly, *op. cit.*, p. 50).

Les analyses de Duster sur les différences, aux États-Unis, entre la mise en place du dépistage de la drépanocytose (qui touche surtout les afro-américains) et celui de la maladie de Tay-Sachs, qui touche surtout les juifs ashkénazes, vont dans le même sens et permettent de donner une valeur particulière au concept de biopolitique (Duster, 1992, chapitre 3)¹³⁸. Il est en effet tout à fait significatif que des politiques de dépistage visant des populations-

¹³⁸ L'ouvrage de Duster a une importance historique, mais on peut aussi consulter l'ouvrage plus récent de Wailoo et Pemberton (2008), qui s'intéresse à l'imbrication de la génétique médicale avec des débats politiques sur les groupes culturels aux États-Unis, en s'appuyant sur les mêmes exemples : la maladie de Tay-Sachs, la mucoviscidose et l'anémie falciforme, des maladies associées respectivement aux Juifs américains, aux 'Caucasiens' et aux Afro-américains. Wailoo a également travaillé sur le cancer (Wailoo, 2011). Cf. également de Chadarevian (2020).

cibles aux statuts sociaux très différents aient été menées différemment (notamment quant au caractère obligatoire ou non du dépistage en question), et aient entraîné des réactions différentes. On peut tout à fait transposer des analyses de ce type au cas du cancer, comme l'a fait Mozersky (2014) en s'intéressant au risque de cancer de sein dans une communauté (la communauté juive en l'occurrence), ou encore en analysant comment les catégorisations ethniques interviennent dans les essais visant à établir des scores polygéniques de risque de cancer (James *et al.*, 2021).

La dimension biopolitique du dispositif de la médecine génomique s'exprime ainsi à travers les tests de dépistages. Mais si certaines entreprises ont joué un rôle clé sur ce point (aussi bien *Myriad Genetics* que *deCODE Genetics...*), il ne s'agit évidemment pas de minorer l'importance des différentes initiatives publiques. Il faut ainsi mentionner les différents 'plans' qui encadrent et offrent un soutien institutionnel au développement de la médecine personnalisée ou « médecine génomique de précision » (selon l'expression employée dans le rapport sur le plan « France génomique 2025 », étudié par Bourgain, 2019). Nous avons eu l'occasion de mentionner l'*Initiative pour la médecine de précision* déclenchée sous l'administration Obama aux US, et le *Projet 1000 génomes* en Grande-Bretagne. Il y a manifestement un contexte de compétition internationale pour développer cette approche de la maladie. Le rapport sur le plan « France génomique 2025 » déclare :

Le plan ambitionne à terme que, sur tout notre territoire, l'ensemble des patients concernés par des cancers, maladies rares ou communes, bénéficie d'un accès privilégié et inscrit dans le parcours de soins, à la médecine génomique fondée sur le séquençage de son génome associé en fonction des besoins à l'analyse d'exomes et de transcriptomes (cité par Bourgain, 2019).

Si le discours n'exclut pas le registre de la continuité (après tout, la génétique est déjà bien présente dans le contexte clinique, la génétique médicale appartient bien au champ de la médecine¹³⁹), on retrouve l'habituelle rhétorique 'révolutionnaire', qui insiste sur la transformation radicale que vont entraîner le développement massif du « recours à la génomique

139 Voir notamment Pujol (2019) pour l'insistance sur cette continuité, et les promesses thérapeutiques liées au progrès en matière de génomique (P. Pujol est président de la Société française de médecine prédictive et personnalisée). Les médecins généticiens avec lesquels nous avons eu l'occasion de nous entretenir nous ont par contre rappelé à quel point cette institutionnalisation de la génétique médicale était récente, et ils étaient pour leur part davantage convaincus que leur discipline était en train de subir une profonde transformation.

dans les pratiques cliniques », et l'accélération du « transfert de la génomique de la recherche vers la clinique ».

La médecine génomique de précision est une révolution dans le domaine du soin et de la prévention. Elle soulève d'immenses espoirs, ô combien légitimes, dans la population (*idem*).

Pour Bourgain, il s'agit d'une démarche politique volontariste « pour généraliser le droit à ce qui est désigné comme un *progrès génétique*, jusqu'ici réservé à quelques 'privilegiés' » :

En organisant le passage depuis l'étude de quelques gènes 'malades' réservée à des patients atteints de maladies rares vers l'étude du génome entier pour un nombre de pathologies à la fois plus nombreuses et beaucoup plus fréquentes, la politique de soutien à la médecine génomique s'affiche ainsi comme une politique de *démocratisation* de l'accès aux technologies génomiques en contexte médical (Bourgain, 2019).

Il y a certes transformation, selon Bourgain, mais celle-ci ne peut pas être décrite simplement comme l'effet d'un progrès technico-scientifique qui se répercuterait mécaniquement dans la clinique. Pour comprendre l'imaginaire et les valeurs de la médecine personnalisée, il faut nous défaire de ces récits centrés sur les techniques pour cerner les transformations sociales sous-jacentes. En effet, nous avons affaire à un « double mouvement de complexification – complexification du réseau d'acteurs concernés par la génomique et complexification des modalités épistémologiques de convocation de l'explication génétique ».

Prendre en compte le premier niveau de complexification, c'est prêter attention à l'augmentation du nombre de personnes concernées par l'extension du champ de la génétique : ce sont des patients plus nombreux et plus divers qui se voient proposer un test génétique ; et ce test mobilise du côté biomédical une communauté également plus importante et plus hétérogène, puisqu'elle ne mobilise pas seulement un spécialiste médical (le médecin généticien) mais différents types d'experts :

Bio-informaticiens, biostatisticiens et ingénieurs de plateforme, pour la plupart hautement qualifiés, tendent à devenir la nouvelle pierre angulaire de la génomique. Cette centralité est renforcée par les conditions du travail d'interprétation des données génétiques produites qui repose largement sur une mise en relation d'informations issues de multiples bases de données nationales ou internationales, complétée par un travail spécifique de modélisation statistique (Bourgain, 2019).

Les analyses de Bourgain permettent de faire ressortir la multiplicité des acteurs et le travail constant qui rendent possibles des déclarations comme celle de *deCODE Genetics*.

La médecine génomique n'est pas une pure idée qui aurait surgi spontanément sur le sol de la 'société du risque'. Elle repose sur des structures matérielles qui mettent en jeu ces nouvelles professions, au premier chef les bio-informaticiens, et des outils techniques qui ne fonctionnent jamais sans un travail complexe qui rend leurs résultats dignes de foi. Bourgain et Beaudevin ont efficacement mis en garde contre l'idée que la technologie seule permettrait un diagnostic :

Cette image des technologies génomiques comme productrices de prédictions fiables n'est pas uniquement la conséquence de ces promesses technoscientifiques et commerciales. Elle résulte également d'un travail important de la part des professionnels, constant mais peu visible, pour réguler les usages de la prédiction génétique. Ce travail a pour conséquence de minimiser l'incertitude perceptible par les cercles extérieurs. Ce travail des professionnels consiste notamment à nouer des liens étroits entre information moléculaire, information familiale, information clinique et information épidémiologique ; à adapter les usages des prédictions en fonction des conséquences pour les patients ; à discuter collectivement les décisions cliniques [...] Ce travail leur permet de produire des prédictions génétiques pour lesquelles les incertitudes sont suffisamment contrôlées pour ne pas entraver la possibilité de prendre des décisions médicales. Il s'apparente en cela à une stratégie de gestion de l'incertitude, qui n'est pas homogène et standardisée, mais dépendante des contraintes institutionnelles, scientifiques et médicales spécifiques aux maladies et aux patients concernés (Bourgain et Beaudevin, 2020).

L'analyse d'un dispositif doit alors répondre à plusieurs exigences : ne jamais considérer qu'un élément serait déterminant en dernière instance. On le voit ici, il n'est pas question de considérer un résultat fourni par technologies génomiques comme fiable en lui-même ; cela nécessite un travail « constant ». Mais d'un autre côté, cela n'implique pas que l'outil devrait être considéré comme secondaire, comme si tout ce qui se joue autour, en amont et en aval, le rendait accessoire, dans sa matérialité et sa spécificité.

Parmi les technologies génomiques les plus significatives, nous avons mentionné dans notre chapitre 2 les puces à ADN (*CGH array*) et le séquençage nouvelle génération. Il nous faut revenir sur ce point pour valider les pistes ouvertes par Cambrosio et Keating, selon qui les techniques sont un élément que l'analyse épistémologique ne saurait négliger, dans la mesure où elles contribuent à faire émerger des objets précisément dans cette zone entre la recherche et la clinique. L'hypothèse est que le champ de la biomédecine contribue à donner une importance et une signification nouvelles à ces techniques, en faisant surgir de plus en plus d'objets tels que les 'biomarqueurs', les 'signatures moléculaires' des cancers, lesquels jouent un rôle crucial dans la validation du paradigme par la médecine génomique.

Précisons donc le cas de ces deux techniques pour examiner dans la section suivante les objets en question.

L'émergence et la diffusion des puces à ADN est un phénomène qui met en jeu des relations complexes entre le monde de la recherche et celui des entreprises de biotechnologie. Comme le notent Lenoir et Giannella (2006), les fabricants de ces puces ont été « les plaques tournantes » d'un réseau d'entreprises qui ont alimenté l'ensemble des biotechnologies contemporaines, en particulier dans le champ de la biomédecine. De nombreux champs se sont emparés de cet outil, mais encore une fois, cela ne signifie pas que l'on puisse distinguer l'outil dans sa neutralité et l'usage qui en est fait :

À une époque où les chercheurs étaient motivés pour trouver de nouvelles façons d'interpréter les quantités massives de données générées par l'initiative sur le génome humain, les chercheurs de presque tous les domaines de la biomédecine étaient à la recherche de nouvelles techniques à haut débit pour affiner l'analyse génétique et développer des outils pour interpréter rapidement les données sur l'expression des gènes. Dans nombre de ces nouveaux domaines, les puces à ADN et les puces génétiques ont été des outils permettant de faire progresser un programme de 'molécularisation' de disciplines établies. Mais il ne suffisait pas de brancher une biopuce et de lire les résultats pour y parvenir. De nouveaux outils et même des modifications de la puce génétique elle-même ont dû être développés afin d'assimiler la puce aux objectifs de recherche de ces différents domaines (Lenoir et Giannella, 2006).

Autrement dit, cette analyse confirme tout d'abord l'existence d'un « programme de molécularisation », déjà à l'œuvre dans différents domaines de la biomédecine ; un outil comme la puce à ADN joue alors le rôle de catalyseur (et tous les chimistes et les biologistes le savent : un catalyseur n'est pas une entité dont on peut minorer l'importance). Mais on ne saurait considérer l'usage d'un tel outil indépendamment du champ dans lequel il s'insère : il vient modifier des pratiques en étant lui-même modifié. Certes, les puces à ADN sont bel et bien un outil, une sorte d'instrument d'observation :

Les biopuces ont permis à un large éventail de chercheurs de mieux répondre à des questions telles que la manière dont certains gènes et leur expression sont liés aux processus impliqués dans des maladies particulières, au développement et au vieillissement, ainsi qu'au fonctionnement du cerveau (*idem*).

Cela est incontestable, mais le point essentiel pour notre propos est le suivant :

Les puces à ADN n'ont pas seulement fourni un outil précieux à ces chercheurs ; dans certains cas, elles ont rendu la génétique plus pertinente pour leurs domaines respectifs qu'elle ne l'était auparavant, et en particulier pour leurs méthodes de recherche (*idem*).

La différence est bien sûr cruciale : on pointe d'abord l'augmentation de notre capacité d'observation, dans la mesure où les puces à ADN nous permettent de corrélérer bien plus finement qu'auparavant un phénomène biologique au niveau phénotypique et non seulement un gène, mais son degré d'expression. Mais on note ensuite que l'outil modifie le champ de recherche. La génétique est rendue plus pertinente et dès lors il ne s'agit plus de répondre plus efficacement aux questions que l'on se posait mais peut-être de se poser de nouvelles questions, ou du moins de modifier la hiérarchie des questions et des problèmes. La question 'comment peut-on corrélérer ce phénomène à l'expression de certains gènes ?' acquiert soudainement une importance nouvelle, et est à même de réorienter un champ de recherche. Cette question est précisément celle que posent toutes les études qui s'appuient sur le *Cancer Genome Atlas*, comme nous l'avons vu dans notre chapitre 2.

Il serait trompeur de considérer ces études comme une recherche 'biologique' dont les résultats seraient ensuite transposables dans la clinique : la notion de dispositif telle qu'élaborée par Cambrosio et Keating a pour principal mérite de souligner ce point. Or on peut effectivement vérifier l'importance de cette idée dans le champ de l'oncogénétique. Le docteur Noguès¹⁴⁰ participe activement et depuis longtemps à l'élaboration de recommandations visant à homogénéiser les pratiques de prise en charge des patients identifiés comme porteurs d'une mutation prédisposant au cancer (Sevilla *et al.*, 2004 ; Moretta *et al.*, 2018). À propos des transformations technologiques récentes, elle note au sujet du séquençage haut débit :

Cette technologie permet de tester des séries de patients simultanément sur un ensemble de gènes au lieu de les tester sur un ou deux gènes successivement. Le choix des gènes à incorporer au(x) panel(s) est important, car la frontière entre diagnostic et recherche n'est pas toujours évidente. L'interprétation des données biologiques est complexe. Néanmoins, il faut définir quels seront les gènes dits « actionnables » dont les résultats seront rendus en diagnostic et ceux qui seront analysés pour la recherche. Le choix des tests génétiques utilisés en routine ne doit pas être guidé par la seule faisabilité technologique mais bien par le bénéfice pour la prise en charge des patients ; le continuum entre validité scientifique et utilité clinique n'est pas toujours évident, a fortiori l'information à délivrer au patient (Noguès, 2015).

En recherche, une puce ADN permet de visualiser l'expression d'un très grand nombre de gènes. Couplés avec le NGS, ces outils marquent certainement l'entrée des '*big data*' en biologie, que nous avons déjà évoquées et sur lesquelles nous reviendrons. Mais en clinique, quels gènes sélectionner de manière à fournir une information utilisable ? Croire

140 Que nous avons rencontrée lors d'une formation en oncogénétique à Marseille.

que l'on peut facilement distinguer le champ de la recherche biologique et celui de la clinique est encore une fois illusoire. Certes, nous avons cité de vastes études s'appuyant sur le *TCGA* qui semblent relever clairement de la recherche, alors même que Noguès et ses collaborateurs travaillent à standardiser un panel de gènes qui fait vraiment sens au niveau clinique. Mais même les études scientifiques de grande ampleur visent à identifier des mutations que l'on appelle 'actionnables', autrement dit, des mutations pour lesquelles une perspective thérapeutique est envisageable (notamment sous la forme de thérapie ciblée). Et le travail d'interprétation du sens d'une mutation qui se joue dans la clinique a également une signification biologique, et non pas seulement médicale. Nous sommes bel et bien dans une zone où les entités qui émergent et circulent ont un sens à la fois biologique et médical, relèvent à la fois du normal et du pathologique. C'est ce qu'il nous faut approfondir.

3.2 Mutations 'actionnables', signatures, biomarqueurs... : la multiplication des entités biomédicales

Avec l'avènement du paradigme des oncogènes, une part importante de la recherche sur le cancer consiste à identifier les 'gènes du cancer', et plus précisément les mutations qui peuvent avoir un rôle causal. Il s'agit alors de mettre au jour un mécanisme biologique. Nous avons vu que la tâche était particulièrement ardue en raison du nombre de mutations révélées par l'augmentation des capacités de séquençage, ces capacités de séquençage sur lesquelles repose une grande partie des promesses de la médecine génomique et personnalisée. Pour certains, c'est devenu un problème si important qu'il devrait nous conduire à remettre en question ce paradigme. Nous avons vu que des chercheurs comme Vogelstein restaient optimistes dans la capacité du paradigme à se maintenir, notamment via la distinction entre mutations '*driver*' et '*passenger*', mais il y a manifestement un problème sur lequel il nous faudra revenir dans notre deuxième partie (chapitre 4).

Les mutations '*driver*' nous renvoient à un problème de causalité, certes complexe, mais bien circonscrit dans le champ de la recherche biologique. Si tel est le cas, alors les questions cliniques et thérapeutiques ne surgissent qu'en aval : si telle mutation est bel et bien '*driver*', alors elle constitue une cible. Si le paradigme des oncogènes a pu être vu comme une révolution, c'est en partie pour des raisons épistémologiques, que nous avons évoquées en première partie, mais également parce qu'il correspond parfaitement à cet ima-

ginaire de la ‘cible’ à identifier pour avoir une chance de l’emporter dans la guerre contre le cancer, un imaginaire forgé par Ehrlich et prégnant aujourd’hui dans les thérapies ciblées (cf. chapitre 2). Une division du travail peut facilement en découler : à la biologie l’identification de la cible, à l’industrie pharmaceutique de mettre au point les armes de destruction ciblée, à la clinique de les employer sur le terrain. Nous nous permettons de filer la métaphore militaire précisément du fait de son importance dans la guerre contre le cancer, même s’il faut être bien conscient qu’une telle métaphore doit précisément être interrogée.

Or nous allons vérifier, en suivant encore une fois Cambrosio et Keating, que ce modèle linéaire n’est pas du tout approprié, et ne permet pas de penser le rôle joué par les entités façonnées au sein de la zone ‘mixte’ entre clinique et recherche. En effet, ce qui constitue le cœur de cette zone, ce sont des mutations dotées d’une signification indissociablement clinique et biologique. Ces mutations dites ‘actionnables’ sont sans doute les objets les plus exemplaires générés par la biomédecine, mais ce ne sont pas les seuls puisqu’il nous faudra également envisager la catégorie de ‘biomarqueur’ ainsi que les projets de reclassification des cancers sur des bases purement moléculaires.

3.2.1 Mutations actionnables et biomarqueurs

Le discours de la biomédecine est peuplé d’entités dont il faut analyser le statut. Parmi celles-ci, les mutations ‘actionnables’ et les ‘biomarqueurs’. Le concept de ‘mutation actionnable’ semble apparaître lorsqu’il s’agit de traduire les résultats issus des nouvelles technologies de séquençage en clinique. Considérons à titre d’exemple l’introduction d’un article relativement récent, qui entend faire une synthèse concernant les bases de données disponibles dans la perspective d’une utilisation clinique :

L’avènement des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis d’intégrer la génomique du cancer dans les soins cliniques. Les variations somatiques peuvent être détectées par diverses approches, notamment l’analyse de la séquence du génome [...], de l’exome [...] et de l’épigénome [...]. Les résultats obtenus sont souvent complémentaires et le profilage multi-omique des tumeurs est de plus en plus souvent mis en œuvre dans des projets de caractérisation moléculaire à grande échelle, notamment dans le cadre [...] de l’*Atlas du génome du cancer (TCGA)*. [...] Dans le contexte des variants somatiques, le terme ‘actionnabilité’ est souvent utilisé pour décrire les variants susceptibles de modifier les soins prodigués aux patients, avec une signification nuancée qui dépend du contexte clinique et du point de vue des parties prenantes. Bien que des millions d’aberrations génomiques tumorales aient été identifiées, la perti-

nence fonctionnelle et clinique d'un grand nombre d'entre elles est inconnue, et les sous-ensembles moléculaires pour lesquels il existe des thérapies ciblées correspondantes dont le bénéfice clinique est avéré représentent une proportion encore plus faible (Prawira *et al.*, 2017 ; nous soulignons).

Relevons les éléments significatifs de ce texte qui nous semble proposer une définition de l'actionnabilité correspondant à l'image classique des relations entre science et clinique qu'il s'agit précisément de remettre en question. Le paradigme des oncogènes n'est présent qu'en filigrane, à travers la mention de l'*Atlas du génome du cancer*. Celui-ci, comme nous l'avons vu, repose sur le paradigme des oncogènes dans la mesure où un tel atlas n'a de sens que dans la mesure où le cancer est devenu une maladie génétique ; et en même temps, il témoigne d'une certaine inflexion du paradigme, inflexion causée par la médecine génomique et personnalisée. Telle était du moins notre hypothèse, qu'il s'agit ici de confirmer. La médecine génomique cherche des mutations dans la perspective de leur conférer une signification normale ou pathologique. Si le paradigme est naturellement en arrière-fond du propos, l'article part des nouvelles technologies et de la multiplication des données qu'elles engendrent. On peut y voir le signe d'une tendance à considérer d'abord les données – '*data first*' – qui pourrait bien être caractéristique d'une transformation de la science par la capacité à générer des '*big data*'. Nous l'avons déjà évoqué et il faudra y revenir. Notons pour l'instant que ces données doivent être interprétées ; c'est un problème de l'article dans la mesure où cette interprétation est indispensable pour qu'il y ait actionnabilité et non simplement un relevé de « millions d'aberrations tumorales ». Laissons de côté un instant la question cruciale de l'interprétation, car il y a un problème préalable concernant le statut de ces entités : il ne s'agit pas seulement d'identifier une fonction, ce qui est une tâche qui revient pleinement au biologiste, mais une signification *clinique*. Or, il ne s'agit pas de distinguer deux strates de sens différentes, l'une biologique et l'autre clinique, mais d'identifier une cible potentielle pour une thérapie (ces thérapies ciblées dont l'article relève qu'elles sont en nombre infime par rapport aux nombres d'aberrations génétiques ; même *RAS*, le premier oncogène identifié, demeure « *an undruggable target* », devenant ainsi, comme le notent Merz *et al.* (2021), « *the elephant in the room of epithelial cancers* »). De ce fait, dans ce processus de mise au jour des mutations actionnables, on engendre une entité *biomédicale*. C'est ce processus qui ne relève pas au sens strict du paradigme des oncogènes, d'une théorie explicative du cancer, qui donne un poids tout à fait singulier à ce qui, sans cela, ne serait qu'une aberration parmi des millions. Une des difficultés du paradigme des oncogènes, nous venons de le rappeler, est la multiplication des

mutations qui vient brouiller dramatiquement l'objectif de simplification initialement espéré. C'est face à cette difficulté que le dispositif de la médecine génomique vient jouer un rôle déterminant. Tout se passe comme si le grand nombre de mutations, bien loin de provoquer une remise en question du paradigme, devenait un champ à explorer grâce aux nouvelles technologies pour y déceler les quelques mutations actionnables. Le regard peut rester focalisé sur ces variations génétiques, alors même que leur nombre croissant pourraient faire douter de leur pertinence.

On ne confondra pas une mutation actionnable et un biomarqueur, mais ces derniers jouent un rôle similaire, en dotant d'une signification spécifique ces millions de variations génétiques. Cette signification est encore une fois générée par le dispositif de la biomédecine, et c'est lestées de cette signification que ces entités conservent un pouvoir attractif. Certes, les biomarqueurs ne sont pas nécessairement génétiques : au sens le plus large, cela peut même désigner simplement une caractéristique biologique mesurable, liée à un processus qui peut être normal ou pathologique. Cette caractéristique n'est par ailleurs pas nécessairement directement causale, ce qui rend finalement la définition du biomarqueur problématique. De nombreux auteurs, dont c'est pourtant le champ de recherche, font alors valoir que se pencher sur les techniques de validation d'un biomarqueur revient à ouvrir une boîte de Pandore :

Les biomarqueurs sont la facette déterminante de la recherche translationnelle sur le cancer ; cependant, il existe une grande confusion quant à la définition réelle de ce qu'est un biomarqueur et de ses caractéristiques (Marchiò *et al.*, 2011).

En clinique, un biomarqueur correspond souvent à l'identification de la présence d'une protéine dans le sang ou l'urine, qui joue le rôle d'*indice*¹⁴¹ : un exemple bien connu en raison de son utilisation controversée pour le dépistage du cancer de la prostate est le dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique, une protéine naturellement fabriquée par les cellules de la prostate mais dont le taux élevé peut signaler un cancer. Mais le développement des techniques évoquées précédemment, biopuces et NGS, a ouvert un nouveau champ pour la recherche de biomarqueurs. Ceux-ci deviennent de plus en plus de nature génétique. Des tests moléculaires sont maintenant commercialisés qui visent à établir une '*signature*' du cancer, souvent en prenant en compte l'expression d'un grand nombre de gènes. Par exemple, pour le cancer du sein, le test Mamaprint® implique une puce à ADN

141 Dans sa précieuse étude philosophique de la médecine personnalisée, Guchet (2016) propose une analyse des biomarqueurs à l'aide du concept de 'trace' tel qu'élaboré par Derrida. Malgré son importance, il n'entre pas dans notre propos de discuter cette piste.

de 70 gènes. Dans ce cas, la signature vise à distinguer deux groupes pronostiques, comme l'expliquent Penault-Llorca et Dauplat :

En comparant les patientes qui avaient métastasé à celles qui n'avaient pas eu d'événements, cette équipe a identifié 70 gènes permettant de discriminer les patientes dans ces deux groupes pronostiques (bon et mauvais) (Penault-Llorca et Dauplat, 2011)¹⁴².

Le point commun entre biomarqueurs génétiques et mutations actionnables est qu'en un sens il s'agit bel et bien d'entités biologiques : cela correspond à une variation dans la séquence d'ADN par rapport à un génome de référence, une variation qui fait que nous sommes tous différents. La présence de variations est une composante essentielle de ce qu'est un vivant, tout autant, voire plus, que celle de régularités. Dès lors, la question de déterminer ce qui est 'normal' et ce qui ne l'est pas est particulièrement délicate. Elle prend une signification nouvelle à l'ère génomique¹⁴³, et fait l'objet d'une attention sans cesse renouvelée de la part d'épidémiologistes, par exemple. Ainsi, dans un article significativement intitulé « À l'ère de la médecine de précision et du Big Data, qui est normal ? », Ioannidis et ses collaborateurs posent la question suivante :

La définition des valeurs 'normales' pour les tests de laboratoire courants régit souvent le diagnostic, le traitement et la prise en charge globale des personnes testées. Certains résultats de tests peuvent dépendre des caractéristiques démographiques de la population testée, notamment l'âge, la race et le sexe. Idéalement, les résultats des tests de laboratoire devraient être interprétés par rapport à une population d'individus 'similaires' et 'en bonne santé'. Dans de nombreux contextes, cependant, on ne sait pas exactement qui sont ces individus. Quel est le degré de stratification de la population et quels sont les critères optimaux pour les individus en bonne santé ? En particulier, avec l'évolution de la médecine vers une médecine entièrement personnalisée ou 'de précision' et la disponibilité d'ensembles de données à grande échelle, il peut être intéressant d'essayer de faire correspondre chaque personne à une population de référence normale de plus en plus précise. Cette précision peut-elle être obtenue de manière fiable et améliorera-t-elle la pratique ? (Manrai *et al.*, 2018).

La question est d'autant plus cruciale que les auteurs relèvent que les '*guidelines*' visant à standardiser les pratiques des laboratoires ne mentionnent pas de définition de la santé, et donc de la normalité. N'est-ce pas un point aveugle troublant ? Les progrès techniques ne peuvent occulter indéfiniment des questions aussi fondamentales. Néanmoins, pour l'instant, ce qui doit retenir notre attention, c'est le fait que ces entités biomédicales que sont les mutations actionnables et les biomarqueurs existent en partie par l'intermédiaire de

142 On trouve dans Kerr *et al.* (2021) une analyse sociologique approfondie de l'usage d'un autre test important, Oncotype Dx®.

143 Cf. notamment la thèse de Gannett (2018) : *Genetic Variation : Difference, Deviation or Deviance ?*

nouvelles techniques, non seulement les nouvelles techniques de séquençages, mais aussi, par exemple, de nouveaux types de tests (tests diagnostiques, tests compagnons, tests thérapeutiques...). Le dispositif de la biomédecine n'est pas entièrement animé par le développement des techniques puisque la caractéristique d'un dispositif est d'entremêler différents discours et pratiques, qui génèrent ces objets spécifiques. Mais évidemment, il ne faut pas minorer leur importance. « Les techniques de diagnostic produisent des façons spécifiques de penser à la maladie. Lorsque les techniques changent, la définition de la maladie change également », note justement Löwy, rejoignant l'insistance de Fujimura¹⁴⁴ sur les techniques et les outils, qui sont souvent les grands oubliés de la philosophie des sciences, plus attentive à la logique argumentative d'une théorie qu'aux pratiques.

Les études de Cambrosio et Keating permettent de confirmer cette importance. Ils ont appliqué avec succès à ces concepts de 'biomarqueur' et de 'mutation actionnable' leur thèse selon laquelle la biomédecine marque l'émergence d'un champ qui possède sa logique propre, et qui remet en question l'idée d'application linéaire de la recherche à la clinique. L'introduction du séquençage, des données génétiques en clinique, crée quelque chose de nouveau. Leur objectif est de cerner au plus près le fonctionnement de ce champ dans sa spécificité. Pour notre part, nous considérons que l'existence de ce champ est ce qui rend possible cette relation complexe entre transformation de la médecine et paradigme des oncogènes. En effet, selon nous, les mutations actionnables et les biomarqueurs génétiques sont un nouveau mode d'existence pour la variation génétique, un mode d'existence liée à des discours scientifiques, des discours médicaux, des réglementations (typiquement celles de la FDA), des pratiques telles que les essais cliniques. Autrement dit, il s'agit bien d'entités typiques d'un dispositif conçu comme un agencement d'élément hétérogènes.

Encore une fois, là où le propos de Cambrosio, Keating et leurs collaborateurs est focalisé sur l'émergence d'un champ bien particulier qui génère des entités spécifiques, le nôtre est de mobiliser leurs résultats pour comprendre le fonctionnement du paradigme des oncogènes, dans la mesure où ce fonctionnement requiert l'intervention d'éléments externes au paradigme. Ceci précisé, suivons leurs analyses sur l'actionnabilité et les biomarqueurs. Selon eux, le terme actionnable est plus qu'un simple mot à la mode :

144 Notamment dans son étude sur les oncogènes. Mais Fujimura explore la question des pratiques et des outils depuis longtemps dans de nombreux articles : Fujimura (1987, 1988, 1992, 1996, 1999, 2005) ; Fujimura, Star, et Gerson (1987) ; Fujimura et Chou (1994) ; Calvert et Fujimura (2009) ; Rajagopalan et Fujimura (2018).

C'est un terme qui signale l'émergence d'un régime sociotechnique distinctif en oncologie médicale (Nelson *et al.*, 2013).

Dès lors, il s'agit pour eux de décrire comment les informations génomiques sont appliquées à la pratique clinique de l'oncologie. Cela implique d'analyser de nombreux éléments enchevêtrés, et notamment :

Les types d'actions permises par ces panels de gènes 'actionnables' et la manière dont l'actionnabilité est réalisée en articulant ces nouvelles technologies avec les routines de traitement, les essais cliniques, la réglementation et les infrastructures de soins de santé existantes (*idem*).

Ils tracent un contraste entre la recherche des prédispositions génétiques familiales (ce que l'on pourrait appeler le risque génétique 'classique') et la recherche de mutations actionnables qui apparaissent sporadiquement dans la tumeur et où l'actionnabilité agit comme un « classificateur performatif »¹⁴⁵. Bien entendu, c'est cette idée de performativité qui nous intéresse au premier chef, dans la mesure où une fois labellisée comme 'actionnable' la mutation acquiert une sorte de pouvoir nouveau, qui lui permet d'exercer des effets dans le champ de la recherche¹⁴⁶.

On pourrait tracer une séquence qui partirait du paradigme des oncogènes, se développerait sur le plan clinique à travers l'élaboration de thérapies ciblées, et trouverait son aboutissement dans la recherche de mutations actionnables au sein de catalogues de mutations¹⁴⁷. Nelson *et al.* (2013) rapportent ainsi les propos d'un directeur d'un programme de séquençage au sein d'un centre médical :

Le dépistage de *EGFR* a été mis en place, puis, tous les quelques mois, un clinicien nous demandait si nous pouvions commencer à dépister un autre gène. ...À peu près au même moment, plusieurs personnes de l'institution se sont regardées et ont dit : « Que ferons-nous dans cinq ans ? ». Ils ont répondu : « Nous ferons probablement le génotypage de tous ces gènes en même temps plutôt que de les analyser un par un dans chaque tumeur. » Et nous avons tous dit : « Oui, alors pourquoi ne pas le faire ? » (Nelson *et al.*, 2013)

145 C'est un point essentiel sur lequel nous reviendrons, qui touche à la distinction entre formes familiales et formes sporadiques de cancer. Sur ce point comme sur d'autres, le cas de *BRCA* est exemplaire dans la mesure où, comme le notent Bourret *et al.* (2014), il y a eu une expansion des activités cliniques autour de *BRCA*, qui étaient auparavant principalement confinées au domaine héréditaire, au domaine des cancers sporadiques.

146 Nelson *et al.* (2013) introduisent cette piste très suggestive en introduction de leur article sans plus revenir ensuite sur ce concept de 'classificateur performatif', que nous nous permettons alors de développer pour notre compte. Cambrosio, Keating et leurs collaborateurs laissent totalement de côté les effets possibles de ce qui est engendré au niveau biomédical sur les théories scientifiques.

147 Sur l'actionnabilité des données du catalogue *COSMIC*, cf. Tempini et Leonelli (2021).

Cette citation nous donne à voir le passage de l'époque des premières thérapies ciblées à celle de la recherche des mutations actionnables. Le cas de *EGFR* est en effet un des exemples les plus cités pour illustrer le fait que l'efficacité des médicaments ciblés peut être liée à des mutations particulières dans les cellules qu'ils ciblent. On a ainsi montré en 2004 que les réponses des patients au médicament inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le gefitinib, étaient corrélées à la présence ou non d'une mutation du gène *EGFR* dans leur cancer du poumon.

Mais une telle représentation linéaire est ce qu'il faut dépasser : l'idéal des thérapies ciblées est bien antérieur au paradigme des oncogènes et il n'est pas seulement reformulé dans l'idiome génétique grâce au paradigme des oncogènes. Cette reformulation est plus largement le fait de la médecine génomique ; celle-ci imprime alors une direction au paradigme qui devient pour une grande part une entreprise d'inventaire des mutations impliquées dans le cancer. Mais cela n'a de sens que parce que ces mutations sont susceptibles de devenir actionnables. Les mutations actionnables ne sont pas simplement le résultat d'une application du paradigme des oncogènes dans le champ de la clinique rendue possible par le développement des capacités de séquençage. Elles apparaissent comme des objets qui orientent la recherche, tout comme la cause finale peut mettre en mouvement ce qui semble la précéder.

Tout comme les mutations actionnables impliquent tout autre chose qu'une 'application à la clinique', la mise au jour de biomarqueurs dans le champ de l'oncologie de précision confirme la thèse de Cambrosio et Keating sur l'autonomie de la biomédecine et la spécificité des entités qui y sont produites, des entités susceptibles là encore de fonctionner comme des classificateurs performatifs. Un exemple particulièrement intéressant pour illustrer la notion de biomarqueur dans cette perspective est la caractérisation de certains cancers du sein comme 'triple négatif'. Cambrosio et Keating se démarquent des études centrées sur les acteurs, qui pointent généralement les différences d'approche entre chercheurs et cliniciens. C'est pourtant un résultat important dans la mesure où, selon le titre d'un ouvrage de Löwy, il y a le cancer des chercheurs et le cancer des cliniciens. Mais encore une fois, cela ne permet pas de saisir la spécificité du dispositif de la biomédecine :

Alors que les études sur les praticiens humains ont souvent postulé l'existence d'une tension essentielle entre les chercheurs et les cliniciens, nous traitons les plateformes¹⁴⁸ comme des assemblages bio-cliniques qui appartiennent dès le départ à la fois au traite-

148 Rappelons qu'avant de parler de dispositif dans leur ouvrage sur les essais en oncologie, ils ont utilisé la notion de plateforme biomédicale.

ment et à la recherche. Les traductions qui ont lieu entre les plateformes ne sont donc pas des processus ou des sites où le laboratoire et la clinique sont simplement ‘interfacés’, mais où les entités bio-cliniques existantes sont retravaillées et remixées, à la fois conceptuellement et matériellement, générant la prolifération de définitions et d'utilisations que nous observons dans le cas du cancer du sein (Keating *et al.*, 2016)

Concernant cet exemple du cancer du sein triple négatif, suivons les explications de Keating *et al.* (2016). L'appellation ‘triple négatif’ fait référence à l'absence de trois récepteurs cellulaires – ER, PR et HER2 - dans les échantillons de tissus du cancer du sein. Les deux premiers récepteurs, ER et PR, sont des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone). La prise de conscience de leur importance clinique en tant qu'indicateurs de la réponse des patientes à l'hormonothérapie remonte généralement aux années 1960. Mais depuis les années 1990, ER et PR servent également de marqueurs d'une sous-catégorie biologique de la maladie. Le troisième récepteur, HER2, est un récepteur de surface cellulaire découvert au milieu des années 1980 et son cas est différent. Il a été utilisé tout au long des années 1990 comme indicateur de pronostic du cancer du sein, avant de devenir un prédicteur de la réponse au médicament anticancéreux trastuzumab qui a été approuvé par la FDA en 1998 (comme nous l'avons vu, il s'agit d'une des vitrines de l'oncologie de précision et de son idéal de thérapie ciblée). Par quel processus les récepteurs hormonaux ER et PR sont-ils devenus des biomarqueurs ? Pour cela, expliquent Keating *et al.* (2016) il faut prendre en compte la matérialité des techniques. Si l'on prend l'exemple de ER, il a été incorporé dans le domaine thérapeutique à la suite d'un essai mené dans les années 1980 qui a finalement apporté la preuve des avantages du tamoxifène chez les patientes ER + :

À cet égard, le récepteur a agi comme un indicateur de réponse à un traitement spécifique et non comme un marqueur d'une maladie biologiquement distincte. En d'autres termes, l'essai a fait de ce récepteur un véritable objet clinique [...] La transformation de ER en objet bio-clinique a dû attendre la décennie suivante et l'intervention des pathologistes. Alors que les premières études sur ER utilisaient des tests biochimiques pour mesurer les niveaux du récepteur et les relier à la réponse à l'hormonothérapie, l'introduction de l'immunohistochimie a permis aux pathologistes de visualiser les récepteurs sur des tissus fixés, ouvrant ainsi de nouvelles voies d'investigation pour l'étude de l'étiologie et de la bio-pathologie du cancer du sein (Keating *et al.*, 2016).

Il ne s'agit pas d'entrer dans le détail des techniques en question, mais de prendre conscience que de nouvelles techniques peuvent impliquer une reconfiguration des rôles (notamment, dans ce cas, celui des pathologistes) et surtout un changement de statut d'une certaine entité (ici un récepteur hormonal). Celle-ci est d'abord une entité biologique, un élément de la cellule ; elle acquiert une nouvelle signification (une signification clinique) en

étant liée à l'efficacité d'un traitement. Mais en étant visualisée par de nouvelles méthodes, elle est à la fois liée à l'efficacité d'un traitement *et* « *marqueur d'une maladie biologiquement distincte* ». Autrement dit, elle devient une entité biomédicale, qui peut bel et bien être considérée comme un « classificateur performatif » qui contribue à produire la catégorie nosologique qu'il sert à identifier (le cancer ER + ou ER –). Laissons de côté le cas de PR pour nous concentrer sur HER2, qui est particulier. En effet :

Contrairement à ER, HER2 est devenu un objet bio-clinique à part entière dans l'ère post-biotechnique. [...] Alors que les premières recherches ont mis en évidence une corrélation significative entre l'amplification de HER2 et la progression de la maladie, et donc sa valeur pronostique, les chercheurs européens et américains n'ont pas réussi à confirmer ces résultats. Certains ont suggéré que l'une des raisons pourrait être que, plutôt qu'un simple indicateur de pronostic, l'amplification de HER2 signifiait la présence d'un type distinct de cancer du sein (Keating *et al.*, 2016).

Autrement dit, lors des années 1980, l'idée est d'utiliser HER2 à la manière de ER et PR, comme une entité clinique. Mais après des résultats peu concluants dans cette perspective, HER2 devient une entité biomédicale qui permet de catégoriser un nouveau type de cancer, au niveau moléculaire. Le destin de HER2 ne s'arrête pas là, car de marqueur il devient ensuite rapidement une cible, avec le développement de l'Herceptine (trastuzumab). Les cibles tant recherchées de l'oncologie de précision ont ce statut hybride : elles peuvent apparaître comme des entités biologiques, dans la mesure où il s'agit de caractéristiques biologiques qui permettent de catégoriser les tumeurs, et il s'agit d'entités auxquelles se réfère le clinicien pour moduler le traitement. En fait, encore une fois, il faut reconnaître dans ce statut hybride un mode d'être nouveau, engendré par le dispositif de la médecine génomique.

Nous avons abordé dans le chapitre 2 les thérapies ciblées et il s'agissait de comprendre qu'elles n'étaient pas simplement une application du paradigme dans le champ de la thérapeutique, mais qu'elles avaient joué un rôle dans le développement de celui-ci, et plus particulièrement qu'elles étaient liées à un certain développement, à travers leurs liens étroits avec des programmes tels que le *Cancer Genome Atlas*. Nous comprenons mieux ce rôle maintenant. Tant que l'on conçoit ces thérapies comme des applications, il est très difficile de saisir les effets qu'elles exercent sur le paradigme. Cela devient possible lorsqu'elles apparaissent comme un élément du dispositif de la médecine génomique.

3.2.2 La ‘BRCAness’

Nous avons à plusieurs reprises souligné que la médecine génomique générerait un nouveau concept de maladie génétique qui, appliqué au cancer, remet en question la distinction classique entre forme sporadique et forme familiale. L’analyse du brouillage de cette distinction à l’ère génomique doit prendre en compte l’émergence d’une curieuse entité, typique de ces entités hybrides générées par la biomédecine : la ‘BRCAness’. Le résumé de l’article qui introduit cette notion en 2004 est clair :

Les mutations germinales des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et de l’anémie de Fanconi confèrent une susceptibilité au cancer, et les protéines codées par ces gènes ont des fonctions distinctes dans les processus de réparation de l’ADN. De nouvelles données indiquent que ces processus sont perturbés par de nombreux mécanismes dans les cancers sporadiques. Collectivement, il existe des propriétés qui définissent la ‘BRCAness’, c’est-à-dire des traits que certains cancers sporadiques partagent avec ceux qui surviennent chez les porteurs de la mutation *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces propriétés communes pourraient avoir des implications importantes pour la gestion clinique de ces cancers (Turner *et al.*, 2004).

Il s’agit d’identifier des « propriétés communes » aux formes sporadiques et familiales. La perspective est celle d’une unification par-delà les différences. Pourtant, au niveau génétique, celles-ci sont importantes, comme le rappellent les auteurs :

Compte tenu de la contribution des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition héréditaire au cancer, il est peut-être surprenant que ces gènes ne soient que rarement inactivés par mutation dans les cancers sporadiques. Néanmoins, les preuves s’accumulent pour montrer que l’inactivation de ces gènes, ou le dysfonctionnement d’autres gènes agissant dans des voies biochimiques similaires, pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse d’une proportion significative de cancers sporadiques non familiaux (Turner *et al.*, 2004).

Autrement dit, en partant notamment d’un cas de cancer héréditaire parmi les plus emblématiques, on établit une passerelle avec les cancers sporadiques sur la base de traits communs qui ne renvoient pas à rigoureusement à une même mutation mais qui, bien qu’il s’agisse de traits phénotypiques, sont référés à ces gènes *BRCA*. Il y a là quelque chose qui peut interpeller, comme le notent Bourret *et al.* :

Ce qui nous a semblé assez particulier [...], c’est le choix d’associer *BRCA* – un gène et ses mutations – aux caractéristiques phénotypiques des cancers sporadiques en inventant la notion seuil de *BRCAness* (Bourret *et al.*, 2014).

Les formes familiales deviennent des sources d’information pour identifier les mécanismes moléculaires dans les formes sporadiques, même dans le cas où c’est la différence

plutôt que la ressemblance qui est d'abord manifeste. On constate que les mutations *BRCA* sont rares dans les cancers sporadiques ? Qu'à cela ne tienne, c'est que la similitude avec les cancers familiaux doit se trouver quelque part ailleurs au sein du mécanisme moléculaire. L'inactivation d'un gène n'est pas nécessairement due à une mutation, mais peut être le fait de mécanismes épigénétiques, et nous avons vu que le paradigme des oncogènes s'était naturellement confronté à cette question, avec pour résultat l'intégration de ce nouveau paramètre.

Qu'y a-t-il alors de problématique ? On peut se demander si l'inactivation par modifications épigénétiques est vraiment équivalente à une mutation. Mais justement, peut-être que ces rapprochements permettent de progresser dans la compréhension globale d'un mécanisme, ici celui de la réparation de l'ADN endommagé, un mécanisme qui est défaillant dans le phénotype '*BRCAness*'. Il ne s'agit pas de nier toute pertinence à cette notion ou plutôt cette entité, mais de remarquer que nous sommes en présence d'un exemple significatif de ce qui se joue dans la recherche translationnelle, susceptible d'illustrer la force du dispositif de la médecine génomique et la manière dont il agit sur le paradigme. En effet, en identifiant une caractéristique que l'on appelle '*BRCAness*' on ne met pas au jour une nouvelle classe de cancer qui aurait le statut d'une entité purement biologique. L'enjeu est de moduler le traitement et à terme de déterminer une cible potentielle :

L'importance de la définition d'un groupe de tumeurs avec *BRCAness* réside dans sa capacité à influencer la gestion clinique de ces tumeurs (Bourret *et al.*, 2014).

C'est cet horizon du traitement ciblé qui permet de donner une consistance à la classification fondée sur cette caractéristique. En 2004, dans l'article qui introduit cette notion en invitant ainsi à la création d'une nouvelle classe, les mécanismes ne sont pas encore complètement maîtrisés mais on pressent qu'il y a certainement un moyen d'exploiter le fait que « le défaut de réparation de l'ADN dans les cellules dont les voies *BRCA* sont inactivées entraîne une sensibilité à certains types de dommages à l'ADN ». Nous avons vu que le point important n'est pas nécessairement la mutation du gène, mais le fait qu'il y a un défaut dans la voie de signalisation impliquée dans les mécanismes de réparation. Comme le notent Bourret *et al.* (2014) :

Le terme clé ici est '*pathways*' : il marque le passage d'une focalisation étroite sur les gènes et les mutations à l'examen des chaînes complexes de réactions cellulaires dans lesquelles les gènes et leurs produits sont (dys)fonctionnellement impliqués. [...] Cette importante transition [...] ne s'est pas déroulée dans l'atmosphère confinée des laboratoires, mais en lien étroit avec les investigations thérapeutiques (Bourret *et al.*, 2014).

Dans ce déplacement de l'attention des gènes vers les voies de signalisation, tout se passe de la manière suivante : le paradigme des oncogènes, à l'origine, opère un déplacement du regard vers des événements mutationnels ; mais lors de son développement, force est de constater qu'il faut élargir la focale bien au-delà, pour prendre en compte une voie de signalisation – quitte à mettre au second plan la mutation, puisque la voie de signalisation peut être altérée sans la mutation (c'est ce qui se passe avec le phénotype '*BRCAness*'). Et le phénomène de la résistance implique un nouvel élargissement puisque l'on constate que lorsqu'une voie est bloquée, la cellule tumorale peut recourir à d'autres voies. Un point de vue systémique est alors requis dont on peut se demander s'il est vraiment compatible avec les intuitions initiales du paradigme.

La mise au jour du phénotype '*BRCAness*' est ainsi directement mise en relation avec des perspectives thérapeutiques, qui n'apparaissent pas alors comme de simples applications mais tout autant comme un élément moteur dans la mise au jour de la caractéristique en question. Bourret *et al.* (2014) soulignent en effet le lien entre la caractéristique '*BRCAness*' et une piste thérapeutique qui est depuis devenue une pièce maîtresse de l'arsenal des thérapies ciblées, les inhibiteurs de l'enzyme PARP¹⁴⁹. Ceux-ci ont été identifiés depuis plusieurs décennies comme un moyen d'action potentiel, mais sans véritable succès jusqu'à ce qu'ils croisent le chemin de la '*BRCAness*'. Bourret *et al.* font ce commentaire essentiel :

Il s'agit d'un processus mutuellement constitutif : les inhibiteurs de PARP ont entamé une nouvelle carrière grâce à la *BRCAness* et, dans le même temps, la *BRCAness* est devenue un *objet thérapeutique plutôt qu'un objet purement conceptuel*. L'une des conséquences est que l'utilité clinique du test *BRCA* pourrait être profondément redéfinie (Bourret *et al.*, 2014 – nous soulignons).

Quel serait le statut de la *BRCAness* sans les inhibiteurs de PARP ? Nous avons ici affaire à une entité hybride, qui appartient à ce champ qui possède son autonomie, à savoir la biomédecine, un domaine que nous qualifions de 'dispositif' susceptible de générer ses propres objets. Or, l'existence et la circulation de ces objets n'est pas sans incidence sur le paradigme. En effet, ce cas illustre parfaitement à quel point les thérapies ciblées ne sont pas seulement des applications directes du paradigme, mais peuvent avoir un effet de renforcement de ses présupposés, et au premier chef, ici, l'effacement de la distinction entre forme familiale et forme sporadique via de nouvelles entités et leur circulation jusqu'aux tests de dépistage. L'hybridation de la *BRCAness* et de la piste thérapeutique des inhibiteurs

¹⁴⁹ Pour ne pas alourdir le propos, nous renonçons à toute présentation de leur mécanisme d'action. Cf. par exemple Dias *et al.* (2021).

de PARP est particulièrement illustrative du fonctionnement couplé du paradigme des oncogènes et du dispositif de la biomédecine. Ce fonctionnement valide de manière répétée l'approche moléculaire là où la différence entre forme familiale et forme sporadique de cancer pouvait inviter à explorer d'autres pistes.

3.2.3 Les projets de reclassification des cancers sur une base exclusivement moléculaire

Pour conclure sur ce point, il faut dire quelques mots de ce qui apparaît comme l'aboutissement d'une logique, celle du regard moléculaire sur le cancer : ne faut-il dépasser le regard du pathologiste ? Celui-ci, armé de son microscope, avait su s'imposer face au point de vue du clinicien. Mais si le cancer est une maladie génétique, si les cancers sont de plus en plus abordés sous l'angle de leur signature moléculaire spécifique, ne faut-il pas délaissier les classifications traditionnelles, qui comportent toujours une référence à des données histologiques, pour classer les cancers en termes moléculaires ? Nous avons dit que la révolution du paradigme des oncogènes devait une partie de son caractère révolutionnaire aux espoirs de simplification qu'elle avait suscités. On sait depuis longtemps que le terme 'cancer' recouvre une grande diversité de maladies. Labelliser le cancer comme maladie génétique contribue à une forme d'unification. Mais celle-ci est inséparable de la prise en compte de la complexité moléculaire, et le niveau moléculaire peut servir, maintenant que l'on dispose de capacités de séquençage qui augmentent de manière exponentielle, à affiner la classification, quitte à abandonner les autres critères¹⁵⁰. De manière étonnante, on envisage même d'utiliser les mutations '*passenger*' pour alimenter ces projets de classification moléculaire (Salvadores *et al.*, 2019). Cela ne va pas sans contestation. Par exemple, les auteurs d'un article défendant la pertinence pronostic du critère du grade histologique écrivent :

Plusieurs éléments suggèrent que la contribution objective des signatures génétiques au-delà des paramètres clinico-pathologiques actuels est limitée (Rakha *et al.*, 2010).

Le point de départ de cette transformation, ce sont les essais cliniques qui changent de signification en devenant des entreprises de validation des signatures moléculaires. En

¹⁵⁰ Voir aussi Gu *et al.* (2014) qui s'interrogent sur ce que peut signifier « pratiquer la pathologie à l'ère des '*Big Data*' et de la médecine personnalisée ».

2013, Garraway et Lander¹⁵¹, tirant un premier bilan des leçons que l'on peut dégager de l'étude systématique du génome tumoral, envisagent la piste suivante :

L'utilisation prospective des informations génomiques peut transformer considérablement la conception des essais. Les essais sur le cancer ont traditionnellement sélectionné les patients sur la base de sous-types de tumeurs histologiques. Cependant, il est plus logique de tester des thérapeutiques ciblées sur le sous-ensemble de patients porteurs des lésions génétiques concernées ; en sélectionnant les patients les plus susceptibles d'en bénéficier, on réduit la taille de l'échantillon, les coûts et les préjudices injustifiés. Dans certains cas, il sera judicieux de recruter des patients porteurs de la même altération génétique dans un large éventail de types de tumeurs (Garraway et Lander, 2013).

Est-il systématiquement « plus logique » de tester des thérapeutiques ciblées en fonction des lésions génétiques plutôt que sur des bases histologiques ? La logique en question est finalement d'envisager des essais qui focalisent sur une même altération génétique, quelle que soit la localisation histologique. Ce type de logique est à l'œuvre dans des études qui exploitent les données du *TCGA*, telle celle de Ciriello *et al.* (2013). Ceux-ci partent du constat suivant :

Les analyses des altérations génomiques dans de multiples types de tumeurs ont conduit à deux observations fondamentales : (i) les tumeurs provenant du même organe ou tissu varient considérablement en termes d'altérations génomiques, et (ii) des modèles similaires d'altérations génomiques sont observés dans des tumeurs provenant de différents tissus d'origine. Ces phénomènes d'hétérogénéité intra-cancer et de similarité inter-cancer représentent à la fois un défi clinique et une opportunité de concevoir de nouveaux protocoles thérapeutiques basés sur les caractéristiques génomiques des tumeurs (Ciriello *et al.*, 2013).

Il s'agit alors de mettre au jour des *patterns* uniquement à partir des données moléculaires, des « classes de signature oncogénique ». Le projet des grandes études dirigées par Hoadley *et al.* (2014, 2018) est identique :

Cette nouvelle taxonomie [*i.e.* moléculaire] fournit des informations pronostiques indépendantes, au-delà du stade et du tissu d'origine, et des recherches supplémentaires pourraient fournir de nouvelles informations basées sur les voies, avec des indices permettant de personnaliser la thérapie (Hoadley *et al.*, 2014).

En fait, l'idée est ancienne. Déjà en 1999, Lander avait participé à une étude dont l'objectif était résumé de la manière suivante :

Bien que la classification des cancers se soit améliorée au cours des 30 dernières années, il n'existe pas d'approche générale permettant d'identifier de nouvelles classes de

151 Garraway est un des principaux promoteurs de l'oncologie '*genomics-driven*' (cf. Garraway, 2013).

cancers ou d'assigner des tumeurs à des classes connues. Nous décrivons ici une approche générique de la classification des cancers basée sur la surveillance de l'expression des gènes par des puces à ADN et nous l'appliquons aux leucémies aiguës humaines en tant que cas test. [Cela] a permis de faire automatiquement la distinction entre la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoblastique aiguë sans connaissance préalable de ces classes. [...] Les résultats démontrent la faisabilité d'une classification des cancers basée uniquement sur l'expression des gènes et suggèrent une stratégie générale pour découvrir et prédire les classes de cancer pour d'autres types de cancer, indépendamment des connaissances biologiques antérieures (Golub *et al.*, 1999).

Il est donc considéré comme envisageable de faire abstraction de toutes les connaissances biologiques d'ordre non-génétique pour reclasser les cancers. Il n'est pas du rôle du philosophe des sciences de prétendre évaluer des stratégies de recherche scientifique. Mais on est en droit de s'étonner de ce choix théorique qui considère que les données histologiques pourraient s'avérer d'une importance négligeable ! C'est pourtant un truisme de constater que les différents cancers ne se développent pas 'au hasard' dans l'organisme. Il s'agit là d'une évidence qui est du même ordre que celle qui concerne le rôle des facteurs environnementaux : absolument toute personne qui travaille sur le cancer connaît ce fait, mais le regard moléculaire implique de mettre au premier plan les données génétiques. Nous ne prétendons certainement pas que l'idée est absurde par principe : il se pourrait bien que les différences de localisation soient secondaires par rapport à des données moléculaires plus essentielles. Mais les citations ci-dessus sont plus de l'ordre du pari théorique, un pari qui est étroitement dépendant de l'alliance entre le paradigme des oncogènes et le dispositif de la médecine génomique. Ce pari est encore ce qui guide les récents essais, tels que SHIVA. L'essai SHIVA01 est présenté ainsi par ses concepteurs :

L'essai SHIVA a été le premier essai prospectif randomisé de médecine de précision qui a comparé des thérapies ciblées sélectionnées sur la base de profils moléculaires de tumeurs avec le traitement choisi par le médecin (en l'absence d'accès aux profils moléculaires) (Le Tourneau et Kurzrock, 2016).

Ainsi, ce qui est en jeu, c'est l'efficacité d'une thérapie élaborée sur la seule base des profils moléculaires de la tumeur. Les données sont encore exploitées, notamment en ayant recours à l'IA (Petak *et al.*, 2021) et il est donc difficile d'avoir une vision claire de ce que l'on peut espérer de ce type d'essai. Néanmoins, une série de réactions a été publiée rapidement dans *The Lancet* (décembre 2015), dont certaines témoignaient d'une perplexité :

L'essai SHIVA devrait tempérer les attentes des prestataires et des patients quant à l'utilisation quotidienne de thérapies personnalisées, non homologuées et ciblées au niveau moléculaire (Hahn et Martin, 2015).

Les responsables de l'essai SHIVA01 (qui a été suivi par un essai SHIVA02) tirent évidemment d'autres leçons. Tout en relevant que les résultats ne sont pas pleinement concluants, ils considèrent que cela ne remet pas du tout en cause le principe d'une telle approche :

La médecine de précision est un nouveau domaine qui bouleverse les anciens paradigmes à bien des égards, notamment parce que les altérations génomiques ne correspondent pas bien à la classification des tumeurs par organe d'origine. En raison de l'hétérogénéité des populations de patients et de la variété des médicaments utilisés par essai, la médecine de précision exige des méthodes innovantes d'évaluation des résultats pour les patients (Le Tourneau et Kurzrock, 2016).

Autrement dit, avant de conclure trop négativement quant à la pertinence d'une telle approche, il faudrait remanier les méthodes d'évaluation des résultats. La façon dont on évalue l'efficacité d'une approche thérapeutique est une question extrêmement complexe, et la médecine de précision fait d'ailleurs l'objet de vives critiques sur ce point (Prasad, 2021). Étant donné cette complexité, la remarque de Le Tourneau a sa légitimité ; néanmoins, un regard critique à l'égard de cette approche pourra y voir un moyen de continuer à parier sur une stratégie alors même qu'elle ne s'avère pas immédiatement concluante. Aucune théorie scientifique, ni sans doute aucune approche thérapeutique, ne serait possible sans de tels paris, et ceux-ci sont d'ailleurs modulables puisque de fait, on assiste à des approches qui intègrent les 'nouveaux' critères moléculaires et les critères traditionnels de type histologique (Joyons et al., 2017). Néanmoins la pertinence de ces paris ne doit pas seulement être discutée en fonction des résultats, mais également en fonction de leur coût théorique, lequel ne peut être évalué qu'en prenant en compte des alternatives théoriques. Ce type d'essai guidé par un 'regard moléculaire' est susceptible en retour d'étayer l'approche exclusivement génétique. Ne se condamne-t-on pas notamment à détourner le regard de facteurs qui tiennent à 'l'écologie' du micro-environnement ? Donnons un exemple d'une telle approche, qui défend au contraire l'importance du type histologique.

Dans le cancer du poumon non à petites cellules, la cellule d'origine précise définit le type de lésions histopathologiques qui apparaissent, et les sous-types histopathologiques peuvent avoir des micro-environnements immunitaires différents ou utiliser des réseaux de signalisation différents, ce qui peut entraîner une sensibilité à l'inhibition des voies ciblées. De même, l'expression combinée des oncogènes *KRAS* et *MYC* entraîne une croissance tumorale par la suppression de l'immunité adaptative et de l'engagement stromal via des mécanismes différents [...] dans les tissus du poumon et du pancréas. Ainsi, la diversité phénotypique [...] s'aligne plus étroitement sur l'histotype et le type de tissu que sur le 'génotype *driver*'. La diversité phénotypique des tumeurs semble donc impliquer à la fois des fonctions '*driver*' oncogéniques, comme une forme

de ‘carburant’ pour la croissance cancéreuse, et des programmes fonctionnels sélectifs des progéniteurs ou des tissus (Verschuren, 2021).

Autrement dit, on ne nie pas le rôle des oncogènes, et plus globalement une signature moléculaire peut certainement être mise au jour, mais les mécanismes de croissance tumorale, alors même qu’ils mettent en jeu les mêmes oncogènes, sont différents selon les tissus ! Il ne s’agit que d’un exemple d’une approche alternative. Bien sûr, il faudrait interroger ce rôle des tissus, ici décrit à l’aide de l’idée de ‘*progenitor- or tissue-selective functional programs*’. Nous consacrerons tout un chapitre à de telles approches (chapitre 5), de manière à montrer que le maintien du paradigme, son déploiement dans une certaine direction, le type de pari qui sous-tend les essais centrés sur les altérations moléculaires... rien de cela ne va de soi.

3.3 De l’interprétation aux scores de risque

Dans une section précédente, nous avons cité un propos (certainement volontairement provocateur) du PDG de l’entreprise *deCODE Genetics* à propos de la capacité de l’entreprise à identifier toutes les porteuses d’une mutation sur *BRCA* en Islande « en appuyant sur un bouton ». À cela, nous opposons la prudence d’une généticienne clinicienne qui déclarait ne pas savoir interpréter une mutation *BRCA* sans histoire familiale. Il nous faut revenir pour conclure ce chapitre et cette partie sur ce très délicat problème de l’interprétation, une interprétation qui a vocation à aboutir à un score de risque.

Quelle signification à donner à un variant génétique ? Il serait stérile de se contenter d’opposer de manière caricaturale le point de vue du clinicien, récoltant les informations familiales et celui des entrepreneurs de biotechnologie. Il faut prendre acte de la complexité de l’interprétation des données génétiques et de la construction de cet objet qu’est le score de risque. Nous sommes toujours dans un cadre composé de nombreux éléments, ce que nous avons appelé dispositif. Et il s’agit encore une fois de saisir la manière dont le dispositif contribue à valider, étayer, orienter le paradigme des oncogènes.

L’entreprise *deCODE Genetics* n’existe et ne peut posséder cette base de données sur la population islandaise que moyennant de nombreux ‘actants’ humains et non-humains : il faut évidemment des capacités de séquençage, mais il faut également, en amont, collecter l’ADN, une démarche qui n’a rien de neutre et qui n’est elle-même possible que moyennant

un choix en matière de politique de santé de la part du gouvernement. On dispose de travaux importants qui démontrent l'importance de prendre en compte les différences entre systèmes de santé pour comprendre la manière particulière dont une politique de dépistage se met en place (Parthasarathy, 2007). Nous laisserons ce point de côté même s'il est important de le rappeler, tant est forte la tendance à effacer des éléments du réseau, du dispositif, qui jouent pourtant un rôle crucial. Une 'donnée' telle que celle dont prétend disposer le PDG de *deCODE Genetics* n'existe que soutenue par des médiations en amont (tout ce qui a permis de produire la donnée), et en aval (la façon dont on l'interprète, l'importance qu'on lui donne, la façon dont on l'intègre dans une démarche de soin...). La spécialiste des 'big data' Leonelli parle de '*data journey*' (Leonelli et Tempini, 2020) et il faudra tenir compte des critiques portées à l'encontre d'une confiance peut-être excessive à ces données. Mais pour l'instant, il faut apporter des précisions sur la complexité de ce qui se joue alors même que l'on dispose de 'données' génétiques (des données ne sont évidemment pas données, mais bel et bien produites!).

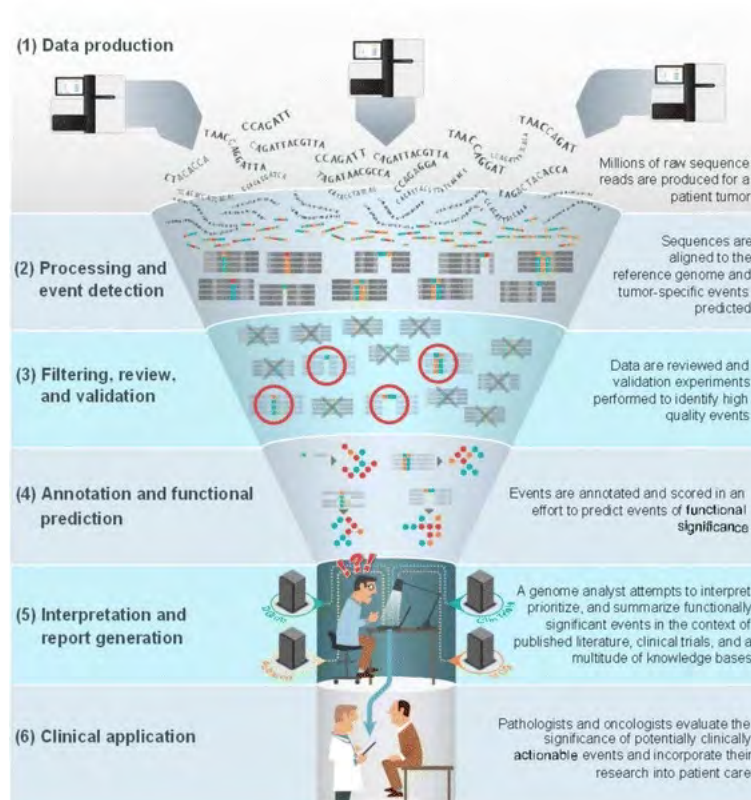
3.3.1 Le '*bottleneck*' de l'interprétation

Prenant acte de la transformation du paysage de la génomique du cancer avec le TCGA, l'ICGC et autres projets de séquençage à grande échelle, Good *et al.* (2014) font le constat suivant :

Les soignants du système de santé seront bientôt confrontés à un grand nombre d'altérations génomiques potentiellement pertinentes pour comprendre la progression du cancer et améliorer la prise de décision clinique pour chaque patient. Cependant, il existe peu de ressources permettant de hiérarchiser et d'interpréter ces altérations dans un contexte clinique. Les événements génomiques et les gènes ou voies qu'ils affectent doivent être placés dans le contexte des interactions médicament-gène ou médicament-variant et des associations avec des critères diagnostiques ou pronostiques. Les preuves de ces associations doivent également être saisies et caractérisées afin de permettre une analyse risque-bénéfice pour toute action clinique proposée. La majeure partie de ces informations reste piégée dans les masses de données publiées, les dossiers d'essais cliniques et les bases de données spécifiques à un domaine. Le passage au crible de cette montagne d'informations constitue aujourd'hui le goulot d'étranglement le plus important pour faire de la médecine personnalisée une réalité dans le domaine du cancer (Good *et al.*, 2014).

Les auteurs proposent d'illustrer ce goulot d'étranglement, ce '*bottleneck*' de la manière suivante (figure 3.2) :

Figure 3.2 (Good *et al.*, 2014) : le goulot d'étranglement de la production de données génétiques à l'application clinique.



Selon les auteurs, « la génomique du cancer promet de révolutionner la médecine en identifiant les altérations spécifiques aux tumeurs qui peuvent guider la prise de décision clinique », mais nous voyons bien que de l'altération à la clinique, de nombreuses étapes sont impliquées, chacune d'elles mobilisant des acteurs et techniques spécifiques. Comme nous l'avons déjà noté, on ne saurait minorer le rôle des bio-informaticiens. Avec le développement de la bio-informatique, on a affaire un style de raisonnement et de pratiques, à des techniques, à des outils (les algorithmes) qui génèrent ce qui constitue une donnée pour l'étape suivante. Autrement dit, à chaque étape, une donnée est traitée / produite dans ce qui apparaîtra comme une boîte noire pour l'étape suivante, qui récupérera une nouvelle 'donnée'. Il ne s'agit pas juste de prendre acte du truisme épistémologique selon lequel il n'y a pas de pures données qui parleraient d'elles-mêmes (même si certains promoteurs des '*big data*' ont parfois tendance à oublier une telle évidence). Le point important est de prendre conscience de la complexité du dispositif de la médecine génomique et de sa capacité à engendrer ses objets, à travers un style de raisonnement et de pratiques, à travers des techniques, à travers des acteurs divers. Notre ambition n'est pas de détailler chacun de ses éléments mais de garder à l'esprit que le champ de la bio-informatique, notamment, est devenu

une « pierre angulaire » de la médecine génomique (Bourgain, 2019)¹⁵². Face à cette transformation Cambrosio *et al.* (2020) rapportent les propos d'acteurs plus prudents ou moins optimistes quant à la révolution médicale annoncée par Good :

Dans son discours de 2011, le président de l'*American Society of Clinical Oncology* a évoqué les défis posés par la baisse rapide du prix du séquençage génomique et le 'tsunami' de données génomiques qui s'ensuivra : « Lorsque les données seront aussi bon marché, le cancer de chaque patient fournira des informations sur la biologie des tumeurs. Et les choses deviendront très, très compliquées » (Cambrosio *et al.*, 2020).

Que l'afflux de données soit avant tout synonyme d'un accroissement de complexité est une idée déjà entrevue et que nous aurons l'occasion de recroiser, y compris chez d'importants acteurs du paradigme. Mais Good *et al.* (2014) sont bien conscients du problème, au moins de cette partie du 'voyage des données' qui se situe au niveau du goulot d'étranglement :

Chaque événement doit être étudié dans le contexte de la littérature actuelle, des bases de données d'interaction médicament-gène, des essais cliniques pertinents et de l'actionnabilité clinique connue à partir des bases de connaissances. À notre avis, cette tentative de déduire l'actionnabilité clinique représente le goulot d'étranglement le plus important du processus (Good *et al.*, 2014)

On note ici la distinction entre base de données et bases de connaissance (*knowledgebase* – néologisme formé sur *database*), une distinction qui devient de plus en plus présente dans les discours des acteurs de l'oncologie de précision, comme le relèvent Cambrosio *et al.* (2020). Selon eux, une grande partie de ce qui précède le goulot d'étranglement (stade 5) peut être classé dans le domaine des bases de données, alors que les bases de connaissances interrompent le parcours de ces données. Les bases de connaissance entrent en jeu lorsque les oncologues reçoivent un rapport de séquençage énumérant les mutations susceptibles d'avoir une incidence clinique. Au lieu de parcourir manuellement toute la littérature publiée pour trouver des informations sur ces mutations, ils se tournent vers l'une des nombreuses bases de connaissance qui offrent un résumé synthétique et une description de la signification clinique d'un variant donné.

Sans entrer dans le détail du fonctionnement d'une base de connaissance, ceci confirme, selon nous, l'existence d'un dispositif complexe qui produit des entités bio-cliniques. Nous n'avons pas en effet affaire à un regard purement clinique, puisque ce regard est dépendant du passage des données dans ces '*knowledgebase*' où elles sont traitées et an-

152 Pour une approche philosophique de la bio-informatique, cf. Stevens (2011, 2013, 2017).

notées en vue de les rendre utilisables par les cliniciens. Et évidemment, l'intervention des cliniciens pour l'annotation est déterminante dans la mesure où les catalogues auxquels se réfèrent les biologistes sont en fait insuffisants du point de vue clinique. Un clinicien interviewé par Cambrosio *et al.* (2020) explique en effet :

Si vous êtes un clinicien, vous voudrez peut-être consulter *COSMIC* pour obtenir des indices sur l'impact des mutations, mais il ne vous fournira pas ces informations parce qu'il n'a pas été conçu dans cette optique (Cambrosio *et al.*, 2020).

Pourtant, un catalogue comme *COSMIC* est conçu « pour l'étude de l'impact des mutations somatiques dans le cancer humain » (selon les mots qui figurent sur la page de l'institut Sanger). Mais il semble que cet « impact des mutations somatiques » n'ait pas la même signification pour les concepteurs de *COSMIC* et pour le clinicien qui a besoin de mobiliser d'autres ressources, à savoir ces fameuses 'bases de connaissance'. Un autre clinicien est encore plus critique :

COSMIC ne fait que cataloguer de pures données génétiques en ligne, de sorte qu'en fin de compte, nous ne savons pas grand-chose sur les résultats cliniques de ces cas. Son champ d'application est très limité. Il nous permet de savoir si une mutation a été observée plus fréquemment que prévu, ce qui nous indique si elle est susceptible d'être un facteur déterminant ou non, mais il faut aller beaucoup plus loin. Nous avons besoin de beaucoup plus de données dans ces bases de données (entretien avec le Dr Marco Gerlinger, *in* Cambrosio *et al.*, 2020).

Or, selon Cambrosio *et al.*, les données manquantes sont des données bio-cliniques, c'est-à-dire des données qui re-spécifient les entités génomiques en les liant à des connaissances cliniques. Celles-ci sont pour une part le fait de la personne du clinicien, pour une autre part elles relèvent des bases de connaissance, lesquelles, notent Cambrosio et ses collaborateurs, se caractérisent par un haut degré de « *situatedness* ». Les données, à partir du moment où elles entrent dans ces bases, ne sont plus des « entités immuables ». En théorie, nous avons affaire à une entité bien identifiée et délimitée, notamment par le jeu d'une référence à une base de données comme *PubMed*, par exemple. Mais pour un même variant, une interprétation donnée par une base de connaissance est susceptible de différer de celles intégrées dans d'autres bases, dans la mesure où chaque base de connaissances semble avoir sa propre façon de relier les déclarations cliniques et scientifiques issues de publications, de résumés de conférences, d'essais cliniques, d'ensembles de données génomiques :

Ce qui diffère, c'est la déclaration ou l'interprétation elle-même, le 'niveau de preuve' associé à une déclaration donnée, la thérapie ou l'action clinique suggérée et les références étayant l'interprétation. Dans ce contexte, ce n'est plus en tant qu'entités immuables que les 'données' entrent, sortent et occupent une place dans la 'base'. [...]

Les bases de connaissances sont moins un dépôt de données qu'un outil d'action (clinique), et la métaphore du voyage des données ne tient pas compte de cet aspect essentiel. Dans les bases de connaissances, les éléments d'information sont triangulés avec d'autres données, associés à des niveaux de preuve et à des possibilités d'action, et intégrés dans des déclarations soigneusement élaborées qui redéfinissent leur signification. Cela explique en partie les différences majeures entre les bases de connaissances, où le 'même' variant génomique est métamorphosé en différentes entités liées à différentes actions (Cambrosio *et al.*, 2020).

Avec cette métamorphose, nous avons un effet du dispositif de la médecine génomique susceptible, à nouveau, de générer ses propres entités. Certes, celles-ci requièrent en amont des données produites notamment par les grands projets de séquençage. Mais ce niveau interprétatif qui n'est ni purement biologique, ni purement clinique, possède son autonomie et en générant de telles entités bio-cliniques, il contribue à faire vivre le paradigme des oncogènes. Tout se passe comme si les altérations génétiques qui sont au cœur de l'explication du cancer selon le paradigme des oncogènes acquéraient une nouvelle forme d'existence, susceptible de leur redonner une sorte de vigueur ontologique, alors même que la multiplication de ces altérations leur faisait perdre une partie de leur signification.

En évoquant ainsi rapidement la question de l'interprétation, nous avons laissé de côté de nombreuses critiques à l'encontre des '*big data*', mais cette approche critique est l'objet de notre prochain chapitre. Ici, il s'agit avant tout de considérer une partie de la complexité du dispositif de la médecine génétique et les nombreuses étapes qui conduisent à la production d'un objet dont on ne saurait suffisamment souligner l'importance au sein du dispositif : les scores polygéniques de risque.

3.3.2 Les scores polygéniques de risques

Nous avons accordé déjà beaucoup d'importance à la question du risque. L'avènement d'une médecine génétique s'est en effet accompagné d'une place de plus en plus importante accordée au risque de maladie, ce qui a légitimement entraîné des interrogations sur le brouillage de la frontière entre normal et pathologique, et plus généralement des réflexions sur la gouvernance des risques, ou l'avènement d'une société du risque.

Nous souhaitons maintenant conclure ce chapitre en examinant comment le risque a pris forme, au-delà des discours, dans une pratique précise (ou peut-être plutôt un objet), celle des scores polygéniques de risque. Selon nous, ces scores sont une nouvelle forme de réification du gène ou de l'altération génétique, qui renforce la légitimité du regard moléculaire. Il s'agit d'un objet récent dans la mesure où au début des années 2010, la question de la possibilité même de tels scores se posait encore. Ainsi, Liu et Song (2010) intitulent leur article : « *Building Genetic Scores to Predict Risk of Complex Diseases in Humans: Is It Possible ?* » Mais de quoi s'agit-il ?

Il s'agit d'agrèger en une seule valeur numérique l'ensemble de corrélations SNP-trait détectés dans les approches pangénomiques. On additionne les contributions de chaque SNP en les pondérant de leur niveau de corrélation avec le trait mesuré. Dans les études pangénomiques, ces scores agrègent ainsi la contribution de milliers, voire de millions de SNPs individuels (même ceux dont le niveau de corrélation avec le trait est statistiquement très faible) (Dheur et Saup, 2020).

Rappelons que le sigle *SNP* désigne les '*single nucleotide polymorphisms*', autrement dit des variations ponctuelles dont le rôle causal est totalement laissé dans l'ombre (et est sans doute infime pour chaque variation), le but étant de produire une corrélation, en multipliant à la fois le nombre de variants pris en compte, et le nombre de génomes séquencés. La validité de ses scores peut être discutée, dans la mesure où ils sont liés aux *Genome Wide Association Studies*, auxquelles la biomédecine accorde une importance fondamentale mais peut-être excessive. Leur banalisation ou leur extension n'est pas sans poser question (notamment quand il est question du choix de l'embryon dans le cadre une fécondation *in vitro* : Jordan, 2020). Plus ces études se multiplient, plus ces scores circulent dans de nombreux domaines, plus ils deviennent légitimes, malgré des biais troublants. James *et al.* (2021) ont ainsi analysé comment les catégorisations ethniques interviennent dans les essais visant à établir des scores polygéniques de risque de cancer.

Néanmoins même un regard aussi attentif que celui de Jordan à certaines limites des GWAS (limites sur lesquelles nous reviendrons) peut reconnaître une certaine validité à ces scores polygéniques (Jordan, 2018). Si l'on peut améliorer l'efficacité des GWAS par des changements quantitatifs (bases de données plus grandes, plus grand nombre de *SNP* considérés), l'élaboration des scores polygéniques de risque repose sur une amélioration des techniques d'analyse des données :

Plus sophistiquées du point de vue statistique, elles ne sont maintenant plus centrées sur la mise en évidence de quelques SNP supplémentaires et de moins en moins significatifs, mais sur la définition d'« index polygéniques » [...] susceptibles de fournir une

prédiction de risque qui soit significative. Pour l'essentiel, ces index polygéniques sont obtenus en faisant la somme des « allèles de risque » détectés dans le profil génétique d'une personne, chacun des termes étant affecté d'un coefficient qui reflète l'intensité du risque qui lui est associé. La mise au point de l'index (du « prédicteur ») consiste à choisir les locus qui en feront partie et à ajuster les coefficients qui leur sont associés (Jordan, 2018).

Un des problèmes des *SNP* est en effet que leur contribution au risque de maladie peut être très faible. Or, de manière étonnante, à l'aide de ces nouvelles techniques d'analyse, ce balayage d'un très grand nombre de *SNP* pourrait permettre d'identifier des patients sujet à un risque aussi élevé que pour certaines maladies monogéniques (Khera *et al.*, 2018). On ne peut que constater à nouveau à quel point la médecine génomique et ses outils modifient la conception même de la maladie génétique. Ainsi, si le paradigme des oncogènes a permis une labellisation du cancer comme 'maladie génétique', une telle démarche ne peut pas être considérée en faisant abstraction du dispositif de la médecine génomique, qui transforme la notion de maladie génétique et légitime un usage massif des *GWAS*, des scores polygéniques de risques, autant de pratiques qui viennent renforcer le geste initial du paradigme des oncogènes.

Dans cette section, notre objectif n'est pas principalement de proposer une critique de ces pratiques et objets, mais bien, encore une fois, d'examiner la manière dont un certain dispositif agit. L'approche centrée sur les gènes est validée à chaque fois que le dispositif introduit un nouvel 'objet' qui donne consistance à ce niveau. Pour illustrer cette idée sur un dernier exemple, il nous faut mentionner ce qui nous semble être un des objets les plus caractéristiques de la biomédecine, étroitement lié à la logique des scores de risque : le variant de signification inconnue.

3.3.3 Les variants de signification inconnue

Le projet de la médecine génomique et personnalisée, malgré ses ambitions systémiques que nous avons relevées dans notre chapitre 2, repose sur le choix d'accorder une importance déterminante à des variations au niveau de la molécule d'ADN. Ces variations sont un phénomène qui appartient à l'essence du vivant dans la mesure où tous les êtres vivants sont dotés d'un matériel génétique singulier (et qui donc contient des variations par rapport à quelque génome de référence que ce soit). Ce matériel génétique est éminemment

structuré : on peut y distinguer évidemment des gènes – quelles que soient les difficultés de ce concept – mais aussi des régions topologiquement distinctes. Mettre au jour une telle structure est le but de la biologie moléculaire. La médecine génomique y discerne une strate de signification supplémentaire en repérant dans notre génome des variants auquel est associé un certain risque. Or nous considérons que la biomédecine, en mettant ainsi au premier plan le risque lié à des variants génétiques et en construisant des scores de risque, en vient à générer un objet curieux qui n'est pas sans produire des effets. Le travail d'interprétation des données génétiques donne lieu à l'établissement d'un niveau de corrélation entre tel variant et tel niveau de risque. Mais si le risque est question de degré, il est logique et nécessaire qu'entre le degré de risque élevé et le variant considéré comme dépourvu de signification pathologique se trouve une zone problématique. Les variants qui se trouvent dans cette zone sont qualifiés de variants de signification inconnue (*VSI* ou *VUS* en anglais).

Pour être plus précis, considérons la présentation contenue dans le rapport d'un groupe de travail sur l'homogénéisation de l'interprétation des variants, qui donne une idée de la quantité d'information qui doit être croisée pour que le biologiste médical parvienne à une classification (l'existence même de ces groupes de travail sur l'homogénéisation de l'interprétation atteste du fait que ces informations donnent lieu à des interprétations différentes) :

Avant d'interpréter un variant dans un gène donné, il est recommandé de recueillir des informations concernant les *items* suivants : la pathologie moléculaire de ce gène : spectre mutationnel des variants pathogènes rapportés pour le gène considéré [...] ; les domaines fonctionnels de la protéine [...] ; les épissages physiologiques connus ; Le mode de transmission de la ou des maladies mendéliennes associées à ce gène ; Les données de pénétrance s'il y en a ; les bases de données (locus-spécifiques et populations-contrôles) ; les équipes référentes (biologistes et cliniciens) s'il y en a ; les tests fonctionnels validés s'il y en a.¹⁵³

A partir de ces informations, le biologiste combine et pondère différents arguments afin d'assigner au variant étudié, de « variant bénin » (classe 1) à « variant pathogène » (classe 5) en passant par les « variants de signification inconnue » (classe 3). En quoi ces *VSI* nous intéressent-ils ? Tout d'abord, rappelons que les difficultés d'interprétation produisent des situations particulièrement douloureuses. Bourgain et Beaudevin nous rappellent un cas médiatisé mais certainement pas exceptionnel :

153 Groupe de Travail du Réseau NGS-Diag (2017) (https://anpgm.fr/media/documents/BP-NGSDiag_001_Interpretation_Variants_V1.pdf consulté en septembre 2022)

En mars 2016, le *New York Times* relate ainsi l'histoire de Angie Watts, qui après la détection d'une tumeur au sein se voit prescrire un test *BRCA*. Alors que l'oncologue qui la prend en charge l'encourage, sur la base des résultats du test, à choisir une mastectomie bilatérale plutôt qu'une radiothérapie, la patiente reçoit un avis contraire d'un généticien clinicien. Pour ce dernier, rien ne permet de dire que le variant génétique identifié prédit un risque de récurrence important. Une réunion de concertation entre médecins ne permet pas de dégager un consensus, et le choix final est laissé à la patiente. La journaliste note ainsi que « ce qui semble n'être qu'un simple test peut produire des informations inquiétantes pour les patients sans qu'un choix de traitement ne s'impose » (Bourgain et Beaudevin, 2020).

On pourrait ajouter que ces informations peuvent être d'autant plus inquiétantes selon le système de santé, notamment quand s'exerce une pression des compagnies d'assurance pour adopter la solution la plus 'prudente' de leur point de vue (*i.e.* : la chirurgie prophylactique). On peut douter que les patients bénéficient alors d'une forme d'*empowerment* grâce à l'avènement de la médecine personnalisée. Dire que ces cas ne sont pas exceptionnels est en fait un euphémisme : selon Welsh *et al.* (2017), 50 % des chirurgies préventives aux États-Unis auraient été entreprises suite à la découverte chez les patients de mutations appartenant à cette catégorie des variants de signification inconnue. Le professeur Pujol, président de la *Société française de médecine prédictive*, commente ce résultat ainsi :

Or la plupart de ces « variations sans signification » seront reversées dans la case « variations normales », sans danger, une fois qu'on les aura étudiées de près ; ce qui veut dire qu'une quantité non négligeable de ces chirurgies préventives ont été effectuées pour rien. Je ne suis pas sûr que ce soit une bonne chose de pousser ainsi à ses limites le principe de précaution. Selon moi, cette zone grise des variations sans signification n'est pas exploitable aujourd'hui, ni en prédiction ni en thérapeutique (Pujol, 2019).

Il ajoute immédiatement que cela ne doit pas devenir « un argument pour dénier la pertinence de la prédiction dans les zones claires ». Autrement dit, un partisan convaincu du projet de médecine prédictive reconnaît qu'il y a un problème dans l'utilisation de ces variants. Or, le dispositif de la médecine génomique leur donne précisément une existence, et de ce fait même, elle fait circuler encore une fois une entité génétique. Une fois cette entité en circulation, de nombreux efforts (« une fois qu'on les aura examinés de près », dit Pujol) doivent évidemment être déployés pour faire basculer le plus grand nombre possible de variants en dehors de cette catégorie qui n'est pas seulement inconfortable épistémologiquement, mais qui donne lieu à des dilemmes cliniques et moraux. L'exigence est alors forte d'affiner toujours davantage l'information *génétique*, une exigence qui valide la pertinence de ce type d'information, et par là même le cadre théorique qui s'est construit en la plaçant en son centre.

4 Conclusion de la première partie

Une question directrice de l'ensemble de notre propos est de déterminer ce qui fait que l'on accorde une importance cruciale au niveau génétique dans le phénomène du cancer. La première réponse consiste à prendre au sérieux le paradigme des oncogènes comme modèle explicatif cohérent, étayé et révolutionnaire au moins dans la mesure où il a provoqué un changement de regard sur le phénomène en question. Ce paradigme a réussi à intégrer un ensemble d'aménagements : les critiques y verront des solutions *ad hoc* face aux difficultés, mais cela fait partie de la logique d'un paradigme que se comporter de manière conservatrice.

Mais peut-on se contenter, dans cette analyse de l'explication du cancer, d'un point de vue 'centré sur les théories' ? Ne faut-il pas prendre en compte des 'facteurs externes' ? Si nous assumons qu'il y a bien d'une part, les théories avec leur relative autonomie ('*insulation*' dit Kuhn), nous avons considéré qu'il fallait accorder une importance primordiale à la rencontre entre une théorie explicative du cancer qui nous a semblé pouvoir être désignée comme un paradigme et une transformation de la médecine. Qu'il y ait des liens entre le paradigme des oncogènes et la médecine génomique personnalisée nous paraît incontestable : le *Projet Génome Humain*, l'un des piliers de cette transformation de la médecine, est né dans l'esprit d'acteurs du paradigme des oncogènes, et les partisans les plus actifs de la médecine personnalisée ont toujours présenté l'oncologie comme le vaisseau amiral de leur entreprise. S'il est important de mentionner ce lien, les véritables difficultés et enjeux apparaissent lorsqu'il faut en préciser la nature. Or, au terme de cette partie, il est essentiel de souligner que ce lien ne doit pas être conçu comme une relation linéaire d'application, une relation dans laquelle le paradigme des oncogènes, élaboré sur le terrain de la recherche biologique, se prolongerait en applications médicales sous la forme des thérapies ciblées promues par l'oncologie dite 'de précision'.

Il nous a semblé nécessaire de décrire la médecine personnalisée comme un dispositif, engendrant (ou constitué par) des discours, pratiques et objets. Or, ceux-ci ont un effet en retour sur le paradigme, conférant non seulement un surcroît de légitimité à la définition du cancer comme maladie génétique, mais infléchissant en outre son développement de manière telle que le regard reste focalisé sur les gènes et les variants génétiques susceptibles d'être impliqués dans le cancer.

Analyser ainsi l'explication génétique du cancer comme une alliance entre un paradigme et un dispositif présente de nombreux intérêts : on ne néglige pas le niveau théorique, sans pour autant le considérer comme parfaitement suffisant ; on évite l'opposition trop tranchée entre 'facteurs internes' et 'facteurs externes' (dont on ne sait jamais comment ils peuvent interagir) dans la mesure où on s'intéresse, avec le dispositif de la médecine personnalisée, à une sphère qui possède sa logique propre mais qui est étroitement articulée, dans son histoire et ses pratiques, avec la recherche sur le cancer.

Il s'agissait avant tout de comprendre la force et la logique de l'explication génétique du cancer. Cela dit, une telle analyse qui prend en compte l'interaction entre le paradigme des oncogènes et le dispositif de la médecine génomique a un autre enjeu qui surgit dès que l'on introduit le thème du pluralisme scientifique. Le paradigme des oncogènes, en bon paradigme, semble occuper une place tellement importante que l'on peut se demander ce qu'il en est de modèles concurrents. Nous avons suivi Kuhn lorsqu'il identifie les manuels comme le lieu de la science normale, et force est de constater que ceux-ci présentent un modèle unifié. On peut certes rétorquer à nouveau qu'un manuel occulte la recherche en train de se faire, et que ce n'est pas là que l'on verra les controverses à l'œuvre. Néanmoins, ces controverses nous semblent comme effacées par la force de l'explication génétique. Nous ne nions certainement pas l'existence d'autres modèles – nous allons leur consacrer un chapitre entier – mais il nous semble manifeste que le paradigme a réussi à maintenir ces modèles dans l'ombre, à la marge. C'est là que nos remarques sur ce qui confère une force à une théorie prennent toute leur importance.

Notre travail a consisté jusqu'à présent à rendre compte de la manière dont le paradigme s'est imposé. Mais notre tableau est nécessairement incomplet : qu'en est-il de critiques envers le paradigme des oncogènes, que celui-ci parvient à laisser de côté pour poursuivre sa logique propre ? On ne peut évaluer la force d'une entité quelconque si l'on ne mesure pas les forces qui s'y opposent. Or nous verrons que ces oppositions sont particulièrement fortes : non seulement il existe des critiques qui pointent des problèmes dans le modèle proposé par le paradigme des oncogènes, mais il existe de véritables théories alternatives. Comment analyser cette situation de pluralisme 'marginalisé' ? C'est tout l'objet de notre deuxième partie.

DEUXIÈME PARTIE :

De la critique du paradigme au pluralisme explicatif

Le constat qu'il faut dégager de notre première partie est qu'il y a bien eu un changement de paradigme dans la recherche sur le cancer autour de la notion d'oncogène. En se développant, ce changement s'est étroitement noué à une reconfiguration de la notion de maladie génétique et à l'avènement d'une médecine génomique et personnalisée. Manifestement, le paradigme se maintient, au prix certes d'aménagements significatifs, mais on ne compte pas les articles les plus récents dont les premières phrases sont un simple énoncé du cœur du paradigme : le cancer est une maladie génétique, causée par une accumulation de mutations. La description kuhnienne de la science qui en fait une activité fortement conservatrice implique qu'un paradigme ne s'étirole pas de lui-même, il n'est pas balayé par les 'faits'. Il est mis en difficulté par des anomalies, face auxquelles il est susceptible de s'aménager (en rajoutant des épicycles diraient les critiques), mais il ne sera renversé que si de véritables théories concurrentes réussissent à s'appuyer sur ces anomalies.

Nous considérons que le paradigme n'est pas entré dans cet état de crise ; notre état des lieux nous fait penser qu'il s'agit d'un paradigme qui se maintient solidement, étayé par des projets de grande ampleur qui ne cessent de mettre l'accent sur le niveau génétique. Pourtant, des critiques existent bel et bien. Certes, on peut penser que Kuhn a exagéré l'aspect conservateur de la science ; c'était sans doute nécessaire étant donné la nouveauté du propos face à la vision d'une science en constant progrès. On a du mal à imaginer un champ scientifique quelconque qui ne serait pas animé par des luttes, et où une théorie trônerait sans faire face à la moindre critique. La question est celle de l'ampleur des problèmes soulevés par ces critiques : s'agit-il de simple 'puzzles', destinés à être résolus dans le cadre du paradigme ? Ceux-ci nécessiteront-ils un aménagement de grande ampleur du

paradigme ? Ou s'agit-il de véritables anomalies, qui devraient 'logiquement', nécessairement,¹⁵⁴ déboucher sur une crise ?

Une grande partie de notre propos vise à clarifier une situation qui nous semble curieuse : comme nous allons le voir, les critiques paraissent fortes, et elles donnent lieu à de véritables théories proposant une explication concurrente tout à fait crédible au paradigme. Et pourtant, le paradigme se maintient 'intact'. Nous avons insisté sur le lien du paradigme avec une 'force' extérieure (celle du dispositif de la médecine personnalisée), et c'est un point qui apparaît d'autant plus essentiel lorsque l'on mesure l'ampleur des critiques et la diversité des théories concurrentes. C'est ce que nous allons faire dans cette partie. L'examen des critiques du paradigme fera l'objet du chapitre 4 tandis que le chapitre 5 examinera les théories alternatives qui se sont construites pour répondre à ces difficultés. Le chapitre 6 en tirera la conséquence : nous sommes dans une situation de pluralisme scientifique, bien que celui-ci n'apparaisse pas pleinement, étant donné la domination du paradigme des oncogènes. Notre tâche sera alors peut-être de nous interroger sur les conditions qui permettrait à un tel pluralisme de se déployer.

154 Rappelons le titre du chapitre 9 de *La structure des révolutions scientifiques* : « la nature et la nécessité des révolutions scientifiques » (nous soulignons).

CHAPITRE 4 : critiques du paradigme

Introduction

Le paradigme des oncogènes est d’abord apparu comme une formidable promesse de simplification de ce phénomène si complexe qu’est le cancer. Mais au cours de son développement, toutes les promesses ne semblent pas avoir été tenues, et une certaine complexité a resurgi. Dès lors, des critiques ont fini par se multiplier. Mais il ne faut pas oublier que certaines critiques ont été formulées très tôt, et touchent aux principes mêmes du paradigme. Est particulièrement visé son ‘géo-centrisme’. Certes, c’est là qu’était censée se trouver la nouveauté et la promesse de simplification : ramener un phénomène biologique caractérisé par un phénotype complexe à quelques mutations. Mais si l’enthousiasme s’est emparé d’une partie de la communauté des chercheurs sur le cancer, certains sont demeurés perplexes. N’y avait-il pourtant pas des données expérimentales convaincantes ? Or les critiques visent aussi bien des présupposés théoriques que les données expérimentales. Puis, au fur et à mesure que le paradigme s’est développé – et a croisé le chemin de la médecine génomique – un nouveau type de critique a vu le jour, portant sur le rôle des ‘*big data*’. Enfin, maintenant que le paradigme s’est imposé depuis plusieurs décennies, ce sont les promesses de résultats thérapeutiques qui sont questionnées.

Dans ce chapitre, nous décomposerons la critique du génocentrisme en deux moments : dans une première section, nous nous intéresserons aux critiques formulées à l’encontre du paradigme dans sa phase d’élaboration, et notamment vis-à-vis de certaines données empiriques jugées décisives. Puis, dans une deuxième section, nous considérerons les critiques qui ont accompagné le mouvement de retour de la complexité, alors que le paradigme se développait au cours des années 2000. Enfin, dans une troisième section, nous examinons rapidement les critiques qui ont mis en question le succès des thérapies ciblées et de l’oncologie de précision.

1 Critique d'un paradigme géno-centré (1) : le paradigme et ses bases empiriques

Le paradigme des oncogènes est censé avoir mis au jour la cause véritable du cancer. Certes personne n'ignore ni le rôle des facteurs environnementaux, ni le fait que la molécule d'ADN, particulièrement inerte comme le rappelle Lewontin (2003), peut difficilement être considérée comme un agent véritablement causal. Personne ne l'ignore, mais certaines expériences, à savoir les expériences de transfection, semblent pourtant faire accéder des mutations génétiques au rang de cause du cancer de telle manière que celui-ci peut être rebaptisé 'maladie génétique'. Nous avons exposé cela abondamment dans notre premier chapitre. Mais les données empiriques qui ont fondé le paradigme sont-elles vraiment si convaincantes ? (Section 1.1) Le paradigme des oncogènes n'a-t-il pas mis au second plan des données tout aussi solides mais remettant radicalement en question la causalité génétique ? Comment une telle causalité est-elle notamment compatible avec le phénomène de réversion tumorale, au cours duquel des cellules cancéreuses, porteuses de mutations génétiques, sont 'normalisées' ? (Section 1.2). Ne peut-on rendre compte de ces données en faisant la présupposition inverse du paradigme des oncogènes, à savoir que le cancer cause les mutations, et non l'inverse ? (Section 1.3)

1.1 Les expériences de transfections en question

Nous avons évoqué en première partie ces expériences de transfection, qui semblent bel et bien établir que les gènes causent la maladie et qui ont ainsi conféré une base solide au paradigme. Rappelons-nous notre premier chapitre : pour certains, le Graal en matière d'établissement d'un agent causal dans le champ de la pathologie (répondre aux postulats de Koch), pouvait être considéré comme atteint grâce aux expériences de transfection.

La situation a bien changé avec le développement du paradigme, son expansion à travers des projets comme le *Cancer Genome Atlas* et la découverte de toujours plus de mutations impliquées, un point sur lequel nous allons revenir dans la section 2. Mais historiquement, ces expériences ont tant d'importance qu'une critique du paradigme, pour être crédible, doit nécessairement se pencher sur ce phénomène. Rappelons rapidement le principe de ces expériences de transfection : de l'ADN extrait de cellule tumorale est capable d'induire une tumeur dans des cellules dites NIH/3T3 (il s'agit de fibroblastes issus d'une li-

gnée ‘standardisée’ de souris des *National Institutes of Health*). ‘*Oncomouse*’ représente la traduction *in vivo* de cette expérience *in vitro*. En première partie, nous avons exposé ce point en suggérant que cela permettait au paradigme d’atteindre un standard de preuve extrêmement exigeant. Et pourtant, ces expériences ne sont pas à l’abri de la critique¹⁵⁵. Dès les premières expériences, certains ont mis en avant que finalement, le pouvoir causal supposé des oncogènes n’avait rien de si évident dans ces expériences. Moss, dans son important ouvrage critique à l’égard du génocentrisme de la biologie contemporaine, résume des critiques notamment faites par Harris (Harris, 1986, 1988)

L’idée que le système de transfection par des oncogènes des cellules NIH/3T3 démontre que les proto-oncogènes activés orchestrent la transformation néoplasique de manière génétiquement dominante a été attaquée par Harris à plusieurs niveaux (Moss, 2002, p. 147).

L’argumentation est constituée d’une vague de restrictions successives concernant le rôle causal de l’activation d’un oncogène :

- i) « Les cellules qui semblent transformées en culture ne se révèlent généralement pas tumorigènes chez l’animal » ;
- ii) « Le fait que seul un sous-ensemble de ces cellules soit tumorigène chez l’animal suggère que quelque chose d’autre que la transfection avec l’oncogène est nécessaire » ;
- iii) « En ce qui concerne les cellules clairement malignes, l’expression continue de l’oncogène ne semble pas nécessaire, ce qui suggère que l’oncogène n’orchestre pas le phénotype » ;
- iv) « En outre, l’aneuploïdie de la lignée cellulaire et la tendance de toute transfection à entraîner de nombreuses modifications génétiques font qu’il est vain de parler de dominance génétique, car le phénotype transformé ne peut être attribué à un locus unique et la présence d’un allèle sauvage ne peut être présumée ».
- v) « Enfin, même si la caractérisation génétique des cellules était suffisante pour que les attributions de dominance génétique aient un sens, une telle attribution serait toujours inexacte dans les faits, dans la mesure où le phénotype transformé est supprimé dans les expériences de fusion cellulaire » (Moss, 2002, p. 147).

Ces expériences de fusion cellulaire constituent un des exemples de réversion que nous évoquerons ensuite. Moss pointe également ce qui lui semble être les faiblesses des

¹⁵⁵ Nous n’envisageons ici que les critiques de la valeur des expériences ; on peut rappeler que certains contestent leur importance historique dans l’établissement du paradigme (cf. Morange, 1997).

expériences sur les souris modifiées génétiquement (qu’il qualifie de « preuve la plus convaincante » pour le paradigme – autrement dit, si cette preuve est discutable, celui-ci ne repose sur aucune base solide) :

Dans une étude transgénique caractéristique, un oncogène *MYC* activé avait été fusionné avec un promoteur [...] pour assurer son expression dans le pancréas, le poumon, le cerveau, la glande salivaire et le sein de la souris. Les tumeurs ne sont apparues que dans le sein murin, uniquement sur une base clonale et après une période de latence. Ces résultats indiquent que la tumorigenèse s’est produite tout au plus dans quelques cellules sur des millions exprimant l’oncogène, qu’elle dépend de l’apparition de lésions supplémentaires et que même cet effet est limité aux cellules d’un tissu et d’un état de différenciation spécifiques (Moss, 2002).

Il ne manque pas de citer les réserves de Weinberg lui-même, éminent représentant du paradigme s’il en est :

Weinberg [...] s’est senti obligé de conclure que la leçon à tirer de cette expérience est dramatique et claire : « un oncogène unique comme *RAS* ou *MYC* est incapable de transformer de façon maligne la grande majorité des cellules dans lesquelles il est exprimé. [...] L’expression de ces oncogènes peut être nécessaire à la tumorigenèse, mais n’est guère suffisante » (Moss, 2002, citant Weinberg, 1989).

Certes, un minimum de charité consisterait à remarquer que le paradigme a été très tôt obligé de prendre acte de ce type de résultat, et d’envisager une collaboration de plusieurs gènes, comme nous l’avons vu. Effectivement, Weinberg reconnaît qu’un oncogène *unique* n’est pas une cause suffisante ; mais est-ce une objection forte ? C’est l’évaluation de la complexification du paradigme qui est alors en jeu ; mais le point important pour nous ici est de prendre acte que pour des voix dissidentes, les bases expérimentales du paradigme ont d’emblée paru peu convaincantes.

Un autre type de critique de ces expériences consiste à relever que ces cellules ne sont pas des cellules normales (Fujimura, 1996a ; Heng, 2015 ; Capp, 2012a) ; bien que traitées comme telles, elles seraient en quelques sorte prédisposées à devenir cancéreuses. Bien sûr, il s’agit de véritables cellules ; mais il s’agit tout autant d’artefacts. Le statut ontologique de ces objets n’est pas clair, pas plus que celui d’*‘Oncomouse’*, ou même des lignées de souris ‘homogénéisées’ par sélection. Weinstein, qui introduit le concept d’addiction oncogénétique, est conscient du problème quand il évoque des résultats qui semblent confirmer ce concept :

On pourrait affirmer que tous ces résultats sont propres aux souris transgéniques atteintes de leucémie ou de cancer, car dans ces modèles, l’oncogène modifié joue un rôle exceptionnellement puissant dans le processus néoplasique (Weinstein, 2002).

Il y a là un véritable dilemme pour le chercheur : il a besoin de conditions standardisées, et dans cette perspective, des cellules homogènes sont de parfaits outils. Mais pour standardiser ces cellules, il leur confère des propriétés qui ne sont plus exactement celles des cellules normales. Bien malheureusement, et c'est un défi pour l'oncologie de précision, les cellules cancéreuses ont la fâcheuse caractéristique d'être très hétérogènes :

Si l'on veut vraiment prendre en compte l'hétérogénéité des tumeurs, en particulier l'hétérogénéité intratumorale, les lignées cellulaires cancéreuses habituelles ne sont plus fiables pour l'étude du cancer in vitro. [...] Elles sont composées de cellules homogènes et pratiquement chaque lignée est une population standardisée. En fait, elles ont été cultivées précisément pour être homogènes et standardisables (Boniolo et Nathan, 2017).

Si cette critique est présente très tôt dans l'histoire du paradigme, elle a été réactivée avec force par les auteurs qui insistent sur le rôle des outils, et notamment le poids de ces procédures de standardisation dans le cadre d'une réflexion sur l'enchevêtrement de nature et de culture dans un dispositif expérimental, comme c'est le cas de Fujimura :

Les cellules cultivées étaient très différentes des cellules des tissus des organismes vivants (animaux de recherche ou patients). Outre leur tendance à se transformer, les cellules de culture perdaient également les interactions intercellulaires qui se produisent entre les cellules de l'organisme vivant. L'homogénéité qui en faisait de bons systèmes de modèles expérimentaux les rendait également 'non naturelles', car les systèmes naturels sont hétérogènes et différenciés [...]. Ces cellules en culture étaient aussi des systèmes expérimentaux standardisés qui réinventaient la nature (Fujimura, 1996a).

Outre l'homogénéité factice, l'auteur pointe une autre caractéristique très importante aux yeux des critiques du paradigme, à savoir la perte des interactions cellulaires. Le processus de standardisation n'est ainsi en aucun cas une opération 'neutre' ; c'est au contraire une pièce essentielle de la matérialité des sciences, que se doit de prendre en compte l'épistémologue qui ne veut pas rester prisonnier d'une vision trop '*theory-centered*' de la science :

Les déclarations théoriques abstraites faites par les scientifiques qui interprètent les résultats de ces systèmes expérimentaux sont des déclarations sur une nature produite en de laboratoire. [...] Certains scientifiques sont conscients de ces difficultés et mettent en garde, par exemple, contre l'utilisation de cellules NIH/3T3 dans la recherche sur le cancer (*idem*).

Nous verrons dans le chapitre suivant comment certains critiques du paradigme tentent d'expliquer les résultats de ces expériences en se passant de toute référence à un rôle causal des oncogènes.

1.2 Les réversions du phénotype tumoral

Il s'agit maintenant de se confronter à des données empiriques qui n'entrent pas du tout dans le cadre du paradigme, et qui sont d'ailleurs rarement mentionnées, bien que connues depuis longtemps : une cellule devenue cancéreuse, souvent profondément modifiée génétiquement et phénotypiquement, peut-elle revenir à un phénotype normal ?

La plupart des critiques du paradigme dominant se réfèrent ainsi immanquablement à des expériences, déjà anciennes et renouvelées, de réversion de cellules cancéreuses à l'état normal. C'est notamment le cas de celui qui est parfois considéré comme un critique visionnaire du paradigme des oncogènes : Smithers. Dans un article de 1962 (donc bien avant la constitution du paradigme des oncogènes), il s'attaque à la conception du cancer centrée sur la cellule, et ses critiques sont considérées comme tout à fait pertinentes vis-à-vis du paradigme des oncogènes, en particulier par des auteurs comme Soto et Sonnenschein, qui ne tarissent pas d'éloges à l'égard de ce texte, ou comme Moss qui consacre plusieurs pages de son ouvrage sur la causalité génétique à résumer les critiques de Smithers, et que nous suivons ici (comme nous le verrons, Soto et Sonnenschein ont par ailleurs tendance à considérer que le paradigme n'est pas lié à une véritable révolution scientifique récente, mais n'est en fait que le dernier avatar d'une théorie ancienne ; d'où la validité des critiques de Smithers à l'encontre du paradigme, bien qu'antérieures à celui-ci). Smithers propose d'abord une caractérisation du modèle traditionnel, et notamment les traits suivants :

1. Le cancer est une maladie particulière des cellules.
2. Une cellule cancéreuse est une cellule qui a été modifiée de façon *permanente et qui n'est plus capable de se comporter comme une cellule normale*. [...]
7. Les cellules cancéreuses doivent être éliminées ou détruites *in situ* si l'on veut guérir les patients (Moss, 2002 p. 157 ; nous soulignons).

Le lien entre des principes biologiques et une thérapeutique apparaît clairement : si la régression est impossible, alors il faut viser la destruction de *toutes* les cellules cancéreuses. Nous verrons que des thérapies fondées sur d'autres principes peuvent raisonner autrement. Puis il liste une série d'incompatibilités empiriques avec cette caractérisation, parmi lesquelles on trouve évidemment :

4. Progression et régression dans le comportement tumoral. (L'expérience de la régression spontanée est particulièrement intéressante à cet égard) (Moss, 2002, p. 158).

Pourquoi ce phénomène est-il si important ? Pour le paradigme, une fois que les mutations génétiques ont déclenché une transformation du phénotype et engagé la cellule sur la

voie de la prolifération, on ne voit pas ce qui pourrait stopper ce processus, si ce n'est la destruction des cellules en question, comme le relevait Smither, ou l'inhibition du produit du gène (ce qui est l'objectif de la thérapie ciblée qui constitue le cœur de l'arsenal de l'oncologie de précision). Il est exclu que la cellule retrouve son génotype – et à partir de là son phénotype – normal :

Ces résultats [*i.e.* ceux de Pierce] contredisent le concept selon lequel le comportement néoplasique et malin est 'fixe'. Maintenant, si la néoplasie, comme le postule la théorie de la mutation somatique, est due à l'accumulation de mutations multiples, comment les cellules dérivées de ces tumeurs peuvent-elles se comporter à nouveau comme des cellules normales ? Il est statistiquement improbable que des événements aléatoires de mutation inverse, susceptibles d'effacer les mutations précédentes, soient responsables de cette inversion (Soto et Sonnenschein, 1999).

Par contre si le phénotype cellulaire cancéreux n'est pas purement et simplement déterminé par les gènes et leurs éventuelles mutations, mais plutôt par les interactions au niveau tissulaire, alors on peut imaginer qu'une cellule adopte un profil cancéreux dans un environnement où ces interactions sont perturbées, mais qu'elle se peut se 'redifférencier' lorsqu'elle est transplantée dans un environnement tissulaire sain. Autrement dit, lorsque l'on fait du cancer un problème trouvant sa source au niveau génétique, on a tendance à ne pas prendre en compte les phénomènes de réversion – une tendance que constate Kauffman dès le début des années 70 :

Le fait que relativement peu de travaux aient été réalisés pour tenter de contrôler l'occurrence de la réversion du comportement néoplasique trouve probablement son explication historique dans une constellation de croyances assez répandues sur la différenciation cellulaire et la néoplasie ; un ensemble de croyances qui, selon des travaux expérimentaux et théoriques récents, sont probablement fausses. Il semble que l'on suppose de diverses manières que la néoplasie est toujours due à une altération du génome par mutation ou infection virale ; et, une fois que le génome est irréversiblement altéré, toute néoplasie qui survient doit également être irréversiblement néoplasique (Kauffman, 1971).

Bizzarri *et al.* (2011)¹⁵⁶ évoquent l'histoire de ces expériences de réversion en partant du début des années 1970. Mais on pourrait remonter aux années 1930, quand par exemple Waddington (dont Kauffman était certainement un lecteur attentif) travaille sur la notion de 'champ', que nous avons évoquée ; il parle de 'champ d'individuation', qu'il décrit comme « l'agent qui contrôle la croissance des différentes parties d'une manière harmonieuse, de

156 Pour d'autres travaux sur ce point de l'équipe de Bizzarri, voir D'Anselmi *et al.* (2013) ; Bizzarri *et al.* (2017) ; Proietti *et al.* (2022). L'article très récent de Pensotti, Bertolaso et Bizzarri (2023) répertorie les différentes expériences de réversion depuis 1907.

telle sorte qu'un individu normal est formé » (Waddington, 1935). Dans la mesure où « le fait fondamental à propos du tissu cancéreux est qu'il a échappé [à un tel agent] », on peut tenter de transplanter des tissus cancéreux « dans des régions embryonnaires où de puissants champs sont à l'œuvre ». Si notre travail était purement historique, il faudrait remonter encore bien en amont, puisque l'on donne souvent la date de 1907 pour la première constatation du phénomène (on trouve une fresque historique récapitulative dans Telerman et Amson, 2009).

Mais revenons aux années 1970 et à une expérience déterminante, menée par Pierce et Wallace en 1971. Comme le note Capp, ils « ont défendu tout au long des années 1970 et 1980 l'idée selon laquelle le cancer est essentiellement un problème de biologie du développement et donc essentiellement de différenciation cellulaire »¹⁵⁷. Dans leur expérience, Pierce et Wallace ont marqué des cellules cancéreuses et ont pu observer que la croissance de la tumeur dépendait de la prolifération de cellules indifférenciées. Des cellules marquées ayant migré dans des zones de tissu bien différencié devenaient bien différenciées à leur tour et, transplantées dans un hôte, ne formaient pas de tumeur (Pierce et Wallace, 1971).

L'insistance sur la question de la différenciation se trouve également dans des travaux initiés à la même période par Harris¹⁵⁸. Le dispositif expérimental est différent, dans la mesure où il repose principalement sur des expériences de fusion de cellules : le phénotype cancéreux est supprimé par hybridation avec une cellule normale. Même si Harris et ses collaborateurs cherchent les « déterminants génétiques de la différenciation morphologique dans les tumeurs hybrides » (Wiener *et al.*, 1972), même s'il met l'accent sur les mutations (des mutations pertes de fonction, et non gain de fonction, comme dans le modèle initial des oncogènes), il entend bel et bien proposer un modèle différent en affirmant :

Il existe désormais des preuves solides que les cancers peuvent avoir pour origine des mutations qui bloquent l'exécution d'étapes critiques du processus de différenciation normale. Le cancer, ainsi vu, n'est pas initialement une maladie de la multiplication cellulaire, mais une maladie de la différenciation (Harris, 2005).

C'est à ce titre que ses travaux sont utilisés par des critiques du paradigme comme Soto et Sonnenschein (2004), qui insistent tant sur la réversion du phénotype tumoral.

¹⁵⁷Capp (2011), p. 107. Outre Pierce et Wallace (1971), cf. Pierce (1974, 1977), Pierce *et al.* (1978).

¹⁵⁸La première publication est Harris *et al.* (1969) ; voir ensuite Wiener *et al.* (1972), Harris (1979, 1985) ; Harris et Bramwell (1987) ; Harris (1990) ; Harris, Rawlins, et Sharps (1996). Harris (2004, 2005). Ce dernier article propose une vue rétrospective.

Si nous revenons aux travaux de Pierce, ceux-ci sont confirmés par Mintz et Illmensee en 1975. Très schématiquement, l'expérience vise à produire des individus dotés de tissus fonctionnels à la formation desquels ont contribué des cellules malignes. Le protocole garantit que la réversibilité « n'est pas attribuable à la sélection de cellules non-malignes » (figure 4.1) :

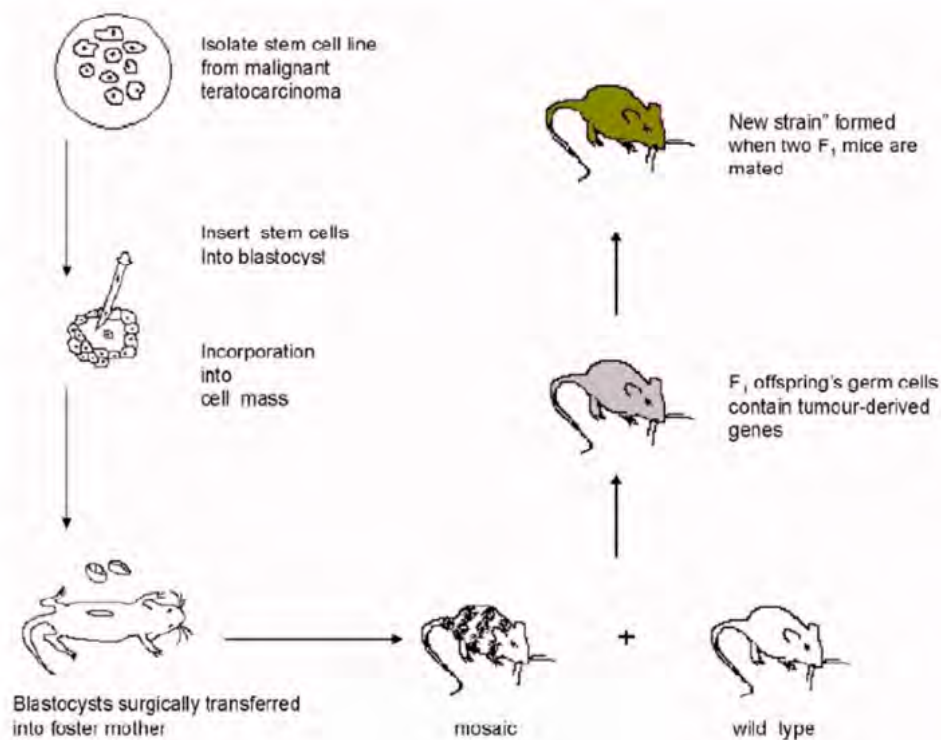


Figure 4.1 (Bizzarri *et al.*, 2011 – simplifié d'après Mintz et Illmensee, 1975) : des cellules souches sont isolées à partir d'un tératocarcinome de souris et insérées dans des blastocystes obtenus à partir d'une souris normale. Les blastocystes chimériques sont implantés dans une mère porteuse. La souris qui se développe ensuite contient de nombreuses cellules somatiques dérivées de la tumeur. Lorsque la souris chimérique (mosaïque) est accouplée à une souris de type sauvage, la génération F₁ issue de ce croisement est hétérozygote pour les chromosomes de la cellule tumorale. En accouplant encore deux souris F₁, on obtient des souris F₂ homozygotes pour certains gènes dérivés de la tumeur. Ces individus F₂ sont normaux tout en exprimant plusieurs gènes issus de la cellule tumorale.

La conclusion de Mintz et Illmensee est parfaitement claire concernant les implications de cette expérience quant à l'origine du cancer :

La capacité des cellules de carcinome embryonnaire à former des tissus adultes fonctionnant normalement démontre que la conversion en néoplasie n'a pas impliqué de changements structurels dans le génome, mais plutôt un changement dans l'expression des gènes. Le maintien d'un mode de vie prolifératif des cellules souches, donc l'engagement dans la malignité, semble être dû uniquement à une perturbation organisationnelle au cours du développement (Mintz et Illmensee, 1975).

Il ne s'agit pas de retracer l'histoire des expériences de réversion avec une prétention à l'exhaustivité. Néanmoins, en suivre quelques étapes peut être très instructif dans la mesure où cela nous conduit à croiser des figures importantes dans la discussion du paradigme, telles celles de Rubin et Bissell.

Le point de départ de Farber et Rubin (1991) ressemble à un constat élémentaire – pour peu que l'on n'oublie pas que les êtres vivants sont le produit d'une histoire évolutive et qu'ils possèdent une plasticité qui n'est pas purement passive à l'égard des perturbations :

Un point de vue dominant aujourd'hui dans la recherche sur le cancer suppose que le principal besoin pour notre compréhension du cancer réside dans la documentation approfondie des nombreuses altérations de la structure, de l'organisation et de l'arrangement des gènes que nous savons être présentes dans certaines populations de cellules malignes et dans leurs précurseurs immédiats. Bien que séduisante à certains égards, notamment dans l'espoir de définir une relation de cause à effet relativement simple entre le génome et le cancer, cette formule simple ignore largement une propriété fondamentale de toutes les formes vivantes, à savoir la capacité de répondre et de s'adapter à de nombreuses perturbations de l'environnement. Compte tenu de la fréquence du cancer chez de nombreuses espèces et de la durée inhabituellement longue du processus de développement du cancer dans la plupart des cas chez l'homme et chez l'animal, qui dure souvent entre un tiers et deux tiers de la durée de vie de l'organisme, il serait en effet improbable et non biologique que le développement du cancer se fasse sans la participation de nombreuses réponses actives, y compris adaptatives, aux divers nouveaux phénomènes cellulaires qui font partie du processus de cancérogénèse (Farber et Rubin, 1991).

Que ces caractéristiques fondamentales du vivant aient tendance à passer au second plan lorsque l'on recherche (et ce n'est pas illégitime !) une « relation de cause à effet relativement simple » est un point sur lequel il nous faudra revenir. Pour l'instant, intéressons-nous au dispositif expérimental qui est alors proposé. Dans une précédente étude, entièrement *in vitro*, Rubin est parvenu au résultat suivant :

Nous avons montré que la lignée cellulaire NIH/3T3, établie à l'origine à partir de cultures d'embryons de souris et largement utilisée comme cible pour la transformation via des oncogènes, subit une transformation morphologique spontanée à un taux élevé dans des conditions où certaines contraintes physiologiques sur la croissance sont introduites. [...] Lorsque les conditions inductrices sont supprimées, il se produit une réversion morphologique du phénotype transformé (Rubin, Arnstein, et Rubin 1990).

Les conditions en question sont relativement simples, elles n'impliquent que des modifications élémentaires du milieu de culture. Mais ces modifications suscitent une *réponse* des cellules en question. D'où la conclusion :

Ce comportement est typique d'une réaction d'adaptation et [...] montre que la tumorigénèse ne nécessite pas d'altération génétique (*idem*).

L'étude de 1991 est plus ambitieuse et, tout en reprenant ces résultats (ainsi que ceux de Farber, 1990), elle s'intéresse à des phénomènes *in vivo*, notamment les différentes étapes du processus de cancérogenèse dans le foie de souris exposées à des substances cancérogènes. On met alors au jour différents types d'adaptation, sans lesquelles on ne peut rendre compte du fait à la fois évident et absolument essentiel que le cancer est un processus qui s'inscrit dans la longue durée. Rubin et Farber (1991) soulignent ce point qui sera central pour des approches évolutionnistes plus récentes que nous aborderons dans le chapitre suivant :

Compte tenu de la présence généralisée de nombreux cancérogènes potentiels dans l'environnement, il est important de comprendre comment l'évolution a permis aux organismes de s'ajuster ou de s'adapter à ce danger omniprésent. La longue durée de vie de nombreuses espèces face à ce risque témoigne de l'efficacité avec laquelle l'évolution a réussi. La longue période précancéreuse, qui dure entre un tiers et la moitié de la durée de vie, voire plus, a largement relégué la néoplasie à la période post-productive (Rubin et Farber, 1991).

Parmi ces types d'adaptation, ils identifient ce qu'ils appellent 'adaptation clonale', et qui peut se traduire notamment par la formation de nodules hépatiques. Un pathologiste, face à de tels nodules, se demandera immédiatement s'ils sont bénins ou malins ; et même si l'évolution vers un stade malin n'est pas nécessaire, on aura tendance à considérer avec méfiance ce type de formation. Or, Rubin et Farber nous invitent à y voir un phénomène adaptatif :

Les nodules hépatocytaires représentent un nouvel état de différenciation, mieux adapté pour survivre dans un environnement hostile. La résistance, associée à la capacité de la majorité des nodules à se différencier spontanément en un foie mature d'apparence normale, indique que l'expansion clonale observée dans la phase précoce de la cancérogenèse est génétiquement programmée et fait partie d'un modèle physiologique normal d'adaptation à certains types de xénobiotiques (Rubin et Farber, 1991).

La référence discutable à un programme génétique ne nous semble pas le point essentiel ici ; ce qui est en jeu, c'est le statut de ces nodules : s'il s'avère qu'ils relèvent d'une adaptation, cela peut avoir des conséquences sur toute notre vision du cancer. Sans prétendre restituer tout l'argumentaire, arrêtons-nous sur ce point délicat :

L'acquisition d'un mécanisme d'adaptation, comme l'adaptation clonale, semble être un moyen important d'y parvenir (*i.e.* à reléguer le cancer à un stade tardif). Si ce point de vue est valide, il faudrait considérer la néoplasie comme une manifestation de l'imperfection du processus adaptatif et le cancer comme une déviance de l'adaptation. [...]

La présence d'une composante adaptative majeure au cours de la carcinogenèse offrirait une nouvelle perspective intéressante au paradigme dominant actuel, qui repose sur l'acquisition progressive de gènes et de produits génétiques anormaux sans tenir compte de la capacité d'adaptation et du talent des systèmes biologiques (Rubin et Farber, 1991).

Autrement dit, il faudrait cesser de considérer le cancer indépendamment de « la capacité d'adaptation et du talent des systèmes biologiques » ! L'effort de Rubin et de ses collaborateurs pour mettre en parallèle les phénomènes de réversion observés *in vitro* et ces études *in vivo* de nodules ne nous semble pas forcément très convaincant ici (mais voir Rubin, 2008 pour une version plus récente). Il ne nous semble pas, en effet, que l'on ait affaire à une véritable régression dans ce dernier cas, ce pourquoi on pourrait hésiter à mentionner cet épisode dans une histoire des expériences de réversion. Mais s'attarder trop sur la différence entre les deux expériences serait manquer l'intérêt de ce qui les rassemble, à savoir l'idée d'adaptation. Cette idée est essentielle pour toute réflexion sur la causalité au sein du vivant : il n'y a pas, dans le domaine du vivant, de causalité linéaire qui peut faire l'économie de la manière dont l'individu répond à des perturbations.

Quant aux travaux de Bissell, nous avons vu que les recherches de celle-ci étaient fondées sur l'idée d'une réciprocité dynamique entre le micro-environnement et la cellule, en particulier la matrice extra-cellulaire qui n'est plus décrite comme un soutien passif mais bien comme une entité jouant un véritable rôle dans l'expression des gènes et dans le phénotype cellulaire. Les conclusions auxquelles parvenait Bissell n'étaient pas limitées à la reconnaissance d'un vague rôle du micro-environnement (ce qu'absolument personne ne nie) ; celui-ci devient le facteur clé dans la mesure où il est affirmé « qu'à moins que la structure du tissu ne soit gravement altérée, la malignité ne progressera pas, même en présence de multiples mutations chromosomiques » (Bissell *et al.*, 1999 – formule déjà citée dans notre chapitre 1). D'où cette description du micro-environnement comme une « épée à double tranchant » (Bissell et Hines 2011 ; Turley et Bissell 2006) :

le micro-environnement peut fournir des signaux cruciaux pour maintenir l'architecture des tissus, inhiber la croissance cellulaire et supprimer ou inverser le phénotype malin. Il est donc logique que l'inverse soit également vrai : des signaux incorrects provenant du micro-environnement devraient conduire à la déstabilisation de l'homéostasie tissulaire et à l'initiation et à la promotion de cellules normales vers la malignité (Bissell et Hines, 2011).

Nous avons évoqué dans le chapitre 1 l'idée que le micro-environnement peut permettre d'expliquer pourquoi nous n'avons pas plus le cancer. Bissell et Hines rappellent des études parfois anciennes sur les produits chimiques connus pour être mutagènes ; ceux-ci n'étaient parfois pas directement cancérogènes pour la peau, par exemple :

Dans les années 1940, il a été démontré que le micro-environnement cutané supprimait les dommages initiés par les carcinogènes chimiques, agissant en fait comme un 'suppresseur de mutation / de tumeur' (Bissell et Hines, 2011).

D'où la distinction, cruciale pour une réflexion sur la causalité, entre initiateur et promoteur, le premier pas pouvant être lié à une mutation sans que le second le soit. Cette distinction ancienne a été introduite en 1944 (Friedewald et Rous, 1944 ; l'idée est ensuite développée notamment par Berenblum, 1954) ; bien que régulièrement mentionnée, elle nous semble logiquement davantage exploitée par les critiques du paradigme puisqu'elle introduit une potentielle différence qualitative entre les deux étapes qui nous éloigne du modèle multi-étapes dominant :

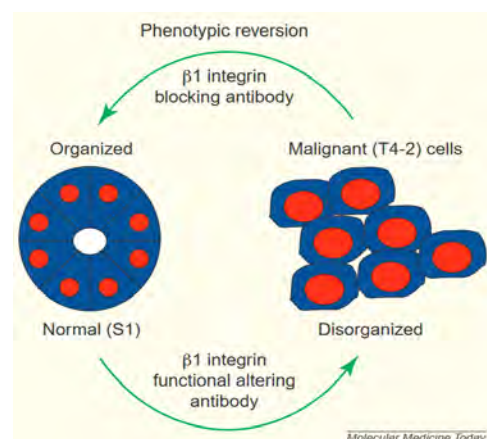
Ces études ont démontré que, pour que les tumeurs se forment, il faut au moins deux agressions différentes : un 'initiateur', généralement de francs mutagènes, et un ou plusieurs 'promoteurs de tumeurs', généralement des agents qui provoquent une réparation aberrante et une fibrose (Bissell et Hines, 2011).

Typiquement, les blessures ou des inflammations chroniques peuvent jouer ce rôle promoteur.

Ce cadre théorique et ces résultats expérimentaux étant rappelés, suivons Bissell dans ses travaux pour établir ce qui constituerait la preuve la plus forte que le micro-environnement supplante l'information génétique, à savoir ses propres expériences de réversion, dans la filiation de celles de Mintz et Illmensee. Pour elle comme pour d'autres, il est essentiel de contredire le dogme selon lequel la progression maligne, une fois enclenchée, serait irréversible. Elle propose alors de partir d'études portant sur la leucémie myéloïde chronique (Park *et al.*, 2000). La LMC se caractérise cliniquement par une expansion non régulée et la libération de cellules immatures dans la circulation. Les progéniteurs hématopoïétiques normaux deviennent quiescents lorsqu'ils sont cultivés en contact avec le stroma de la moelle osseuse, les interactions entre ces progéniteurs et le stroma étant régulées par les intégrines- $\beta 1$. Avant l'arrivée de l'imatinib sur le marché en 2001, le traitement le plus efficace était l'interféron α (IFN- α). Ce qui nous intéresse ici n'est pas la question du traitement en tant que tel mais le fait celui-ci permet aux cellules leucémiques d'adhérer au stroma de la moelle osseuse. Autrement dit, ce qui est en jeu, c'est la normalisation avec le micro-envi-

ronnement. S'appuyant sur ce rôle médiateur des intégrines- $\beta 1$, Bissell et ses collaborateurs élaborent une expérience où l'on fait varier l'affinité avec les intégrines- $\beta 1$. Le résultat est illustré par la figure 4.2 :

Figure 4.2 (Park *et al.*, 2000) : à gauche, des cellules épithéliales mammaires humaines pré-malignes (S1) cultivées dans une matrice 3D forment des structures de type acini avec une membrane basale organisée. A droite : lorsque des cellules malignes (T4-2), dérivées de cellules S1, sont cultivées en présence d'un anticorps bloquant les intégrines- $\beta 1$, elles subissent une réversion phénotypique qui ressemble à l'organisation et à la polarité des cellules S1.



Le point essentiel est que les cellules malignes (cellules T4-2) présentent bel et bien un ensemble de réarrangements génomiques, et qu'elles peuvent néanmoins former des structures organisées. Bien qu'elles restent génétiquement anormales, le phénotype malin a subi une réversion. Ainsi, dans ce modèle, les interactions de la cellule avec son micro-environnement par l'intermédiaire des intégrines- $\beta 1$ sont essentielles au maintien d'un phénotype différencié, même en présence d'aberrations génétiques (voir également les autres études auxquelles Bissell a collaboré : Weaver *et al.*, 1997 ; Wang *et al.*, 2002).

Il ne s'agit pas de prétendre à l'exhaustivité dans cette rapide esquisse historique : évoquer ces expériences de Bissell nous permet de faire le lien avec notre chapitre 1, où nous nous demandions à quel point des travaux sur le rôle du micro-environnement pouvaient être intégrés de manière cohérente. Nous aborderons encore le phénomène de réversion dans le chapitre suivant, à travers des expériences menées par Soto et Sonnenschein.

Mais nous ne pouvons terminer cette section sans nous demander à quel point ces phénomènes sont inassimilables par le paradigme. Même si le phénomène est rare, il est repéré depuis longtemps, il est brandi au moins depuis Smithers comme une objection majeure à toute approche '*cell-centered*', et nous venons de voir que les expériences se multiplient. Il nous semble d'ailleurs tout à fait étonnant que, sauf erreur de notre part, les expériences de Mintz et Illmensee ne soient pas citées dans le manuel de référence de Weinberg, qui sait pourtant rappeler certaines expériences historiques et notamment celles de transfection. Est-ce à dire qu'il s'agit d'un point totalement aveugle dans le cadre du paradigme des oncogènes ? Pas tout à fait.

L'accent mis sur le rôle du micro-environnement et l'idée de thérapie par différenciation ne sont en effet pas les seuls domaines où l'on s'intéresse à ce phénomène de réversion. Celui-ci peut être approché à l'aide de concepts classiques du paradigme, dans la mesure où on peut envisager de se servir des études sur le phénomène de réversion pour trouver d'autres cibles intracellulaires.

Il s'avère que l'histoire des expériences sur la réversion peut être racontée d'une manière différente selon que l'on s'inscrit ou non dans le paradigme des oncogènes. Considérons le récit suivant :

Les prémisses de la réversion tumorale ont été découvertes au milieu des années 1960, lorsque des chercheurs ont établi une lignée cellulaire de fibroblastes de souris normale, NIH/3T3, et que les premières études ont mis en évidence une sensibilité à l'inhibition de contact en culture. [...] En 1968, Pollack, Green et Todaro ont décrit pour la première fois la sélection de sous-lignées de NIH/3T3 infectées [...] qui avaient retrouvé une sensibilité accrue à l'inhibition de contact et, surtout, une capacité réduite à produire des tumeurs. Ces cellules ont été appelées 'révertantes'. Des études ultérieures ont conduit à la découverte de K-rev, une protéine [...] ayant une activité induisant la réversion sur des cellules NIH/3T3 transformées par le virus du sarcome de Kirsten. Ces expériences visaient à obtenir des révertants en interférant spécifiquement avec un oncogène unique induisant une tumeur (Tuynder *et al.*, 2004 – les « études ultérieures » mentionnées renvoient aux travaux de Noda¹⁵⁹).

Un lecteur critique du paradigme sera particulièrement attentif à la mention de l'inhibition de contact, autrement dit à ce qui touche à la régulation de la prolifération par les interactions cellulaires. Mais si nous nous rappelons les éléments historiques exposés au chapitre 1, on peut reconnaître les recherches sur oncogènes viraux menées dans les années 1970, dont on sait qu'elles ont abouti au paradigme des oncogènes tel qu'il figure maintenant sous une forme stabilisée dans les manuels. Et c'est bien dans le cadre du paradigme des oncogènes alors en plein développement que Noda tente une approche consistant à mettre le phénomène de réversion au service d'une chasse aux gènes impliqués dans le cancer. Considérons ce passage d'un article de 1983 :

Malgré le nombre relativement important d'informations concernant la structure moléculaire des oncogènes rétrovirus et des protéines qu'ils spécifient, on en sait relativement peu sur les composants cellulaires avec lesquels ces protéines interagissent et sur

159 Tout comme nous avons relevé que Mintz et Illmensee ne sont même pas cités dans le manuel de Weinberg, à l'inverse des travaux comme ceux de Noda ne le sont pas non plus dans la revue de Pensotti *et al.* (2023) sur l'étude des réversions. On a alors beau jeu d'invoquer ces expériences de réversion comme des objections définitives dont le paradigme serait incapable de tenir compte !

le(s) mécanisme(s) par lequel (ou lesquels) elles transforment les cellules. La nature des composants cellulaires impliqués dans l'expression de la transformation peut être définie théoriquement par l'isolement et la caractérisation moléculaire de variants non transformés (révertants) à partir de populations de cellules transformées par des rétrovirus. Bien qu'un certain nombre de ces révertants aient été isolés à partir de cellules transformées [...], il a été démontré que la grande majorité d'entre eux n'exprimaient pas d'oncogènes viraux fonctionnels. Quelques lignées de cellules révertantes contenant des altérations apparentes dans les génomes des cellules hôtes ont été isolées ; cependant, on sait peu de choses sur les facteurs cellulaires spécifiques impliqués dans le processus de réversion (Noda *et al.*, 1983).

Nous sommes à une période où le concept d'oncogène est bien en place, même si le texte parle d'oncogènes *viraux*. Reste la boîte noire du mécanisme, sans quoi l'idée de cause génétique du cancer reste abstraite : comment un oncogène induit-il un phénotype cancéreux dans une cellule ? Noda pointe l'existence de lignées de cellules 'révertantes' (dont certaines comportent bel et bien une altération génétique) en espérant y voir une base expérimentale pour explorer le mécanisme des oncogènes. N'est-ce pas de la bonne démarche expérimentale ? On cherche à comprendre un phénomène P (transformation cancéreuse) qui semble causé par une entité E (un oncogène). Bien sûr, le fait de pouvoir constater la présence de E sans que P suive nécessairement peut inciter à douter que E soit véritablement cause, et telle est la conclusion que tirent effectivement les critiques du paradigme. Mais, pour peu que l'on ait confiance dans le rôle de E, cette situation peut apparaître intéressante pour comprendre comment E agit précisément ; une cause produit toujours un effet dans certaines conditions, et que l'effet attendu n'apparaisse pas n'est pas un motif suffisant pour exclure d'emblée que E possède bien un pouvoir causal (qu'un tout petit nombre d'individus porteurs du VIH ne développent pas le SIDA ne remet pas en question le fait que le VIH est *cause* du SIDA ! Par contre, ces individus sont très intéressants pour explorer le fonctionnement du VIH et son pouvoir causal). Pour Noda, le pouvoir transformateur des oncogènes à cette période est chose acquise. C'est un des intérêts de la notion de paradigme au sens de Kuhn de nous montrer que la science pose des questions et cherche des réponses à l'intérieur d'un cadre. C'est précisément ce que semble faire Noda ici, et il s'agit alors pour lui mettre au jour des mécanismes, notamment génétiques et moléculaires, permettant de supprimer le phénotype transformé. C'est ce qui est effectué dans une série de travaux qui s'étendent de 1989 à 2010 (Noda *et al.*, 1989 ; Kitayama *et al.*, 1989 ; Noda, 1993 ; Murai *et al.*, 2010), et qui incluent les études mentionnées ci-dessus établissant le rôle de la protéine K-rev. Il n'est pas utile de détailler le protocole ; considérons simplement ce bilan partiel daté de 1993 :

Les études de réversion ont constitué une approche biologique importante pour démontrer et analyser les rôles des oncogènes et d'autres gènes dans la transformation cellulaire, la régulation de la croissance normale et la transduction des signaux (Noda, 1993).

Il est ici parfaitement clair que non seulement le phénomène de réversion n'est pas ignoré par le paradigme des oncogènes, mais qu'il est considéré comme un moyen pour explorer ce qui est au cœur du paradigme, à savoir le rôle des gènes.

Plus récemment, une approche moléculaire ou génétique du phénomène a été menée par Telerman et ses collaborateurs, comme le relèvent Powers et Pollack qui résument son programme de recherche :

Le laboratoire qui a maintenu un intérêt actif considérable pour l'étude de la réversion tumorale depuis le début du 21^{ème} siècle est celui d'Adam Telerman [...] L'approche du laboratoire de Telerman a consisté à rechercher un mécanisme de réversion tumorale applicable à une série de types de cancer en étudiant les gènes dont l'expression est généralement dérégulée dans un ensemble de 'révertants' dérivés de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses différentes. [...] L'hypothèse de Telerman est que la réversion tumorale est définie au niveau moléculaire par un mécanisme de reprogrammation cellulaire causé par l'expression altérée de ces gènes, qui à son tour annule les changements génétiques dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs qui causent le cancer (Powers et Pollack 2016).

Le mécanisme serait donc le suivant :

- i) dérégulation de l'expression de certains gènes spécifiques ;
- ii) ce qui entraîne une reprogrammation cellulaire ;
- iii) laquelle contrebalance les transformations produites par les 'gènes du cancer'.

Le mécanisme en question est manifestement génocentré, et le paradigme est sans doute tout à fait prêt à admettre une nouvelle catégorie de gènes¹⁶⁰. Ceci introduit certes une complication, mais rendrait compte d'un phénomène intéressant d'un point de vue thérapeutique, tout en restant tout à fait dans l'esprit du paradigme (et même plus : en renforçant celui-ci face à une redoutable objection). Considérons rapidement quelques études significatives de Telerman. Celui-ci et ses collaborateurs se réfèrent aux travaux de Noda, mais prétendent fournir « une approche plus complète de la réversion tumorale » (Tuynder *et al.* 2004). Il est certes significatif qu'ils affirment que « jusqu'à présent, cette possibilité a été presque entièrement ignorée en raison de l'absence de modèles biologiques appropriés »

160 Telerman *et al.* (2009) notent néanmoins : « Nos modèles biologiques de réversion tumorale n'ont pas été bien accueillis par le secteur de la recherche sur le cancer, qui s'attachait à comprendre le développement des tumeurs en étudiant les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. »

(2002). Manifestement, des modèles prêtant attention à ce phénomène étaient bel et bien disponibles en 2002, comme le début de cette section nous l'a montré et comme nous le verrons abondamment dans le chapitre suivant. Tuynder *et al.* (2002) mentionnent les travaux de Bissell (notamment Weaver *et al.*, 1997) mais n'entament aucune discussion ni confrontation avec leur propre démarche. Celle-ci a d'abord consisté en une analyse de criblage à grande échelle des variations de l'expression des gènes dans les cellules révertantes, qui révèle plus de 250 gènes impliqués. Après analyse des résultats, la première conclusion tirée est la suivante :

Ces résultats pourraient indiquer la présence d'un 'noyau commun' de gènes intervenant dans toutes les situations de suppression que nous avons testées. L'expression différentielle de ce noyau de gènes ne suit pas toujours la même direction (activée ou inhibée) dans tous les modèles présentés ici, ce qui pourrait indiquer que les cellules leucémiques ou les différents types de cellules tumorales du sein n'ont pas besoin des mêmes modifications pour opérer une réversion. Ces données suggèrent donc la présence d'un 'ensemble variable' de gènes responsables de la réversion. Chaque système cellulaire choisirait parmi ces gènes ceux qui sont les plus adéquats pour effectuer la tâche définitive (Tuynder *et al.*, 2002).

Une telle formulation ne peut manquer de nous interpeller dans une section consacrée à la part des gènes dans le cancer ! Il n'est pas surprenant que l'on parle de repérer un noyau commun de gènes ; l'heure n'est plus à l'identification d'un seul gène mais bien plutôt à celle d'un paysage transcriptionnel. Que les modifications des gènes en question semblent étroitement dépendantes du contexte peut nous laisser davantage perplexe. Quant à l'hypothèse d'un système cellulaire qui choisirait parmi ces gènes, elle pose franchement question. Certes, l'expression est métaphorique, mais elle pointe bien en direction d'un problème, à savoir déterminer où se trouve le principe causal dans ce noyau de gènes, qui sont mis en œuvre de manière différenciée.

Alors même que cette étude permet finalement de mettre au jour le rôle essentiel de deux gènes plus particulièrement, ceux-ci apparaissent encore comme des éléments d'un système, baptisé système de défense intracellulaire :

Ce mécanisme de réversion pourrait être une voie alternative qui forme le 'système de défense intracellulaire contre le cancer', une fonction inhibée dans la tumeur. Un tel système pourrait neutraliser les changements génétiques du cancer sans nécessairement corriger la mutation, la délétion ou la translocation causale, mais en les contournant (Tuynder *et al.* 2002).

Cette idée que le système agit en 'contournant' les altérations génétiques ne remet donc pas en cause leur rôle causal ; simplement, celui-ci est comme neutralisé, de manière

détournée, ce qui explique le phénomène de réversion alors que la cellule reste bien altérée génétiquement. Cherchant à dégager à partir de là des pistes thérapeutiques, Telerman et ses collaborateurs développent l'idée de « programme moléculaire de réversion » (Telerman *et al.*, 2009 ; 2013) :

Un moyen logique de lutter contre le cancer est de comprendre les voies moléculaires conduisant à la réversion. Nous avons émis l'hypothèse que le fait d'imiter le choix moléculaire fait par ces révertants pourrait être un moyen pour une cellule tumorale d'échapper à la malignité. [...] Le programme de réversion implique des centaines de gènes dont l'expression est soit activée, soit réprimée. Au moins en théorie, une partie de la machinerie susceptible d'être épargnée par le processus de transformation pourrait finalement reprogrammer les cellules tumorales en cellules révertantes (Telerman *et al.*, 2013).

Cette tentative ne convaincra certes pas les critiques du paradigme qui resteront sans doute perplexes à l'égard de ce « programme moléculaire » qui semble dirigé par un « système cellulaire » : de tels concepts laissent entière la question de la causalité à l'œuvre. Quoi qu'il en soit, ce phénomène de réversion est si crucial dans la discussion qu'il méritait toute notre attention. Même si nous pensons qu'il s'agit bel et bien d'une pièce maîtresse dans l'argumentaire critique à l'égard du paradigme des oncogènes, il était indispensable d'examiner également la manière dont une approche génocentrée aborde le phénomène. Notre travail vise en effet à comprendre comment et pourquoi un paradigme se maintient, et pour cela, même si nous avons fait l'hypothèse qu'il était indispensable de tenir compte de facteurs tels que les transformations de la médecine, on ne saurait minorer les ressources interne du paradigme. Certes, on peut toujours faire valoir que cette capacité à intégrer des anomalies revient en fait à ajouter un épicycle, selon une formule souvent utilisée, mais cela mérite à chaque fois examen, comme nous avons tenté de le faire.

1.3 Le cancer cause les mutations (et non l'inverse)

Qu'il y ait de nombreuses altérations génétiques dans les cellules cancéreuses n'est pas un point qui fait discussion : nous avons vu que l'on en découvrait toujours plus. Notre problème est de déterminer dans quelle mesure on peut prétendre avoir identifié la cause lorsque l'on fait l'inventaire de ces mutations. Les analyses précédentes nous ont montré que la réponse n'avait rien d'évident, et qu'il y a des raisons légitimes de questionner le paradigme des oncogènes sous cet angle crucial de la causalité. Il nous faut maintenant fran-

chir un pas supplémentaire et examiner une proposition qu'il faut bien qualifier de révolutionnaire, au sens le plus propre du terme dans la mesure où il s'agit d'inverser la relation entre cancer et mutations :

Il est peut-être plus juste de dire que les cancers engendrent des mutations que de dire que les mutations engendrent des cancers (Prehn, 1994).

Certes, en un sens, comme nous allons le voir, cela peut être vu comme une version de l'hypothèse épigénétique. Nous avons consacré une section à ce type d'hypothèse dans le chapitre 1, en considérant que le paradigme semblait avoir réussi à intégrer ce type d'aménagement. Néanmoins, un doute subsistait, et il est peut-être temps de mesurer à quel point le paradigme des oncogènes est susceptible d'être véritablement mis en question par une telle hypothèse qui concerne les toutes premières étapes de la transformation. Après tout, nous ne constatons des mutations dans une tumeur que lorsque celle-ci est déjà développée ! Examinons donc cette version de l'hypothèse épigénétique de Prehn, qui constitue une référence pour de nombreux auteurs critiques du paradigme, ne serait-ce que par l'audace du geste d'inversion de la relation causale entre cancer et mutation.

L'article de 1994 que nous venons de citer ne constitue pas le centre de la longue carrière de Prehn. Ses premiers travaux, qui remontent à la fin des années 1950, établissent la singularité des tumeurs du point de vue des antigènes exprimés (« *tumor-specific antigenicity* », selon une formule de Prehn, 1960), une découverte qui alimentera une longue réflexion sur le rôle complexe du système immunitaire dans le cancer. On considère généralement que la tumeur doit échapper à la surveillance du système immunitaire, mais Prehn fait l'hypothèse d'un effet « biphasique » de la réaction immunitaire à l'égard de la tumeur, de telle sorte que cette réaction peut jouer un rôle de stimulateur de la croissance tumorale (Prehn 1972). D'où la conclusion :

la présence d'une réaction immunitaire spécifique à la tumeur est une aide positive au développement de la tumeur. Il semble donc approprié de considérer le cancer, au moins en partie, comme une maladie auto-immune (Prehn et Prehn 1987 – l'idée continue d'être défendue dans Prehn, 2006 ; Prehn et Prehn, 2012, 2013).

Nous avons développé au chapitre 1 l'idée que l'histoire des théories du cancer témoignait d'une étonnante variété. Manifestement, l'affirmation que le cancer peut être considéré (« au moins en partie ») comme une maladie auto-immune, à une date où la quasi-totalité de la communauté des biologistes du cancer focalise sur les oncogènes et élabore

le concept de gène suppresseur de tumeur, confirme que le cancer est un phénomène qui invite à la diversité explicative et aux explications ‘hérétiques’¹⁶¹.

Certes, nous l’avons vu abondamment, le paradigme des oncogènes reconnaît l’importance du micro-environnement tumoral. Dans la mesure où celui-ci inclut des cellules du système immunitaire, on peut imaginer l’intégration d’une éventuelle réaction immunitaire stimulante dans un modèle qui ne cesse de se complexifier. Nous ne revenons pas sur ce point ; notre propos ici est surtout de faire valoir que cette attention à des facteurs non génétiques provient de chercheurs qui ont su développer leurs recherches en marge du paradigme, voire remettre en question sa logique propre. Kuhn, très influencé par la psychologie de la forme, a beaucoup insisté sur les rapports entre paradigme et perception (Fève, 2022). Cela peut sembler un truisme, mais c’est en fait essentiel : pour ‘voir’ les facteurs non génétiques, il faut adopter une certaine vision du monde au sein de laquelle les gènes ne sont pas le facteur causal essentiel. Si votre schéma explicatif vous fait démarrer la chaîne causale au niveau des gènes, vous pouvez certes intégrer après coup des complexifications le long de cette chaîne mais la probabilité est faible pour que soyez prêt à accorder à un facteur non génétique une dimension causale essentielle. A moins d’être foncièrement pluraliste en matière d’explications, mais c’est une position qui ne s’endosse pas facilement dans le cadre d’un paradigme qui a labellisé le cancer comme ‘maladie génétique’. Nous reviendrons sur le pluralisme dans notre dernier chapitre.

Ces remarques générales ont pour but de souligner l’importance d’une démarche comme celle de Prehn, qui nous propose de lire en sens inverse la chaîne causale. Comme nous l’avons dit, il s’agit d’une forme d’explication épigénétique, qui a notamment l’avantage de rendre compte du fait très troublant dans le cadre du paradigme que de nombreux cancérigènes ne sont pas mutagènes. En redonnant toute son importance au niveau épigénétique, ces cancérigènes pourraient provoquer une inactivation de certains gènes sans mutation. Prehn accorde dans cette perspective une grande importance aux travaux de Rubin sur la différenciation qui peut s’opérer dans certaines cellules exposées à des cancérigènes chimiques. Il reprend ainsi à Rubin et Farber l’idée que le cancer pourrait apparaître dans des tissus ayant subi un changement adaptatif bien plus qu’un changement mutationnel (les changements adaptatifs à une modification de l’environnement reposent bien sûr davantage sur des phénomènes de changements d’expression des gènes régulés épigénétiquement que

161 Nous employons ce terme à la suite des travaux de Harman et Dietrich (2018) déjà évoqués à propos de la figure de Bissell.

sur des mutations !). Il est également particulièrement attentif au phénomène de régression tumorale par différenciation. Mais une fois que l'on a de bonnes raisons de penser que les mutations ne sont peut-être pas la cause du cancer, comment expliquer leur nombre par une hypothèse de type épigénétique ? Prehn propose le mécanisme suivant :

La relation entre l'augmentation du nombre de mutations et l'agressivité de la tumeur est, selon l'hypothèse épigénétique, le résultat d'erreurs génétiques non réparées sur les sites inactifs du génome. C'est la présence d'un certain modèle de *loci* inactifs, et donc mutables, induit par le carcinogène, et non les mutations qui se produisent sur ces sites, qui est à l'origine du cancer et de sa progression (Prehn, 1994).

Autrement dit, le facteur causal déterminant est l'inactivation épigénétique de certains sites. Or, sur de tels sites inactivés, les réparations ne se font pas (ou plus lentement), et donc les mutations s'accumulent, sans que cela soit le signe de leur rôle causal dans le phénomène tumoral ! Les modifications épigénétiques sont de telle importance dans tous les processus de différenciation des cellules en un phénotype particulier qu'il est tout à fait légitime de chercher le rôle causal de ce facteur y compris dans les phénomènes pathologiques :

Si les différents phénotypes cellulaires normaux dépendent tellement de modèles d'expression variés dans le génome, pourquoi, lorsque quelque chose ne va pas et qu'un phénotype anormal, un néoplasme, apparaît, présumons-nous que la cause réside dans une mutation plutôt que dans une anomalie induite par l'épigénétique dans le modèle d'expression des gènes ? (Prehn, 1994).

Même si ce modèle accorde beaucoup d'importance au phénomène de régression, Prehn reconnaît bien que celui-ci est d'autant plus improbable que le cancer est plus avancé et que les mutations se sont accumulées. Mais cela demeure compatible avec l'idée que le cancer est de manière cruciale une question de différenciation, tout en attribuant un effet à ces mutations :

Le nombre toujours croissant de mutations qui, selon moi, se produisent à des *loci* inactifs, après l'apparition du cancer, pourrait avoir pour effet de rendre la différenciation et la régression de plus en plus difficiles à produire. L'hypothèse est donc que, si les mutations ne provoquent pas le cancer, elles ont tendance à le préserver (Prehn, 1994).

Dans l'article ultérieur où il ré-expose ses hypothèses, il formule les choses ainsi :

Les mutations sont supposées confirmer et solidifier l'état néoplasique plutôt que d'en être la cause ; ces mutations auront tendance à 'câbler' et à rendre irréversible l'absence d'expression des gènes SED silencieux sur le plan épigénétique au sein d'une tumeur (Prehn, 2005).

Le sigle ‘gènes SED’ désigne des gènes remplissant la fonction de ‘*suppressors of embryo development*’. Ces gènes ont pour fonction de réprimer des gènes ED (‘*embryo development*’), responsables de certains aspects du développement embryonnaire. Dès lors :

Un néoplasme est donc considéré, dans ma formulation, comme étant causé par la ré-expression locale de gènes embryonnaires normaux ED, gènes qui n’auraient dû être exprimés qu’à un moment antérieur et/ou à un endroit différent (Prehn, 2005).

Le cancer apparaît comme une maladie non seulement liée à des modifications épigénétiques, bien plus que génétiques, mais aussi comme une maladie du développement, une thématique dont nous verrons l’importance pour de nombreux critiques du paradigmes dans le chapitre suivant. Mais les mutations n’ont-elles vraiment pour effet que de confirmer l’état néoplasique ? La manière dont Prehn reconnaît le rôle difficilement contestable des gènes dans certaines situations est particulièrement intéressante :

Bien entendu, les gènes mutés ou étrangers jouent un rôle initial dans l’oncogénèse virale, chaque fois que des oncogènes sont placés expérimentalement dans des souris ou que des gènes répresseurs leur sont retirés, et dans les cancers familiaux tels que ceux qui apparaissent dans le syndrome de Li-Fraumeni. [...] Dans ces situations, je pense que ces gènes peuvent jouer le même rôle que le carcinogène chimique appliqué au foie ou à la peau ; ils peuvent contribuer à produire un nouveau modèle d’expression génétique [...]. Ils créent ainsi un modèle d’activation et d’inactivation des gènes qui prédispose au cancer (Prehn, 1994).

On sait que le syndrome de Li-Fraumeni est étroitement associé à une mutation sur *P53* (Malkin *et al.*, 1990) et celle-ci semble jouer un rôle causal à la fois incontestable et dramatique, puisque l’on assiste à une probabilité élevée de développer plusieurs cancers. Les histoires familiales où l’on constate la circulation de cette mutation sont généralement désespérantes. Prehn mentionne également les expériences de transfection, avec lesquelles nous sommes maintenant familiers. Formes familiales et expériences de transfection ne témoignent-elles pas incontestablement de la causalité génétique ? Nous avons discuté les expériences de transfection, mais il est essentiel de prendre au sérieux les formes familiales. Certes, nous avons pointé à plusieurs reprises que le paradigme des oncogènes, notamment du fait de sa rencontre avec un mouvement de redéfinition de la notion de maladie génétique, mettait au second plan la distinction entre forme familiale et forme sporadique. Cela pourrait être un risque pour un modèle alternatif critiquant la vision du cancer comme maladie génétique de minorer les cas où la causalité génétique semble la plus forte, à savoir dans les formes familiales. Le parallèle que propose Prehn entre l’effet d’une substance cancérigène et celui d’une mutation génétique dans une forme familiale nous interpelle tant cela va

à l'encontre de la distinction entre cause génétique héréditaire et cause environnementale. Ce parallèle repose sur la capacité de ces agents (gènes ou cancérigènes) à produire de nouveaux *patterns* d'expression des gènes. Cela est confirmé par ce phénomène qui constitue un véritable défi pour les défenseurs du paradigme : pourquoi le cancer se développe dans tel tissu ? L'infection d'une souris produit à la fois des effets généraux, et un effet spécifique :

Par exemple, l'agent laitier de la tumeur mammaire de la souris, introduit immédiatement après la naissance, déclenche un processus qui aboutit au cancer dans un très petit nombre de cellules qu'il infecte, mais il produit un effet généralisé chez la souris, comme en témoigne la croissance accélérée des ongles. La spécificité ultime de la cible, en l'occurrence la glande mammaire, souligne à nouveau l'importance du contexte épigénétique dans lequel fonctionne le génome (*idem*).

Certes, le « modèle d'activation et d'inactivation des gènes qui prédispose au cancer » est un élément qui joue un rôle important, mais rendre compte du fait que le cancer apparaît dans tel tissu localisé nous renvoie à la spécificité épigénétique de ce tissu. Le déclencheur ne semble pas génétique.

Une prédisposition n'est pas une cause, et c'est un point souvent souligné par les critiques d'une 'généticisation' des maladies (les gènes interviennent dans de nombreuses maladies, mais peut-être est-ce seulement à titre de prédisposition). Les problèmes aussi bien 'biopolitiques' que métaphysiques véhiculés par ce concept de prédisposition sont redoutables. Néanmoins, l'essentiel pour développer un modèle concurrent au paradigme est avant tout d'avoir exclu la représentation qui fait d'une mutation dans une cellule le point de déclenchement qui doit nécessairement aboutir à la tumeur.

2 Un paradigme géno-centré en question (2) : le développement du paradigme et ses difficultés

Dans la section précédente nous avons considéré deux types d'expérience, une expérience clé de l'établissement du paradigme, qui semble établir une causalité génétique indiscutable mais qui se révèle en fait soumise à la discussion (expérience de transfection) ; et une expérience qui semble contredire cette causalité génétique (expérience de réversion).

Si les expériences de transfections et les expériences sur les souris transgéniques, menées dans les années 1980, ont pu laisser croire à une causalité relativement simple, impliquant un petit nombre de gènes (voire un seul), le développement du paradigme, comme nous l'avons vu, laisse rapidement place à la notion de paysage génétique d'une tumeur, et cela avant même le lancement des grands programmes de séquençage ciblés sur le cancer.

C'est lors de la phase de développement du paradigme, alors même que l'on progresse dans la compréhension du mécanisme global, que le type d'effets produits par les gènes impliqués dans le cancer devient plus confus. Il est incontestable qu'il y a des progrès à l'intérieur du paradigme. On comprend de mieux en mieux les différentes voies de signalisation et mécanismes qui aboutissent à la prolifération. Mais cela ne signifie pas du tout qu'une chaîne causale rigoureuse a été mise au jour, ni que le statut causal de chaque entité de cette chaîne éventuelle est clair. Comme le note Plutynski :

On dit des gènes (ou des mutations des gènes) qu'ils 'influencent', 'contribuent' ou 'augmentent le risque' de cancer ; ils 'activent', 'inactivent', 'arrêtent' ou 'dirigent' diverses voies ; ils 'codent' des informations ; et ils interagissent avec divers substrats. Le discours causal sur les gènes est omniprésent et varié. C'est en partie parce que les gènes et leurs rôles causaux sont variés (Plutynski, 2018a, p. 88).

Les critiques les plus radicales d'une biologie génocentrée, comme Moss (2002), vont encore plus loin en étant attentifs à ce que ne peuvent *pas* faire les gènes. Mais même lorsque l'on admet qu'ils font quelque chose, la compréhension précise de ce qu'ils font se heurte à l'obstacle de la variété de leurs effets. A l'intérieur même du paradigme (plus largement dans l'ensemble de la biologie moléculaire, où le 'dogme central' prend des formes de plus en plus complexes), on renonce assez tôt à l'idée d'une causalité simple, dans la mesure où les acteurs du paradigme constatent eux-mêmes que les classifications des gènes qu'ils élaborent pour construire leur modèle ne sont pas forcément très stables et soulèvent des problèmes, notamment, encore une fois, si l'on pose la question de la causalité de ces entités. Pour préciser ces points, il nous faut revenir sur plusieurs distinctions qui pouvaient sembler claires et constitutives du paradigme (section 2.1). Puis nous aborderons une difficulté majeure qui est apparue avec le développement du paradigme, à savoir la multiplication du nombre de mutations qui semblent impliquées dans le cancer, et dont à nouveau le statut causal pose question (section 2.2). Ce type de découverte finit par susciter une perplexité à l'égard de l'importance conférée par certains aux '*big data*' qui émergent notamment des grands programmes de séquençage (section 2.3).

2.1 Que fait un oncogène ? Des effets variables et paradoxaux !

2.1.1 Retour sur la distinction entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur

Une des premières transformations du paradigme a été la découverte de gènes suppresseurs de tumeurs en sus des oncogènes. Rappelons-nous : pour certains il s'agit bien de deux mécanismes *opposés* qui doivent être considérés comme deux hypothèses distinctes, à tel point que l'on peut adhérer à l'une et pas nécessairement à l'autre. Or, le paradigme tend à les mettre sur le même plan, ou à en faire des mécanismes *complémentaires* (comme l'illustre l'image du frein et de l'accélérateur employée par le prix Nobel Bishop). Or, premièrement, cette distinction pose question quant au pouvoir causal des gènes en question ; d'autre part, il se pourrait bien que cette distinction ne soit pas stable et qu'un même gène puisse occuper des statuts différents !

Moss est un des critiques les plus acerbes vis-à-vis de l'insistance sur la causalité génétique dans la biologie moderne, nous avons déjà eu l'occasion de le mentionner. Ce qui nous intéresse ici, c'est la façon dont il utilise les débats sur la distinction entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur pour remettre en question le paradigme dominant. Il y a en effet plusieurs manières de caractériser ces deux catégories de gènes et donc de les distinguer. Moss pointe de manière intéressante la persistance d'un vocabulaire mendélien, notamment quand Bishop, dans un article daté de 1991, décrit les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur en faisant usage de la distinction dominant / récessif et, de manière étroitement liée, de celle entre gain / perte de fonction :

Les lésions génétiques observées dans les cellules cancéreuses sont de deux sortes : dominantes, avec des cibles connues sous le nom familier de proto-oncogènes, et récessives, avec des cibles connues sous le nom de gènes suppresseurs de tumeurs, gènes suppresseurs de croissance, oncogènes récessifs ou anti-oncogènes. Les lésions dominantes entraînent généralement un gain de fonction, tandis que les lésions récessives entraînent une perte de fonction (Bishop, cité par Moss, 2002, p. 149).

Moss remarque que l'explication du mécanisme de la cancérogenèse repose au sens strict sur l'activité biochimique des produits du gène ; mais le vocabulaire 'mendélien' implique l'attribution d'une fonction. Autrement dit, « Bishop veut faire une affirmation plus forte sur la relation entre les gènes et la cancérogenèse qu'une simple distinction en termes d'activité biochimique ne l'impliquerait » (Moss, 2002). Moss peut s'appuyer sur le fait que les premières versions du paradigme se sont contentées d'invoquer un changement d'ordre quantitatif plutôt que qualitatif, pour dénoncer le passage illégitime d'une

affirmation relativement modeste concernant une modification quantitative de l'activité biochimique à une affirmation beaucoup plus ambitieuse qui ne se contente même pas de parler de modification qualitative mais introduit l'idée de fonction :

Bishop lui-même, en 1982, et de nombreux chercheurs depuis, ont suggéré qu'il n'y a pas de changement qualitatif de l'activité, mais seulement une augmentation quantitative de la même activité associée à la transformation. Or, selon Bishop, ce que le proto-oncogène gagne en devenant un oncogène activé, ce n'est pas une nouvelle activité biochimique, mais la fonction de provoquer le cancer. Mais pourquoi parler de l'association de l'activité, éventuellement élevée, d'un produit génique avec la cancérogenèse en termes de fonction ? Il est certain qu'aucune explication étiologique ne peut justifier l'utilisation du terme 'fonction' dans ce cas. Ni le proto-oncogène normal ni son état activé (quel qu'il soit) ne sont présents parce qu'ils ont provoqué des cancers dans les générations précédentes (Moss, 2002).

Bien sûr, le terme de fonction en biologie est trop complexe pour qu'il n'y ait pas ici matière à discuter ; il ne va pas de soi que l'emploi de ce terme soit conditionné à une histoire évolutive faisant référence aux générations précédentes (c'est un débat central en philosophie de la biologie). Mais il semble légitime de pointer un présupposé problématique concernant ce supposé 'gain de fonction' de l'oncogène muté. Parler de gain de fonction vs perte de fonction semble entretenir le parallèle entre les deux catégories de gènes, mais c'est en fait bien différent, à tel point que les bases même du paradigme sont ici en jeu :

Ce qui est réellement en jeu dans l'attribution d'une fonction à l'activité de l'oncogène, c'est une tentative de conserver une interprétation de la cancérogenèse centrée sur le gène. La description du cancer dérivée de l'expérience du programme de recherche sur les suppresseurs de tumeurs est différente. Les gènes suppresseurs de tumeurs ne peuvent pas être le moteur de la causalité du cancer. L'affirmation de leur existence ne constitue pas une histoire génétiquement dirigée de la progression du cancer. Lorsqu'une fonction suppresseur de tumeur ou toute autre fonction est perdue, l'exécution de la carcinogenèse n'a pas été assimilée à un modèle génétique (Moss, 2002)

Nous avons insisté dans notre chapitre 1 sur l'importance de se garder de toute illusion rétrospective, qui nous conduirait à voir la découverte des gènes suppresseurs de tumeur comme celle d'une sorte de complément logique des oncogènes. Et nous avons alors rapidement évoqué la perspective de ceux qui y voient bien plus qu'un ajout qui prolongerait le modèle des oncogènes. Parmi eux, il faut compter Harris, sur lequel Moss s'appuie pour étayer sa proposition forte : les gènes suppresseurs de tumeur renvoient à un programme de recherche différent de celui des oncogènes, dans la mesure où ils ne peuvent être « le moteur de la causalité du cancer ». Nous croiserons la figure de Harris à plusieurs reprises, ci-dessous dans ce chapitre à propos du phénomène de réversion, et dans le cha-

pitre suivant lorsque nous envisagerons des propositions alternatives. Pour l'instant, sa position peut être résumée avec les mots de Moss :

C'est la perte des fonctions relatives à la différenciation terminale qui semble ouvrir la voie à la malignité (Moss, 2002).

Le cœur du problème est un phénomène de perte de fonction, mais qui ne peut pas être causé par les gènes, comme le fait croire le passage illégitime de Bishop du vocabulaire quantitatif et biochimique au vocabulaire fonctionnel. Même si les gènes suppresseurs de tumeurs jouent un rôle dans cette perte de fonction, ce n'est pas un moteur causal à proprement parler dans la mesure où le cancer apparaît bien plus comme une pathologie de la différenciation que comme une pathologie de la prolifération déclenchée par un mystérieux pouvoir causal des oncogènes, lesquels confèreraient à la cellule une nouvelle fonction permettant cette prolifération.

Non seulement cette distinction constitutive peut donner lieu à des critiques fortes, comme nous venons de le voir, mais en outre, il apparaît qu'elle est beaucoup moins stable qu'on pouvait le penser. Dans la mesure où les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur exercent des actions opposées, il serait particulièrement troublant qu'un oncogène puisse exercer la fonction de gène suppresseur de tumeur ou l'inverse ! Cela ne manquerait pas de repousser d'un cran la question causale, et de mettre au second plan les gènes en question : en effet, ne devient-t-il pas alors bien plus important de d'identifier ce qui détermine un gène à jouer tel rôle ou tel rôle ? De manière générale, plus on focalise sur le gène comme une entité causale bien délimitée et jouant un rôle déclencheur, plus il est délicat d'attribuer à cette entité des rôles différents. Le problème devient bien sûr beaucoup plus simple (ou très différent) si l'on conçoit le gène comme un matériau¹⁶² dont le rôle serait par exemple déterminé en partie par un contexte, un environnement.

Or, il se trouve que cette situation de gène 'double-agent'¹⁶³ est bel et bien identifiée y compris pour des gènes emblématiques du paradigme des oncogènes, comme *RAS* (il s'agit en fait d'une famille de gènes, dont l'identification est une étape importante dans la constitution du paradigme ; on trouve un rappel historique dans Karnoub et Weinberg, 2008). Ces

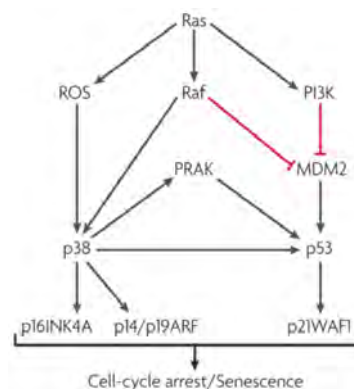
162 C'est une piste de plus en plus exploitée dans la littérature philosophique sur le gène : cf. Lewontin, qui insiste régulièrement sur le fait que la molécule d'ADN, au sens strict, ne *fait* rien.

163 Une expression qui devient de plus en plus courante : Shen, Shi, et Wang (2018) ; Ye *et al.* (2020) ; Datta *et al.* (2020) ; Cuadrado et Robles-Valero (2021) ; Haworth et Korbonits (2022)

gènes codent pour une famille de protéines qui ont évidemment des caractéristiques proches, mais cela ne doit pas nous conduire à sous-estimer les modifications post-traductionnelles, susceptibles d'engendrer des différences. Il s'avère finalement que comprendre le rôle du gène revient à comprendre le rôle de la protéine ; cela est bien conforme au dogme de la biologie moléculaire : que peut-on attendre d'un gène, selon ce dogme, si ce n'est qu'il code pour une protéine ? Il n'est donc pas illégitime d'étendre les qualificatifs d'« oncogène » et de « suppresseur de tumeur » à d'autres entités que les gènes, du moins s'il s'agit de protéines.

Par contre, comprendre le rôle de la protéine nous conduit à l'étude de sa structure tridimensionnelle, et au-delà son association avec d'autres protéines, son rôle dans une voie de signalisation... Ce sont là autant d'éléments qui font que la protéine produit certes un effet, mais d'une manière tellement dépendante d'un réseau d'autres facteurs que la part du gène qui la code pose question. Considérons donc l'exemple, encore une fois tout à fait emblématique, de la « double personnalité » de l'oncogène *RAS* (« *split personalities* », Karnoub et Weinberg 2008) : cette protéine se trouve avoir un effet suppresseur de tumeur, que Karnoub et Weinberg décrivent à l'aide de la figure 4.3 :

Figure 4.3 (Karnoub et Weinberg, 2008) : un effet suppresseur de tumeur de la protéine 'oncogène' Ras ?



Leur explication est la suivante : Ras provoque la sénescence dans les cellules primaires par l'activation de voies de suppression des tumeurs (qui peuvent mobiliser notamment p53 ou encore Rb), ce qui suggère le mécanisme suivant :

la réponse normale des cellules naïves 'non initiées' à une signalisation Ras hyperactive est de subir un arrêt du cycle cellulaire et/ou une sénescence plutôt qu'une prolifération et/ou une transformation illimitée (Karnoub et Weinberg, 2008).

Mais comment alors expliquer les effets oncogènes de la protéine Ras, car c'est maintenant ce qu'il faut expliquer une fois que l'on a attribué à Ras des effets suppresseurs de tumeur ? Il faut supposer l'inactivation préalable de ces voies de suppression des tumeurs. Finalement, Karnoub et Weinberg réussissent le coup de force de voir dans ce dédouble-

ment de personnalité de Ras une confirmation d'une découverte qui nous reconduit aux premiers temps de l'élaboration du paradigme : la mise au jour du rôle du gène *RAS* avait rapidement été suivi de celle d'une nécessaire collaboration avec d'autres gènes (le modèle de coopération oncogénique) :

En outre, la découverte de la sénescence induite par Ras dans les cellules primaires a expliqué la base moléculaire du modèle de coopération oncogénique proposé en 1983, car les oncoprotéines collaborant avec Ras [...] sont toutes des inactivateurs bien connus des voies de Rb et de p53 (Karnoub et Weinberg, 2008).

Ainsi, à ceux qui pourraient être perplexes devant la présence, au sein d'un mécanisme explicatif, d'un agent causal pouvant provoquer un effet ou l'effet inverse, on peut répondre que le modèle a d'emblée (ou presque) fait référence à une collaboration entre plusieurs 'acteurs', pour penser d'abord leur activation, et maintenant la modulation de leur rôle. Cela peut être très raisonnable, mais c'est une invitation claire à penser de manière systémique, que les partisans du paradigme endosseront certainement avec enthousiasme tant la biologie des systèmes a investi le champ de la recherche sur le cancer (nous l'avons vu dans notre chapitre 2). Mais la question demeure de savoir jusqu'à quel point une telle perspective systémique qui multiplie les acteurs est bien compatible avec l'idée initiale de causalité génétique.

Une autre étude de cas intéressante est proposée par Johnsson et DeGregori à propos de la famille de facteurs de transcription E2F. L'importance de ceux-ci tient à ce que la protéine suppresseur de tumeur Rb – une autre entité emblématique du paradigme – régule la transcription et le destin cellulaire en partie en contrôlant l'activité de certains membres de la famille E2F. Les auteurs attribuent alors au *réseau* RB/E2F la régulation de l'expression de gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire, la synthèse et la réparation de l'ADN, les points de contrôle, l'apoptose... Dès lors,

il est raisonnable de prédire que les altérations génétiques dans les gènes des membres de la famille *E2F* pourraient également contribuer au développement du cancer. En effet, des mutations dans plusieurs gènes *E2F* ont été détectées dans certains cancers humains (Johnsson et DeGregori, 2006).

Cela suffit à comprendre l'importance de cette famille de gènes et de protéines, sans qu'il soit nécessaire de détailler davantage le mécanisme. Les auteurs mettent au jour des effets à la fois oncogènes et suppresseurs de tumeur, et leur conclusion logique est d'invoquer le contexte, notamment tissulaire, pour expliquer ce comportement paradoxal. Contenons-nous de citer un passage pour illustrer la complexité de la causalité à l'œuvre :

Cependant, le type de tissu n'est pas le seul déterminant de la façon dont E2F1 module la tumorigénèse. Alors que l'absence d'E2F1 favorise les cancers de la peau chez [certaines] souris transgéniques [...], la surexpression transgénique d'E2F1 favorise également les cancers de la peau. Sur la base de ces résultats, on pourrait suggérer que E2F1 fonctionne comme un suppresseur de tumeur lorsqu'il est absent et comme un oncogène lorsqu'il est surexprimé. Cependant, [...] l'inactivation de E2F1 entrave le développement tumoral dans certains cas, tandis que la surexpression de E2F1 peut inhiber le développement tumoral dans d'autres cas. [...] Il existe donc des exemples d'effets positifs et négatifs sur la tumorigénèse lorsque E2F1 est soit absent, soit surexprimé (Johnsson et DeGregori, 2006).

Essayons de clarifier :

- i) Absence d'E2F1 : la protéine semble jouer le rôle d'un suppresseur de tumeur puisque son absence favorise le cancer... mais dans certains cas son inactivation entrave le développement tumoral !
- ii) Surexpression du gène *E2F1* : celui-ci semble maintenant jouer le rôle classique d'un oncogène qui favorise le cancer via sa surexpression... mais dans certains cas la surexpression peut inhiber le développement tumoral !

On aurait donc un acteur qui pourrait parfois être (agir comme) un suppresseur de tumeur, mais un suppresseur de tumeur susceptible d'entraver le risque de cancer par son inactivation ; et parfois être (agir comme) un oncogène, mais un oncogène pouvant freiner le développement cancéreux par sa surexpression ! Non seulement l'acteur en question joue un double rôle, mais chaque rôle se dédouble à nouveau. On comprend que les auteurs concluent leur travail par un appel à l'étude des « conditions » pouvant provoquer un effet ou l'effet contraire. Mais ces conditions sont-elles autre chose qu'un contexte qui se voit finalement doté du principal rôle causal ?

Il ne semble pas utile de multiplier les exemples, d'autant que leur nombre ne cesse de croître. Nous avons choisi à dessein des études relativement anciennes pour montrer que le phénomène était identifié depuis longtemps, sans avoir introduit de véritables remous parmi les tenants du paradigme et les programmes de recherche centrés sur les gènes. On peut s'en étonner car cela fragilise clairement les bases conceptuelles du paradigme.

Mais quel est l'impact thérapeutique de telles études ? Pour des auteurs comme Johnsson et DeGregori, c'est un réel défi pour les thérapies ciblées :

Étant donné les rôles très différents que joue E2F dans différents contextes, il est clair qu'il ne sera pas possible d'adopter une approche unique (*'one-size-fits all'*) pour la thérapie ciblant E2F. Au contraire, il sera important de comprendre dans quelles condi-

tions l'inhibition ou l'augmentation de l'activité de l'E2F peut être bénéfique (Johnsson et DeGregori, 2006).

Les partisans de l'oncologie de précision prétendront certes que leur approche est à même de relever le défi, dans la mesure où il s'agit justement de dépasser les approches '*one-size-fits all*' en élucidant toujours davantage les conditions *moléculaires* permettant de personnaliser la thérapie. Ainsi, étudiant le rôle qualifié d' « énigmatique » de RAD54B, une protéine impliquée dans de nombreuses voies liées au maintien de l'intégrité du génome, McAndrew et McManus sont optimistes :

RAD54B est un candidat idéal pour les approches thérapeutiques génétiques synthétiques [...], qui sont conçues pour cibler les gènes spécifiques associés à la formation du cancer. Ces approches thérapeutiques représentent une approche basée sur la précision ('*precision-based approach*'), ce qui est idéal puisque nous entrons maintenant dans l'ère de la médecine de précision (McAndrew et McManus, 2017).

On pourrait donc continuer à garder le cap ! Ce genre de déclaration nous semble symptomatique : nous sommes dans l'ère de la médecine de précision, donc il est 'normal' de chercher une 'cible'. Que la cible soit particulièrement mouvante ou polymorphe, que son comportement soit énigmatique, cela ne remet pas en cause la pertinence de l'approche : le fait d'être dans une auto-proclamée ère de la médecine de précision sert de caution. Mais les critiques du paradigme retiendront surtout que la causalité des entités qualifiées d'oncogènes et de suppresseurs de tumeurs devient tellement dépendante du contexte qu'il est alors peut-être pertinent de changer radicalement d'approche, sans se laisser fasciner par les promesses de cette médecine de précision.

2.1.2 Les autres classifications : les gènes *gatekeeper*, *caretaker*... et les autres !

Outre les difficultés considérables que nous venons d'examiner, la distinction entre oncogène et gène suppresseur de tumeur est rendue plus complexe du fait de l'apparition d'autres distinctions, par exemple celle entre *gatekeeper* et *caretaker*, promue notamment par Vogelstein (cette classification se complexifie ensuite avec l'introduction des gènes '*landscaper*', mais nous laisserons ici cet aspect de côté). Nous avons abordé ce point dans notre chapitre 1, mais il s'agit maintenant de considérer cette distinction avec un regard critique, en nous demandant ce que fait un gène. Là encore un rappel peut être utile, d'autant

que la situation n'est pas toujours très claire, notamment dans les premiers articles où cette distinction apparaît :

Après la découverte que des gènes normaux peuvent devenir des oncogènes, l'étape suivante dans notre compréhension de la génétique du cancer a consisté à découvrir des gènes '*gatekeeper*' qui sont responsables du contrôle ou de l'inhibition de la croissance cellulaire. Ces gènes '*gatekeeper*' sont généralement du type des gènes suppresseurs de tumeurs (Deininger, 1999).

Et Deininger de citer les gènes suppresseurs de tumeur 'classiques' *RB* et *BRCA*, avant d'en venir à ces gènes qui agiraient indirectement, et qu'il faudrait qualifier de '*caretaker*'. Est-ce à dire que la catégorie de '*gatekeeper*' recouvre strictement celle de gène suppresseur de tumeur ? Il semble difficile d'être catégorique, puisque dans un passage déjà cité, Deininger ajoute :

De nombreux gènes suppresseurs de tumeurs jouent également un rôle, direct ou indirect, en tant que '*caretaker*' [...]. Le gène *P53* est un bon exemple de gène suppresseur de tumeur ayant une certaine capacité à prendre soin des autres gènes (*idem*).

Faut-il alors comprendre que la distinction '*gatekeeper*' et '*caretaker*' est une subdivision (floue!) au sein de la catégorie 'gène suppresseur de tumeur' ? C'est clairement le cas selon certains auteurs :

Dans la plupart des organismes complexes, deux catégories de gènes suppresseurs de tumeurs jouent un rôle important à mesure que la durée de vie augmente : les *gatekeepers* et les *caretakers* (Ujvari *et al.*, 2017).

Mais dans ce passage déjà cité, la situation est nettement moins claire, les gènes '*caretaker*' apparaissant comme une catégorie à part entière, en sus de celles de gène suppresseur de tumeur et d'oncogène :

Il est intéressant de noter que les formes les plus courantes de prédisposition héréditaire au cancer, conduisant aux cancers du sein et du côlon, sont dues à des mutations héréditaires de gènes *caretaker* plutôt que de gènes suppresseurs de tumeurs ou d'oncogènes (Vogelstein et Kinzler, 2004).

Rappelons que la catégorie de '*gatekeeper*' est d'abord utilisée seule, en particulier pour ce gène *P53*, si souvent labellisé 'gardien du génome' (Levine, 1997). Mais une fois qu'elle fonctionne comme un des pôles d'une distinction binaire, son sens ne change-t-il pas ? Et est-ce possible de ne pas chercher à articuler les deux distinctions (oncogènes / gènes suppresseurs de tumeur ; *gatekeeper* / *caretaker*) ? On pourrait certes imaginer qu'elles ne soient pas sur le même plan, de manière à écarter la question de leur articulation. Par exemple, l'article inaugural de Vogelstein et Kinzler s'ouvre ainsi :

L'identification des gènes de susceptibilité au cancer a révolutionné notre compréhension du cancer. On pensait à l'origine que la plupart de ces gènes contrôlaient directement la prolifération cellulaire, agissant comme des '*gatekeeper*'. Mais ces dernières années, il est apparu clairement que les gènes qui maintiennent l'intégrité du génome ('*caretaker*') pourraient être des causes encore plus fréquentes de prédispositions héréditaires au cancer (Kinzler et Vogelstein, 1997).

L'article ne fera pas ensuite référence aux catégories de gènes suppresseurs de tumeur ou d'oncogènes (même si l'on peut penser que les 'gènes de susceptibilité' dont il est question sont avant tout des gènes suppresseurs de tumeur), le but étant finalement de promouvoir la catégorie de '*caretaker*', notamment pour des gènes comme *BRCA*. Par la suite, ce sont les gènes dits MMR – *mismatch repair* – tels *MLH1* or *MSH2* qui sont exemplairement considérés comme '*caretaker*'.

Chez Vogelstein, la distinction semble se stabiliser de la manière suivante, où la différence entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur est clairement mise au second plan par rapport à la distinction entre ces deux catégories d'une part, et les gènes '*caretaker*' d'autre part.

Les mutations des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs fonctionnent toutes de la même manière au niveau physiologique : elles entraînent le processus néoplasique en augmentant le nombre de cellules tumorales par la stimulation de la naissance cellulaire ou l'inhibition de la mort cellulaire ou de l'arrêt du cycle cellulaire. [...] Une troisième catégorie de gènes du cancer, appelés gènes de stabilité ou '*caretakers*', favorise la tumorigénèse d'une manière totalement différente lorsqu'ils sont mutés (Kinzler et Vogelstein, 2004).

Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur sont bel et bien considérés comme agissant à 'un même niveau'. Or nous venons de voir dans la section précédente que cela n'allait pas de soi. Et il le problème du type de causalité exercé par les gènes se pose à nouveau dans le cas des gènes '*caretaker*'. Finalement, ne s'agit-il pas d'identifier ce qui déstabilise le génome ? Mais dans ce cas, n'y a-t-il pas d'autres facteurs à prendre en compte ? Pourquoi focaliser sur la dimension génétique ? Et si cette déstabilisation était à considérer davantage comme un effet que comme une cause ? Finalement, ces catégories peuvent laisser perplexes mêmes des chercheurs importants ayant collaboré avec Vogelstein, comme Fearon (co-auteur des articles sur le modèle multi-étapes à partir du cancer colorectal) :

L'utilisation de termes tels que '*gatekeeper*' et '*caretaker*' pourrait avoir un certain mérite. Toutefois, étant donné le rôle apparemment important des défauts des gènes '*gatekeeper*' dans les cancers qui surviennent dans divers organes, mais le moment très variable [de ces défauts] dans l'histoire naturelle d'un type de cancer par rapport à un autre, le terme '*gatekeeper*' pourrait être plus déroutant qu'éclairant. Dans le cas de

certaines gènes présumés '*caretaker*', il se peut que ces gènes ne jouent pas le rôle passif qui leur a été attribué dans le processus cancéreux (Fearon, 2014).

La distinction est clairement fonctionnelle, et pourtant elle ne donne pas des informations très claires concernant la fonction des gènes en question. A propos de la notion de '*gatekeeper*', celle-ci ne rend pas vraiment compte des différences entre types de cancer, notamment selon les organes : les mutations dites '*gatekeeper*' semblent intervenir à des moments différents et finalement peut-être jouer des rôles différents. Quant à ces gènes '*caretaker*', censés être caractérisés par leur rôle indirect, là encore, la fonction n'est pas clairement identifiable et des problèmes similaires semblent se poser. Fearon présente en effet rapidement les trois arguments suivants pour expliquer ses réserves :

- i) Il invoque à nouveau « la spécificité tissulaire apparente des tumeurs qui surviennent chez les personnes porteuses de mutations germinales dans les gènes '*caretaker*' » (par exemple chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal héréditaire sans polypose et de mutations germinales *MLH1* ou *MSH2*). Ces mutations germinales sont présentes dans toutes les cellules, donc il faut rendre compte de cette spécificité tissulaire.
- ii) Ce type de mutation apparaît à des moments différents selon les tumeurs, en particulier si l'on compare les formes sporadiques et les formes familiales.
- iii) Les gènes '*caretaker*' peuvent en fait jouer des rôles clés dans la régulation de la prolifération cellulaire et la promotion de l'apoptose dans certains contextes. Autrement dit, ils peuvent endosser la fonction d'oncogène ou de gène suppresseur de tumeur.

Quels sont les enjeux de cette discussion ? Le fait que des classifications ne soient pas parfaitement stables n'est pas un défaut rédhibitoire dans la mesure où des classifications sont des outils, et il se peut qu'elles ne parviennent pas à recouper toujours parfaitement le réel. Plusieurs classifications sont généralement possibles, et c'est d'ailleurs une thématique qui s'est beaucoup développée avec le constat d'un pluralisme dans la classification des tumeurs. Néanmoins, le fait que les classifications se complexifient sans parvenir à des délimitations parfaitement claires est tout de même un problème quand il s'agit d'élucider ce que font les gènes. Car après tout, il s'agit bien ici de classifications concernant l'action des gènes ! Si celles-ci ne permettent pas de préciser suffisamment la fonction, le rôle et les effets produits, leur statut devient problématique. Cela peut-il n'avoir aucun effet sur la thèse fondamentale du paradigme, à savoir que le cancer est une maladie génétique ?

2.1.3 Retour sur la distinction entre mutation somatique et mutation germinale

S'il est une distinction qui est fondamentale dans un service hospitalier d'oncogénétique, c'est celle entre mutation sporadique et mutation germinale. Le conseiller en génétique explique à chacune de ses consultations la différence entre une forme familiale et une forme sporadique, avec des implications évidentes pour la parenté. D'un point de vue clinique, il s'agit de deux pathologies différentes. Nous avons à plusieurs reprises évoqué le brouillage de cette distinction par la labellisation du cancer comme 'maladie génétique'. Mais quel est le lien avec les distinctions évoquées précédemment, et qui nous semblent occuper une place beaucoup plus importante au sein du paradigme que cette distinction entre forme familiale et forme sporadique qui préoccupe tant les cliniciens et les conseillers en génétique ?

Il y a bien un lien, notamment avec la distinction entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur dans la mesure où les prédispositions transmises héréditairement relèvent très majoritairement des gènes suppresseurs de tumeur. Quand Vogelstein et ses collaborateurs introduisent la distinction entre '*caretaker*' et '*gatekeeper*', ils l'utilisent à nouveau en lien avec la distinction entre forme familiale et forme sporadique :

Nous pensons que la relation entre les formes héréditaires et non héréditaires ('sporadiques') de cancer fournit des informations supplémentaires qui permettent de conclure que les gènes *BRCA* sont des '*caretaker*' plutôt que des '*gatekeeper*' (Kinzler et Vogelstein, 1997).

Il serait absurde de dire que la distinction entre forme familiale et forme sporadique disparaît dans le paradigme des oncogènes ; la citation précédente ne montre-t-elle pas une tentative pour élucider la différence entre ces deux formes, lui donner une base génétique plus précise que l'opposition simple en 'héréditaire' et 'non-héréditaire' ? Il s'agit de notamment comprendre le rôle de *BRCA* dans les formes familiales. Elle est bel et bien mentionnée régulièrement mais il nous semble qu'elle passe souvent au second plan par rapport à d'autres distinctions, dont nous venons de voir pourtant l'instabilité. Peut-être la logique du paradigme des oncogènes implique-t-elle une tendance à effacer cette distinction ? Sur la base de sa capacité à établir le paysage génétique d'un grand nombre de tumeurs grâce au séquençage de type *NGS*, le paradigme tel qu'il s'est développé ces dernières années cherche à mettre systématiquement en avant un profil moléculaire pour les tumeurs. Nous l'avons vu notamment lorsqu'il s'agissait de substituer une classification purement moléculaire aux classifications faisant traditionnellement appel à des critères histologiques. Or, ce

type de démarche peut se répercuter sur la distinction entre forme familiale et forme sporadique, par exemple en mettant au jour des similitudes moléculaires entre ces deux formes. C'est ce qui a été tenté et établi par une étude portant sur la forme familiale du gliome, comparée aux connaissances concernant la forme sporadique. La conclusion est la suivante :

Cette étude montre que les caractéristiques moléculaires des tumeurs familiales étudiées récapitulent largement ce que l'on sait des gliomes sporadiques et que les caractéristiques moléculaires germinales et somatiques ciblent des voies centrales communes impliquées dans la gliomagenèse (Jacobs *et al.*, 2018).

Bien sûr, ce résultat n'a rien de nécessaire : pour d'autres cancers, l'approche moléculaire permettra de découvrir des différences de signature entre forme familiale et forme sporadique. Mais même alors, cette distinction cesse d'être *structurante*.

Pourtant, revenons quelques années en arrière, à l'aube des études pouvant s'appuyer sur les NGS. Lorsqu'il s'agit d'étudier les critères d'inclusion dans le *Cancer Gene Census*, autrement dit, lorsqu'il s'agit de déterminer si un gène peut être répertorié comme 'gène du cancer', la différence est bien relevée, mais elle demeure d'une part considérée comme plutôt exceptionnelle (des exceptions « notables »!), et d'autre part énigmatique :

Environ 90 % des gènes du cancer présentent des mutations somatiques et 20 % des mutations germinales. Des mutations à la fois somatiques et germinales ont été signalées dans 10 % de tous les gènes du cancer. *En général, le spectre des néoplasmes associés aux mutations germinales d'un gène particulier est similaire à celui des mutations somatiques. Il existe toutefois plusieurs exceptions notables à cette règle.* Par exemple, les mutations somatiques du gène *TP53* sont présentes dans plus de la moitié des cancers colorectaux, mais les mutations germinales ne semblent pas entraîner de prédisposition au cancer colorectal. [...] Plusieurs gènes dont les mutations germinales entraînent une prédisposition au cancer présentent très peu de mutations somatiques, voire aucune, dans les cancers sporadiques du même type, comme *BRCA1* et *BRCA2* dans le cancer du sein. *Les raisons des différences entre le spectre tumoral associé aux mutations somatiques et le spectre associé aux mutations germinales sont généralement inconnues* (Futreal, 2004 ; nous soulignons).

L'article est un peu ancien, mais nous n'avons pas trouvé de réponse claire à ce point aveugle pourtant essentiel pour le paradigme des oncogènes puisque c'est bien, à nouveau, ce que fait un gène qui est alors particulièrement énigmatique. La distinction entre 'somatique' et 'germinal' est également présente dans un certain nombre d'études récentes qui se penchent sur les éventuelles interactions entre altérations somatiques et polymorphismes hérités de la lignée germinale (Carter *et al.*, 2017). Une des motivations pour ce type d'étude part du constat suivant :

Étant donné que les variants germinaux de risque de cancer ont maintenant été largement répertoriés, il est surprenant que l'on sache très peu de choses sur la fonction moléculaire de la plupart de ces variants et en particulier sur la manière dont ils affectent le développement de la maladie. En effet, les études qui évaluent systématiquement l'ensemble du génome somatique et germinale du cancer et qui établissent un lien entre les deux font totalement défaut (Geeleher et Huang, 2017).

Dès lors, plutôt que de comparer le génome germinale entre des cohortes de patients atteints de cancer et de cas témoins, comme dans les études d'association pangénomiques, il s'agit de comparer le génome germinale au sein d'un grand groupe de patients atteints de cancer. Selon Geeleher et Huang (2017), cela permet de poser deux questions qui n'ont pas été abordées auparavant :

- (a) Comment la variation génétique germinale affecte-t-elle la propension du cancer à se produire dans un tissu plutôt que dans un autre ? (b) La variation génétique germinale affecte-t-elle les profils de mutation somatique dans les cancers ? (*idem*).

La question concernant la localisation du cancer est évidemment fondamentale, et on se demande si elle peut être abordée uniquement avec un regard moléculaire : un tel regard ne conduit-il pas par définition à faire abstraction des propriétés du tissu ? Or, dans le cas d'une mutation germinale, dans la mesure où celle-ci est présente dans toutes les cellules de l'organisme, il faut bien se demander pourquoi elle aurait un pouvoir causal cancérigène dans tel tissu et pas dans tel autre. La question est d'autant plus cruciale que les formes familiales sont généralement étroitement liées à une localisation tissulaire précise.

En général, les personnes qui portent une mutation germinale dans un gène suppresseur de tumeur ou un proto-oncogène spécifique sont prédisposées à un spectre très limité de types de cancer. Cette observation est déconcertante pour plusieurs raisons. La majorité des gènes affectés par des mutations germinales dans des syndromes de cancer héréditaire spécifiques sont essentiellement exprimés de manière ubiquitaire dans les tissus adultes. En outre, pour un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs, on trouve souvent des mutations qui inactivent le gène dans un ensemble beaucoup plus large de types de cancers sporadiques que les types qui surviennent généralement chez les porteurs de mutations germinales. Les enfants porteurs d'une mutation germinale du gène *RB1* ont un risque très élevé de développer un rétinoblastome et un risque plus modeste de développer un ostéosarcome, mais pas d'augmentation spectaculaire du risque des cancers les plus courants à l'âge adulte. Pourtant, des défauts somatiques du gène *RB1* ont été découverts et on pense qu'ils jouent un rôle critique dans le développement de nombreux cancers, tels que les carcinomes pulmonaires à petites cellules, dont la grande majorité présente des défauts du gène *RB* (Fearon, 2014).

Autrement dit, le constat est le suivant : non seulement les porteurs d'une mutation germinale sur un gène bien caractérisé comme 'gène suppresseur de tumeur' (*RB1*) développent une forme de cancer très localisée alors même que la mutation est présente dans

tous les tissus ; mais en outre la mutation peut être présente sous la forme d'une altération somatique, et alors ses effets sont beaucoup moins localisés. Ces phénomènes sont troublants, à tel point que l'on peut se demander si leur élucidation est possible au seul niveau moléculaire. Néanmoins, l'importante étude de Carter *et al.* (2017) part du présupposé que les caractéristiques moléculaires sont déterminantes, et donc que l'on peut effectuer une recherche en se basant sur le seul génotype :

Comme nous avons identifié 28 *loci* germinaux qui augmentent la fréquence des altérations somatiques dans des gènes cancéreux bien connus, nous avons émis l'hypothèse que ces mêmes *loci* pourraient influencer les taux de mutation d'autres gènes qui n'ont pas encore été associés au cancer. Pour explorer cette idée, nous avons [voulu] identifier tous les gènes mutés plus fréquemment que prévu en regroupant les patients TCGA dans la cohorte de découverte non pas par tissu, mais en fonction de l'état de leur lignée germinale à chacun des 28 *loci* (Carter *et al.*, 2017).

La question de la localisation tissulaire est par principe laissée de côté initialement pour n'être envisagée que dans un second temps : une fois que l'on a identifié un certain nombre de variations (germinales et somatiques), et que l'on a étudié leurs interactions, on peut se demander comment ces interactions jouent un rôle dans la localisation.

Quant à la seconde question (« la variation génétique germinale affecte-t-elle les profils de mutation somatique dans les cancers ? »), lorsque l'étude conclut que « le 'background' génétique peut influencer l'évolution somatique d'une tumeur en modifiant la probabilité d'acquérir des mutations dans des gènes cancéreux spécifiques » (Carter *et al.*, 2017), cela peut engendrer une certaine perplexité sur plusieurs points : avons-nous affaire à un nouveau brouillage de la distinction entre forme familiale et forme somatique, puisque la forme somatique se développe sur un arrière-fond génétique 'germinal' ? Qu'en est-il du statut de ces variants germinaux qui n'étaient pas identifiés comme gènes de prédisposition mais qui seraient susceptibles d'interagir avec des altérations somatiques ? On pourrait penser que cela rend la situation encore plus complexe, mais pour les auteurs, cela apparaît comme un moyen de palier des difficultés concernant l'utilisation clinique des résultats donnés par les GWAS (ce constat quant aux limites des GWAS, ce pilier de la médecine personnalisée, apparaît ici incidemment ; mais pour notre part, nous pensons que cela n'a rien d'anodin). Puisque ces résultats sont en fait souvent exploitables, on espère que la prise en compte des variants germinaux fournira une indication supplémentaire :

Une question importante est de savoir dans quelle mesure les variants germinaux, y compris ceux identifiés ici, peuvent affecter la médecine de précision. Jusqu'à présent, l'application des études d'association pangénomiques sur le cancer à la clinique a été rendue difficile par l'ampleur généralement faible de l'effet des variants de risque iden-

tifiés. [...] Or, l'influence de nombreux variants germinaux sur des changements somatiques spécifiques dans les tumeurs suggère qu'il pourrait être possible d'anticiper des événements clés au cours du développement des tumeurs, ce qui permettrait une approche thérapeutique préventive plutôt que réactionnelle (Carter *et al.*, 2017).

La référence à la médecine de précision montre selon nous que son imaginaire et ses méthodes jouent ici un rôle moteur dans la démarche qui consiste à prendre en compte à la fois des variants germinaux et des variants somatiques, une démarche qui met encore une fois au second plan la distinction entre forme familiale et forme sporadique de cancer.

2.2 La multiplication du nombre de mutations en question

Si le paradigme est né de la découverte du rôle de mutations ponctuelles sur des gènes qui ont été labellisés 'oncogènes', son développement est étroitement lié aux capacités sans cesse accrues de mettre au jour toujours plus de mutations, comme en témoigne par exemple le *Cancer Gene Census*. Or, cette multiplication finit paradoxalement par mettre le paradigme en difficulté. Nous avons évoqué ce point dans notre chapitre 1 en traitant des aménagements du paradigme. Il s'agissait alors de prendre acte de transformations du paradigme, dans la mesure où celui-ci s'éloignait franchement de l'intuition initiale et des espoirs de simplification qui l'accompagnaient. Vogelstein adoptait un 'optimisme prudent' (selon ses propres termes), dans la mesure où cette complexité ne lui semblait pas un obstacle rédhibitoire. Il nous faut revenir sur cette question en prenant maintenant en compte un point de vue nettement moins optimiste. Les questions sont les suivantes : les pistes proposées par Vogelstein sont-elles vraiment suffisantes pour justifier que le développement du paradigme se maintienne dans une direction où les données concernant de nouvelles mutations ne vont pas cesser de s'accumuler ? Peut-on vraiment demeurer d'un optimisme prudent à cet égard ? Les résultats offerts par les capacités de séquençage ne sont-ils pas troublants ? Non seulement le nombre de mutations repérées au sein des tumeurs augmente, mais on découvre également des mutations au sein de cellules non tumorales, et on est parfois confronté à l'absence de mutations 'attendues' dans des tumeurs.

2.2.1 Le problème de l'identification des causes parmi les nombreuses mutations

Pour cerner la manière dont le paradigme des oncogènes s'est confronté à la difficulté du nombre croissant de mutations découvertes, revenons à deux articles importants de Vogelstein et Kinzler, écrits à dix ans d'intervalle. C'est une difficulté qui n'était certainement pas soupçonnée lors de l'émergence du paradigme au début des années 1980, alors que l'on rêvait de pouvoir élucider le mécanisme du cancer en se référant à un nombre très restreint de mutations ponctuelles. Qu'en est-il au début du 21^{ème} siècle quand le paradigme est parfaitement installé ? En 2004, Kinzler et Vogelstein font le point sur ce que l'on ne sait pas encore et qui doit être une priorité de la recherche. Ils distinguent plusieurs points aveugles, dont l'un concerne « l'acte d'ouverture » :

Le processus de tumorigenèse est initié lorsqu'une cellule capable de se répliquer acquiert une mutation dans une voie '*gatekeeper*' qui lui confère un avantage sélectif en termes de croissance. Dans certains cancers, la voie de contrôle a été identifiée [...]. Dans les tumeurs les plus courantes, cependant, le '*gatekeeper*' n'est pas connu. [...] Un grand nombre des '*gatekeepers*' connus ont été identifiés grâce à l'étude de familles inhabituelles présentant des prédispositions à des types spécifiques de cancers. Nous prévoyons cependant que nombre de ces gènes gardiens restants ne seront identifiés que par des approches plus 'brutales' (*brute-force approach*) impliquant la détermination des séquences de portions majeures du génome des cellules cancéreuses (Vogelstein et Kinzler, 2004).

Nous sommes dans une situation où une approche fondée sur l'étude des formes familiales a permis de repérer des gènes '*gatekeeper*' jouant un rôle déterminant dans le cancer. Dans la mesure où le paradigme des oncogènes met au second plan, selon nous, la distinction entre forme familiale et forme sporadique, il est logique d'envisager un prolongement de cette exploration des 'gènes du cancer' par d'autres méthodes, susceptibles de prendre le relai pour « les tumeurs les plus courantes » (rappelons que de nombreuses formes familiales de cancer sont des formes rares, comme le sont d'ailleurs la plupart des maladies génétiques classiques). Cette méthode, ce serait la « force brute » du séquençage. C'est tout à fait dans l'esprit de cette période qui suit l'achèvement du *Projet Génome Humain*, et qui précède le lancement du *Cancer Genome Atlas*. Mais en 2013, dans un article que nous avons déjà évoqué en raison de son importance pour comprendre le développement du paradigme, la situation est quelque peu différente. Dans cet article, la distinction entre mutations '*driver*' et '*passenger*' est devenue omniprésente, alors qu'elle ne figure pas dans l'article précédent. Mais cette distinction n'est-elle pas le pur et simple résultat de l'application

de la force brute ? Or, elle représente un défi qui peut susciter toujours davantage de séquençage pour démêler ces deux types de mutation. On voit à l'œuvre une logique d'accumulation de '*data*' qui, une fois engagée, est bien loin d'offrir une solution simple au problème envisagé initialement, même si Vogelstein considère qu'un plateau a sans doute été atteint en terme d'identification des principales mutations. Nous redirons quelques mots dans une prochaine section à propos de la question des '*big data*'.

Pour l'instant, restons sur cet article de 2013 qui est obligé d'intégrer à cette distinction entre '*driver*' et '*passenger*' les phénomènes d'ordre épigénétique, devenus incontournables au point de susciter un aménagement du paradigme, comme nous l'avons vu. Ce qui, comme le reconnaissent les auteurs, complique encore les choses :

Pour compliquer encore les choses, il existe deux significations distinctes du terme 'gène *driver*' dans la littérature sur le cancer. Le concept de gène '*driver*' contre gène '*passenger*' a été utilisé à l'origine pour distinguer les mutations qui entraînaient un avantage sélectif de croissance de celles qui n'en entraînaient pas. Selon cette définition, un gène qui n'héberge pas de mutations du gène '*driver*' ne peut pas être un gène '*driver*'. Cependant, de nombreux gènes contenant peu ou pas de mutations de gènes '*driver*' ont été qualifiés de gènes '*driver*' dans la littérature. Il s'agit notamment de gènes qui sont surexprimés, sous-exprimés ou modifiés sur le plan épigénétique dans les tumeurs, ou de ceux qui renforcent ou inhibent certains aspects de la tumorigénicité lorsque leur expression est manipulée de manière expérimentale. Bien qu'un sous-ensemble de ces gènes puisse effectivement jouer un rôle important dans le processus néoplasique, il est déroutant de les regrouper sous le terme de 'gènes *driver*'. Pour réconcilier les deux connotations des gènes '*driver*', nous suggérons que les gènes suspects d'augmenter l'avantage sélectif de croissance des cellules tumorales soient catégorisés ou comme 'gènes *Mut-driver*' ou comme 'gènes *Epi-driver*' (Kinzler et Vogelstein, 2013).

Et les auteurs de considérer que ces gènes '*Epi-driver*' pourraient constituer un des principaux composants d'une « matière noire ». Mobiliser cette image, c'est supposer un facteur énigmatique qui, par le rôle causal qu'il exerce, comble un vide dans le mécanisme alors mis au jour. Alors même que Vogelstein conclut son article en affirmant que le cancer a cessé d'être une boîte noire, on concédera facilement que ce concept n'est pas des plus confortables pour une théorie et que tout n'est pas parfaitement clair : lorsqu'un modèle explicatif, pour 'sauver les phénomènes', en vient à invoquer une matière dont on ne sait quasiment rien, comme c'est le cas pour le modèle standard du Big Bang, on est en droit de penser que la situation n'est pas épistémologiquement idéale. Peut-être ne faut-il pas accorder trop d'importance à la comparaison, dans la mesure où beaucoup d'efforts ont été consacrés depuis plus d'une décennie sur les mécanismes épigénétiques dans le cancer et ailleurs, et il est difficile de nier les progrès dans ce domaine. Il ne s'agit pas de revenir

dans le détail sur ce point dans la mesure où nous avons examiné la manière dont ce thème s'était imposé au paradigme, mais de prendre néanmoins acte d'une difficulté reconnue par les défenseurs du paradigme eux-mêmes. Autrement dit, alors que nous avons pu considérer la question de l'épigénétique sous l'angle de l'intégration dans le paradigme dans un chapitre précédent, il se pourrait que l'on puisse tout aussi bien envisager ce facteur comme une source de complexité délicate à appréhender dans le cadre d'un paradigme qui est guidé, initialement, par la mise au jour d'un événement génétique 'moteur'.

A propos de quel phénomène exactement Vogelstein et Kinzler ont-ils recours à cette image de la 'matière noire' ? Il est toujours question du nombre de mutations, non plus de mutations en trop grand nombre mais au contraire de mutations attendues et pourtant manquantes. En effet, si l'on séquence un grand nombre de tumeurs, on voit surgir un très grand nombre de mutations potentiellement impliquées ; c'est ce qui donne lieu aux représentations de type '*genome landscapes*' que nous avons vues dans un chapitre précédent. Mais si nous considérons une tumeur individuelle, combien de mutations ont-elles été nécessaires pour lui faire atteindre ce stade tumoral ? Nous parlons ici de mutations censées être '*driver*'. Vogelstein nous rappelle que le modèle multi-étapes a d'abord été élaboré par l'épidémiologie avant d'être molécularisé. Mais cette molécularisation s'opère-t-elle facilement ? Dans notre présentation du modèle multi-étapes de Vogelstein au chapitre 1, nous avons considéré qu'il s'agissait d'un développement majeur du paradigme, précisément dans la mesure où nous avions affaire à ce qui semblait être une molécularisation réussie de données antérieures. Mais en 2013 (donc bien après la construction de ce modèle multi-étapes moléculaire et son intégration comme une pièce majeure du paradigme), ces propos de Vogelstein et Kinzler posent question :

Les études épidémiologiques classiques ont suggéré que les tumeurs solides nécessitent normalement cinq à huit '*hits*', maintenant interprétés comme des altérations dans les gènes '*driver*', pour se développer. Ce chiffre est-il compatible avec les données de la génétique moléculaire ? [...]. Dans les tumeurs adultes courantes, telles que les cancers du pancréas, du colon, du sein et du cerveau, le nombre de gènes '*driver*' mutés est souvent compris entre trois et six, mais plusieurs tumeurs ne présentent qu'une ou deux mutations de gène '*driver*'. Comment expliquer cela, étant donné la notion largement acceptée selon laquelle le développement et la progression des tumeurs nécessitent des altérations génétiques multiples et séquentielles acquises au fil des décennies ? (Kinzler et Vogelstein, 2013).

Nous nous trouvons face un problème de « mutations manquantes » ('*missing mutations*'), qui n'est pas sans faire écho à un problème classique qui hante la médecine géno-

mique et sur lequel nous reviendrons, celui de ‘l’héritabilité manquante’. Pourtant, en un certain sens, les mutations ne manquent pas¹⁶⁴. Mais il y a un fossé entre ce nombre de mutations, et celui de mutations ‘*driver*’ nécessaires pour rendre compte des différentes étapes prévues par le modèle.

Alors que le nombre des mutations ‘*driver*’ semble parfois trop bas pour pleinement correspondre au modèle, par contre le nombre global de mutations fait lui aussi problème car il semble en quelque sorte trop élevé, si du moins on se réfère au taux d’erreur moyen dans le mécanisme de réplication. Cela a engendré un débat sur l’existence éventuel d’un « phénotype mutateur » permettant de rendre compte du grand nombre de mutations au sein des cellules cancéreuses. Comme le dit Loeb, un des défenseurs de cette hypothèse :

Les tumeurs malignes sont caractérisées par des mutations. Nous avons émis l’hypothèse que les milliers de mutations présentes dans la plupart des cancers humains ne résultent pas des faibles taux de mutation observés dans les cellules humaines normales. Au contraire, les cellules cancéreuses expriment un phénotype mutateur (c’est-à-dire que le taux de mutation dans les cellules cancéreuses est beaucoup plus élevé que dans les cellules normales) (Loeb *et al.*, 2008).

Il s’agit d’un débat interne au paradigme, dans la mesure où l’on reste dans le cadre génétique, centré sur les mutations. Le phénotype en question résulterait d’ailleurs de mutations dans les gènes dont la fonction normale est la maintenance de la stabilité génétique (Loeb, 1997). Y a-t-il vraiment lieu d’examiner cette hypothèse dans un chapitre qui entend mettre au jour les critiques à l’égard du paradigme des oncogènes ? Il y a tout de même un déplacement qui nous semble significatif. En effet, alors que le modèle multi-étapes est basé sur l’identification de quelques gènes ‘*driver*’ où les mutations procureraient un avantage sélectif relativement direct, l’hypothèse du ‘*mutator phenotype*’ invite à orienter le regard vers un grand nombre de mutations dont on peut se demander si elles jouent-elles un rôle dans la progression du cancer. Peut-être interviennent-elles dans les phénomènes de résistance ? Si c’est le cas, ne faudrait-il pas alors concentrer les efforts des thérapies ciblées sur les « *mutator pathways* » (Loeb *et al.* 2008) ? S’il n’est pas question de voir là un changement de paradigme, cela semble souligner une nouvelle fois le problème que nous examinons depuis le début de ce chapitre, et que l’on peut formuler de manière générale comme étant celui du statut causal des mutations génétiques. Une partie des mutations apparaît ici comme un *effet*, bien plus qu’une cause. N’y a-t-il pas alors une troublante résonance avec

164 On trouve dans Kinzler et Vogelstein (2013) des données concernant le nombre moyen de mutations, très variable selon les différents types de cancer.

la formule de Prehn, mot d'ordre de nombreux critiques du paradigme des oncogènes : le cancer causerait les mutations bien plus que l'inverse ? D'autant que l'hypothèse de mutations dans les gènes responsables de la stabilité du génome (gène '*caretaker*') n'est pas suffisamment étayée par les données, selon certains :

Le modèle du mutateur est généralement considéré comme le principal mécanisme responsable de la présence d'instabilité génomique dans les cancers héréditaires. Les tentatives d'identification des mutations des gènes gardiens dans les cancers sporadiques ont été infructueuses ces dernières années. [...] À ce jour, le séquençage du génome entier du cancer n'a pas permis d'identifier les supposés gènes '*caretaker*' fréquemment mutés dans les cancers humains, et seuls 3 à 31 % des cancers sporadiques présentent au moins une mutation d'un gène '*caretaker*'. Ces études suggèrent que les mutations des gènes '*caretaker*' ne sont pas la cause, ou du moins une cause majeure, de l'instabilité génomique dans les cancers sporadiques (Negrini *et al.*, 2010)

Notons au passage qu'une fois encore, la distinction entre cancer sporadique et forme familiale, si secondaire dans le paradigme des oncogènes, resurgit. L'article cité explore d'autres pistes pour rendre compte de l'instabilité génomique dans les cancers sporadiques, que nous n'examinerons pas ici, faute de place. L'important est pour nous de souligner à quel point une porte est ouverte pour développer d'autres modèles où les mutations apparaîtraient comme un effet, par exemple de la désorganisation tissulaire.

Certes, ce n'est pas du tout dans cette direction que s'oriente le défenseur de l'hypothèse du phénotype mutateur qu'est Loeb, néanmoins il en vient à pointer des problèmes qui touchent finalement à la logique profonde du paradigme. En 2016, il publie un article qui fait une mise au point sur cette hypothèse, dans lequel il fait la remarque suivante :

Paradoxalement, les données les plus probantes en faveur du phénotype mutateur dans les tumeurs humaines sont celles présentées par l'*Atlas du génome du cancer (TCGA)*, qui a été conçu pour identifier les mutations dans quelques gènes susceptibles d'être exploités dans le cadre d'une chimiothérapie (Loeb, 2016).

L'ironie est la suivante : le programme du *TCGA* visait à identifier des mutations tout à fait spécifiques dans quelques gènes dont le statut causal serait clair. Or, il dévoile un nombre toujours croissant de mutations qui viennent étayer d'autres hypothèses, dont celle du phénotype mutateur (mais peut-être d'autres également). La conclusion de Loeb, même si elle est le fait d'un auteur qui travaille dans le cadre génocentré du paradigme des oncogènes, pourrait finalement être signée par des critiques beaucoup plus radicaux du paradigme, et c'est peut-être un point tout à fait significatif :

Jusqu'à récemment, l'hypothèse la plus acceptée était que les tumeurs évoluent par des cycles séquentiels de sélection de cellules présentant des mutations spécifiques. [...]

Cependant, il n'a pas été possible d'étudier les mutations séquentielles avant que les tumeurs ne soient détectées. En outre, le concept d'expression séquentielle des gènes mutants ne rend pas compte des dizaines de milliers de mutations observées dans la plupart des tumeurs humaines, ni du fait que des régions géographiquement distinctes de cellules malignes au sein d'une même tumeur présentent des mutations différentes (Loeb, 2016).

Ce qui est en question, c'est ce pilier du paradigme des oncogènes qu'est le modèle multi-étapes. Personne ne nie que ce modèle peut invoquer des données solides, mais il est troublant de constater qu'au sein même du paradigme, on en vient à identifier des points aveugles. Lorsque l'on remarque qu'il n'a « pas été possible d'étudier les mutations séquentielles avant que les tumeurs ne soient détectées », ne rejoint-on pas ceux qui affirment que l'on ne constate pas qu'une mutation (ou une suite de mutations) cause le cancer ? Et à force d'insister sur les quelques mutations '*driver*', comment rend-on compte des nombreuses autres mutations ainsi que du phénomène majeur de l'hétérogénéité intra-tumorale ? Quel rôle accorder à ces mutations ? De nombreuses recherches, bien différentes de celles de Loeb, s'interrogent sur le rôle des mutations '*passenger*' (McFarland *et al.*, 2014), quand d'autres explorent la possibilité d'utiliser ces mutations dans la classification des cancers (Salvadores *et al.*, 2019). Que dire de la catégorie '*mini-driver*' qui semble finalement brouiller la distinction entre '*driver*' et '*passenger*' ? En voici une description :

Une grande partie de la génétique du cancer s'est concentrée sur l'identification des mutations somatiques les plus importantes ('*major drivers*') qui provoquent la croissance de la tumeur. Cependant, de nombreuses mutations trouvées dans le cancer peuvent ne pas être des '*major drivers*' ou des mutations '*passenger*', mais peuvent avoir des effets relativement faibles de promotion de la tumeur. Notre objectif est de mettre en évidence l'existence de ces mutations (appelées ici '*mini-driver*'), car plusieurs mutations '*mini-driver*' peuvent se substituer à une mutation '*major-driver*', par exemple en présence d'instabilité génomique ou d'une forte exposition aux mutagènes. [...] Nous prévoyons qu'un nombre croissant de mutations '*mini-driver*' seront découvertes par le séquençage du génome du cancer (Castro-Giner *et al.*, 2015).

Il ne s'agit pas ici de discuter à quel point cela pourrait entraîner un remaniement du modèle général, dans la mesure où cela implique que l'évolution du cancer suive alors un modèle gradualiste ou polygénique bien différent du modèle multi-étapes du paradigme :

Ainsi, au lieu d'évoluer par étapes en raison de mutations majeures ayant des effets relativement importants, la tumeur accumule régulièrement des mutations, chacune d'entre elles procurant un avantage sélectif relativement modeste (*idem*).

Le paradigme des oncogènes, tant dans son ambition initiale que dans son développement sous la forme du modèle multi-étapes, accorde une place cruciale à quelques muta-

tions spécifiques. L'identification de ces mutations est censée être favorisée par le développement de programmes de séquençage tels le *TCGA*. Or, force est de constater que la situation est finalement complexe : si la question du nombre de mutations s'est posée bien avant le lancement du *TCGA*, les résultats de celui-ci ont peut-être bien plus accentué le problème qu'ils ne l'ont résolu. C'est une éventualité qu'il faudra prendre au sérieux quand nous examinerons plus particulièrement les critiques dont ce projet a fait l'objet.

2.2.2 La corrélation tumeur / mutations en question

Dès la mise en place du paradigme, il a fallu tenir compte de phénomènes connus mais délicats à intégrer, notamment le fait que certaines substances identifiées comme cancérogènes ne se révélaient pas mutagènes ; autrement dit, des tumeurs sont susceptibles de se produire en l'absence de certaines mutations que l'on pourrait 'logiquement' attendre à partir du moment où le cancer a été labellisé comme une maladie génétique. De tels faits fragilisent la corrélation (et a fortiori la causalité) entre mutations et tumeur. Que devient cette question de la corrélation dans le cadre du développement du paradigme, et son recours de plus en plus constant à un très grand nombre de données issus de séquençage à haut débit ? Multiplier les données génétiques permettrait en théorie de mieux mettre au jour ces corrélations, même si l'on se trouve confronté ensuite au problème d'identifier les mutations '*driver*' comme nous venons de le voir. Même s'il est difficilement contestable que de telles corrélations sont bel et bien mises au jour au fur et à mesure d'études de grande ampleur dont nous avons vu des exemples, l'augmentation des capacités de séquençage révèle néanmoins des résultats troublants. Nous avons mentionné dans une section précédente un phénomène qui est considéré comme crucial par les critiques du paradigme, la réversion tumorale, phénomène au cours duquel une cellule cancéreuse et porteuse de mutations peut être 'normalisée'. A ce phénomène connu depuis longtemps, il faut maintenant ajouter le fait de mieux en mieux établi que les cellules normales sont susceptibles de comporter de nombreuses mutations, à tel point que leur pouvoir causal d'enclencher la cancérogenèse est à nouveau mis en question. Autrement dit, ce qui rend complexe l'interprétation des données génétiques qui s'accumulent dans une logique de '*big data*', c'est non seulement la découverte d'un nombre toujours plus élevé au sein des tumeurs mais également en dehors des tumeurs.

La mise au jour de ce phénomène remonte notamment aux travaux de Martincorena. En 2015 est publié un article au titre sobre mais significatif : « *Somatic mutation in cancer and normal cells* ». Il ne s'agit pas du tout d'une perspective critique à l'égard du paradigme. La première moitié de l'article rappelle ce que nous connaissons bien, concernant le rôle des mutations tel qu'il est exposé par le paradigme des oncogènes, ainsi que l'idée de signature mutationnelle. Inévitablement, le problème de l'identification des mutations '*driver*' est mentionné (nous allons comprendre son importance dans la démarche consistant à identifier le nombre de mutations dans les cellules normales) :

Sur les milliers de mutations que comportent les génomes cancéreux, seule une poignée d'entre elles (les mutations '*driver*') ont été sélectionnées positivement. [...] Chez plusieurs patients, la sélection positive des mutations '*driver*' se manifeste par un taux de mutations plus élevé dans un gène ou une région que celui attendu par l'accumulation de mutations neutres. Depuis la découverte du chromosome Philadelphie, la récurrence des mutations s'est révélée être un outil puissant pour l'identification de nouveaux gènes du cancer. Au fur et à mesure que les ensembles de données se sont étoffés, il est devenu de plus en plus important de développer des modèles précis du taux de mutation de fond (*background mutation rate*) pour découvrir des gènes cancéreux plus rarement mutés, car les modèles trop simplistes produisent un grand nombre de faux positifs (Martincorena et Campbell, 2015).

Le problème peut être formulé de manière optimiste, comme dans la citation ci-dessus où il s'agit d'affiner un modèle face à une difficulté : on peut identifier, grâce aux nouveaux outils de séquençage, des régions avec un taux de mutations plus élevé qu'attendu, mais cela implique d'avoir une vision précise concernant un taux de mutation 'normal'. Cela devrait permettre de trancher des débats internes au paradigme, tels ceux évoqués précédemment concernant un phénotype mutateur :

Il semble qu'un clone doive acquérir une poignée de mutations '*driver*' pour se transformer en cancer ; pourtant, le taux de mutation des cellules normales est considéré comme insuffisant pour générer suffisamment de mutations '*driver*' dans une cellule pour expliquer l'incidence du cancer. Deux explications, qui ne s'excluent pas mutuellement, ont été proposées : les cellules peuvent acquérir une hypermutation (l'hypothèse du mutateur) et / ou les mutations '*driver*' précoces déclenchent des expansions clonales, augmentant le nombre de cellules exposées au risque d'autres mutations '*driver*'. Les études sur les tissus normaux permettront probablement de trancher ce débat en quantifiant le taux de mutation et l'ampleur des expansions clonales dans les tissus normaux (*idem*)

Il faut donc étudier les tissus normaux, et leur taux de mutation, pour mieux comprendre le phénomène des mutations '*driver*'. Mais on peut aussi formuler les choses d'une manière qui laisse entrevoir l'ampleur des difficultés :

Malgré cinq années de séquençage systématique de milliers de génomes cancéreux, nous n'avons pas encore déterminé le nombre de mutations '*driver*' nécessaires à la formation d'une tumeur. Il est plus facile d'identifier les régions présentant une récurrence globale excessive de mutations que d'attribuer le statut de '*driver*' ou de '*passenger*' à une mutation donnée chez un patient donné (*idem*).

Pourtant, la conclusion reste étonnamment optimiste quant à ce que l'on peut espérer de la révolution permise par les technologies de séquençage :

En quelques années seulement, le séquençage du génome du cancer a révolutionné notre compréhension de la génétique du cancer. Le séquençage d'un plus grand nombre de tumeurs et de types de tumeurs peu explorés continuera à produire des gènes cancéreux et des signatures mutationnelles qui n'avaient pas été identifiés auparavant. [...] L'ampleur des mutations '*driver*' dans les éléments non codants et les variations structurales reste à déterminer. Le séquençage du génome entier et les nouvelles méthodes statistiques, aidés par les grands efforts de séquençage, nous aideront à répondre à ces questions. Nous pensons que la prochaine décennie verra se développer des analyses systématiques des mutations somatiques dans les tissus normaux et de leur rôle dans la progression du cancer (*idem*).

Cette coexistence entre la reconnaissance lucide d'un problème et la confiance dans les moyens de le résoudre en poursuivant une même logique (celle de davantage de séquençage) est caractéristique du fonctionnement d'un paradigme, une entité dont il faut répéter qu'elle est profondément conservatrice. Pour notre part, nous avons ajouté à la description kuhnnienne le rôle de facteurs extérieurs, notamment la croyance dans l'importance des informations obtenues par séquençage, une croyance forgée et entretenue au-delà des limites du paradigme, dans le cadre de la médecine génomique.

Mais cet article ne témoigne pas seulement de cette logique, il ouvre une porte (certains diraient peut-être une boîte de Pandore) en direction de l'étude du taux de mutations *dans les tissus normaux*. Même si le but est, conformément aux objectifs du paradigme, d'identifier de plus en plus tôt, au niveau des mutations, un état qui pourrait être qualifié de précancéreux, cela pourrait bien se révéler une piste soulevant plus de difficultés qu'elle n'en résout, du moins dans le cadre du paradigme. Pour évaluer ce point, considérons une étude menée trois ans plus tard par le même auteur, qui a continué à explorer cette piste en séquençant un grand nombre d'échantillons d'œsophage normaux, non cancéreux. Trouver des mutations n'est évidemment pas anormal, c'est inévitable avec le vieillissement ; ce qui est troublant, c'est la présence de clones mutés sur des gènes du cancer et ayant fait l'objet d'une sélection. Bref, tout ce que l'on pourrait être en droit de considérer comme un agent déclenchant la cancérogenèse. Considérons la conclusion de l'article :

Ces données ont dévoilé un monde caché de mutations somatiques et de compétition clonale dans l'œsophage normal. Nous avons détecté des milliers de mutations par cellule, des centaines de clones positivement sélectionnés par centimètre carré, et des clones avec des mutations associées au cancer colonisant la majeure partie de l'épithélium œsophagien avec l'âge, le tout sans changements histologiques grossièrement décelables (Martincorena *et al.*, 2018).

Considérons les choses d'un peu plus près :

Au moins 11 des 14 gènes trouvés sous sélection positive dans l'œsophage normal sont des '*drivers*' canoniques des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage (*esophageal squamous cell carcinomas* ou *ESCC*). Leur présence dans l'épithélium normal suggère qu'ils pourraient agir en tant que '*drivers*' précoces de l'*ESCC*, conduisant à l'expansion de clones persistants qui pourraient subir d'autres mutations et une transformation maligne (*idem*).

Nous sommes en présence de cellules normales comportant des oncogènes mutés. Une interprétation pourrait être de remettre en question l'importance causale de ces mutations. Mais les auteurs préfèrent envisager que ces mutations puissent agir en tant que '*moteurs précoces*'. Étant donné tout ce que nous savons concernant l'histoire de la notion de '*pré-cancer*' et ses difficultés, la notion de '*moteur précoce*' dans une cellule normale ne va pas de soi ! Le moteur précoce en question est une entité qui n'exercera son pouvoir causal que moyennant d'autres changements ; et c'est donc la qualification de '*moteur*' qui pose question, même s'il est évident que la causalité en biologie est une question particulièrement complexe. Nous avons évoqué à plusieurs reprises la question âprement discutée en philosophie de la biologie du statut des gènes et a fortiori de leur pouvoir causal. Il n'est pas possible de détailler ces discussions, mais ce n'est pas non plus nécessaire selon nous car même les partisans du paradigme et de cette logique '*génocentré*' reconnaissent qu'il y a un paradoxe.

Un des résultats les plus inattendus, comme le notent les auteurs eux-mêmes, concerne le nombre des mutations du gène *NOTCH1*, dont le rôle est si complexe : il agit comme un oncogène dans différentes leucémies, mais son profil de mutation correspond à celui d'un gène suppresseur de tumeur dans les carcinomes. Nous avons évoqué précédemment ces cas de '*double-effet*'. Il nous faut considérer soigneusement les conclusions :

Cette observation a des implications potentiellement importantes. Le gène *NOTCH1* a été largement considéré comme un '*driver*' dans les *ESCC* car il est muté dans ~10% des tumeurs. L'observation que, chez les individus d'âge moyen, *NOTCH1* est typiquement muté dans 30 à 80% de l'épithélium œsophagien normal suggère que les mutations de *NOTCH1* peuvent être moins fréquentes dans les cancers que dans l'arrière-

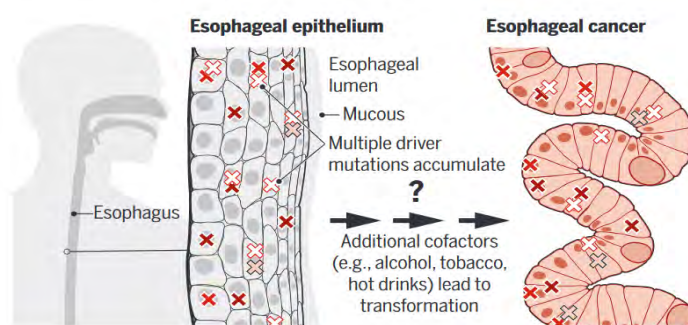
fond de tissu normal à partir duquel les cancers se développent. Cela soulève des questions sur le rôle de *NOTCH1* dans le développement des cancers de l'œsophage (*idem*).

Des mutations considérées comme '*driver*' peuvent être donc davantage présentes dans un tissu normal que dans un tissu cancéreux ! Que cela soulève des questions pourra apparaître comme un euphémisme pour des critiques du paradigme. Dans le même numéro de *Science*, commentant ces résultats, Chanock parle de paradoxe. Les critiques du paradigme les plus radicaux affectionnent ce terme, auquel ils donnent une portée destructrice :

Un paradoxe est une 'déclaration auto-contradictoire ou une constatation qui va à l'encontre de ce que l'on attendait', et il conduit à des conclusions inacceptables (Monti et al., 2022).

D'autres, tout aussi critiques, en appellent à une « *Paradox-Driven-Versus-Technology-Driven Cancer Research* » (Baker, 2013), autrement dit une recherche qui prenne véritablement au sérieux la dimension paradoxale de ces résultats pour opérer un changement de paradigme. Mais il faut noter que Chanock parle de l'intérieur du paradigme, ou plutôt du paradigme couplé au dispositif de la médecine génomique, comme le montrent ses nombreux travaux sur l'utilisation des GWAS pour évaluer le risque de cancer (Chung et Chanock, 2011 ; Brennan et al., 2015). Aussi, ses propositions sont bien différentes de celles des critiques. La figure 4.4 mérite notre considération :

Figure 4.4 (Chanock, 2018) : le passage énigmatique du tissu normal (où se sont accumulées de nombreuses mutations) au cancer.



Ce qui attire notre attention, c'est évidemment le point d'interrogation qui accompagne bien malheureusement les flèches qui pointent le processus même de la cancérogenèse. Que des facteurs environnementaux aussi connus que l'alcool, le tabac ou les boissons chaudes soient évoqués est pour le moins normal. Et pourtant, ce qui caractérise le paradigme des oncogènes, c'est à la fois la connaissance de ces facteurs et leur mise au second plan de manière assez systématique, au nom de l'élucidation d'une causalité génétique. D'ailleurs, il est symptomatique que le commentaire de la figure retourne immédiatement à des considérations génétiques :

Cela soulève la question de savoir quels autres événements sont nécessaires pour induire un cancer. Par ailleurs, il existe peut-être des mécanismes qui empêchent le cancer de se développer. Ces résultats suggèrent que la transition d'un tissu sain à un cancer peut être plus compliquée que ce que nous avons modélisé. La prochaine étape consistera à étudier l'ensemble du génome (plutôt que de se limiter à certains gènes moteurs), où nous pourrions trouver des mutations dans de nouveaux gènes ainsi que l'insaisissable 'matière noire' entre les gènes. Il est important de se concentrer sur cet espace intergénomique pour comprendre comment la régulation du génome est perturbée par des mutations ou des modifications chimiques, une caractéristique de l'épigénétique. Des études comparatives de plus grande envergure sont également nécessaires pour estimer avec plus de précision la distribution réelle des événements mutationnels dans d'autres tissus [...]. L'objectif à long terme devrait être de créer un atlas génétique des mutations dans les tissus d'individus en bonne santé, échantillonnés sur l'ensemble du spectre d'âge et issus d'ascendances distinctes (Chanock, 2018).

Ce passage méritait d'être cité longuement. En effet, on part du constat que la cancérogenèse est un phénomène peut-être « plus compliqué » que ce qui a été modélisé dans le cadre du paradigme des oncogènes sur la base de l'identification de gènes '*driver*'. On envisage non seulement la présence d'autres facteurs déclencheurs, mais également celle de mécanismes inhibant la formation de la tumeur même en présence de mutations (une piste abondamment exploitée par les critiques du paradigme depuis longtemps). Par contre, « l'étape suivante » consiste à explorer toujours davantage le génome, et à produire un nouveau type de catalogue de mutations... tout en mentionnant (comme le faisait déjà Vogelstein) une « matière noire entre les gènes ». On concédera que le paradigme fait ici preuve d'une certaine ténacité à maintenir sa logique initiale face à des résultats paradoxaux.

2.2.3 Les variations entre tissus : une explication purement génétique ?

Un point particulièrement énigmatique en ce qui concerne le cancer est qu'il s'agit d'une maladie susceptible d'affecter de nombreux organes, mais pas de la même manière. Certes, il est toujours trompeur de parler 'du' cancer : il est toujours plus juste de dire que nous avons affaire à une pluralité de maladies. Néanmoins, dans la mesure où le paradigme des oncogènes a bel et bien tenté une unification, le paradoxe demeure – et il touche d'autant plus un modèle explicatif fondé sur des composants présents dans toutes les cellules de l'organisme, à savoir les gènes. Or, il y a quelques années, l'éminent représentant du paradigme qu'est Vogelstein a fait une nouvelle fois le constat :

Certains types de tissus provoquent des cancers humains des millions de fois plus souvent que d'autres types de tissus. Bien que cela soit reconnu depuis plus d'un siècle, cela n'a jamais été expliqué (Tomasetti et Vogelstein, 2015).

On peut s'étonner qu'on ait pu saluer l'avènement d'un nouveau paradigme alors même qu'il n'apporte aucune lumière, à première vue, sur un phénomène aussi visible et troublant. Dans un de ses articles clés du début des années 2000, Vogelstein était particulièrement sensible au fait que la mutation ne jouait un rôle que dans un certain contexte. Il considérait alors les gènes comme des acteurs pouvant certes conserver une identité d'une cellule à une autre ou même d'un organisme à un autre, mais jouant des rôles différents :

Une implication pratique importante de toute cette complexité est qu'il est risqué de généraliser les conclusions d'expériences réalisées dans n'importe quel type de cellule ou de déduire la fonction d'un gène dans les cellules cancéreuses humaines sur la base d'études des gènes homologues dans d'autres organismes (Vogelstein et Kinzler, 2004).

Et pour cause, une telle généralisation n'est tout simplement pas vérifiée :

On aurait pu s'attendre à ce qu'une mutation spécifique d'un gène largement exprimé ait des effets identiques ou au moins similaires dans différents types de cellules de mammifères. Or, ce n'est généralement pas ce que l'on observe. Les effets différents d'une même mutation ne sont pas seulement observés dans des types de cellules distincts ; des différences peuvent même être observées dans le même type de cellule, en fonction du moment où la mutation s'est produite au cours du processus tumorigène¹⁶⁵ (*idem*).

Mais en 2015 la prise en compte de cette complexité du contexte semble être passée au second plan. Concernant le problème de la différence du taux de cancer selon les tissus, il propose, avec Tomasetti, sur la base de méthodes statistiques, l'explication suivante résumée par Capp :

Les mutations géniques qui apparaissent lors de la multiplication cellulaire s'accumulent plus vite dans certains tissus du fait des divisions fréquentes des cellules qui assurent leur renouvellement (les cellules souches), et seraient ainsi responsables du nombre plus élevé de cas de cancers dans ces tissus. La corrélation est simple : plus le nombre de divisions des cellules souches dans un tissu donné au cours de la vie d'un individu est grand, plus ce tissu risque de devenir cancéreux (Capp, 2016).

Comme le rappelle Capp, l'article a déclenché une vive polémique, bien au-delà des publications spécialisées, notamment à cause de la formulation suivante :

Nous montrons que le risque de cancer de nombreux types différents au cours de la vie est fortement corrélé avec le nombre total de divisions des cellules normales qui s'au-

¹⁶⁵ Même si nous ne pouvons nous y attarder ici, cette question de la temporalité et de la dynamique du processus est cruciale. Vogelstein et ses collaborateurs y reviennent dans (Gerstung *et al.*, 2011).

to-renouvellent pour maintenir l'homéostasie du tissu. Ces résultats suggèrent que seulement un tiers de la variation de risque de cancer parmi les tissus est attribuable à des facteurs environnementaux ou des prédispositions héréditaires. La majorité est due à la malchance, c'est-à-dire à aux mutations aléatoires qui surgissent durant la réplication de l'ADN dans les cellules souches normales, non cancéreuses (Tomasetti et Vogelstein, 2015).

L'expression '*bad luck*' semble mettre de manière provocante au second plan les facteurs environnementaux pour faire des mutations (qui sont fonction du nombre de divisions) le facteur clé. Le problème n'est sans doute pas la mention du hasard auquel il faut certainement reconnaître son importance dans de nombreux phénomènes biologiques et notamment le cancer, comme le notent Capp et d'autres (Capp, 2016 ; Kupiec, 2014). Mais il y a plusieurs formes de hasard, et certains ont d'ailleurs fait la suggestion qu'avant de s'engager plus avant dans cette polémique, une clarification sur ce point était nécessaire. D'autres que nous ont déjà produit des analyses sur lesquelles il n'est pas nécessaire de revenir longuement (Plutynski, 2021b). Néanmoins, il y a là quelque chose de tellement symptomatique pour notre propos qu'il faut relever au moins les points suivants.

Tout d'abord, toute discussion sur le nombre de mutations se heurte au phénomène de l'hétérogénéité intra-tumorale : les mutations en question (ainsi que leur nombre) sont variables à l'intérieur même de la tumeur. Ensuite, il est impossible de passer sous silence le fait troublant qu'une interprétation différente du même jeu de données, complétée par diverses données épidémiologiques dont celles, classiques, concernant l'évolution du risque chez les personnes migrant d'un habitat à un autre, donne lieu à des résultats *très* différents : « dans 70 % à 90 % des cas, l'exposition aux agents cancérigènes ou à d'autres facteurs environnementaux est nécessaire pour provoquer la maladie » (Capp, résumant la conclusion de Wu *et al.*, 2016). Il ne nous appartient pas de trancher dans la mesure où c'est la méthodologie précise qui est ici en jeu, néanmoins on mesure l'ampleur des implications en termes d'approche thérapeutique et de santé publique selon que l'on privilégie l'une ou l'autre interprétation. Enfin, c'est encore une question méthodologique qui est au point de départ de la critique de Rozhok *et al.* (2015). Ceux-ci en effet contestent l'évaluation du nombre de divisions des cellules-souches par tissu, un point mal connu selon eux. Mais surtout, à partir de là, ils insistent sur un point qui nous semble essentiel :

Le principal problème réside dans la divergence entre ce paradigme prédominant du cancer et la théorie de l'évolution. Il est généralement admis que les mutations oncogènes confèrent aux cellules un avantage en termes de *fitness*, définissant ainsi cette dernière comme une propriété intrinsèque à la cellule et fixe. L'apparition de mutations oncogènes est donc supposée déclencher une expansion clonale en cas d'incidence. Ce-

pendant, les changements génétiques ne sont connus que pour avoir des effets phénotypiques définis, alors que la *fitness* est une propriété dynamique imposée par des environnements externes (Rozhok *et al.*, 2015).

Nous n'avons pas la compétence pour faire valoir que la méthodologie de Tomasetti et Vogelstein serait mauvaise (cela impliquerait d'examiner toutes les réponses qu'ils ont faites à leurs critiques, par exemple dans Tomasetti *et al.*, 2017). Mais un paradigme implique une certaine vision, et alors même que l'idée de sélection clonale est au cœur du paradigme des oncogènes depuis 50 ans, cet article nous semble tout à fait symptomatique de l'occultation de plus en plus systématique d'une véritable logique évolutionniste au profit d'une approche purement quantitative du nombre de mutations. Une logique évolutionniste implique de prendre en compte un dynamisme étroitement lié à un 'environnement' : c'est là un trait essentiel du vivant, et telle est 'l'évidence' qui semble parfois oubliée par le paradigme des oncogènes. Cela rejoint le problème de la section précédente où nous avons pris acte de la présence de mutations dans les cellules normales. En effet, Gatenby, qui défend une approche évolutionniste sur laquelle nous allons revenir abondamment dans nos deux derniers chapitres, note à ce propos :

Comment les premiers principes de l'évolution expliquent-ils donc l'observation [...] selon laquelle des cellules apparemment normales contiennent un grand nombre de mutations ? Cette observation illustre en fait une maxime simple : les mutations dans les cellules normales peuvent se produire et se produisent fréquemment sans évolution. Pourquoi ? La raison est contenue dans la deuxième condition de l'évolution – ce que l'on appelle la lutte pour l'existence (Gatenby, 2017).

Autrement dit, des mutations en elles-mêmes ne sont pas un élément moteur. Sans doute, l'invocation de la 'lutte pour l'existence' ne résout pas toutes les questions ; c'est bien plutôt une manière de nommer une approche pour tenter de les résoudre ; mais il nous semble que l'essentiel réside dans le fait que cette approche qui n'est pas uniquement centrée sur les gènes opère une sortie hors du paradigme.

2.3 Le développement du paradigme des oncogènes et les ‘big data’ : quelques réflexions critiques

2.3.1 Le problème

Que ce soit sous l’effet d’une logique interne ou sous l’impulsion de forces issues du dispositif de la médecine génomique, le paradigme des oncogènes a fait le choix d’épouser un mouvement global qui voit les ‘big data’ occuper de plus en plus de place dans les différentes sciences. Concernant la biologie, le phénomène est encore relativement récent : même si l’on peut considérer que le *PGH* marque les débuts de la biologie comme ‘big science’, l’on ne peut sans doute pas parler de ‘big data’ avant l’avènement des *NGS* quelques années plus tard. L’ampleur du phénomène est telle que des analyses épistémologiques se multiplient à propos d’une biologie qui deviendrait ‘data centric’¹⁶⁶. Néanmoins, il n’est question ni de résumer leurs analyses (qui comprennent une tentative de caractérisation de ce qu’il faut entendre par ‘big data’ et qui n’est pas uniquement une question de volume), ni de développer ce point. Il serait certes intéressant de ‘tester’ ces analyses dans différents champs locaux dont, notamment, la recherche sur le cancer. Dans le cadre qui est le nôtre, il est indispensable de souligner la présence de ces questions chez les critiques du paradigme, sans pouvoir explorer le problème pour lui-même.

Mais quel est justement le problème ? Un article de 2008 d’Anderson et la polémique qu’il a déclenché peut nous y introduire. Le titre de l’article d’Anderson est provocateur : « *The End of Theory: The Data Deluge Makes the Scientific Method Obsolete* » (Anderson, 2008). Il est rapidement devenu un épouvantail de la réflexion sur les ‘big data’ et il serait contre-productif de lui accorder trop d’importance. Néanmoins, dans la mesure où ce n’est pas un texte isolé et que nous trouvons des répercussions d’une telle approche dans notre domaine d’investigation¹⁶⁷, il faut expliciter l’idée sous-jacente. Dans un article très critique, Calude et Longo ont pointé le cœur du problème :

« Avec suffisamment de données, les chiffres parlent d’eux-mêmes ». « La corrélation supplante la causalité, et la science peut avancer même sans modèles cohérents, sans

¹⁶⁶ Cf. les travaux essentiels de Leonelli : Leonelli (2012, 2014b, 2014a, 2015, 2016 2019b, 2020) ; Leonelli et Ankeny (2012) ; Leonelli et Tempini (2020) ; mais aussi Ratti (Ratti 2015, 2016, 2020) ; López-Rubio et Ratti 2021 ; Ratti et Stoeger 2021) et Strasser (Strasser 2011, 2012, 2019).

¹⁶⁷ Voir par exemple Cambrosio et Keating (2012) à propos des puces à ADN et Canali (2016) à propos de l’exposome : ces deux articles s’interrogent sur la pertinence de parler de science ‘data-driven’ dans ces cas.

théories unifiées » [...]. L'idée qui sous-tend cette nouvelle 'philosophie' est que des algorithmes suffisamment puissants peuvent désormais explorer d'énormes bases de données et y trouver des corrélations et des régularités. Indépendamment de toute analyse du 'sens' ou du 'contenu' de ces corrélations, [...] des règles de prédiction et, éventuellement, d'action, sont alors fournies par la machine. [...] Par conséquent, il n'est pas nécessaire de théoriser, de comprendre, de critiquer [...] le sens des corrélations découvertes (Calude et Longo, 2017 – les passages entre guillemets sont des citations d'Anderson).

Que corrélation ne soit pas causalité est un lieu commun, comme le rappelle Pearl (2019), qui se plaint d'ailleurs de la fétichisation de cette formule dans la mesure où il considère que le difficile problème du passage de la corrélation à la causalité n'a rien d'insoluble. C'est là une vaste question qui est totalement évacuée par la 'solution' d'Anderson. Ce qui est a fortiori supprimé, c'est toute considération sur la spécificité de la causalité *biologique*. Dans quelle mesure un modèle explicatif du cancer peut-il faire l'économie d'une telle question qui est à la fois scientifique, épistémologique et métaphysique ? Nous y reviendrons dans notre dernier chapitre. Pour l'instant, il faut nous demander si la recherche sur le cancer est vraiment devenue un champ qui serait de plus en plus '*data-driven*'¹⁶⁸, et si c'est le cas quelles en sont les conséquences ? C'est un point ciblé par les critiques du paradigme, mais comment de leur côté les représentants du paradigme se sont-ils positionnés ?

Que les '*big data*' occupent une place cruciale dans cette alliance du paradigme des oncogènes et de la médecine personnalisée est manifeste à deux niveaux déjà examinés et sur lesquels il nous faut revenir de manière critique : les GWAS et le *Cancer Genome Atlas*. Plutôt que de nous engager dans une discussion sur la définition des '*big data*' qui nous éloignerait de notre propos, nous préférons travailler directement sur des exemples relevant incontestablement des '*big data*'.

¹⁶⁸Cette formulation ne renvoie pas nécessairement à des positions aussi caricaturales que celle d'Anderson. Par exemple Kitchin (2014) défend bel et bien l'idée d'une science '*data-driven*' tout en rappelant et en prenant en compte les principales critiques qui ont été adressées à Anderson et consorts. Autrement dit, il existe des positions nuancées qui défendent l'intérêt dans certaines limites de la découverte de '*patterns*' directement à partir des '*big data*'. Pour un exemple de la part d'un auteur important par ailleurs pour notre propos, voir Huang (2018).

2.3.2 Les GWAS en question

Nous avons rencontré les *Genome Wide Association Studies*, ou GWAS, dans notre chapitre 2, dans la mesure où il s'agit d'une pièce essentielle du dispositif de la médecine personnalisée. Elles ont en effet contribué à redéfinir la notion même de maladie génétique. Or, nous avons défendu l'idée qu'une telle redéfinition de la maladie génétique était un des points de rencontre entre le paradigme des oncogènes (qui pour la première fois unifie les différentes formes de cancer sous le label 'maladie génétique') et la médecine génomique issu du PGH. Il s'agit maintenant d'aborder un regard critique. Tout d'abord on peut se demander, avec Jordan, si nous n'assistons pas à un « déclin de l'empire des GWAS ». Ensuite, il nous faut revenir sur ce *continuum* qui a été élaboré en grande partie grâce aux GWAS entre maladies génétiques classiques et maladies non génétiques. Pour ce qui est du cancer, cela implique de revenir une nouvelle fois sur la distinction entre formes familiales et formes sporadiques.

Même si nous avons évoqué les GWAS à plusieurs reprises, une nouvelle mise en perspective et quelques rappels peuvent être utiles, dans la mesure où le sujet est à la fois crucial et passablement technique. Les précieuses « Chroniques Génomiques » que Jordan publie depuis plus de 30 ans dans la revue *Médecine / Science* sont un guide précieux car l'on peut suivre l'évolution des techniques et des questions qu'elles soulèvent. Comme le note Jordan, la technologie génétique dans le domaine médical a rencontré un écueil à la fin des années 90 avec les maladies 'complexes', par opposition aux maladies monogéniques où de beaux résultats avaient été obtenus (découverte des gènes de la myopathie, de la chorée de Huntington, de la mucoviscidose...). Mais après des échecs dans le domaine psychiatrique, notamment, la technologie génétique semble avoir trouvé un nouveau souffle après le PGH :

Avec le séquençage du génome humain, après la construction d'un répertoire systématique des variations ponctuelles, les Snip (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), et avec les travaux du consortium *HapMap* démontrant que l'on pouvait caractériser un génome grâce à l'étude de 500 000 Snip « seulement », les perspectives s'amélioraient nettement. Et la mise au point vers 2004 [...] de 'puces' permettant l'analyse de 500 000 Snip dans l'ADN d'une personne en une seule expérience d'hybridation et à un coût acceptable (quelques centaines d'euros) permit le démarrage effectif des études d'association génétique 'génome entier', les fameuses GWAS (Jordan, 2009).

Rappelons-nous que ces Snip n'ont, individuellement, que peu de signification. Pour déceler des influences génétiques modérées, des échantillons de plusieurs milliers de per-

sonnes sont nécessaires. Et la foi dans l'utilité de telles analyses est telle que des études d'une telle ampleur sont effectivement menées : un article paru en mars 2015 dans *Nature Genetics* présente ainsi une GWAS sur plus de 120 000 individus, qui aurait permis l'identification de 15 nouveaux *loci* de susceptibilité pour le cancer du sein (Michailidou *et al.*, 2015). Tout en reconnaissant la solidité des résultats obtenus par les GWAS, Jordan émet des réserves qui nous semblent toucher un point essentiel :

Ces résultats indiscutables s'accompagnent d'une surprise de taille : les effets phénotypiques associés à ces variations sont faibles, et ne rendent compte que d'une petite partie de l'héritabilité connue pour la maladie ou le caractère phénotypique considérés. [...]. La faiblesse des effets constatés signifie en effet que la valeur prédictive des variations génétiques observée est quasiment nulle (Jordan, 2009).

Comment l'expliquer ? Les puces n'examinent que des variants fréquents parmi les Snip. Or cette approche est en fait lourde de présupposés :

Selon une hypothèse largement répandue, les maladies multigéniques fréquentes (diabète, hypertension, schizophrénie...) seraient dues à la conjonction de plusieurs allèles eux aussi fréquents : c'est la règle « *common disease, common variant* » souvent évoquée depuis une dizaine d'années. Les résultats de la centaine d'études d'association pangénomiques pratiquées à ce jour indiquent que cette hypothèse est très probablement fausse : les variants communs ne rendant compte que d'une faible partie de l'héritabilité, le reste est vraisemblablement dû à des variants rares (ponctuels ou non) dont ces études ne tiennent pas compte puisque les puces utilisées ne les voient pas (*idem*).

Cela aboutit à un résultat étonnant et profondément décevant : certes, les GWAS permettent d'identifier des signatures moléculaires qui semblent à première vue significatives... mais en fait pas vraiment plus que des variants qui auraient été pris au hasard :

La plupart des signatures de cancer du sein publiées ne sont pas plus fortement associées à l'issue du cancer du sein que des ensembles de gènes aléatoires (Venet *et al.*, 2011, commenté par Jordan, 2012).

Il ne s'agit pas là d'un article appelant à une remise en cause globale, mais bien plutôt de recherche de solutions techniques au problème. Si l'on se refuse à un changement de stratégie, il faut envisager un changement d'outils. On peut alors examiner d'autres types de variation, les *CNV* (*copy number variants*), ou passer à une autre étape qui est celle du séquençage intégral. Jordan (2009) entrevoit que cela pourrait devenir possible (et de fait, ça l'est devenu), mais demeure perplexe quant à ce que l'on pourrait en espérer. Une perplexité qui n'est finalement pas si éloignée du ton très mesuré et prudent que nous trouvons dans un ouvrage entièrement consacré à la question des signatures moléculaires des cancers, et dont l'objectif est de faire une synthèse didactique des données :

Le problème qui se pose est l'apport réel de ces outils de prédiction dans la pratique médicale. Ont-ils permis de découvrir de nouvelles voies de recherche que nos connaissances biologiques n'avaient pas permis d'identifier ? Dans l'exemple des cancers du sein, qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études de génomique en cancérologie, on peut répondre négativement : les gènes qui composent les 'signatures' étaient pratiquement tous connus pour leur implication dans la division cellulaire, l'apoptose, l'invasion tissulaire. Les analyses de génomique à haut débit n'ont fait que permettre une meilleure organisation des connaissances, et de rassembler quelques pièces du puzzle (de Cremoux, 2012, p. 27).

La prudence prend parfois une tonalité pessimisme, surtout si l'on met en regard les résultats obtenus et les attentes initiales :

Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont été présentées comme un outil puissant pour identifier la variance génétique sous-jacente aux maladies humaines, mais le succès a été mitigé jusqu'à présent. Le grand nombre de mutations rares et 'privées' qui pourraient être responsables des réponses individuelles au traitement a rendu vains de nombreux efforts visant à identifier de nouveaux biomarqueurs utiles (Vaidyanathan, 2012).

Certes, il ne manquera pas de voix pour considérer que la solution aux limites du séquençage haut débit se trouverait dans plus de séquençage, par exemple en recourant à des approches combinants les GWAS et le WGS (*whole genome sequencing*). Nous avons donné des exemples dans notre chapitre 2 (par exemple Chen et Snyder, 2013). Or, c'est précisément ce qui est en question selon les critiques du paradigme.

Le problème sous-jacent n'est pas seulement technique, il touche au cœur de ce qui fonde la redéfinition de la notion de maladie génétique en termes de *continuum*. Qu'il y ait *continuum* appelle selon nous la réserve déjà faite dans le chapitre 2 que si toutes les maladies peuvent devenir plus ou moins génétiques, elles pourraient tout aussi bien devenir toutes plus ou moins environnementales. On se trouve confronté une nouvelle fois à un problème de principe : pourquoi privilégier le label 'maladie génétique' pour telle ou telle maladie et notamment le cancer ? Dans son article sur le concept de maladie génétique, évoqué au chapitre précédent, Magnus souligne les croyances et les valeurs qui sous-tendent un tel étiquetage : il s'agit d'un pari concernant le développement d'approches thérapeutiques, et nous avons effectivement vu le lien entre le paradigme des oncogènes et l'idéal de thérapie ciblée. Ce pari était déjà au cœur du PGH. Rappelons-nous ces propos de Francis Collins, cités au chapitre 2, qui posent les bases de ce qu'on a pu appeler un « exceptionnalisme causal » en faveur de la causalité génétique (Darrason, 2017), et qui nous semblent parfaitement illustrer l'analyse de Magnus :

Mon postulat de base [...] est que toute maladie [...] a une composante génétique [...]. Alors que nous pensions jusqu'à récemment que nous ne pouvions pas faire grand-chose contre ces troubles, nous commençons maintenant à entrevoir des approches thérapeutiques possibles basées sur des découvertes génétiques qui changeront la façon dont la médecine est pratiquée (Collins, 1999).

Le label 'maladie génétique' est porté par des espoirs thérapeutiques ; sans ces espoirs, la transformation de la 'maladie génétique' perd une partie de son sens. Néanmoins, ceux-ci ont-ils été pleinement remplis ? Laissons la question ouverte jusqu'à la prochaine section pour aborder ce problème de la continuité sous sa face la plus technique, à savoir le problème classique dit 'de l'héritabilité manquante'. Celui-ci est résumé par Jordan :

On pensait qu'une bonne partie de l'influence génétique correspondait à des variants relativement fréquents dans le génome, selon l'hypothèse *common disease / common variant*, et que la conjonction de quelques variants fréquents chez le même individu serait responsable de sa susceptibilité à une affection donnée. Il a rapidement fallu déchanter : [...] des variants communs sont bien identifiés de manière reproductible, mais ils ne rendent compte que d'une très faible partie de l'héritabilité (Jordan, 2010).

Le problème est reconnu par Collins lui-même. Un journaliste peut ainsi rapporter ses propos à propos de cette héritabilité manquante : « 'C'est le grand sujet actuel de la génétique des maladies courantes [...]. Ces résultats inattendus [*i.e.* des résultats comme ceux que pointe Jordan] ont amené les chercheurs à se gratter la tête et à se dire 'Hein ?' » (Maher, 2008). De fait, Collins participe l'année suivante à la rédaction d'un important article intitulé « *Finding the missing heritability of complex diseases* » (Maniolo *et al.*, 2009).

Autrement dit, l'extension de la notion de maladie génétique était censée établir un lien continu entre deux situations : d'une part les maladies génétiques 'traditionnelles', liées à de rares mutations ponctuelles ; et d'autre part, les maladies communes pour lesquelles on découvrirait des gènes (ou plutôt des variants) dont la conjonction expliquerait la susceptibilité pour la maladie en question. La distinction stricte entre forme familiale et forme sporadique au sein des cancers n'auraient plus lieu d'être, comme cela apparaît par exemple dans une étude qui, sur la base d'une GWAS, cherche à établir que certains cancers considérés comme sporadiques ont en fait une héritabilité significative. Leur conclusion est la suivante :

Dans huit des douze cancers étudiés, la composante polygénique est importante, c'est-à-dire qu'un grand nombre de gènes à faible effet sont impliqués. [...] Cela peut expliquer en partie l'idée fausse selon laquelle la plupart des cancers 'sporadiques' n'ont que peu ou pas de composante génétique germinale (Lu *et al.*, 2014).

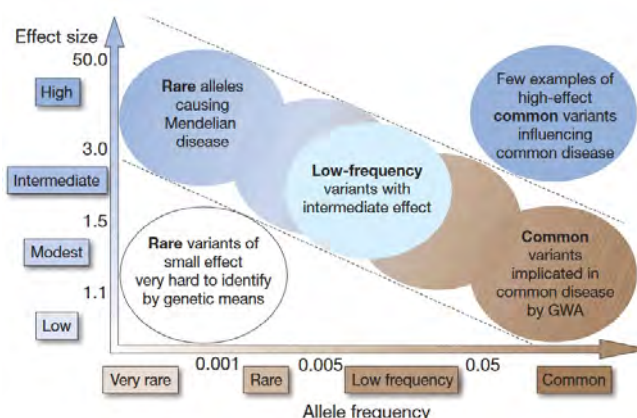
Autrement dit, il faudrait dépasser cette distinction entre forme sporadique et forme familiale dans la mesure où ce que l'on appelle forme sporadique implique bel et bien une composante génétique germinale mais sur une base polygénique, avec un grand nombre de gènes à faibles effets susceptibles de passer inaperçus, alors que la forme familiale présenterait des variants dont la forte contribution au risque de cancer pourrait être plus facilement identifiée. La suite logique à donner à une telle étude, selon les auteurs, est évidemment de poursuivre dans cette voie :

L'un des corollaires est que la réalisation d'études d'association pangénomique de plus grande envergure dans la plupart des cancers permettra de trouver un nombre toujours plus important de *loci*, ce qui expliquera une plus grande partie de la composante polygénique. [Cela] aidera à tenir la promesse d'une prédiction personnalisée du risque (*idem*).

Comme nous l'avons souvent relevé, cette approche optimiste est fréquente, et tend à minimiser selon nous les difficultés.

La figure 4.5 illustre à la fois l'idée de continuité et le problème en question.

Figure 4.5 (Manolio *et al.*, 2009) : Les différents types de déterminants génétiques, classés selon la fréquence de l'allèle pathogène (en abscisse) et le risque relatif conféré par cet allèle. La figure illustre le fait que la plupart des variants décelés par des GWAS ne rendent compte que d'une faible partie de l'héritabilité. La figure est reproduite et commentée par Jordan (2010).



La situation serait ainsi relativement simple si la figure présentait un schéma avec les deux cercles bleus en haut à gauche et à droite. Nous aurions nos deux catégories de variants, liés à deux formes de maladies génétiques. En ajoutant le cercle bleu clair au milieu, notre vision à la fois continuiste et élargie de la maladie génétique serait assurée. Le problème vient du cercle marron qui, bien malheureusement, regroupe la plupart des variants de susceptibilité identifiés par les GWAS, lesquelles manquent une grande part de l'héritabilité. Dans cet article qui fait non seulement un bilan mais esquisse le futur des GWAS, Collins et ses collaborateurs aboutissent à la conclusion que l'on peut juger paradoxale :

Étant donné que les influences génétiques démontrables sur la plupart des maladies courantes ont été très peu expliquées, malgré l'identification de centaines de variants

génétiques associés, la recherche de l'héritabilité manquante constitue une voie potentiellement précieuse vers de nouvelles découvertes (Manolio *et al.*, 2009).

Nous avons fait plusieurs fois cette remarque : le même constat pourrait conduire à une perspective diamétralement opposée. Puisque l'identification de centaines de variants génétiques ne permet finalement pas d'expliquer une véritable influence génétique, pourquoi considérer qu'il faille continuer dans cette voie ? Certes, il n'y a pas de raison de penser que le problème est insoluble¹⁶⁹, et par ailleurs Collins estime que l'on peut tirer des bénéfices des GWAS même s'il n'est pas résolu. Son propos est nuancé : on peut découvrir des perspectives thérapeutiques même si une grande part de l'héritabilité reste manquante ; par contre la perspective préventive, basée sur une valeur prédictive associée à tel ou tel variant est inconcevable tant que le problème n'est pas résolu.

Quoi qu'il en soit, de nombreuses études récentes sont bel et bien obligées de se confronter au problème même pour des gènes dont le rôle dans les formes familiales de cancer est indiscutable. Ainsi, évoquant le cancer ovarien, dont la détection précoce est à la fois cruciale et particulièrement difficile, Fatapour et Brody (2023) sont contraints d'évoquer les limites des outils de calcul de risque, en partie à cause de ce problème. Cette question de l'héritabilité manquante est donc toujours bel et bien présente. En effet, les auteurs (qui, par ailleurs, œuvrent eux aussi dans le sens d'une remise en question de la distinction entre formes familiales et sporadiques¹⁷⁰), après avoir fait une revue de ces outils, constatent que « *something is missing* » et renvoient à cette question de l'héritabilité. En 2020, des auteurs travaillant sur la validation d'un score polygénique de risque sont obligés d'avouer :

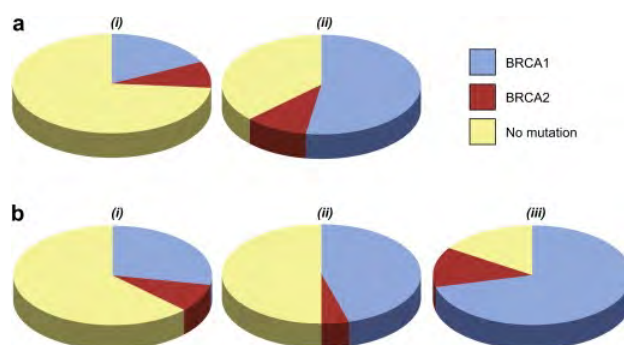
Cependant, une proportion importante de femmes qui développent un cancer de l'ovaire et qui ont des antécédents familiaux importants de cancer du sein et/ou de l'ovaire n'ont toujours pas de variants connus pour expliquer leur risque accru, et il doit y avoir d'autres facteurs génétiques en jeu que nous ne comprenons pas encore (Hughes *et al.*, 2020) .

La figure 4.6 peut nous aider à visualiser le problème :

169 On peut suivre l'évolution du problème en lisant dans l'ordre les différentes 'Chroniques génomiques' que lui a consacrées Jordan (Jordan, 2010, 2011, 2017, 2023), qui finit par suggérer que l'on a peut-être bien trouvé l'héritabilité manquante. Mais le récent succès à propos de l'héritabilité de la taille nous fait aussi mesurer l'ampleur des défis techniques pour transposer ce résultat.

170 « On sait que des mutations génétiques sont à l'origine du cancer de l'ovaire, mais on n'en connaît pas toute l'ampleur. Les mutations BRCA1/2 représentent un faible pourcentage des cancers de l'ovaire, mais les autres sont dits sporadiques, sans cause génétique connue. Nous suggérons que ces cancers sporadiques de l'ovaire sont causés par des altérations génétiques encore inconnues dans la lignée germinale » (Fatapour et Brody, 2023).

Figure 4.6 (Ramus et Gayther, 2009) : diagrammes montrant la proportion de familles avec *BRCA1* (bleu), *BRCA2* (rouge) et aucune mutation détectable (jaune) dans les registres britanniques et américains du cancer de l'ovaire, en fonction du type et de l'étendue des antécédents familiaux. Dans tous les cas, il s'agit de cancer que l'on peut soupçonner, au vu de ces antécédents, d'être des formes familiales.



Encore une fois, il n'est pas question de remettre en question l'importance des mutations génétiques dans certaines formes de cancer des ovaires et du sein, notamment en présence d'antécédents familiaux ; c'est un des objectifs de l'article que d'évaluer leur poids. Mais si l'on peut se concentrer sur les parties bleues et rouges des diagrammes qui illustrent l'importance du facteur génétique, on peut aussi bien porter notre regard sur les parties jaunes, autrement dit ces cas très nombreux où on ne trouve pas de mutation, et cela alors même que l'histoire familiale semble indiquer une forme héréditaire. Tout se passe comme si « *something is missing* » même dans ces cas-là, et donc a fortiori dans les cas dépourvus d'histoire familiale. Cela semble aller dans le sens opposé à celui préconisé par Collins : plutôt que de chercher à tout prix à combler 'ce qui manque' en explorant la dimension génétique, ne peut-on envisager d'autres pistes ?

Finalement, certains concluent que le problème de l'héritabilité manquante est mal posé. Or, nous considérons qu'il est au cœur de la transformation de la notion de maladie génétique, une transformation qui elle-même occupe une place cruciale dans la rencontre du paradigme des oncogènes et du dispositif de la médecine génomique. Si l'on admet ce résultat, la conclusion suivante est d'une grande portée critique :

Les mesures d'héritabilité visent à quantifier ce qui, dans la variabilité du phénotype, est dû aux gènes et ce qui est dû à l'environnement. Mais peut-on vraiment faire cette distinction et peut-on en apprendre davantage sur l'architecture génétique de maladies complexes en quantifiant l'héritabilité sur la base de modèles simplistes qui ignorent les interactions et tentent de disséquer des éléments inséparables ? [...] Nous pensons que le 'problème de l'héritabilité manquante' est un problème mal posé. Le résoudre en affinant encore et encore les modèles statistiques dérivés du 'paradigme polygénique' ou en utilisant des machines de séquençage de plus en plus sophistiquées ne répondra pas à la question fondamentale et biologique de savoir pourquoi tel individu est affecté par la maladie et tel autre ne l'est pas. C'est ce cas qu'il faut résoudre et non celui de l'héritabilité manquante' (Génin, 2020).

Bien sûr, cette question qui est au fondement de la médecine en tant qu'elle s'occupe toujours d'un individu particulier ne peut être abordée sans mobiliser des modèles explicatifs. La question n'est évidemment pas de savoir si l'on doit utiliser ou non des modèles qui par définition seront toujours simplificateurs. Mais peut-être que ces modèles doivent être étroitement liés à une tentative de compréhension du vivant dans sa complexité, plutôt qu'orientés systématiquement vers la mise au jour de corrélations entre des variants génétiques et un risque de cancer. Ce qui est en jeu, c'est la place d'une réflexion à la fois scientifique et philosophique sur ce qu'est un vivant et sur la nature d'une maladie comme le cancer au sein d'une démarche qui aujourd'hui accorde énormément de poids aux '*big data*'.

2.3.3 *The Cancer Genome Atlas (TCGA) en question*

La médecine génomique s'est accompagnée d'un recours de plus en plus massif aux GWAS. Mais il faut bien distinguer ce type de démarche d'un projet comme le *TCGA* qui ne vise pas seulement à identifier un facteur de risque lié à des variants génétiques. Il s'agit, avec le *TCGA*, de mettre au jour des gènes impliqués dans le mécanisme de la cancérogenèse. Bien sûr, la différence avec l'époque de la 'chasse aux gènes' de la fin du 20^{ème} siècle, c'est l'avènement des '*big data*' en biologie et le *TCGA* en est l'emblème.

Or des critiques s'expriment d'emblée à l'égard du projet et les questions formulées alors restent sans doute d'actualité : beaucoup s'interrogent sur l'intérêt d'une telle entreprise étant donné l'hétérogénéité des cancers. En 2006 déjà, pour certains, il y a tant de gènes impliqués, avec de telles différences entre patients, que l'élaboration d'un atlas risque de se révéler peu utile (McCain, 2006). D'autant qu'il est douteux que l'on apprenne beaucoup de choses sur le « *real killer* » à savoir les métastases, selon Miklos (2005). Au moment où Vogelstein et son équipe font paraître leur importante étude du paysage génétique du cancer colorectal (Sjöblom *et al.* 2006), un débat a lieu dans la revue *Science* concernant la capacité du séquençage massif à découvrir une information pertinente « dans l'immense contexte des mutations aléatoires » (Chng 2007). Même chez les chercheurs les plus investis dans cette entreprise de séquençage, les doutes s'expriment :

A l'occasion de la présentation en 2011 de ses résultats de séquençage du génome entier de cinquante tumeurs du sein issues de patientes différentes lors du congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research*, Matthex Ellis a déclaré que l'identifi-

cation de 1700 altérations génétiques différentes – la plupart étant caractéristiques d’une seule patiente [...] – est ‘quelque peu alarmante, parce que ce problème vous fait vous asseoir et repenser à ce qu’est le cancer du sein’ (Capp, 2012a, p. 61).

Autre témoignage du même ordre en 2013, alors que le *TCGA* publie ses premiers résultats (et là encore de la part d’auteurs qui ne sont absolument pas dans le ‘camp’ des critiques du paradigme) :

On s’attendait à ce que des échantillons de plus grande taille augmentent la capacité à détecter les véritables gènes ‘*driver*’ du cancer (sensibilité) et à les distinguer du bruit de fond des mutations aléatoires (spécificité). De manière alarmante, des résultats récents semblent montrer le phénomène inverse : avec des échantillons de grande taille, la liste des gènes cancéreux apparemment significatifs s’est allongée rapidement et de manière peu plausible. Par exemple, lorsque nous avons appliqué les méthodes d’analyse actuelles aux données de séquençage de l’exome entier de 178 paires tumeur-normal de carcinome épidermoïde du poumon, un total de 450 gènes se sont avérés être mutés à une fréquence significative. Bien que la liste contienne certains gènes connus pour être associés au cancer, de nombreux gènes semblent très suspects sur la base de leur fonction biologique ou de leurs propriétés génomiques. Près d’un quart des gènes significatifs putatifs codent pour des récepteurs olfactifs (Lawrence *et al.*, 2013).

Autrement dit, nous nous trouvons face à des mutations en nombre croissant et qu’il est extrêmement difficile d’interpréter biologiquement, c’est-à-dire en prenant en compte une dimension fonctionnelle. Face à ce type de résultats, certains restent résolument optimistes. Après tout, un des objectifs du passage par les ‘*big data*’ n’est-il pas de faire apparaître de nouveaux gènes impliqués qui demeurerait invisibles par ailleurs ?

L’histoire de la génomique du cancer est étroitement liée à celle du *TCGA*. Le *TCGA* a corroboré les gènes du cancer que l’oncologie moléculaire [...] a découverts au cours des 30 dernières années. Cependant, grâce à la puissance statistique de ses études, il a également découvert des processus impliqués dans le développement du cancer qui avaient été ignorés par l’oncologie moléculaire à petite échelle. Un bon exemple est la mutation du gène *IDH1*. Ce gène est impliqué dans le métabolisme cellulaire, qui a été associé au cancer dans le passé, mais a été ignoré par la tradition de l’oncologie moléculaire des années 1980 et 1990. Cependant, « alors que les efforts de séquençage de l’ADN tumoral se multipliaient, la mutation *IDH1* a refait surface : dans 12 % des échantillons d’un type de cancer du cerveau appelé glioblastome multiforme, puis dans 8 % des échantillons de leucémie myéloïde aiguë » (Ledford 2010,). Ce type de découverte n’est possible que parce que les ensembles de données sont importants ; des ensembles de données plus petits seraient incapables de montrer une régularité robuste. Les scientifiques pourraient avoir de la chance et découvrir tous les gènes du cancer avec une approche fragmentaire, mais d’un point de vue méthodologique, les grands nombres font la différence (Ratti et Stoeger, 2021).

Certes, les gènes impliqués peuvent l’être de manière extrêmement peu fréquente. A nouveau, on peut considérer que c’est une force des ‘*big data*’. Par exemple Armenia *et al.*

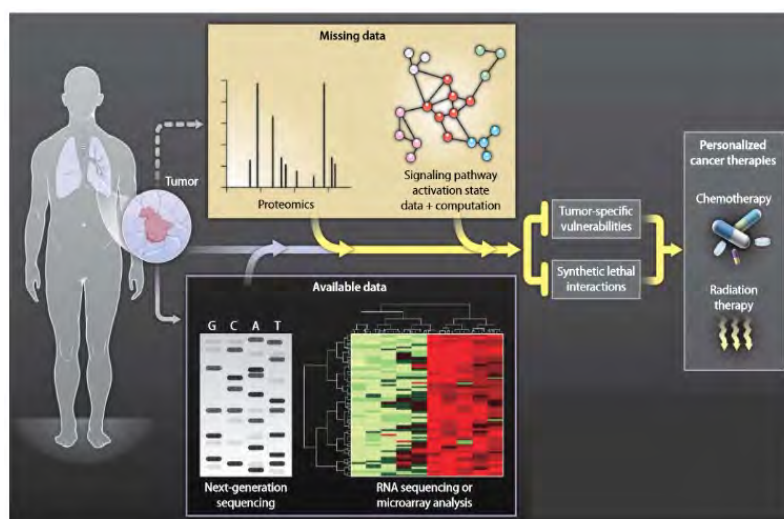
(2018), en s'appuyant sur du séquençage du génome entier (ou de l'exome : *WES*), observent une distribution en forme de '*long tail*' « avec de nombreux gènes mutés dans moins de 3 % des cas » :

Le paysage génomique du cancer de la prostate primaire et métastatique a été solidement évalué grâce au séquençage de l'exome entier des tumeurs et des échantillons germinaux correspondants. Ces études ont permis d'identifier de nombreux gènes et voies altérés de manière récurrente [...]. Néanmoins, le cancer de la prostate présente une hétérogénéité génomique importante entre les patients, et des analyses de puissance ont suggéré que des études *WES* plus importantes pourraient révéler d'autres gènes mutés statistiquement significatifs se produisant à des fréquences plus faibles, ce qui indique que le spectre des nouveaux gènes du cancer de la prostate est incomplètement défini (Armenia *et al.*, 2018).

On est en droit de se demander si l'on peut espérer un jour établir un paysage génétique définitif. Jusqu'à quel point est-il intéressant de mettre au jour des gènes très peu fréquemment mutés ? Mais pour les auteurs, c'est une logique à poursuivre.

Il existe des critiques, mais certaines se révèlent en fait nuancées : par exemple Yaffe (2013) pointe chez les scientifiques « l'addiction aux *data* » et la tendance à chercher l'explication du phénomène du cancer comme l'ivrogne cherche ses clés, à savoir là où il y a de la lumière, dans les données (en l'occurrence génétiques) dont on dispose grâce au séquençage. Cette image a eu beaucoup de succès chez les critiques du paradigme des oncogènes. Yaffe reconnaît néanmoins au *TCGA* le mérite modeste mais réel d'avoir fourni une confirmation d'informations déjà connues, notamment concernant l'importance des voies de signalisation. Dès lors, l'enjeu n'est pas de renoncer aux '*big data*' mais de les compléter. Tout en dénonçant le « vol » de la recherche sur le cancer par les généticiens alors qu'il s'agit selon lui d'une « maladie de la signalisation » bien plus que d'une « maladie génétique » (Yaffe, 2019), il espère que, face au défi d'élaborer des mesures standardisées concernant les voies de signalisation, les « technologies génétiques peuvent à nouveau être notre sauveur » (à condition d'inclure dans ces technologies ce qui relève en fait davantage de la protéomique). La figure 4.7 illustre ce phénomène d'une critique qui pourrait sembler forte de l'importance accordée aux données génétiques mais qui en fait appelle à plus de données moléculaires. Certes, non plus des données exclusivement génétiques, mais aucun des promoteurs de la médecine personnalisée n'entend se passer de la prise en compte des niveaux supplémentaires générés par les différentes 'omiques' :

Figure 4.7 (Yaffe, 2013) : dépasser ou compléter les données génétiques ? L'importance des données concernant les voies de la signalisation



Précisément, le TCGA ne s'est-il pas révélé comme une précieuse source d'information concernant les voies de signalisation, au service de thérapies dites 'personnalisées', 'ciblée', ou 'de précision' ?

Face à des appréciations diverses, qui vont de la franche perplexité à l'optimisme en passant par des critiques plus ou moins mesurées, nous souhaitons poser deux questions principales : tout d'abord, le TCGA a-t-il rempli sa mission, autrement dit, les quantités de 'data' générées ont-elles permis au paradigme de faire face aux difficultés qui étaient les siennes dans sa phase de développement, quand il est apparu que focaliser sur le niveau génétique n'était pas synonyme de simplification ? En outre, de manière plus large, avons-nous affaire à un exemple de science qui serait devenu 'data-driven', avec les critiques que l'on peut adresser à une telle transformation ?

Concernant cette dernière question, l'analyse épistémologique de ce projet sous l'angle de la problématique des 'big data' peut s'appuyer sur deux articles importants (Plutynski, 2019 ; Ratti et Stoeger, 2021). Selon Ratti et Stoeger, ce qui est en jeu, c'est une modification de la manière dont les hypothèses sont formulées. Dans un contexte de 'small science' (car c'est ainsi que Weinberg, notamment, qualifie l'oncologie moléculaire des années 80-90), les hypothèses sont élaborées avec une culture, une tradition épistémique propre à chaque laboratoire. Tandis qu'avec le développement d'une 'big science' centrée sur les données, le TCGA dicte le point de départ :

Le TCGA peut dicter l'hypothèse ou la question de recherche à poursuivre : la viabilité d'un projet de petite biologie dépend entièrement de l'infrastructure de la grande biologie et de son potentiel à mettre en lumière des cibles prometteuses à partir d'une immense mer de données (Ratti et Stoeger, 2021).

Nous ajouterions que le *TCGA* valide la pertinence globale de projets de recherche focalisés sur les données génétiques, dans la mesure où ces données sont là. Leur existence est une invitation à regarder à ce niveau. L'image de l'ivrogne et du lampadaire manque peut-être sa cible : peut-on reprocher à un scientifique, quel qu'il soit, de travailler plutôt à partir de données accessibles, ou d'élaborer ses stratégies de recherche en tenant compte du type de données dont on sait pouvoir disposer ? Néanmoins, c'est un fait bien documenté en histoire des sciences que des biais peuvent s'introduire du simple fait que l'on choisit de travailler par commodité sur ce qui est accessible. Qu'est-ce qui fonde la croyance que cette zone pour laquelle les données abondent contient nécessairement la solution ?

Pour Plutynski, le projet du *TCGA* remet en question le partage strict entre approche '*data-driven*' et '*hypothesis-driven*'. Il s'agit certes d'un projet centré sur les données, mais non dirigé par elles :

La recherche sur les '*big data*' n'est donc pas tant un nouveau type de science, une recherche '*data-driven*', qu'une recherche '*data-centric*'. Des hypothèses sont à l'œuvre à chaque étape de la classification et de l'analyse des données, même s'il ne s'agit pas d'expériences au sens où on l'entend généralement. [...] Il serait erroné de dire que ces hypothèses sur le nombre et le rôle probables des gènes moteurs dans le cancer étaient purement 'hypothétiques' dans le sens ouvert de 'simples suppositions'. Il s'agissait plutôt des présupposés de l'ensemble du projet, le produit de multiples lignes de recherche en cours depuis des décennies (Plutynski, 2021c).

Le *TCGA* n'est pas une pure exploration de données dont surgiraient des résultats (à savoir des '*patterns*' de gènes mutés pour tel ou tel type de cancer), mais une démarche centrée sur les données tout en étant guidée par des présupposés, qui sont en grande partie ceux du paradigme des oncogènes, concernant le rôle des gènes dans la cancérogenèse.

Mais est-ce qu'une telle entreprise, au coût considérable, a permis de résoudre les problèmes principaux, au premier chef la distinction entre mutations '*driver*' et mutation '*passenger*' ? Considérons à titre d'exemple une étude de 2018 et présentée par les auteurs comme « la plus grande étude sur les gènes et les mutations du cancer à ce jour ». Cette étude est menée à partir d'environ 10000 échantillons du *TCGA* et croise plusieurs outils relevant des approches statistiques, de la génomique structurale et de la génomique fonctionnelle pour identifier les gènes '*driver*'. Les résultats sont suffisamment significatifs pour que les auteurs concluent en saluant à la fois « les premières étapes d'une nouvelle ère », et « le début de la fin » de la phase de recherche consistant à faire l'inventaire des gènes '*driver*' :

Les résultats rapportés ici [...] représentent les premières étapes d'une nouvelle ère dans la recherche sur le cancer et, en fin de compte, dans le traitement du cancer. Les études ne se concentreront plus sur les gènes individuels, mais intégreront systématiquement les innombrables aspects du génome du cancer, y compris les relations entre les variations somatiques et germinales, le micro-environnement tumoral et le système immunitaire. Bien que cette étude représente la plus grande étude sur les gènes et les mutations du cancer à ce jour, nous sommes conscients que le corpus des gènes et des mutations 'driver' du cancer peut encore être incomplet. Cependant, il est probable que la communauté approche du début de la fin de cette phase de recherche, car des cohortes plus importantes continuent d'être examinées avec des technologies de séquençage plus précises (Bailey *et al.*, 2018).

La nouvelle ère en question devra donc gérer le passage délicat des gènes individuels identifiés comme 'driver' à un point de vue plus systémique qui prendrait en compte des facteurs comme le rôle du micro-environnement tumoral ou du système immunitaire, à propos desquels les auteurs reconnaissent que leur approche est incapable de les saisir. Sans doute n'était-ce pas l'objectif principal, mais la question reste totalement ouverte concernant le poids de ces facteurs. Et indépendamment de cette difficulté, à partir des propos mêmes des auteurs, on peut avoir un regard plus mitigé quant à l'identification des gènes 'driver'. S'agit-il alors vraiment du 'début de la fin' ?

Étant donné que toutes les mutations dans les gènes 'driver' ne sont pas réellement elles-mêmes des 'drivers', l'identification du véritable sous-ensemble de mutations 'driver' reste un défi majeur (*idem*).

On se rappelle que Vogelstein, en 2013, pour retrouver un semblant de simplicité devant l'avalanche de données génétiques qui commençait à s'accumuler, comptait d'une part sur l'identification d'un nombre limité de gènes 'driver', et d'autre part sur la mise au jour d'un petit nombre voie de signalisation (une douzaine). Et de fait, concernant ce dernier point, le TCGA ne peut pas être considéré seulement comme un catalogue de gènes, mais a bel et bien fourni de précieuses informations sur les voies de signalisation (ces informations auxquelles aspirait un auteur au regard critique comme Yaffe).

En 2002, à l'époque où le paradigme des oncogènes s'était déployé sous la forme d'un modèle multi-étapes, un auteur critique comme Moss pouvait déclarer « *no mechanistic pathway has been identified* » (Moss, 2002, p. 15). La critique a-t-elle été invalidée par le TCGA ? Heng, dans un ouvrage paru en 2015 et qui peut donc bénéficier d'un certain recul sur les projets de séquençage, est très perplexe (cf. également Heng, 2019). Il soulève plusieurs difficultés de principe quant à ce que l'on peut attendre d'une approche centrée sur les voies de signalisation. Mentionnons-en quelques-unes :

i) « Les voies moléculaires sont définies par les gènes » :

La diversité massive des mutations génétiques conduira probablement à un grand nombre de voies diverses, dont beaucoup sont encore inconnues. En fait, parmi les mutations génétiques identifiées, seule une petite partie a un sens selon les voies actuellement connues (Heng, 2015).

Autrement dit, on parie sur le fait que les voies de signalisation sont la voie royale vers la simplification face à la complexité du nombre de mutations, mais a-t-on une vision bien déterminée de la complexité de ces voies ? La complexité des mutations ne se répercute-t-elle pas sur les voies ? En outre, Heng pointe que, comme pour la pénétrance des gènes, la pénétrance des voies cancéreuses est souvent faible :

À l'instar de la recherche sur les gènes du cancer, où un nombre croissant de gènes cancéreux ont été découverts, davantage de voies associées au cancer seront découvertes et, en particulier, des interactions de voies plus nombreuses et plus complexes seront probablement découvertes. Il ne faut pas s'attendre à ce que des voies à faible pénétrance expliquent mécaniquement le cancer, surtout si l'on tient compte du niveau élevé de complexité des voies qui seront probablement découvertes (*idem*).

ii) Une mutation génétique donnée peut être liée à de nombreuses voies différentes. L'exemple paradigmatique est évidemment *TP53* qui joue un rôle central dans de nombreuses fonctions biologiques de base. Or, différentes mutations peuvent avoir des impacts différents sur les fonctions de *TP53*. D'où les questions cruciales :

Comment définir la voie *TP53* dans ce système complexe et hautement non linéaire, et peut-on la définir comme une entité statique ? En fait, de nombreuses mutations génétiques sont similaires à *TP53* en ce sens qu'elles sont impliquées dans de nombreuses voies. C'est pourquoi on trouve tant de 'régulateurs maîtres' dans la littérature (*idem*).

iii) Les voies en question sont dynamiques :

Les voies changent de manière dynamique au cours de l'évolution du cancer et en particulier pendant le traitement. Connaître les connexions au sein d'un certain nombre de voies diffère de la compréhension de la dynamique souvent stochastique de ces voies, en particulier sous l'effet du stress. L'identification des voies individuelles qui contribuent à la progression du cancer peut aider à expliquer la relation entre certains gènes ou mutations dans des conditions bien définies, mais le véritable défi est de savoir comment évaluer la contribution des différentes voies, comment les phénotypes émergent des voies et comment ces contributions changent au cours de l'évolution du cancer. Le ciblage d'une voie dominante dans une tumeur relativement homogène peut donner de bons résultats dans un premier temps et entraîner une réponse prometteuse à court terme. Cependant, la nature dynamique du cancer signifie que les génomes modifiés évolueront et qu'avec eux, de nouvelles voies ou la combinaison de nouvelles voies apparaîtront. Les données à grande échelle générées par les projets de séquençage de génomes du cancer ne changent rien à cette difficulté (*idem*).

A cette complexité dynamique, il faut ajouter qu'évidemment les voies ne fonctionnent pas de manière isolée. D'où la nécessité d'un nouveau « cadre conceptuel », afin de « traiter les changements de voies dans le paysage sélectif de l'évolution ».

iv) L'approche centrée sur les voies de signalisation oublie la différence entre les conditions physiologiques normales et les conditions pathologiques. Certes, l'étude des voies de signalisation dans des conditions physiologiques normales fournit une information biologique significative. Cela suffit-il pour croire que l'étude de ces voies dans le cancer peut vraiment offrir une possibilité de simplification voire des cibles de traitement ?

Nombreux sont ceux qui pensent qu'il suffit de trouver les différences entre les voies du cancer et celles de tissus normaux et sains similaires pour résoudre le problème du cancer. Cependant, le cancer est un processus évolutif macro-cellulaire dans lequel les génomes cancéreux changent continuellement, en particulier en réponse au traitement (*idem*).

Nous voyons clairement que c'est une certaine conception du vivant qui est en jeu, beaucoup plus attentive aux processus dynamiques et plus largement à une certaine 'complexité' du vivant liée à sa nature évolutive. Certes, invoquer ce terme de 'complexité' ne résout pas grand-chose. Et pourtant, dans la mesure où une des forces du paradigme des oncogènes était une promesse de simplification, ce constat récurrent d'une complexité qui demeure doit nous interpeller, alors même que des projets relevant de la '*big science*' ont été lancés pour la réduire avec un succès mitigé. Mais peut-être que notre appréciation concernant les résultats de projets comme le *TCGA* est faussé par la place que nous avons accordé à des voix qui appellent à un changement de paradigme ? Pour lever cette objection, considérons les réactions de certains des représentants les plus éminents du paradigme.

2.3.4 Les doutes au cœur du paradigme ?

Nous allons concentrer notre attention sur deux figures emblématiques : Vogelstein et surtout Weinberg. Le premier est resté résolument optimiste à l'égard des développements du paradigme. La voie du séquençage massif continue de lui apparaître comme prometteuse, au point de participer à l'élaboration de nouvelles méthodes :

Nous développons le '*bottleneck sequencing system*' (BotSeqS), une méthode simple de séquençage à l'échelle du génome qui permet de quantifier avec précision la charge mutationnelle nucléaire et mitochondriale dans les tissus humains normaux. [...] Nos résultats sug-

gèrent l'existence d'un paysage varié de mutations rares dans le corps humain qui n'a pas encore été exploré (Hoang *et al.*, 2016 ; Vogelstein compte parmi les auteurs).

Il n'est pas utile ici d'expliquer la méthode en question ; seul compte l'objectif : déceler les mutations rares afin d'affiner toujours davantage le paysage génétique des tumeurs. Et pourtant, Vogelstein s'exprime parfois de telle manière qu'on peut se demander s'il ne reconnaît pas que cette approche est en train d'atteindre une limite. Un article de *Science* intitulé « *A Skeptic Questions Cancer Genome Projects* » rapporte les propos de Vogelstein lors d'un meeting annuel de l'*American Association for Cancer Research* :

Vogelstein a résumé sa vision en en disant que le cancer est passé d'une '*complete black box*' à quelque chose que « nous comprenons en quelque sorte ». Ce qui donne à réfléchir, a-t-il ajouté, c'est qu'il ne s'attend pas à ce qu'il y ait beaucoup de nouveaux gènes ou de percées génétiques [...]. Vogelstein prévoit que la plupart des nouvelles mutations '*driver*' seront rares et qu'elles feront presque toutes partie des 12 mêmes voies (Kaiser, 2010).

Cette remarque ne manque pas de susciter une vive réponse de la part de membres du *National Human Genome Research Institute* supervisant le *TCGA* qui défendent l'approche visant à collecter des '*big data*' :

Ce qui différencie vraiment ce projet [*i.e.* le *TCGA*] de tout ce qui a été fait jusqu'à présent dans l'histoire de la médecine, c'est qu'il nous fait réellement progresser vers une biologie quantitative du cancer (Anna Barker, cité par Kaiser, 2010).

On constate donc que la défense du paradigme des oncogènes peut s'accompagner de doutes concernant la pertinence d'un projet comme le *TCGA*. Mais on peut concéder que ces doutes s'expriment ici sur fond de confiance aussi bien dans le paradigme des oncogènes que dans la médecine génomique. La situation est bien différente en ce qui concerne Weinberg, qui a tout d'abord exprimé des réserves quant à une approche fondée sur les '*big data*', et a franchi un pas supplémentaire en publiant un article retentissant¹⁷¹ où il semble vraiment mettre en question le paradigme lui-même.

En 2010, dans les colonnes de *Nature*, Weinberg débat avec Golub sur une question qui touche au problème général de l'introduction des '*big data*' en science : '*data first*' ou '*hypothesis first*' ? (Weinberg, 2010 ; Golub, 2010). Il ne s'agit évidemment pas pour Weinberg de remettre en question la pertinence de l'approche moléculaire. Mais selon lui la biologie moléculaire qui a œuvré au développement du paradigme des oncogènes dans les an-

171 Cet article d'un père fondateur du paradigme des oncogènes est évidemment brandi comme un symptôme de la crise de ce paradigme par tous ses critiques.

nées 1980 relève d'une démarche scientifique qui pourrait être mise en péril par des projets s'inscrivant dans la lignée du *Projet Génome Humain* comme le *TCGA* :

Les efforts à grande échelle tels que le *Projet Génome Humain* sont présentés comme l'avenir et comme essentiels à la discipline de la biologie des systèmes qui a vu le jour depuis lors. Une part croissante des budgets nationaux de recherche leur est consacrée. Mais cela vaut-il la peine d'abandonner 20 ou 30 projets à petite échelle, fondés sur des hypothèses, pour faire de la place à une attaque au niveau systémique ? (Weinberg, 2010).

Dans des propos rapportés par une journaliste de *Science*, la critique est encore plus claire. Weinberg déclare en effet qu'il considère le *TCGA* comme « de l'argent jeté dans un trou. Le séquençage d'un nombre infini de génomes cancéreux supplémentaires ne nous en dira pas plus que ce que nous savons déjà » (Kaiser, 2010). Il est tout à fait significatif que les doutes de Weinberg mentionnent aussi bien le coût du projet de collecte des données que l'ambition d'une nouvelle discipline, la biologie des systèmes. Celle-ci est indispensable pour l'interprétation des '*big data*', pour faire surgir des '*patterns*', des régularités, bref pour transformer ces données en une information éventuellement pertinente d'un point de vue biologique. Golub apporte la réplique suivante à Weinberg :

Il est raisonnable de se demander si l'avalanche de données sur le génome du cancer clarifiera ou compliquera notre compréhension de la biologie du cancer. La comparaison des génomes de deux tumeurs, quelles qu'elles soient, révèle une complexité génétique importante, mais la comparaison de centaines de génomes révélera des schémas biologiquement importants. Ces efforts montrent déjà que, bien qu'une grande variété d'anomalies génétiques puisse être à l'origine de tumeurs, les protéines mutantes font sentir leurs effets par le biais d'un nombre beaucoup plus restreint de mécanismes biologiques. En l'absence d'ensembles complets de données sur le génome du cancer, il sera difficile de distinguer le signal du bruit (Golub, 2010).

Autrement dit, c'est bien de la quantité de génomes séquencés que doit surgir un éclairage sur les mécanismes, et de là, la mise au jour de cibles thérapeutiques. Mais Weinberg a développé ses critiques dans un article de fond dont l'importance est fondamentale pour évaluer le développement du paradigme des oncogènes et ses limites éventuelles, surtout si l'on le met en regard avec ce qu'écrivait Weinberg lors de l'élaboration de ce paradigme. Rappelons que Weinberg, en 1982 a écrit un article au titre lourd de promesses : « *Fewer and fewer oncogenes* » (Weinberg, 1982). Évoquant la possibilité de classer les oncogènes découverts jusqu'alors en grandes familles, il affirmait :

Certains des quelque 20 oncogènes cellulaires actuellement reconnus peuvent donc être classés dans au moins deux familles de gènes distinctes : la famille *RAS*, qui compte au moins quatre oncogènes distincts, et la famille *SRC-YES-MOS*, qui en compte trois

autres. L'homologie structurelle implique souvent une analogie fonctionnelle. Par conséquent, il se peut qu'il n'y ait qu'un petit nombre de fonctions enzymatiques distinctes présentées par les protéines oncogènes, chaque fonction étant caractéristique des protéines d'une certaine famille de gènes. Peut-être que les oncogènes du génome animal se réduiront à un très petit nombre de types distincts. Peut-être que la jungle actuelle des oncogènes n'est pas si impénétrable après tout (Weinberg, 1982).

Il était ainsi déjà question de « jungle » en 1982 à propos d'une vingtaine d'oncogènes ! Son article de 2014, « *Coming Full Circle – From Endless Complexity to Simplicity and Back Again* », lui permet à la fois d'esquisser un récapitulatif de sa trajectoire personnelle et de rappeler de précieux éléments de contexte concernant la naissance du paradigme des oncogènes. Celui-ci est maintenant dominant et peut paraître symptomatique, pour certains, d'un réductionnisme aveugle. Mais quelqu'un comme Weinberg a toujours été conscient des objections à l'égard du réductionnisme qui sous-tend ce paradigme, des objections auxquelles ce paradigme a dû se confronter pour s'imposer :

Je suppose que notre confiance en nous était nécessaire pour nous frayer un chemin dans l'infinie complexité que représente la maladie néoplasique : nous devons ignorer les objections que les chercheurs en cancérologie de la vieille école ne cessaient de nous lancer ; ils disaient que le cancer était vraiment trop compliqué pour être compris par de simples mécanismes moléculaires. En effet, ils qualifiaient notre réductionnisme de simpliste, voire de simple d'esprit (Weinberg, 2014).

Selon lui, il y a bien eu une période d'optimiste réductionniste, et nous avons vu que c'est bien ce qui pouvait donner l'idée d'une révolution. Mais Weinberg résume le développement du paradigme de manière remarquablement critique :

Du point de vue des réductionnistes qui espéraient qu'un petit nombre d'événements moléculaires pourraient expliquer le cancer, les choses se sont dégradées au cours des 30 années suivantes (Weinberg, 2014)¹⁷².

Même des tentatives pour maintenir un semblant d'ordre et de simplicité au fur et à mesure que le paradigme se développe – au premier chef le modèle multi-étapes – semblent illusoire :

Même au sein d'un type de cancer donné, comme les carcinomes colorectaux très étudiés [...], il n'y avait pas de succession uniforme de changements génétiques. Au contraire, chaque tumeur semble représenter une expérience unique de la nature, acquérant un ensemble unique de gènes mutants dans un ordre chronologique imprévisible (*idem*).

¹⁷² Quoique de manière un peu moins critique, ce constat apparaissait déjà dans Hahn et Weinberg (2002b).

On comprend alors beaucoup mieux tout ce qui le sépare des partisans des projets de séquençage massifs comme Golub. Leur optimisme ne serait qu'une répétition de celui de Weinberg et ses collaborateurs dans les années 1980 :

L'idée actuellement admise est qu'un système complexe ne peut être compris que si toutes ses parties sont analysées dans une vue d'ensemble. De telles analyses holistiques devraient idéalement décrire la réalité complexe des systèmes biologiques réels, y compris celle des cellules cancéreuses. Un plus grand nombre de données d'observation devrait permettre de mieux comprendre [...]. Tout ce dont on a besoin, selon la doctrine, c'est d'algorithmes informatiques pour distiller ces ensembles de données en leçons simples et accessibles qui permettraient de comprendre comment les systèmes complexes fonctionnent réellement, y compris comment les cellules cancéreuses apparaissent et comment elles réagissent aux attaques thérapeutiques.

Il est amusant de constater que la même présomption excessive dont mes amis et moi-même avons fait preuve à l'égard des chercheurs en cancérologie dans les années 1970 est à nouveau palpable aujourd'hui, et qu'elle est désormais affichée par d'anciens physiciens, mathématiciens et bioinformaticiens : il suffit de nous parler des pièces qui fonctionnent, disent-ils, et nous expliquerons, voire prédirons, le fonctionnement de la machine complexe qu'est la cellule humaine ! (Weinberg, 2014).

Cette critique de l'approche réductionniste dans son ensemble se répercute sur la prétendue utilité du '*data-mining*' pour établir des pronostics, et surtout le fossé entre des corrélations et une véritable compréhension du phénomène :

Si l'exploration de données [...] permet parfois de repérer l'un ou l'autre gène ou protéine très intéressant, l'utilisation d'ensembles entiers de données pour rationaliser le comment et le pourquoi du comportement d'une cellule cancéreuse est encore loin d'être à notre portée. Tout au plus peut-on établir des corrélations entre certains ensembles de données complexes (par exemple, les analyses de réseaux d'expression) et le pronostic, c'est-à-dire le comportement futur dans la clinique oncologique. La distance béante entre ces ensembles de données et une véritable compréhension de la biologie du cancer est illustrée par le fait amusant que deux analyses distinctes de réseaux d'expression de cellules de cancers du sein se sont révélées tout aussi utiles pour prédire le comportement clinique futur de ces tumeurs, mais ne contiennent pratiquement aucun gène et donc aucune protéine en commun (*idem*).

Les véritables questions qui nous aideraient à comprendre le phénomène se posent ainsi toujours, et notamment celle de la compréhension du rôle du micro-environnement tumoral :

Au-delà de ces grands ensembles de données complexes, actuellement insolubles, il existe des problèmes auxquels les chercheurs en cancérologie n'ont même pas commencé à s'attaquer. [...] Comment les multiples types de cellules distinctes qui forment le micro-environnement tumoral [...] communiquent-elles entre elles et influencent-elles le comportement des cellules néoplasiques voisines ? Les physiciens ont lutté sans succès contre le problème des trois corps. Qu'advient-il de nous si nous essayons de traiter huit ou dix agents indépendants distincts, chacun étant un type de cel-

lule stromale distinct qui est recruté dans une tumeur et interagit de manière bidirectionnelle avec les autres recrues récentes ? (*idem*).

Ce qui signifie qu'il est illusoire de prétendre traiter le problème de manière '*bottom-up*', en partant des éléments et en essayant de reconstituer le réseau des relations. Et évidemment, la situation se complique si l'on prend en compte la dimension dynamique du processus :

Ensuite, il y a le problème délicat de la progression tumorale en plusieurs étapes : le cancer est une cible mouvante, et les interactions qui interviennent à un stade de la progression tumorale sont susceptibles de changer au cours du suivant, de sorte que des solutions multiples devront être élaborées pour les tumeurs individuelles (*idem*).

Et non seulement le cancer est une cible mouvante, mais plus on approfondit le séquençage, plus grande apparaît l'hétérogénéité intra-tumorale.

Même au sein d'une tumeur individuelle à un stade unique de progression, il existe une toute nouvelle dimension de complexité : les analyses de séquençage en profondeur de l'ADN des tumeurs indiquent maintenant de multiples sous-populations génétiquement distinctes dont la représentation semble varier considérablement d'un stade de progression de la tumeur à l'autre (*idem*).

C'est un phénomène régulièrement pointé par les critiques des projets comme le TCGA. En effet, que signifie avoir séquençé le génome d'une tumeur, si des échantillons prélevés sur la même tumeur présentent une trop grande disparité ?

Il est temps d'en venir à la conclusion qu'en tire Weinberg. On notera la nouvelle critique de la 'biologie des systèmes', dans laquelle les partisans de la médecine génomique placent tant d'espoirs :

Les données que nous générons aujourd'hui dépassent nos capacités d'interprétation, et les tentatives de la nouvelle discipline de la 'biologie des systèmes' pour combler cette lacune ont jusqu'à présent produit peu d'informations sur la biologie du cancer au-delà de celles révélées par une simple intuition personnelle. Le lien entre les données d'observation et les connaissances biologiques est fragile, voire rompu.

Nous manquons de paradigmes conceptuels et de stratégies informatiques pour gérer cette complexité. Et, ce qui est tout aussi pénible, nous ne savons pas comment intégrer des ensembles de données individuels, tels que ceux issus des analyses du génome du cancer, à d'autres ensembles de données tout aussi importants, tels que la protéomique (*idem*).

Le titre de l'article, « *coming full circle* », peut maintenant être explicité :

Ainsi, peut-être ironiquement, nous avons bouclé la boucle, en commençant par une période où d'énormes quantités de données de recherche sur le cancer ne permettaient guère de comprendre les mécanismes sous-jacents, puis par une période (1980-

2000) où une vague de recherche moléculaire et génétique a donné l'espoir que le cancer pouvait vraiment être compris grâce à une pensée réductionniste simple et logique, et enfin par notre dilemme actuel. Une fois de plus, nous ne pouvons pas vraiment assimiler et interpréter la plupart des données que nous accumulons (*idem*).

Il nous a semblé utile de citer très longuement cet article bien connu dans la mesure où il constitue une pièce exceptionnelle au dossier historique du paradigme des oncogènes. Kuhn cite le mot de Max Planck « une nouvelle vérité scientifique ne triomphe pas en convaincant les opposants et en leur faisant entrevoir la lumière, mais plutôt parce que ses opposants mourront un jour et qu'une nouvelle génération, familiarisée avec elle, paraîtra ». Autrement dit, pour voir un paradigme remis vraiment en question, il faudrait attendre que la génération qui l'a porté disparaisse. Weinberg est un remarquable contre-exemple et nous avons le sentiment qu'il est rarissime de voir ainsi un des principaux acteurs d'une révolution scientifique, qui a mené à l'instauration d'un nouveau paradigme, être à ce point critique envers ce qu'il a construit avec conviction. Il n'y a certes pas lieu de considérer que Weinberg incarne à lui tout seul le paradigme des oncogènes, mais sa critique a incontestablement un poids très particulier.

3 Le succès thérapeutique du paradigme en question

3.1 Le constat : la guerre contre le cancer n'est pas achevée

Les acteurs du paradigme des oncogènes ne sont pas nécessairement focalisés sur la traduction thérapeutique de leur modèle explicatif. Cela n'a rien de bien surprenant et pourrait être tout à fait conforme à une vision de la science bien distincte des applications qui peuvent en être faites après coup. Mais nous avons précisément discuté cette distinction et récusé l'idée d'un processus linéaire qui irait de la science pure à ses applications. Notre hypothèse principale est celle d'une alliance entre le paradigme des oncogènes et le dispositif de la médecine génomique, alliance qui a donné lieu à un soutien mutuel. Encore une fois, la médecine génomique avait besoin du paradigme des oncogènes pour ne pas rester cantonnée dans le domaine étroit des maladies monogéniques, et le paradigme des oncogènes s'est développé suivant une pente en partie dessinée par la médecine génomique.

L'oncologie de précision devient dès lors à la fois le fleuron de la médecine génomique et personnalisée et la confirmation du paradigme des oncogènes. La découverte des médicaments les plus célèbres, en particulier l'imatinib (Gleevec) peut être portée au crédit de la première ou du second, selon le contexte. Quand il défend l'approche '*data first*' et un projet comme le *Cancer Genome Atlas*, Golub ne manque pas de citer cet exemple incontournable (Golub, 2010). Personne ne nie le succès rencontré dans ce cas¹⁷³, mais ne pourrait-il s'agir d'une exception, demandent certains (Horne *et al.*, 2013) ? Une exception qui pourrait d'ailleurs être elle-même touchée par le problème de la résistance¹⁷⁴, lequel concerne également une thérapie considérée comme des plus prometteuses ces dernières années, les inhibiteurs de PARP¹⁷⁵. Où en sommes-nous donc en matière de progrès thérapeutique ? La rencontre du paradigme des oncogènes et de la médecine génomique était censée se traduire en thérapies ciblées. La '*magic bullet*' tant recherchée est maintenant une certaine altération génétique, certes variable selon la tumeur, mais que l'on peut espérer mettre au jour grâce à des nouvelles techniques de séquençage. Tel est le récit des promoteurs de la médecine personnalisée. Les critiques du paradigme sont bien évidemment moins optimistes, et une de leur motivation principale pour proposer un changement radical est que le paradigme des oncogènes n'a pas tenu ses promesses quant à la possibilité de vraiment améliorer le traitement des patients.

Il est très délicat de prétendre trancher une question aussi complexe dans la mesure où le débat fait rage. Figure importante de la cancérologie¹⁷⁶, DeVita n'hésite pas à intituler *The Death of Cancer* l'ouvrage dans lequel il retrace son parcours et le développement de la recherche sur le cancer ces dernières décennies (DeVita, 2015). Cet optimisme se retrouve chez Tursz (2013), longtemps directeur de l'Institut Gustave Roussy, et chez Pujol (2019, 2022), président de la *Société française de médecine prédictive et personnalisée*. Mais on dispose également d'analyses remarquablement précises qui dénoncent « l'illusion de l'oncologie de précision ». Le livre de Prasad (2020) est ici irremplaçable, et nous ne pouvons qu'y renvoyer. L'ouvrage dissèque la façon dont sont construits les indicateurs censés évaluer si un traitement est véritablement bénéfique (et ce qu'il faut entendre par là), la ma-

173 C'est un des rares cas que Prasad (2020) reconnaît comme un succès sans équivoque.

174 De manière significative, Weinberg consacre une section de son manuel au phénomène de résistance dans le cas du Gleevec, dès l'édition de 2007 (le Gleevec a été commercialisé en 2001).

175 Sur le phénomène de résistance face aux inhibiteurs de PARP, voir par exemple Dias *et al.* (2021).

176 Il est ancien directeur du *National Cancer Institute*, ancien président de l'*American Cancer Society* et co-éditeur d'un des principaux manuels de cancérologie (DeVita *et al.*, 2018).

nière dont sont menés les essais cliniques, comment la FDA peut approuver des traitements dont le bénéfice reste douteux... Il ne saurait être question de reprendre ici les chiffres (et surtout leur signification) avancés par Prasad. Contentons-nous de rappeler sa conclusion dans un texte publié lors des années de préparation de son ouvrage :

L'oncologie de précision est une source d'inspiration. Quel médecin ou quel patient ne voudrait pas exploiter la génétique pour adapter une thérapie à un individu ? Mais voyager dans une machine à remonter le temps est également une source d'inspiration. Qui ne voudrait pas remonter le temps pour éliminer son cancer avant qu'il ne se propage ? Dans les deux cas, cependant, en 2016, la proposition n'est ni réalisable, ni rentable, ni assurée d'un succès futur (Prasad, 2016).

Les plus optimistes affirment que « la guerre contre le cancer n'a pas été perdue, mais qu'elle n'est pas non plus gagnée » (Haber, 2011, cité par Capp, 2012a). Même un représentant important du paradigme des oncogènes comme Hanahan n'est pas très positif :

Lors d'un rassemblement de leaders dans le domaine de la recherche et du traitement du cancer au Forum mondial d'oncologie, à Lugano, en Suisse, fin 2012, une question a été posée : gagnons-nous la guerre contre le cancer, 40 ans plus tard ? La conclusion a été, en général, non (Hanahan, 2014).

Dans cette section, nous nous contentons de prendre acte de ce constat et, sur cette base, de soulever quelques problèmes qui permettent d'expliquer cette situation. Il se pourrait que l'oncologie de précision rencontre des limites qui touchent à la vision même du vivant qui sous-tend aussi bien le paradigme des oncogènes que la médecine génomique. Nous examinerons d'abord deux problèmes étroitement liés, celui de l'hétérogénéité (inter- et intra-tumorale) et celui de la résistance aux traitements. Puis nous concluons ce chapitre sur la difficile question des métastases, cette étape au cours de laquelle le cancer devient si souvent mortel.

3.2 Hétérogénéité, robustesse et résistance

Nous avons longuement cité l'article de Weinberg qui envisage avec un grand pessimisme la capacité du paradigme des oncogènes à gérer la complexité redécouverte du cancer. Son collaborateur Hanahan, qui a co-écrit avec lui les célèbres articles sur les '*hallmarks*' du cancer, fait quant à lui un bilan des difficultés qui se présentent à la médecine personnalisée du cancer, et il s'agit là encore de « faire face à des complexités »¹⁷⁷ :

La complexité moléculaire et l'hétérogénéité de la plupart des tumeurs malignes humaines (hétérogénéité qui inclut le type de tumeur, le sous-type et les variations individuelles spécifiques au patient), ainsi que la redondance et le contrôle multicouches des voies de signalisation prolifératives dans les cellules cancéreuses, sont tels que les tumeurs ne dépendent que rarement d'une seule voie de régulation pour leur croissance et leur survie. Ces redondances peuvent expliquer l'absence de réponse chez certains patients dont les tumeurs expriment des cibles oncogènes et qui ont donc été traités avec des médicaments ciblés dans l'attente d'un bénéfice thérapeutique, mais qui n'en ont pas eu (De palma et Hanahan, 2012).

Deux obstacles fondamentaux sont ici mentionnés : l'hétérogénéité tumorale d'une part, la redondance des voies de signalisation et la manière dont elles sont contrôlées d'autre part. Explicitons ces deux caractéristiques. L'hétérogénéité tumorale renvoie à plusieurs phénomènes : tout d'abord, deux tumeurs sont distinctes entre elles et même si l'on peut découvrir un paysage génétique, ou des signatures, correspondant à tel ou tel type (ou sous-type, puisque la génétique du cancer a éclaté les types traditionnels en de nombreux sous-types), cela ne va pas sans un grand nombre de différences d'une tumeur à l'autre. Les partisans des '*big data*' y voient un argument pour justifier le séquençage de plus en plus de tumeurs, de manière à dégager les mutations considérées comme significatives au milieu du 'bruit' constitué par les variations individuelles. Mais nous avons vu que les critiques de ces mêmes '*big data*' considèrent au contraire que l'on ne va cesser de découvrir une hétérogénéité toujours plus grande. C'est par exemple la position de Heng que nous avons présentée ci-dessus et c'est ce qui était bel et bien identifié comme un problème dans une grande étude parue dans *Nature*, focalisée sur ce problème de l'hétérogénéité :

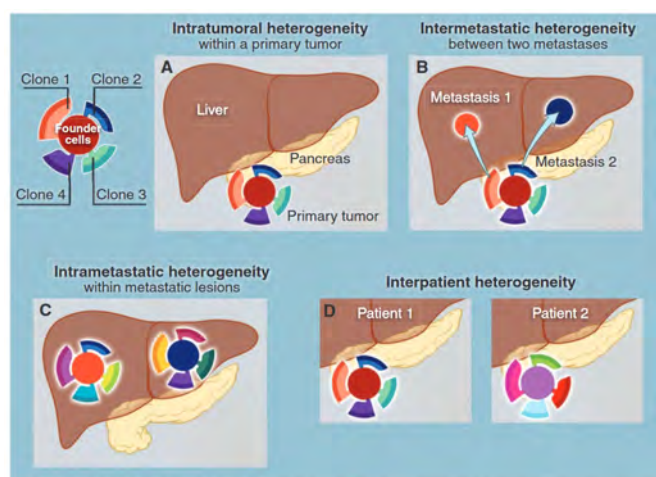
On s'attendait à ce que des échantillons de plus grande taille augmentent la capacité à détecter les véritables gènes '*driver*' du cancer (sensibilité) et à les distinguer de l'arrière-plan des mutations aléatoires (spécificité). De manière alarmante, des résultats récents semblent montrer le phénomène inverse : avec des échantillons de grande taille,

177 Sur ce terme de 'complexité' et les différents sens qu'il peut recouvrir dans la littérature sur le cancer, cf. Plutynski (2021a). Nous y reviendrons dans notre dernier chapitre.

la liste des gènes cancérigènes apparemment significatifs s'est allongée rapidement et de manière peu plausible (Lawrence *et al.*, 2013)

D'autant que l'hétérogénéité inter-tumorale se double d'une hétérogénéité intra-tumorale qui constitue une difficulté peut-être encore plus importante à qui prétend dégager une information fiable des projets de séquençage. Le séquençage d'une tumeur est en fait toujours séquençage d'un échantillon. C'est là un truisme, mais qui est lourd de conséquences si la tumeur manifeste une hétérogénéité telle qu'un échantillon risque d'être très différent génétiquement d'un autre échantillon. Or, plus on utilise des techniques sophistiquées, comme le séquençage '*single-cell*', plus cette hétérogénéité semble importante¹⁷⁸. Évidemment, l'hétérogénéité se retrouve démultipliée si l'on prend en compte les métastases, puisque le cancer est un phénomène profondément dynamique, évolutif, et caractérisé par une forte instabilité génétique. Cela conduit Vogelstein, dans son article essentiel de 2013, « *Cancer genome landscape* », à distinguer quatre formes d'hétérogénéité (figure 4.8) : l'hétérogénéité à l'intérieur d'une tumeur, à l'intérieur d'une métastase, entre deux métastases et enfin entre deux tumeurs différentes. Dans la mesure où il cherche à montrer que la complexité qui se dévoile est encore susceptible d'être maîtrisée, il affirme que l'hétérogénéité concerne dans tous les cas principalement des mutations '*passenger*'.

Figure 4.8 (Kinzler et Vogelstein, 2013). Distinction de quatre formes d'hétérogénéité.



Rappelons-nous que Vogelstein restait (prudemment) optimiste en continuant de croire (relativement) aisée la distinction entre mutations '*driver*' et '*passenger*' (ce qui est très discutable), et surtout en pensant que l'on pouvait réduire la complexité du grand nombre de mutations à un petit nombre de voies de signalisation. Mais, et nous en venons

¹⁷⁸Évidemment, les utilisateurs de ces techniques de séquençage tentent de mettre au point des outils pour résoudre la difficulté. Cf. par exemple Rodriguez-Meira *et al.* (2019).

au deuxième problème mentionné par de Palma et Hanahan, ces voies sont généralement redondantes. Identifier la dépendance d'une caractéristique essentielle du cancer à l'égard d'une voie de signalisation de manière à faire de cette voie une cible thérapeutique n'est pas une garantie de succès. Tout d'abord, parce que même lorsqu'une voie ou une addiction oncogénique sont identifiées, cela ne signifie pas encore que la cible est '*druggable*'. C'est le cas de ce que certains ont appelé 'l'éléphant dans la pièce', à savoir *KRAS*, le premier oncogène identifié, cible évidente en quelque sorte, et pourtant encore inatteignable :

En raison de son incidence élevée dans différentes tumeurs et de son rôle dans l'initiation et la progression du cancer, de nombreux efforts ont été déployés pour trouver des traitements efficaces ciblant directement ou indirectement le gène *KRAS*. Cependant, en raison [...] de la complexité de la signalisation en aval, la plupart des efforts déployés pour cibler *KRAS* ont échoué, et *KRAS* muté reste toujours une cible impossible à traiter ('*undruggable target*') (Merz *et al.*, 2021).

Explicitons rapidement, à titre d'exemple, ce qu'il faut entendre par « complexité de la signalisation en aval ». La protéine codée par le gène *KRAS* est susceptible d'activer plusieurs voies de signalisation intracellulaire, notamment les voies MAPK et AKT. La voie MAPK est une voie de signalisation essentielle, dont les mécanismes de régulation sont complexes :

Elle est au cœur d'un réseau de signalisation moléculaire qui régit la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie de nombreux, voire de tous les types de cellules (Orton *et al.*, 2005).

Il n'est sans doute pas étonnant qu'une voie de signalisation si centrale et si conservée dans l'évolution soit en fait difficile à cibler :

La tentative d'inhiber la voie MAPK, afin de bloquer la signalisation de la prolifération, génère un dialogue croisé entre différentes voies et l'activation de voies compensatoires telles que la signalisation PI3K-AKT-mTORC1. Il convient de noter que la voie PI3K-AKT-mTORC1, contrairement à la voie MAPK, peut également être activée indépendamment de la voie *KRAS* (Merz *et al.*, 2021).

Autrement dit, cibler *KRAS* pourra sans doute avoir un effet sur la voie MAPK mais pas sur les voies qui peuvent prendre le relai et maintenir la cellule fonctionnelle. Cela renvoie au phénomène général de la robustesse¹⁷⁹, cette capacité à résister aux perturbations, que Kitano (2007) a qualifié de « principe organisationnel fondamental des systèmes biologiques », et dont la redondance des voies n'est qu'un exemple, au niveau cellulaire (Berto-

179 Sur la robustesse au sein du vivant, cf. Kitano (2004), Wagner (2007), Lesne (2008), Boniolo *et al.* (2017) et surtout Bertolaso *et al.* (2018).

laso et Caianiello, 2016). Mais ce moyen de ‘redoubler les voies’ est peut-être si important qu’un article récent parle de la « loi de la redondance » au sein du vivant comme de l’obstacle principal à la médecine de précision du cancer (Singh, 2023).

D’une manière générale, il y a un lien étroit entre robustesse et hétérogénéité, et cela est particulièrement vrai pour le cancer, qui constitue une entité où l’hétérogénéité est forte et qu’il faut s’habituer à considérer comme un système robuste, comme le suggère depuis longtemps Kitano, pour comprendre comment les mécanismes de résistance sont une pièce essentielle de toute lutte contre le cancer :

L’hétérogénéité génétique intra-tumorale est une source majeure de robustesse dans le cancer. [Elle] est l’une des caractéristiques les plus importantes du cancer, qui fournit des mécanismes alternatifs [...] aux cellules cancéreuses qui permettent à la tumeur de survivre et de se développer à nouveau malgré les diverses thérapies, car certaines cellules tumorales peuvent avoir un profil génétique résistant aux thérapies (Kitano, 2007).

Il faut noter que Kitano insiste sur l’hétérogénéité génétique intra-tumorale bien avant que des projets comme le *Cancer Genome Atlas* n’en révèlent l’ampleur. Ne serait-ce pas dû au fait qu’il adopte une perspective d’emblée attentive au *système robuste* que forme le cancer ?

Dans le passage avec lequel nous avons ouvert cette section, Hanahan rappelait les déceptions suscitées par les thérapies ciblées ne produisant pas d’effet du fait de la redondance des voies. Mais même les thérapies les plus efficaces, pour la plupart, finissent par se révéler très décevantes en raison de l’apparition de résistances. Considérer le cancer comme un système robuste implique déjà d’adopter un point de vue systémique, et dès lors, même d’un point de vue focalisé sur les facteurs génétiques, la résistance s’explique assez bien dans la mesure où cela renvoie à la capacité de la cellule cancéreuse à exploiter un réservoir de mutations déjà présentes, ou à en développer de nouvelles sous l’action même du traitement thérapeutique. La résistance est un phénomène auquel on doit donc s’attendre ‘logiquement’ à partir de ce que nous venons de présenter ; de nombreux mécanismes existent, quelques exemples étant représentés par la figure 4.9 :

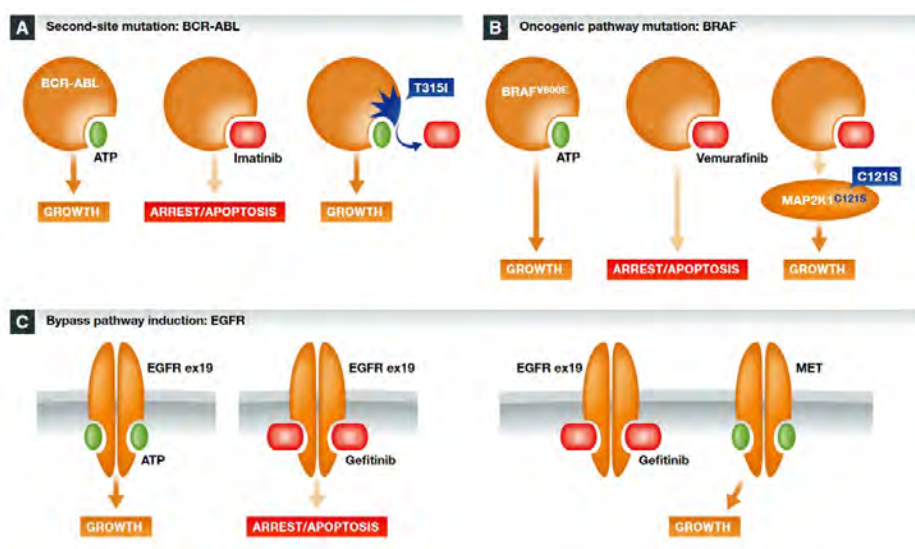


Figure 4.9 (Pagliarini *et al.*, 2015¹⁸⁰) : illustration de différents mécanismes de résistance (explications dans le texte)

Dans le premier cas, il y a bien arrêt de la croissance par inhibition grâce à l'imatinib (Gleevec), mais de nouvelles mutations (qualifiées ici de '*second-site mutation*') peuvent rétablir la fonction de l'oncogène tout en supprimant l'activité de l'inhibiteur (situation A) ; Des mutations peuvent aussi avoir lieu en aval, dans les composants de la voie oncogène, et rétablir la signalisation alors même que l'inhibition de l'oncogène demeure (situation B). Dans ces deux cas, l'hétérogénéité intra-tumorale peut être une ressource précieuse. Enfin, le dernier cas illustre bien le phénomène de redondance, dans la mesure où la voie de signalisation est activée par un autre signal ou une autre voie supplée à la voie inhibée (situation C).

Plutynski, dans son analyse du projet de *Cancer Genome Atlas* relevait que le degré d'hétérogénéité parmi les cancers avait surpris de nombreux chercheurs et faisait alors le commentaire suivant : « ils n'auraient peut-être pas dû être aussi surpris »¹⁸¹. Il nous semble également que ni l'hétérogénéité, ni la redondance, ni la robustesse, ni finalement le phénomène de résistance ne devraient être une surprise. Tout se passe comme si les tenants du paradigme des oncogènes et de la médecine génomique en venaient à prendre conscience de caractéristiques qui semblent bel et bien constituer des propriétés fondamentales du vivant.

180 Darrason (2017) s'appuie également sur cet article pour présenter les mécanismes de résistance.

181 Elle fait la même remarque à propos de l'oncologie de précision : étant donné cette hétérogénéité et la complexité du cancer, nous ne devrions pas être surpris qu'elle se révèle en fait ne pas être très précise (Plutynski, 2022c). Sur une mise en question générale, au-delà du cas du cancer, de l'idéal de 'précision' porté par la médecine 'personnalisée', voir l'ouvrage de Barilan *et al.* (2022).

Darrason note que la robustesse et la redondance sont des phénomènes centraux pour la ‘médecine des systèmes’ :

Pour devenir véritablement personnalisée et permettre à chacun de recevoir le bon médicament au bon moment à la bonne dose, il est nécessaire que la médecine de précision s’appuie davantage sur les outils théoriques de la médecine des systèmes (Darrason, 2017).

Or, que faut-il entendre par là ? Darrason se réfère principalement au cadre théorique développé par Barabási et Loscalzo, mais nous avons vu que la référence à une perspective systémique était récurrente chez la plupart des promoteurs de la médecine personnalisée. Il y a certainement eu, ces dernières années, une tendance très forte à adopter le langage des systèmes et des réseaux, en particulier à propos du cancer (Plutynski et Bertolaso, 2018 ; Plutynski, 2021a). Or, nous considérons que l’emploi de plus en plus courant de ce vocabulaire a laissé en l’état de profondes différences quant à la conception du vivant sous-jacente, comme en témoignent les différentes attitudes à l’égard des limites des thérapies menées dans le cadre de l’oncologie de précision : pour certains, les approches basées sur les ‘*big data*’ et l’intégration des différentes ‘omiques’ peuvent être complétées pour mieux prendre en compte des phénomènes comme la redondance :

Les progrès actuels du séquençage du génome entier et d’autres technologies ‘omiques’, ainsi que la mise au point de nombreuses nouvelles méthodes d’intégration informatique et statistique, ont permis de traduire avec un certain succès les données ‘omiques’ sur le cancer en thérapeutiques et en diagnostics. Il est clair que l’intégration de différents types de données incorporant des mécanismes de redondance devrait être incluse dans la conception de nouveaux modèles expérimentaux, informatiques et mathématiques afin d’obtenir une meilleure description des différents systèmes qui contribuent à l’évolution, à la progression et à la survie du cancer (Lavi, 2015)

Mais pour d’autres, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, ces limites sont véritablement le signe qu’il faut changer radicalement d’approche, et pour cela mobiliser une compréhension foncièrement différente du cancer, basée sur une autre conception du vivant. Mais avant de voir cela, concluons ce chapitre en examinant rapidement un obstacle encore plus redoutable au traitement du cancer, à savoir son développement métastatique.

3.3 Les métastases

Non traité, un cancer évolue souvent vers une ultime phase où des cellules tumorales sont capables de quitter le lieu de formation de la tumeur primaire pour se disséminer, envahir d'autres organes et former des métastases. C'est une question que, malgré son importance, nous avons fait le choix de laisser de côté jusqu'à présent. Prendre au sérieux une question aussi complexe aurait considérablement alourdi notre propos. Mais la principale raison de ce choix tient à la manière dont le paradigme des oncogènes aborde le phénomène. En effet, le paradigme des oncogènes se concentre sur ce qui est identifié comme la cause du cancer, à savoir une accumulation de mutations génétiques. La question principale est : 'qu'est-ce qui fait qu'une cellule devient cancéreuse ?' Certes, le modèle multi-étapes prend bel et bien en compte l'étape métastatique ; et cette capacité d'invasion et de dissémination constitue bien une des '*hallmarks*' du cancer dans l'inventaire de Hanahan et Weinberg. Mais elle nous semble demeurer à l'arrière-plan dans l'élaboration du paradigme. D'ailleurs, certains ont considéré qu'il fallait compléter la description de Hanahan et Weinberg pour décrire plus précisément le phénomène métastatique. Ainsi, dans un article intitulé « *Defining the hallmarks of metastasis* », Welch et Hurst (2019) proposent d'ajouter aux dix caractéristiques de 2011 les caractéristiques suivantes : motilité et invasion, modulation du micro-environnement, plasticité et colonisation.

Cette mise au second plan peut sembler paradoxale dans la mesure où la dissémination métastatique est un critère majeur pour déterminer la gravité de la maladie (et c'est en partie pour cela que nous abordons cette question dans une section sur les limites thérapeutiques). En effet, les tumeurs primaires ne sont responsables de la mort du patient que dans 10 % des cas, autrement dit, ce sont les métastases qui font du cancer une maladie mortelle. Tout se passe comme si la question peut-être la plus importante d'un point de vue médical était secondaire du point de vue biologique. Ce n'est pas si surprenant : les deux logiques ne se recouvrent pas nécessairement, et d'un point de vue biologique, il n'est pas absurde de penser que comprendre l'émergence du phénomène est le principal problème, et que celui-ci résolu, celui de l'évolution de la tumeur sera plus simple. Considérons par exemple la manière dont le manuel de Bunz (2016) présente les choses :

Si le cancer est considéré comme une progression par étapes d'états pathologiques, les métastases en constituent l'étape finale. Dans l'épithélium colorectal, les étapes de la croissance tumorale néoplasique ont été clairement définies par des lésions précurseurs discrètes qui abritent des mutations spécifiques du gène du cancer. Sur la base de ce modèle très instructif, il semblerait raisonnable de s'attendre à ce qu'une altération gé-

nétiqne similaire [...], ou une série d'altérations, puisse faciliter la formation de métastases (Bunz, 2016).

Tout se passe comme si le fait d'avoir distingué des étapes, chacune engendrée par des mutations spécifiques, esquissait par avance une explication de la dernière étape, à savoir le devenir métastatique. Mais en fait, Bunz est obligé de reconnaître qu'au moment où il écrit, l'existence de gènes dont la mutation provoquerait la formation de métastases est une pure supposition, de telles mutations n'ayant pas été identifiées « malgré des études intensives ». Ce phénomène peut en fait difficilement être considéré comme *une* étape ; il s'agit d'un processus qui peut lui-même être décrit comme une série d'étapes toutes extrêmement complexes (on en distingue au moins cinq, l'invasion locale, l'intravasation, la circulation, l'extravasation, et la colonisation). Le présenter si souvent comme une ultime étape occulte le fait qu'il s'agit peut-être d'un processus qui a sa logique propre. La représentation du modèle multi-étapes dans le manuel de Tannock (2013) est ainsi significative :

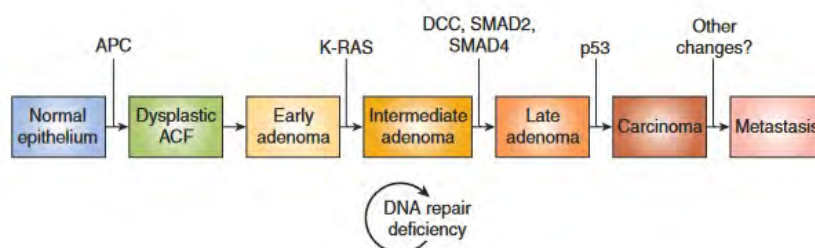


Figure 4.10 (Tannock, 2013) : le modèle multi-étapes ne résout pas la question des changements susceptible de provoquer le passage à 'l'étape métastatique'. La figure, déjà utilisée dans notre chapitre 1, est reprise de Vogelstein (1996). Il est intéressant de noter que le passage à la dernière étape reste en partie énigmatique 20 ans plus tard.

Si l'on peut mentionner, à propos du cancer colorectal, une série d'altérations génétiques dans le passage d'une étape à une autre, que sont les « autres changements » qui conduisent aux métastases ? Ces présentations ne permettent pas d'aborder ce qui fait question : peut-on appliquer à au phénomène métastatique la même logique 'géo-centrée' qu'à l'initiation et au développement de la tumeur initiale, à savoir un développement par accumulation de mutations selon ce que nous dit le paradigme des oncogènes ? Si l'on reste dans ce cadre, la logique exige de chercher encore et toujours des signatures moléculaires

permettant d'anticiper cette dissémination ou du moins de calculer un score de risque¹⁸².

Comme le formule un manuel tout à fait 'paradigmatique' :

Avec la facilité croissante du séquençage du génome d'un cancer, deux questions importantes peuvent maintenant être posées : (i) quels sont les événements mutationnels primaires qui déclenchent la carcinogenèse ? et (ii) quelles sont les cascades de changements génomiques qui conduisent aux métastases et à la résistance aux thérapies ? (Gelman *et al.*, 2014)

Autrement dit, dans le cadre du paradigme, on attend des programmes de séquençage qu'ils répondent à ces deux questions (très différentes !) dans les mêmes termes, à savoir en termes de mutations et de changements génomiques.

Rien ne dit que cette stratégie ne pourra pas donner de résultats, et de fait, on assiste récemment à la multiplication des études basées sur du séquençage (notamment 'whole genome') de milliers d'échantillons de tumeurs métastatiques (Zehir *et al.*, 2017 ; Priestley *et al.*, 2019 ; Angus *et al.*, 2019 ; Martínez-Jiménez *et al.*, 2023). Mais il n'y a pas si longtemps, un représentant du paradigme comme Vogelstein était obligé de concéder que la seconde question restait une énigme pour l'approche se focalisant sur le niveau génétique :

D'un point de vue génétique, il semblerait qu'il y ait des mutations qui transforment un cancer primaire en cancer métastatique, tout comme il y a des mutations qui transforment une cellule normale en tumeur bénigne, ou une tumeur bénigne en tumeur maligne. Cependant, malgré des efforts intensifs, les altérations génétiques qui distinguent les cancers qui métastasent des cancers qui n'ont pas encore métastaté n'ont pas encore été identifiées (Vogelstein *et al.*, 2013).

La logique du paradigme exige de pouvoir faire un parallèle entre le phénomène initial de cancérogenèse et le développement métastatique, mais l'hypothèse reste non-vérifiée. Les efforts ont beau se poursuivre, le constat reste le même dans un article ultérieur, à tel point que Vogelstein semble renoncer à l'idée d'un changement génétique spécifique¹⁸³ :

Malgré des efforts intensifs, la nécessité d'une altération génétique pour transformer une tumeur primaire maligne en une lésion métastatique n'a pas été démontrée. Les cellules tumorales qui peuvent envahir les tissus normaux [...] ont probablement déjà la capacité de former des métastases (Vogelstein et Kinzler, 2015)

182 Et c'est une voie qui fait effectivement l'objet de nombreuses publications : voir par exemple, Nguyen et Massagué (2007) ; Nguyen *et al.* (2009) ; Valastyan et Weinberg (2011) ; Oskarsson *et al.* (2014) ; Clark *et al.* (2018) ; Ding *et al.* (2022). Cette dernière étude tente de mettre au jour des signatures génétiques de risque de métastase directement à partir des données du TCGA.

183 Mais il y a un débat qui se poursuit. En faveur de l'hypothèse de gènes spécifiques, voir par exemple (Campbell *et al.* 2010) ; pour l'hypothèse opposée, selon laquelle les gènes impliqués sont les mêmes que ceux identifiés aux autres étapes, (Massagué et Obenauf 2016).

Dès lors de nombreux débats subsistent, que nous ne pouvons que mentionner¹⁸⁴ : la dissémination métastatique est-elle un processus linéaire au cours duquel la tumeur primaire se développe pleinement pour seulement ensuite disséminer des cellules qui formeront des métastases ? Ou des cellules tumorales quittent-elles le site initial très tôt, pour se développer ensuite dans d'autres sites ? Dans le premier cas, les métastases auront des caractéristiques proches de la tumeur primaire, pas dans le second. Les cellules qui donneront lieu à des métastases migrent-elles individuellement ou sous forme de '*cluster*' ? Le phénomène métastatique requiert-il nécessairement la mobilisation d'un '*programme*' de transition épithélio-mésenchymateuse¹⁸⁵, ou cela dépend-il du contexte (Aiello et Kang, 2019) ? Comment interpréter les phénomènes de '*dormance*' et de réactivation qui semblent bien attestés (Giancotti, 2013) ? Si réactivation il y a, qu'est-ce qui la motive ? Quelle est le rôle du '*sol*' qui '*accueille*' ce qui va devenir une tumeur secondaire ? Dans quelle mesure et en quel sens est-il pertinent de réactualiser l'hypothèse '*seed and soil*', formulée à la fin du 19^{ème} siècle (Mendoza et Khanna, 2009 ; Psaila et Lyden, 2009), à la lumière de nos connaissances sur le rôle du micro-environnement ? Nous avons vu que la prise en compte de ce rôle du micro-environnement avait constitué un aménagement majeur du paradigme. Quels aménagements seraient nécessaires pour rendre compte du phénomène métastatique, dans la mesure où il semble que le contexte doive jouer un rôle crucial ? En effet, si le contexte est maintenant pris au sérieux en ce qui concerne les premières étapes, on voit mal comment il pourrait être négligé pour un phénomène au cours duquel des cellules cancéreuses changent complètement d'environnement tissulaire. Il est en outre bien attesté que la formation d'une niche dite '*prémétastatique*'¹⁸⁶ implique un remodelage complexe de la matrice extra-cellulaire. Invoquer simplement une signature ou un paysage génomique pour expliquer l'ensemble du phénomène ne vient à l'esprit de personne. Reste à savoir quelles conséquences en tirer dans la mesure où d'aucun ne manqueront pas de poser la question : '*plutôt qu'un nouvel aménagement, pourquoi ne pas changer de paradigme ?*'

184 Cf. Capp (2011), p. 195 sq. ; pour une présentation de différents modèles expliquant comment des populations de cellules tumorales acquerraient des altérations moléculaires dans des supposés '*metastasis virulence genes*', voir Valastyan et Weinberg (2011).

185 La transition épithélio-mésenchymateuse désigne le passage d'un groupe de cellules épithéliales à une forme mésenchymateuse. Ce phénomène est important au cours du développement embryonnaire normal, et on peut se demander si la capacité des tumeurs à former des métastases ne vient pas en partie du recrutement d'un '*programme*' permettant cette transition.

186 Un concept crucial, que certains décrivent comme une '*préparation du sol*' (Kaplan *et al.* 2006), mais que nous ne pouvons explorer, faute de place : voir par exemple Liu et Cao (2016).

4 Conclusion du chapitre 4

Ainsi, les critiques à l'égard du paradigme ne manquent pas. S'agit-il de véritables anomalies, susceptibles de déclencher une crise ? Le paradigme serait-il déjà en crise, tout en continuant à être présenté de manière consensuelle dans les manuels les plus récents ? Dans la logique de Kuhn, la période d'accumulation des anomalies est suivie d'un brusque changement lorsque l'on dispose d'un nouveau cadre théorique, généralement proposé par la génération suivante. Autrement dit, identifier des problèmes est une chose, mais sans proposition alternative, la communauté scientifique proposera un aménagement plutôt qu'un changement radical de direction. Weinberg, dans l'article que nous avons longuement examiné, affirme nous manquons d'un paradigme pour faire face à une nouvelle complexité du phénomène. Mais peut-être se trompe-t-il sur ce point : peut-être qu'il n'y a pas lieu d'attendre une génération supplémentaire et que le modèle concurrent est déjà disponible. En fait, il se pourrait même qu'il y ait de nombreux modèles concurrents ! La situation deviendrait alors curieuse du point de Kuhn, qui considère qu'il n'y a pas de coexistence des paradigmes concurrents. Nul n'a pris plus au sérieux le pluralisme que Kuhn, du moins au niveau historique, ou diachronique : les paradigmes constituent des théories foncièrement différentes, et un nouveau paradigme n'est pas une amélioration de l'ancien. Mais il n'a sans doute pas accordé assez de place au phénomène du pluralisme synchronique : que se passe-t-il quand plusieurs théories foncièrement différentes coexistent ? Cela ne va-t-il pas à l'encontre de l'idée même de paradigme comme cadre unificateur de la communauté scientifique ? Mais nous avons fait l'hypothèse que cette unification était soutenue par l'alliance avec le dispositif de la médecine personnalisée. La situation serait donc celle d'un paradigme qui parvient à se maintenir dans une position centrale, mais coexistant avec des théories maintenues à la marge. Il y a là pour le philosophe des sciences une analyse à mener : qu'en est-il de ce pluralisme au sein du champ de l'explication du cancer ? S'agit-il d'un pluralisme véritable ? Pour cela, il faut vérifier que les théories concurrentes en question sont de véritables alternatives, et non de simples aménagements.

CHAPITRE 5

Contestations du paradigme : alternatives

Introduction

Pour répondre aux difficultés du paradigme esquissées dans le chapitre précédent, plusieurs théories ont été proposées qui prétendent le remettre en question. Il est essentiel de mesurer à quel point le paradigme des oncogènes ne fait pas seulement face à des critiques, mais véritablement à des théories explicatives concurrentes.

Le débat (du moins tel qu'il est reflété dans la philosophie des sciences) a eu tendance à se cristalliser autour du paradigme des oncogènes, labellisé *Somatic Mutation Theory* (SMT) et d'une théorie défendue en particulier par Soto et Sonnenschein, la *Tissue Organization Field Theory* (TOFT). Celle-ci fera l'objet de la première section de ce chapitre (section 1). Il faudra nous demander pourquoi la discussion a donné lieu à une telle bipolarisation. Peut-être est-ce dû au fait que Soto et Sonnenschein se sont situés sur plusieurs terrains, à la fois scientifiques et philosophiques. Mais il faudra certainement la dépasser car incontestablement d'autres positions sont présentes et crédibles. Nous en envisagerons plusieurs, de manière à donner un aperçu de la complexité de la situation : non seulement le paradigme est remis en question, mais on ne saurait limiter le débat à un affrontement entre deux positions (section 2). Dès lors, cela devra nous conduire à nous interroger sur cette situation de pluralisme scientifique, ce qui fera l'objet du chapitre suivant.

1 Bipolarisation du débat : la *TOFT* comme alternative ?

La *Tissue Organization Field Theory* (*TOFT*) est élaborée et défendue par Soto et Sonnenschein. Le principe général consiste, comme le nom l'indique, à prendre en compte principalement un niveau supra-cellulaire (le tissu) et à mobiliser des concepts inspirés de la biologie du développement, comme celui de 'champ d'organisation'. Après une caractérisation de la *TOFT* (section 1.1), nous examinerons la confrontation avec la SMT sur la base des données expérimentales (section 1.2). Il apparaîtra au cours de cet examen que les enjeux soulevés par la *TOFT* ne peuvent être pleinement appréhendés que si celle-ci est replacée dans le champ d'une tradition organiciste (section 1.3).

1.1 Caractérisation de la *TOFT*

Pour prétendre constituer un véritable paradigme alternatif au paradigme dominant, Soto et Sonnenschein s'attachent d'abord à décrire à leur manière ce paradigme pour ensuite mettre au jour ses insuffisances. Ils peuvent dès lors lui opposer à la fois des hypothèses théoriques et des expériences censées valider ces hypothèses.

1.1.1 La description du paradigme dominant par la *TOFT*

Nous avons décrit la mise en place du paradigme en considérant soigneusement les étapes qui ont suivi l'apparition du terme oncogène dans les années 70. Mais pour Soto et Sonnenschein, comme pour beaucoup de tenants du paradigme (voir notre chapitre 1), celui-ci trouve son origine chez Boveri. Certes, on ne peut contester l'importance de son 'anticipation', mais il est néanmoins significatif de minorer à ce point l'éventuelle rupture effectuée par Varmus, Bishop, Weinberg et d'autres. Soto et Sonnenschein écartent ainsi l'idée d'une instauration relativement récente d'un nouveau paradigme. Le paradigme actuel est alors présenté comme un simple raffinement des intuitions de Boveri, rendu possible par le développement de la biologie moléculaire et de la génétique. La stratégie est-elle de jouer une tradition contre une autre.

Ils insistent sur le fait que dans le paradigme tout commence au niveau de la cellule *singulière*, et plus précisément par une suite mutations ponctuelles qui transforme l'état de la cellule et la conduit à proliférer. Ceci semble une description correcte, mais un point es-

sentiel demeure en fait implicite dans la *SMT*, et Soto et Sonnenschein entendent le mettre au jour : dans ce paradigme, on suppose que l'état par défaut de la cellule est un état de quiescence (ce qui n'était pas l'idée de Boveri, nous l'avons vu) ; et c'est cette présupposition qui fait du cancer une maladie de la prolifération. Autrement dit, la prolifération est ce qu'il faut expliquer, et c'est ce qui justifie que le regard se porte sur les mutations génétiques. On confère un pouvoir causal à ces mutations car il faut trouver un déclencheur pour en quelque sorte faire sortir la cellule singulière de son état par défaut.

1.1.2 Les hypothèses et principes de la *TOFT*

La caractérisation de la *SMT* sert de miroir pour l'élaboration de la *TOFT* : celle-là présuppose un état de quiescence par défaut et focalise sur la cellule singulière ; celle-ci affirme que l'état par défaut est la prolifération et considère que le bon niveau pour expliquer le phénomène cancéreux est celui des niveaux supérieurs, notamment les tissus, mais aussi les communications cellulaires :

la carcinogenèse est une organisation cellulaire altérée qui implique des interactions réciproques altérées entre a) les cellules et b) entre les cellules et les matrices extracellulaires présentes dans leur environnement (Soto et Sonnenschein, *in* Miquel, 2008).

Si la question du 'niveau' auquel il faut situer la cancérogenèse est essentielle, il ne faut surtout pas négliger la prémisse concernant l'état par défaut. En fait, cette question de 'l'état par défaut' est, comme l'écrivent Soto et Sonnenschein, « *the crux of the matter* » (Soto et Sonnenschein, 1999, p. 9). Les partisans de la *TOFT* font régulièrement une comparaison avec le principe d'inertie (Longo *et al.*, 2015 ; Soto et Sonnenschein, 2016 ; Bizzarri et Cucina, 2016). Le principe d'inertie nous indique ce qu'il faut expliquer et donc oriente notre recherche d'un élément causal explicatif. En effet, en mécanique classique, ce qu'il faut expliquer, c'est un changement de trajectoire ou de vitesse ; mais le repos (ou un mouvement rectiligne uniforme), étant l'état par défaut, ne requiert pas d'explication. Si l'on considère que la quiescence est l'état par défaut et la prolifération la variation de mouvement, et si en outre le regard se porte sur la cellule singulière, alors nous sommes conduits à accorder tout le poids causal aux mutations qui modifient le phénotype de cette cellule. Précisons ce que peut signifier le concept d'état par défaut pour le vivant :

Inspirés par le principe d'inertie de Galilée, 'l'état par défaut' de la matière inerte, nous proposons un 'état par défaut' pour la dynamique biologique suivant le premier principe de Darwin, 'descendance avec modification' que nous transformons en 'prolifération avec variation et motilité' comme une propriété qui s'étend à l'ensemble de la vie, y compris aux cellules d'un organisme (Longo et Soto, 2016).

Que la prolifération soit l'état par défaut découle, selon Soto et Sonnenschein (1999), d'une vision évolutionniste. Longo *et al.* (2015), décrivent d'ailleurs cet état par défaut comme un « *nexus* » entre théorie de l'évolution et théorie de l'organisme. Nous constatons que les unicellulaires ont tendance à proliférer tant qu'il y a suffisamment de ressources, cela n'est pas en discussion. Le problème est d'évaluer l'état par défaut des organismes pluricellulaires. Ceux-ci possèdent des propriétés émergentes, un concept essentiel à la stratégie anti-réductionniste de Soto et Sonnenschein (Soto et Sonnenschein, 1999, p. 10). Mais il n'y a pas de raison de penser que l'état par défaut des cellules ne demeure pas la prolifération. La conséquence est qu'il faut considérer le contrôle négativement, et non positivement, comme le manuel de référence de biologie cellulaire d'Alberts qui affirme que « pour les cellules d'un animal multicellulaire, les nutriments ne suffisent pas : afin de croître et de se diviser, une cellule doit recevoir des signaux positifs spécifiques des autres cellules », à savoir des facteurs de croissance (Alberts, 2015, cité par Soto et Sonnenschein).

Si l'état par défaut des cellules est la prolifération, il devient délicat de caractériser le cancer comme une maladie de la prolifération ! Certes, il existe bien une prolifération de type incontrôlé dans le cancer, mais il n'est pas nécessaire d'invoquer des mutations génétiques qui déclencheraient cette prolifération, qui elle-même produirait une désorganisation des tissus :

Ce dernier principe, la prolifération avec variation et la motilité, représente un postulat biologique fondamental (c'est-à-dire équivalent à celui de l'inertie en physique) et, par conséquent, il ne nécessite pas d'explication. Ce principe est implicite dans la vision darwinienne de l'évolution. Ce qui nécessite une explication, c'est l'identification et le mode d'action des contraintes qui limitent l'instanciation de l'état par défaut, tant dans les organismes unicellulaires que dans les organismes multicellulaires (Soto et Sonnenschein, 2016).

Il faut donc considérer le processus sous un autre angle et ne plus chercher à expliquer la prolifération par une succession de mutations : la prolifération se produit spontanément, 'naturellement' en quelque sorte, puisque c'est l'état par défaut des cellules, à partir du moment où une cellule n'est plus 'contrôlée' par son environnement. Donc le problème est bien un problème de désorganisation tissulaire, de rupture des interactions cellulaires

qui contrôlent habituellement la prolifération, ce qui a pour effet de permettre aux cellules de revenir à leur état par défaut :

La désorganisation de ces interactions par les carcinogènes aboutit à une diminution de la capacité des cellules à ‘lire’ leur origine positionnelle et historique. Cet environnement désorganisé permet aux cellules d’exercer leur propriété dominante de prolifération (Soto et Sonnenschein, *in* Miquel, 2008)

On se réfère souvent à la notion d’information pour expliquer la causalité génétique. Or, en admettant que la métaphore informationnelle soit bonne, celle-ci n’est pas concentrée dans l’ADN : il existe une information qui n’est pas génétique au sens strict et qui concerne l’histoire et la situation de la cellule, et c’est cette information qui est cruciale pour la différenciation, et donc le développement :

La théorie du champ d’organisation tissulaire postule que la cancérogenèse, tout comme l’histogenèse et l’organogenèse, sont des phénomènes supra-cellulaires se déroulant au niveau tissulaire. Dans cette perspective, le cancer est un développement qui a mal tourné (Soto et Sonnenschein, 2012).

La référence à un problème de développement est cruciale : il s’agit de s’inscrire dans une tradition qui remonte au 19^{ème} siècle, pour laquelle le cancer est étroitement lié à des questions d’embryologie – nous verrons que l’hypothèse des cellules souches cancéreuses retrouve elle aussi, à sa manière, cette tradition. Bizzarri *et al.* (2011) nous rappelle :

Il est bien connu que le comportement des cellules embryonnaires partage des caractéristiques fondamentales avec les tumeurs, telles que la prolifération soutenue, l’expression de protéines embryonnaires [...], les voies moléculaires conduisant à la modulation de morphogènes spécifiques [...], le passage à un métabolisme embryonnaire/fœtal (effet Warburg). Ces données suggèrent que l’embryogenèse et le cancer partagent plusieurs voies critiques communes (Bizzarri *et al.*, 2011).

Pour les partisans de la *TOFT*, on doit considérer les différents phénomènes impliquant les tissus (morphogenèse, réparation et cancer) à l’aide d’un même cadre explicatif :

En ce qui concerne les organismes multicellulaires, la façon dont ces contraintes sont modifiées pour permettre la prolifération et la motilité des cellules est une question centrale pour la compréhension de la morphogenèse et de la réparation des tissus ; ces processus se déroulent dans les tissus, les organes et les organismes des individus normaux et malades, y compris les patients atteints de cancer. Si l’on considère la prolifération et la motilité comme l’état par défaut de toutes les cellules, il n’est pas nécessaire de chercher des stimulateurs de la prolifération (c’est-à-dire les facteurs de croissance et les oncogènes), du mouvement cellulaire et de la migration (Soto et Sonnenschein, 2016).

L'idée de champ d'organisation qui donne son nom à la *TOFT* nous renvoie d'ailleurs à la biologie du développement des années 1920-30, dont Gilbert¹⁸⁷ nous explique qu'elle est structurée autour du concept de champ morphogénétique¹⁸⁸ – on doit l'expression à Gurwitsch en 1922, celle de 'champ d'organisation' étant employée par un des acteurs clés de cette période de l'embryologie, H. Spemann. Revenons aux expériences de transplantation de membres menées par Harrison qui ont popularisé ce concept et qui permettent de l'illustrer (Harrison, 1918). Harrison a démontré que la neurula du triton contenait deux disques de cellules qui pouvaient former un membre antérieur lorsqu'ils étaient transplantés dans une autre région de l'embryon. Si des cellules ou des tissus indéterminés sont introduits dans le domaine du champ, ils s'organisent et s'incorporent au membre. Autrement dit, le champ contient une information qui n'a rien de génétique. La définition de Needham récapitule :

Un champ morphogénétique est un système d'ordre tel que les positions prises par les entités instables dans une partie du système ont une relation définie avec la position prise par les entités instables dans une autre partie du système. L'effet de champ est constitué par leurs différentes positions d'équilibre (Needham, *Biochemistry and Morphogenesis*, 1950, cité par Gilbert).

Comme un champ électromagnétique, conclut Gilbert, le terme dénote des relations à la fois régionales et informationnelles. Dès lors, à la lumière de ce concept, le problème du cancer est bien une question de relations, comme l'affirment Soto et Sonnenschein :

De notre point de vue, la cancérogenèse est un processus analogue au développement embryonnaire, dans lequel les organes sont construits par des interactions entre différents types de cellules ; en bref, cela signifie que le cancer est un problème relationnel (Soto et Sonnenschein, 2016).

Que faut-il entendre par 'relationnel' ? Soto et Sonnenschein poursuivent le parallèle avec le développement en empruntant un exemple à l'embryologie, plus précisément le développement du rein. Considérons les interactions entre deux tissus précurseurs, le bourgeon urétéral et le mésenchyme métanéphrogène : ce sont ces interactions qui génèrent l'in-

187 Gilbert (2020). Sur l'histoire de la notion de champ dans l'embryologie, outre Belousov *et al.* (1998), on peut consulter Opitz et Reynolds (1985) ainsi que la thèse de Donna Haraway (Haraway, 1971). L'intérêt de ce concept n'est pas seulement historique, comme le montre son utilisation par Gilbert *et al.* (1996) ; sur la 'renaissance du concept', cf. Vecchi et Hernandez (2014).

188 Pour un usage similaire à celui de Soto et Sonnenschein de la notion de champ d'organisation / morphogénétique à propos du cancer, cf. Bizzarri *et al.* (2008). On notera néanmoins que Bizzarri *et al.* (2011), tout en continuant à accorder une place centrale à cette notion, concluent : « Néanmoins, un grand effort de recherche doit être mené afin de clarifier ce que nous entendons par 'champs morphogénétiques'. »

duction réciproque entre le système collecteur (dérivé du bourgeon urétéral) et le néphron (dérivé du mésenchyme métanéphrogène). Par contre, aucun de ces tissus ne peut générer un rein fonctionnel en absence de l'autre. Autrement dit les relations qui ont lieu lors de la morphogenèse ne sont pas réductibles à des événements infra-cellulaires : il faut prendre en compte les forces physiques à l'œuvre au niveau des interactions entre cellules et entre tissus. Il en va de même pour le cancer.

Si le cancer est bien un phénomène qui s'apparente à un développement qui a mal tourné, s'il constitue bien un problème de différenciation de la cellule au sein d'un tissu, il ne va pas du tout de soi que le phénomène soit irréversible. On touche alors à un point essentiel de la théorie des mutations somatiques : si la mutation est le 'moteur' du cancer, une fois qu'il y a eu mutation, un retour en arrière est inconcevable ; les seules incertitudes concernent le rythme auquel les mutations vont s'accumuler, pour finalement déclencher un processus tumoral. N'avons-nous pas alors un moyen de départager empiriquement les deux théories ? La question de la possibilité – ou non – d'une réversibilité du processus tumoral n'est-elle pas le lieu pour élaborer une expérience cruciale ?

1.2 *SMT* et *TOFT* face aux données expérimentales

Pour remettre en question ce paradigme, Soto et Sonnenschein mettent particulièrement l'accent sur les problèmes liés à la causalité des 'gènes du cancer'. A force de se multiplier, les « gènes du cancer deviennent insaisissables ». Plutôt que d'un paradigme, il faudrait parler d'un programme de recherche régressif au sens de Lakatos : les recherches continuent, mais sans plus s'interroger sur les principes qui doivent les guider. Tout se passe comme si l'on creusait toujours plus profond au mauvais endroit, selon une image utilisée par Baker (2012). Soto et Sonnenschein récusent les tentatives des tenants du paradigme pour s'adapter à une complexité toujours grandissante du fait du nombre croissant de mutations impliquées. Selon eux, la distinction entre mutations '*driver*' et mutations '*passenger*', par exemple, est arbitraire, et ce type d'aménagement peut être comparé à l'ajout d'épicycles au modèle. Mais y a-t-il des faits expérimentaux décisifs qui devraient nous conduire à abandonner le paradigme pour adopter la TOFT ?

1.2.1 Tester le rôle du stroma

Nous avons vu que la référence à des expériences de réversion est un point clé de la plupart des critiques du paradigme ; et cette référence est bel et bien présente chez Soto et Sonnenschein qui apportent leur contribution à cette histoire. Leur manière de tester le rôle du stroma peut rappeler les travaux de Bissell. Il nous faut rappeler encore une fois que leur intégration dans le paradigme n'allait absolument pas de soi, et que ces travaux pourraient à juste titre être considérés comme faisant rupture, de la même manière que prétend le faire la *TOFT*. On pourrait trouver de nombreuses démarches similaires, comme le souci d'élaborer des dispositifs expérimentaux en 3D, dans la mesure où les modèles 2D (une simple couche de cellules) ne permettent pas d'appréhender le rôle de l'architecture des tissus. Mais même si les partisans de la *TOFT* comme Bizzarri citent constamment les travaux de Bissell poursuivis dans les années 2000, c'est toujours en considérant qu'il s'agit encore d'une réforme d'un paradigme qu'il faut renverser. Bizzarri peut certes parfois parler de « *Tumor Microenvironment Paradigm* » (Bizzarri et Cucina, 2014), néanmoins il prend acte que des travaux comme ceux de Bissell ont finalement été intégrés dans le paradigme des oncogènes. La stratégie est à double tranchant : en un sens, cela permet de reconnaître une dette tout en distinguant leurs propres travaux sur le rôle du micro-environnement ; mais d'un autre côté, cela rend plus délicate l'invocation d'une rupture avec le paradigme, si l'on reconnaît que celui-ci a su intégrer de tels travaux. Il devient alors crucial de se démarquer des travaux de Bissell, malgré une proximité qui semble à première vue évidente, dans la mesure où celle-ci ne peut plus constituer une alliée du fait de son enrôlement dans le paradigme.

Les partisans de la *TOFT* ne se contentent pas d'évoquer les expériences classiques de réversion tumorale (comme celles de Mintz et Illmensee, présentées dans notre chapitre 4)¹⁸⁹. Soto et Sonnenschein ont élaboré leur propre dispositif expérimental visant à tester la *TOFT* et son hypothèse que le cancer est un problème *relationnel*. Considérons un phénomène de carcinogenèse induit par traitement de rats avec un carcinogène chimique ou physique. Il s'agit d'identifier quelle est la cible du carcinogène. La *SMT* suppose que cette

189 Concernant le rôle du stroma, Soto et Sonnenschein ne manquent jamais de citer J.W Orr dans leurs bibliographies, dont les expériences de transplantation remontent aux années 1950 et se prolongent jusque dans les années 1970. Je n'ai pas détaillé ce point car ce sont les expériences de Mintz qui sont le plus souvent citées parmi les opposants du paradigme.

cible est une cellule quelconque de l'épithélium, qui va subir le processus 'mutation initiale → évolution clonale → accumulation de mutations...' Mais la *TOFT* fait l'hypothèse que la cible pourrait être 'relationnelle', à savoir les interactions entre le stroma et l'épithélium. L'expérience consiste à exposer séparément le stroma et l'épithélium de glandes mammaires de rats à un cancérigène ayant une courte demie-vie¹⁹⁰. Une fois celui-ci évacué, on procède à des recombinaisons entre épithélium et stroma :

- i) La combinaison constituée de stromas exposés à un cancérigène, auxquels on ajoute des cellules épithéliales normales et non exposées, donne lieu à des néoplasmes.
- ii) La combinaison inverse, où des cellules épithéliales normales sont exposées à un cancérigène alors que le stroma ne l'est pas, ne conduit pas à la formation de néoplasme.

L'observation de ces deux situations nous conduit à penser que c'est le stroma qui est la cible du produit cancérigène.

- iii) Est alors testée la possibilité de 'normaliser' le phénotype cancéreux en combinant des cellules de carcinome mammaire avec du stroma normal : on observe que les cellules tumorales génèrent alors des canaux mammaires phénotypiquement normaux.

Ceci confirme le rôle déterminant du stroma, et nous fait mieux comprendre ce qu'il fallait entendre lorsque le cancer était qualifié de 'relationnel' : cela renvoie à des processus de stabilisation ou au contraire de déstabilisation des tissus environnant des cellules qui, même dotées d'un phénotype cancéreux, peuvent opérer une 'réversion' à l'état normal, un phénomène qui est interprété comme contredisant le paradigme des oncogènes. Par contre, un tel phénomène s'explique aisément dans le cadre de la *TOFT* : si l'état normal de la cellule est la résultante d'une prolifération (état par défaut) contrôlée par l'environnement tissulaire, et si l'état cancéreux provient d'une modification de cet environnement, alors il est plausible que le processus soit réversible, par restauration de l'environnement.

La rupture des interactions entre stroma et épithélium jouerait donc un rôle crucial. Cette hypothèse permet de comprendre pourquoi l'incorporation de diverses substances inertes dans des tissus peuvent générer des tumeurs sans pour autant que ces substances ne relâchent de composants génotoxiques pouvant engendrer des mutations. Ce qui est observé, ce ne sont pas des mutations génétiques, mais un changement dans l'architecture du tissu. Se référer à l'architecture du tissu permet également de proposer une explication pour

190 L'expérience est d'abord présentée dans Maffini *et al.* (2004) ; on en trouve un résumé dans Soto et Sonnenschein (2011, 2016) ; l'hypothèse que le stroma soit la cible du carcinogène est critiquée notamment dans Medina et Kittrell (2005).

les cas extrêmement troublants, du point de vue du paradigme des oncogènes, des régressions spontanées.

On ne saurait minorer les applications concrètes d'une telle hypothèse, dans la mesure où elle conduit notamment Soto et Sonnenschein à étudier le rôle cancérigène des perturbateurs endocriniens, dont l'effet est précisément d'altérer les phénomènes de communication au sein de l'organisme, notamment lors du développement. Cela engage d'ailleurs une certaine conception du développement aussi bien que du cancer :

L'hypothèse selon laquelle l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens chimiques issus de l'environnement pourrait provoquer un cancer est apparue lorsque deux notions bien ancrées ont commencé à être remises en question dans les années 1990. Ces notions étaient que le développement des mammifères n'était que le déroulement d'un programme génétique et que seuls les agents mutagènes (agents physiques, chimiques et biologiques qui induisent des mutations de l'ADN) peuvent causer le cancer (Soto et Sonnenschein, 2010).

1.2.2 Ré-interpréter les données qui semblent en faveur de la SMT

L'article de Baker *et al.* (2009) présente le grand intérêt de faire un bilan critique des données les plus favorables au modèle. Nous avons déjà mentionné un certain nombre de ces données en décrivant la construction et la solidification du paradigme mais une reprise est ici nécessaire. En effet, tout changement de paradigme implique de traiter les anomalies (qui ne sont pas les problèmes – *puzzles* – qui forment le quotidien de la science normale), mais appelle en outre une ré-interprétation des données qui semblaient valider le paradigme antérieur. Un changement de paradigme, ce n'est pas faire disparaître une théorie fausse, dans la mesure où le paradigme constitue un cadre explicatif unitaire pour un grand nombre de phénomènes empiriques. Il s'agit donc d'examiner comment ces données peuvent être reconsidérées après une conversion du regard caractéristique d'un changement de paradigme ; elles doivent alors recevoir une nouvelle signification. Les principales données en question sont les suivantes (la liste n'est pas exhaustive ; mais cela permet de repérer les points essentiels du point de vue de la *TOFT* et leurs réponses) :

i) Les expériences de transfection : des fibroblastes de souris, transfectées *in vitro* avec de l'ADN de cellules cancéreuses humaines, acquièrent les propriétés de cellules malignes ; l'activité transformatrice serait due à l'oncogène *RAS*. Pour Baker,

une autre explication est que l'activité transformatrice *in vitro* se manifesterait *in vivo* par une perturbation des gradients morphostatiques¹⁹¹ (Baker *et al.*, 2009).

Ces expériences ont le défaut majeur de s'effectuer avec des cellules qui ont subi une profonde transformation de leur organisation tissulaire :

Dissocier des tissus et placer leurs cellules désormais déconnectées en culture représente une perturbation extrême des champs d'organisation dont elles proviennent. Cet état 'démergent' (*sic*) peut conduire par lui-même à la génération de néoplasie en libérant simplement les cellules de leurs contraintes positionnelles *in situ*. Cette approche en culture ne reproduit pas les phénomènes organisationnels. Elle représente, au contraire, un artefact (Soto et Sonnenschein, 1991, p. 107)

ii) La présence de mutations récurrentes dans certains cancers, ou de translocations susceptibles de déréguler un gène (comme le gène *MYC* dans le lymphome de Burkitt). Face à ce phénomène, on peut invoquer la distinction entre corrélation et causalité, et Baker pointe que les chercheurs qui croient que les oncogènes causent le cancer auront probablement tendance à interpréter cette association comme une véritable relation causale. Mais du point de vue de la *TOFT*, les mutations ne sont qu'un 'produit dérivé' (*by-product*) ou un événement tardif.

iii) Les souris transgéniques qui portent un oncogène activé et déclenchent une tumeur. Mais, nous dit Baker, cela ne pourrait-il être l'effet d'une perturbation du gradient de morphostats, donc à nouveau un événement *dérivé* ? Considérons une expérience plus précise¹⁹² : on utilise une souris porteuse d'un oncogène *KRAS* muté dans les glandes mammaires, de telle sorte que l'expression de la protéine K-Ras dépend de la présence ou non d'un certain antibiotique dans le régime alimentaire. Quand l'antibiotique est présent, la souris développe des tumeurs mammaires ; quand il est supprimé, désactivant l'expression de l'oncogène, les tumeurs régressent. La réponse de Baker est la suivante :

191 La notion de 'morphostat' est construite comme un analogue pour les tissus adultes de la notion de 'morphogènes', des molécules qui contribuent, au cours du développement embryonnaire, à spécifier différents types cellulaires ou différentes régions d'un organisme selon sa concentration. Baker parle aussi bien de morphogène, champ morphogénétique, morphostats, gradients morphostatiques. Historiquement, la notion de morphogène semble avoir été introduite par Turing ; Vecchi et Hernandez (2014) rappellent qu'elle était alors potentiellement liée à une vision atomiste opposée à la notion de champ morphogénétique. Quant à celle de morphostat, elle semble avoir été introduite par Potter (nous y revenons ci-dessous).

192 Présentée dans Podsypanina *et al.* (2008), et citée notamment par Vaux (2011a) dans sa défense de la *SMT*. Nous simplifions l'expérience dont le but est d'analyser le cas d'une tumeur induite par *plusieurs* oncogènes (ici *KRAS* et *MYC*).

Cependant, la *SMT* n'explique pas exactement comment la production de l'oncoprotéine conduit au cancer. Plus fondamentalement, cette étude expérimentale ne part pas d'un cancérigène ; il s'agit plutôt d'une situation inventée à partir du principe que l'oncogène provoque le cancer, sa pertinence n'est donc pas claire.

Une explication possible par la *TOFT* est que la production de la protéine K-Ras conduit indirectement au cancer en perturbant un champ morphogénétique. Il est intéressant de noter que la protéine K-Ras a été impliquée dans le développement fœtal.

La critique s'effectue en deux temps. Tout d'abord, jeter un doute sur l'explication ; dans la mesure où le mécanisme précis n'est pas mis au jour, ne sommes-nous pas dans une situation où l'on a en fait *présupposé* que l'oncogène était la cause du phénomène ? Ensuite, pointer en direction du phénomène de développement, à savoir le lien entre la protéine impliquée et le développement fœtal.

iv) Le succès de thérapies ciblées, par exemple le traitement de la leucémie myéloïde chronique par l'Imanitib. Rappelons qu'il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase, laquelle est codée par la fusion des gènes *BCR-ABL*. Citons le commentaire de Baker (2012), qui est caractéristique de sa stratégie de ré-interprétation :

L'explication par la *SMT* est que les mutations de l'oncogène provoquent directement le cancer par la production de tyrosine kinase, mais le lien entre tyrosine kinase et cancer n'est pas clair. Bien que ces résultats soient cliniquement importants, ce n'est pas une situation idéale pour comprendre la cancérogenèse, car elle ne tient pas compte d'un événement initiateur.

Une explication possible de ces résultats par la *TOFT* est que la production de tyrosine kinase conduit indirectement au cancer en bloquant un champ morphogénétique ; dans ce cas particulier, la mutation de l'oncogène contribue apparemment à la perturbation du champ morphogénétique. On a constaté que la tyrosine kinase était impliquée dans le développement embryonnaire (Baker, 2012).

On met en question les prétentions de la *SMT* à avoir mis au jour un événement causal initiateur : qu'il y ait production accrue de tyrosine kinase (TK), soit. Mais comment démontre-t-on que la chaîne causale est directe et linéaire de la mutation à la production de TK et là au cancer ? On peut ré-interpréter le rôle de la TK en la décrivant comme une cause indirecte d'une perturbation du champ morphogénétique. Encore une fois, c'est ce dernier qui apparaît comme le principal 'agent' dans le processus. De manière plus générale, Soto et Sonnenschein sont très suspicieux quant au succès des thérapies ciblées :

La corrélation entre les mutations somatiques génomiques dans les cellules de cancers sporadiques et une thérapie ciblée spécifique a été interprétée comme étant causale. Cependant, selon les déclarations récentes des partisans mêmes de ces liens théoriques, les succès ont été décevants (Sonnenschein *et al.*, 2014 ; ils citent notamment Hanahan, 2014 et Weinberg, 2014).

v) L'accroissement de l'incidence de la plupart des cancers avec l'âge. Pour la *SMT*, si le cancer est une maladie du vieillissement, c'est que le temps qui passe augmente la probabilité d'une accumulation de mutations. Mais pour la *TOFT*, ce lien entre cancer et vieillissement peut être expliqué par le vieillissement des tissus normaux, qui peut lui-même affecter le gradient de morphostats. Baker se réfère notamment à une expérience menée par McCullough *et al.* (1998) : lorsque des cellules tumorales sont injectées dans des foies de rats, la tumeur régresse dans le foie de jeunes rats mais croît progressivement chez les vieux rats. D'où l'hypothèse suivante, qui met en avant les modifications du milieu tissulaire :

le micro-environnement hépatique des vieux rats régule incomplètement la prolifération et la différenciation des hépatocytes dérivés de cellules tumorales. [...] Les modifications du milieu tissulaire, comme celles qui accompagnent le vieillissement normal, peuvent déterminer la capacité d'une cellule génétiquement aberrante à produire une tumeur (McCullough *et al.*, 1998).

vi) Les cancers héréditaires. Nous abordons un point essentiel, déjà plusieurs fois souligné : rappelons-nous que médicalement, notamment du point de vue du conseil en génétique, il y a une différence fondamentale entre les formes sporadiques et les formes familiales de cancer. Nous avons abondamment discuté la transformation de la notion de maladie génétique, et nous aurons encore à y revenir dans la mesure où un des fils directeurs de ce travail est d'interroger la qualification du cancer comme 'maladie génétique'.

Ceci rappelé, comment est abordée cette distinction du point de vue de la *TOFT* ? L'existence de formes héréditaires de cancer va incontestablement dans le sens d'une causalité génétique, et donc, reconnaît Baker, « semble être une preuve forte en faveur de la *SMT* » (Baker, 2009). Aussi Baker nous propose à nouveau une explication alternative, basée sur la perturbation du champ morphogénétique, en prenant pour exemple le gène suppresseur de tumeur *APC* (*Adenomatous polyposis coli*) dont la mutation peut donner lieu à une forme familiale de cancer du colon :

Une autre explication est que les mutations de l'ADN dans ces cancers héréditaires sont responsables d'interactions altérées entre les cellules dans un domaine où les morphogènes pourraient jouer un rôle important au cours du développement précoce. Les polypes chez les patients hémizygotes pour un [gène] *APC* défectueux [...] et les dysplasies précédant la néoplasie [...], et qui aboutissent finalement à des neuroblastomes, sont des altérations de l'organisation tissulaire dont la cause sous-jacente pourrait être une modification des gradients morphostatiques (Baker, 2009).

Cet exemple est repris par Soto et Sonnenschein, qui affirment à leur tour :

La théorie des mutations somatiques ne traite pas du cancer héréditaire transmis par la lignée germinale. Les mutations de la lignée germinale affectent toutes les cellules de

l'organisme, et le cancer héréditaire pourrait donc également être interprété comme étant dû à des interactions tissulaires défectueuses dans les champs morphogénétiques. Un exemple illustratif est le développement de tumeurs chez la drosophile liant sans ambiguïté une mutation germinale à l'émergence d'une néoplasie. Le fait d'avoir caractérisé le gène muté n'a cependant apporté que peu de lumière sur la manière dont les mutations de ce gène entraînent la formation d'une tumeur (Soto et Sonnenschein, 2021 – nous soulignons).

A nouveau, on considère que même les formes héréditaires de cancer renverraient à des altérations des interactions tissulaires. On peut être surpris par l'affirmation que la *SMT* ne traite pas du cas des cancers héréditaires ; que penser alors du titre de l'important article de Kinzler et Vogelstein (1996) que nous avons utilisé dans notre étude du paradigme : « *Lessons from Hereditary Colorectal Cancer* » ? C'est bien à partir de là qu'est élaboré le modèle multi-étapes, même s'il est vrai que le paradigme des oncogènes a fait une révolution en prétendant labelliser tous les cancers de 'maladies génétiques', et pas uniquement les formes familiales qui pouvaient être qualifiées ainsi en utilisant le concept traditionnel de maladie génétique.

Pour conclure sur ce point, il faut prendre en compte un article explicitement centré sur la classification des cancers en forme familiale et forme sporadique (Sonnenschein *et al.*, 2014). Après avoir souligné que la focalisation sur la génétique dans l'étude du cancer avait fait perdre de vue l'importance de la biologie du développement, ils requalifient les formes familiales en « erreurs de développement innées » et les subdivisent en « erreurs de développement innées héréditaires, qui sont dues à des mutations apportées par les gamètes d'un ou des deux parents au concept en développement, et [...] erreurs de développement innées induites, lorsque les malformations et/ou les cancers sont dus à une exposition cancérigène environnementale pendant la grossesse » (Sonnenschein *et al.*, 2014). Dans les deux cas on considère un processus de développement qui précède la naissance ; autrement dit, même là où la causalité génétique peut sembler la plus forte, une perspective développementale s'impose. En outre, la subdivision proposée permet de minorer fortement l'importance des gènes pour un nombre de cas indéterminé, puisque c'est un cancérigène qui aura perturbé le champ morphogénétique au cours du développement pré-natal qui est en cause. Dans le résumé de leur article, les auteurs annoncent :

Il est anticipé que l'origine d'un nombre croissant de cancers dits sporadiques se révélera être liée au groupe des erreurs innées de développement (Sonnenschein *et al.*, 2014).

Mais en fait, c'est bien plutôt la frontière entre les deux formes innées qui est discutée. En se référant au cas emblématique de *BRCA*, ils citent un article de Marie-Claire King *et al.* (2013) qui relève l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes nées après 1940 par rapport à celles nées avant. C'est King elle-même qui mentionne alors l'influence possible de facteurs non-génétiques :

De façon remarquable, il a été remarqué dans une cohorte de patientes porteuses de mutations *BRCA* que le risque de cancer du sein à 50 ans chez les porteuses nées avant 1940 était de 24%, alors qu'il était de 67% chez celles nées après 1940. On en a conclu que « des facteurs non génétiques peuvent influencer de manière significative la pénétrance, même de mutations à haute pénétrance ». D'une part, cette preuve plaide en faveur de l'identification des facteurs environnementaux non génétiques – vraisemblablement dus à l'exposition à des polluants – qui augmentent de manière significative l'incidence du cancer, non seulement des erreurs de développement héréditaires innées, mais aussi des tumeurs sporadiques. D'autre part, ces observations renforcent le bien-fondé de la postulation d'une nouvelle classification pathogénétique des néoplasmes qui refléterait une participation significative de l'environnement dans la cancérogenèse (King *et al.*, 2013).

Sonnenschein *et al.* s'appuient alors sur cette remarque concernant un des 'gènes du cancer' les plus symboliques pour avancer un certain nombre de données concernant le caractère potentiellement cancérigènes de perturbateurs endocriniens. Et dans la mesure où certains de ces perturbateurs ne sont pas connus pour être mutagènes, cela est considéré comme un argument en faveur de la *TOFT*.

Si le paradigme des oncogènes a certainement tendance à brouiller la différence entre forme familiale et forme sporadique de cancer par le biais d'une extension de la notion de maladie génétique, la *TOFT* a sans doute la tendance inverse, par sa réinterprétation systématique de toutes les données empiriques en termes de rupture du champ morphogénétique, comme cela est manifeste chez Bizzarri et Cucina (2016), qui se réfèrent à l'article que nous venons de passer en revue :

Les cancers résultant d'erreurs innées de développement doivent être considérés comme des entités pathogéniques distinctes de celles des cancers sporadiques, étant donné qu'ils 'émergent' de champs morphogénétiques très différents (Bizzarri et Cucina, 2016).

Autrement dit, la différence est reconnue... mais les entités pathologiques en question ont toutes les deux leur source dans un champ morphogénétique !

Il faut rappeler à quel point le rapport du paradigme des oncogènes vis-à-vis des formes familiales de cancer est complexe. En effet, ces formes sont connues depuis longtemps sans pour autant avoir automatiquement entraîné des affirmations telles que 'le can-

cer est une maladie génétique’. Cette déclaration, dont nous avons vu l’importance (dans les manuels notamment) ne prend sens que dans le contexte d’une radicale transformation de la notion de maladie génétique. Si l’on veut prendre le contre-pied de ce mouvement, deux stratégies sont possibles : reconduire les formes familiales (et elles seules) à la catégorie traditionnelle de maladie génétique (au sens mendélien du terme) ; ou, de manière beaucoup plus audacieuse, proposer une théorie non-génétique unifiée, susceptible de valoir aussi bien pour les formes sporadiques que pour les formes familiales. Et telle semble bien être la position de Bizzarri et Cucina, dans la citation précédente. Bizzarri peut d’ailleurs repérer une même tendance dans la TOFT :

Initialement et fondamentalement, les promoteurs de la *TOFT* visaient à expliquer l’origine des cancers sporadiques, c’est-à-dire des cancers qui ne semblent pas liés à des mutations génétiques héréditaires spécifiques. Cependant, la *TOFT* est également proposée comme une théorie unificatrice des cancers sporadiques et héréditaires, car les auteurs de la *TOFT* soutiennent que les lésions génétiques héréditaires peuvent être explicatives uniquement dans la mesure où elles sont liées à l’organisation des tissus (Bizzarri, 2018).

On ne saurait minimiser l’importance de ce geste théorique, tant il va à l’encontre d’une unification en sens inverse ! A l’unification qui tire l’ensemble des cancers du côté de la maladie génétique, la *TOFT* oppose une unification où même les cancers héréditaires dépendraient de l’organisation des tissus.

Néanmoins, une telle stratégie ré-interprétative de toutes les données qui semblent aller dans le sens d’une causalité génétique n’est pas toujours très convaincante : pointer que le mécanisme précis entre la protéine produite par un oncogène et la tumeur n’est pas parfaitement élucidé est important, mais est-il légitime de systématiquement supposer que cette protéine doit agir seulement de manière indirecte, par exemple par le biais d’une modification du gradient des morphostats ? Le mécanisme n’est alors pas beaucoup plus clair. N’était-il pas plus raisonnable de tenter de combiner les différentes données empiriques, en reconnaissant que certaines vont davantage dans le sens d’une causalité génétique, et que d’autres impliquent de reconnaître d’autres facteurs ? Ce serait une piste qui conduirait à maintenir le paradigme, sous réserve de l’introduction de différents aménagements (des aménagements dont le paradigme est bel et bien capable, comme nous l’avons vu). Or, les partisans de la *TOFT* s’opposent de manière on ne peut plus ferme à un tel compromis :

Une tentative d’intégrer la recherche sur le cancer ‘basée sur les tissus’ à la théorie des oncogènes a été proposée. En effet, les données montrant que la matrice extracellulaire

et l'architecture tissulaire peuvent normaliser le comportement des cellules cancéreuses sont réinterprétées par les partisans de la *SMT* comme des étapes importantes vers la compréhension des mécanismes qui déterminent comment « les gènes du cancer perturbent les interactions biologiques des cellules individuelles avec leur environnement immédiat ». Par conséquent, pour ces partisans de la *SMT*, le problème de savoir comment la matrice extracellulaire contrôle les phénotypes cellulaires devient au mieux une quête pour comprendre comment les oncogènes affectent les interactions entre les cellules mutées et normales (Soto et Sonnenschein, 2004).

La référence « aux partisans de la *SMT* » est un article de Jacks et Weinberg (2002) qui souligne l'importance des interactions entre les cellules épithéliales et la matrice extracellulaire. Les acteurs du paradigme ne sont pas aveugles à l'égard de données qui font ressortir le rôle de l'environnement tissulaire. Les partisans de la *TOFT* s'opposent à toute stratégie d'aménagement, de telle sorte qu'il est ainsi non seulement exclu de chercher à sauver un paradigme qui aurait fait son temps en rajoutant un nouvel épicycle¹⁹³, mais également de chercher à 'hybrider' les deux théories (*SMT* et *TOFT*). D'où l'importance de cette ré-interprétation globale de toutes les données, qui permet de donner une véritable consistance à l'idée de changement de paradigme : celui-ci doit provoquer un changement de regard qui implique que les mêmes données n'ont plus la même *Gestalt*, n'ont plus le même sens. L'emprunt de Kuhn à la psychologie de la forme lorsqu'il décrit le changement de paradigme comme *Gestalt-switch* a en effet la signification suivante : en un sens, on perçoit la même chose (la perception du soleil et de la lune n'a pas changé lorsque le paradigme copernicien s'est imposé) mais en un autre sens, on vit dans un 'monde différent'.

Pour défendre leur position de refus à l'égard d'un compromis, les partisans de la *TOFT* invoquent que les données sont interprétées par une théorie, que les deux théories en présences ont des prémisses opposées, mais également qu'elles renvoient à deux traditions fondamentalement opposées. C'est ce qui les rend à ce point incompatibles.

193 Nous avons déjà relevé cette image de l'épicycle qui est utilisée de manière répétée : voir Soto et Sonnenschein (2000, 2006a, 2006b, 2006c), mais aussi Bizzarri *et al.* (2021), etc.

1.3 Une autre tradition

Avant d'examiner si cette stratégie de rupture est vraiment légitime, il nous faut préciser ce qui la sous-tend : la critique de la *SMT* n'est pas issue d'une simple expérience sur le rôle du stroma, si importante et significative soit-elle. En effet, la *TOFT* entend se constituer comme la réactivation d'une longue tradition, l'organicisme, s'opposant à une autre tradition séculaire qui centre l'étude du vivant sur la cellule. Soto et Sonnenschein établissent ainsi une filiation entre leur théorie et les courants qui, au 19^{ème} siècle, ont pensé le cancer à partir de l'embryologie et de l'histologie ; nous les avons évoqués dans notre premier chapitre. Pour la première moitié du 20^{ème} siècle, ils ne manquent jamais de citer Waddington et Needham :

La version originale de la *SMT* de Theodor Boveri représentait un écart important par rapport au point de vue dominant à la fin du 19^{ème} siècle parmi les pathologistes allemands qui considéraient que le cancer était une maladie tissulaire. En 1936, Conrad Waddington et John Needham ont brièvement développé cette perspective tissulaire et ont affirmé que le cancer était plutôt un processus apparenté à un développement anormal (Soto et Sonnenschein, 1991).

Plus près de nous, ils se réfèrent à l'attaque de Smithers (1962) contre le 'cytologisme' et finalement à Rubin, qui lui aussi, conçoit le cancer comme un problème de développement. Quant à Bizzarri *et al.* (2011), souvent très proches de Soto et Sonnenschein, ils se réfèrent abondamment à Pierce pour ce qui est de cette approche développementale.

La considération du cancer comme problème tissulaire n'a rien de totalement hétérodoxe au début des années 1970, comme en témoigne ce texte de 1973 :

Le problème du cancer n'est pas principalement un problème cellulaire. C'est un problème d'interaction cellulaires, non seulement au sein du tissu, mais aussi avec des cellules d'autres tissus (Potter, « *Biochemistry of Cancer* », cité par Capp, 2012a, p. 165 – on notera qu'il ne s'agit pas du même Potter que celui que nous évoquons ci-dessous)

Nous avons déjà mentionné dans le chapitre précédent qu'en 1962, Smithers avait produit un texte que Soto et Sonnenchein louent pour son anticipation des difficultés du paradigme actuel. C'est une manière de dire que ce paradigme s'est construit sur une base qui était d'emblée critiquable et même déjà critiquée. En 1962, même s'il mentionne la *SMT*, Smithers vise avant tout le paradigme fondé sur l'affirmation que le cancer est une maladie des cellules, ce à quoi il oppose sa vision du cancer comme « maladie de la désorganisation ». Nous avons noté que le phénomène de régression tumorale (ou réversion) figure en bonne place parmi les 'incompatibilités' qu'il liste à l'encontre de ce modèle. Mais la cri-

tique ne repose pas seulement sur des données empiriques, elle invoque également ce qui est qualifié d'« argument logique » et qui consiste à revendiquer la priorité logique de l'organisme sur ses composants :

Le comportement des cellules individuelles est, en fait, le résultat et non l'origine de la vie organisée. Les organismes contiennent beaucoup plus d'information que n'importe laquelle de leurs cellules : la quantité d'information d'un système est une mesure de son organisation (Smithers, 1962)

Malgré cette référence positive à des principes organicistes, peut-être nécessaire à toute conception qui fait de la désorganisation le cœur du cancer, l'article de Smithers est avant tout une « attaque ». Or, dans leur effort pour construire une alternative au paradigme, Soto et Sonnenschein ne peuvent se contenter de ce versant critique ; d'où leur référence à une théorie que l'on peut qualifier de 'développementale' pour étayer le versant constructif de leur propos. L'idée que le cancer est une maladie développementale, si elle trouve ses racines dans une histoire ancienne comme nous l'avons vu au chapitre 1, est particulièrement associée aujourd'hui aux noms de Pierce et Rubin. Nous avons rapidement évoqué le premier et ses expériences menées dans les années 1970, qui visaient à mettre au premier plan la question de la différenciation ; nous n'y revenons pas pour ne pas alourdir le propos, même si ce chercheur mériterait certainement plus d'attention. Quant à Rubin, dont nous avons mentionné la place dans l'histoire des expériences de réversion, il est difficile de résumer sa trajectoire dans la mesure où ses premiers travaux remontent aux années 1950 et portent sur les tumeurs induites par le virus du sarcome de Rous (pour une perspective historique, voir Vogt, 2010). Autrement dit, il est partie prenante des investigations sur les virus qui constituent le terreau sur lequel va émerger le paradigme des oncogènes. Mais alors même que celui-ci s'établit en renversant la théorie virale qui l'a engendré, Rubin publie en 1985 un article intitulé « *Cancer as a Dynamic Developmental Disorder* », sur lequel il reviendra (Rubin, 1985, 2009, cité dans Soto et Sonnenschein, 2004 ; pour la contribution la plus récente de Rubin, voir Rubin et Rubin, 2018). Il y endosse un point de vue « organisationnel », indispensable selon lui pour saisir la dimension progressive du cancer. En faisant référence à Needham et Waddington (comme Soto et Sonnenschein), il assume de reprendre une idée ancienne, qui lui semble pouvoir être éclairée sous une nouvelle lumière (alors même que s'installe le paradigme qui semble l'invalider). Pour réactualiser l'idée d'une origine développementale du cancer, il faut partir d'une des caractéristiques essentielles du développement des tissus normaux dans l'embryon, à savoir qu'un tel développement se produit toujours dans un « contexte topographique particulier ». De cela, on peut dégager l'hy-

pothèse que la rupture des relations topographiques tissulaires tendrait à induire le cancer. Nous ne pouvons détailler les différentes données expérimentales utilisées par Rubin, mais elles lui semblent suffisamment nombreuses pour réactualiser l'intuition de Waddington et Needham concernant le rôle d'un champ morphogénétique et des pouvoirs organisateurs des tissus, variables selon leur exposition à divers cancérigènes. Disons simplement qu'il se réfère en particulier, d'une part à des expériences de transplantation (des cellules tumorales se développent différemment selon l'environnement tissulaire et les signaux hormonaux) ; d'autre part à des expériences d'induction du cancer par perturbation de la structure des tissus. La conclusion est alors la suivante :

La capacité d'induire des tumeurs et d'autres troubles de la régulation en perturbant les relations hiérarchiques de l'organisme soulève la question de savoir si les tumeurs spontanées ne sont pas, en premier lieu, initiées par des perturbations similaires. [...] L'apparition de déviations chromosomiques, aujourd'hui si largement signalées dans les tumeurs, pourrait être considérée comme une partie de la réponse cellulaire à la levée des contrôles homéostatiques. D'autres altérations génomiques, telles que l'activation d'oncogènes, pourraient également être considérées comme une réponse adaptative au milieu modifié du tissu et de l'organisme. La présence d'anomalies chromosomiques non aléatoires dans certaines tumeurs pourrait représenter une adaptation spécifique d'un type cellulaire donné à la perturbation de sa relation hiérarchique particulière, c'est-à-dire de son environnement précisément défini (Rubin, 1985).

Qu'il y ait des modifications chromosomiques et génétiques dans les cancers est absolument incontestable : Boveri tout comme les acteurs du paradigme des oncogènes ont pointé quelque chose d'essentiel. Mais la question reste ouverte : et si ces modifications étaient une forme de réponse à une perturbation, autrement dit des épiphénomènes ?

En ce sens, les modifications chromosomiques et autres modifications génétiques seraient considérées comme des épiphénomènes plutôt que comme des facteurs causaux dans la formation des tumeurs. Cependant, il n'est peut-être pas possible de distinguer clairement la cause de l'effet dans le processus dynamique et en constante évolution décrit ici, puisque toute modification, en particulier si elle se produit dans le génome, est susceptible de renforcer le processus de désordre qui l'a engendrée en premier lieu (*idem*).

En envisageant même qu'il puisse s'agir d'une sorte de réponse adaptative de la part de la cellule, Rubin met au premier plan la relation de la cellule à son environnement, bien loin de la vision de Vogelstein, par exemple, chez qui les mutations semblent parfois produire des effets hors de tout contexte (notamment quand il ne s'intéresse qu'au nombre de divisions de cellules souches dans chaque tissu – comme si ce nombre était la caractéristique essentielle d'un tissu, lequel cesse alors d'être considéré comme un véritable environ-

nement). Sans sélection adaptative, les mutations peuvent rester dormantes (comment le prouve aussi le fait que les cellules normales comportent un grand nombre de mutations, un point sur lequel insiste Rubin, 2006).

Dès lors, si l'on prend en compte le contexte, la question de la causalité devient bien confuse, en particulier si l'on veut rendre compte du dynamisme spécifique de la tumeur, dont la logique n'est pas linéaire :

Une fois que les forces d'ordonnement sont perturbées, les cellules affectées expriment leur capacité innée d'hétérogénéisation qui, à son tour, exacerbe la perturbation initiale dans une boucle de rétroaction positive expliquant la nature progressive de la néoplasie (Rubin, 1985).

Il s'agit de prendre au sérieux le phénomène de l'hétérogénéité : hétérogénéité intratumorale, bien sûr, mais qui renvoie à une capacité de toutes les cellules à se développer de manière singulière. C'est cette disposition qui est activée par la rupture de l'ordre tissulaire, et qui, alors seulement, peut jouer un rôle causal dans le processus. D'où l'idée chez Rubin, d'une approche dite 'cybernétique' (nous dirions certainement plus volontiers 'systémique'), seule à même selon lui de rendre compte de la nature progressive du phénomène tumoral, et l'importance des boucles de rétroaction :

Il s'agit donc d'une approche cybernétique de la cancérogenèse, dans laquelle la cellule est considérée comme faisant partie d'une hiérarchie ordonnée, ou d'un champ intégré, et dans laquelle les éléments à tous les niveaux sont en communication constante les uns avec les autres. Dans un tel schéma, la perturbation du champ morphogénétique ne peut être réduite à un changement discret de l'un de ses constituants moléculaires ou cellulaires, mais le champ et les types de changements moléculaires et cellulaires se renforcent mutuellement dans un circuit de rétroaction positive qui favorise une désorganisation encore plus poussée (Rubin, 1985).

Cette approche est explicitement opposée, en 1985, à l'approche génétique qui est celle du paradigme des oncogènes en train de se constituer :

De ce point de vue, la préoccupation actuelle pour les changements génétiques dans les cellules en tant que cause du cancer représente une insistance grossièrement déplacée sur une partie d'un processus dynamique à multiples facettes. Cette fascination pour les arbres, qui empêche de voir la forêt, est sans aucun doute conditionnée par les progrès spectaculaires réalisés par la biologie moléculaire dans la compréhension du rôle de l'ADN dans l'hérédité. Elle ignore l'évidence que les gènes ne sont qu'une partie de l'histoire qui décrit correctement le comportement de la cellule et de l'organisme (*idem*).

Face à cette image de l'arbre et de la forêt, il est difficile de ne pas penser à la fascination actuelle, promue par la médecine personnalisée, pour les données fournies par les programmes de séquençage !

Cet article nous semble particulièrement significatif du fait d'avoir été publié au moment même où le paradigme commençait à s'établir solidement. A ce moment, différentes options étaient donc toujours bel et bien présentes. Mentionnons simplement que Rubin a maintenu ses positions lors d'un retour réflexif sur l'article de 1985 (Rubin, 2009), et à nouveau, cela nous dit bien quelque chose des possibilités théoriques qui peuvent rester (discrètement) ouvertes alors même qu'un paradigme est dominant. En 2011 encore, il persiste à se référer à la notion de 'champ' en réactualisant la notion ancienne de « champ de cancérisation » (Slaughter *et al.*, 1953). Ce concept a une histoire complexe (Braakhuis *et al.*, 2003) et il est parfois utilisé d'une manière parfaitement compatible avec l'approche de l'oncologie dite 'de précision', dans la mesure où l'objectif peut être d'identifier des signatures moléculaires au sein d'une population de cellules histologiquement normales (Dakubo *et al.*, 2007). Mais pour Rubin, il s'agit de mettre en avant le point suivant :

Il est de plus en plus évident que la force motrice est la sélection darwinienne plutôt qu'une augmentation du taux de mutation [...]. Les études sur la cancérogenèse humaine ont, en général, mis l'accent sur les mutations génétiques comme facteur de causalité, bien qu'il soit prouvé que la plupart des mutations se produisent avant l'apparition des lésions néoplasiques. Le champ de cancérisation indique que les stades précliniques du cancer consistent en une vaste région d'hyperplasie croissante qui ne produit pas de symptômes et, par conséquent, les stades précoces n'ont pu être étudiés qu'après l'excision d'une tumeur et l'analyse génétique de ses marges. Mais on sait très peu de choses sur les conditions qui conduisent à la sélection des cellules qui constituent les tumeurs (Rubin, 2011).

Si la référence à la sélection darwinienne peut être considérée comme une pièce du paradigme des oncogènes chez les partisans de la *TOFT* (et historiquement, c'est bel et bien le cas), cette référence peut être utilisée de diverses manières, et ici il est bien question de mettre l'accent sur une dimension que Rubin estime insuffisamment explorée, à savoir ce qui peut conduire à la transformation néoplasique de cellules au sein desquelles les mutations sont apparues sans provoquer par elles-mêmes la tumorigenèse. Ainsi, Rubin joue indéniablement un rôle important si l'on veut évaluer la persistance de la référence à une théorie développementale et organisationnelle non pas en amont de la constitution du paradigme des oncogènes, mais au cœur de son élaboration.

Pour prendre la mesure des propositions de la *TOFT* et de sa prétention à constituer une tradition concurrente, il peut être aussi intéressant de considérer des auteurs contemporains qui, de manière indépendante, semblent aboutir à la même perspective ‘développementale’. Prenons le cas de J. Potter, qui vient de l’épidémiologie et qui, prenant en compte les effets du régime alimentaire, est notamment conduit à discuter une vision trop étroitement moléculaire du cancer du colon (Potter, 1999). Le fait que Potter considère le phénomène cancéreux d’abord avec le regard de l’épidémiologiste pour s’interroger ensuite sur les « interfaces entre épidémiologie, génétique et génomique » (Potter, 1992, 2001) a évidemment son importance.

S’appuyant sur Pierce, Prehn, Rubin et Bissell – autant de chercheurs qui ont su mettre l’accent sur le contexte – Potter contribue à introduire dans le champ des explications du cancer le concept de ‘morphostat’, que nous avons rapidement évoqué lors de la discussion du paradigme par Baker. Précisons ce dont il s’agit. Ces ‘morphostats’ diffusent à travers le tissu pour déterminer le phénotype cellulaire et maintenir l’architecture du tissu, de manière similaire aux morphogènes qui guident le développement du tissu embryonnaire. Selon Potter, il s’agit véritablement d’un « concept manquant de la biologie du cancer » (Potter, 2001). Leur existence peut être déduite de données empiriques que nous avons déjà évoquées, comme la capacité à générer un cancer par simple transplantation de tissus dans le mauvais environnement, mais aussi le fait que la cancérogenèse se produit fréquemment à la jonction de différents types épithéliaux. Potter s’intéresse particulièrement aux tissus épithéliaux pour la raison suivante : ils forment une couche spécialisée de cellules à l’interface de l’organisme et de l’environnement, caractéristique des organismes pluricellulaires, et tant les cellules que les tissus peuvent être polarisés, avec une migration régulière d’une couche basale vers la surface. Or, cela pose un problème similaire à celui de la morphogenèse, mais qui ne serait pas limité à la période du développement. Le fait qu’il y ait de fortes variations de l’expression des gènes dans ce phénomène suggère la nécessité d’un « gradient morphogénétique ou au moins une méthode permettant de relier la position à la fonction » :

En général, chez les animaux à longue durée de vie, la formation et l’entretien des tissus sont dissociés ; dans tous ces phylums, le problème général du maintien de la fidélité structurelle des couches épithéliales répliquées après l’arrêt de la morphogenèse devait être résolu. L’argument avancé ici est que le mécanisme de ce processus est une version spécialisée de la machinerie de conception des tissus, dont le but n’est pas de construire de nouvelles structures (morphogenèse) mais de maintenir la forme des structures existantes (morphostasis) (Potter, 2001a)

Ainsi, le concept de morphostat consiste en une transposition du concept de morphogène au-delà des stades de développement et cela revient à mettre au premier plan la forme du tissu, et surtout les forces qui maintiennent cette forme. Potter reste néanmoins particulièrement attentif à cette question du développement. En effet, alors que l'on conçoit trop souvent la détermination du phénotype par le génotype, il insiste à la fois sur le fait que « l'environnement est un déterminant clé du phénotype développemental », et sur le fait qu'il y a « une relation intime entre la biologie du développement et la biologie du cancer, avec un grand nombre de voies de signalisation, de profils d'expression génétique, d'influences endocrines et paracrine et de modifications de l'ADN impliqués dans les deux cas ». La conclusion s'impose alors :

Bien que nous nous soyons largement concentrés sur le rôle des mutations de l'ADN pour tenter de comprendre le rôle de l'environnement dans la cancérogenèse, il est peut-être temps d'adopter une vision plus large et d'appliquer ce que nous savons des influences de l'environnement sur le développement (Potter, 2011).

Les affinités avec la *TOFT* sont manifestes, ce qui a finalement conduit Soto, Sonnenschein et Potter à collaborer pour tester à la fois l'hypothèse du rôle de l'architecture du tissu et la notion de 'morphostat' par le biais d'une simulation informatique (Baker *et al.*, 2009). On fait l'hypothèse que la rupture des interactions est générée par l'intermédiaire de 'morphostats' (des molécules sur la nature desquelles le modèle n'a pas besoin de faire d'hypothèses). Ce serait une modification du gradient des 'morphostats' qui générerait des précurseurs épithéliaux du cancer, sans mutation. Une telle modification est simulée informatiquement, et le résultat confirme la plausibilité du modèle (nous n'entrons pas dans le détail concernant les hypothèses et la construction de celui-ci).

Manifestement, et c'est ce qu'il s'agissait de montrer, l'idée d'une théorie tissulaire du cancer ancrée dans la biologie du développement n'est ni neuve, ni isolée dans la biologie contemporaine, à tel point que l'on peut finalement se demander si la position de Soto et Sonnenschein est vraiment originale. Pour autant, s'agit-il vraiment d'une tradition organiciste, une dénomination à laquelle Soto et Sonnenschein sont attachés ? Peut-être se distinguent-ils de la constellation que nous venons d'examiner par leur insistance pour relier leurs travaux expérimentaux à des thèses fortes sur le vivant. En effet, tous les auteurs cités ne revendiqueraient sans doute pas l'étiquette organiciste, que Soto et Sonnenschein s'efforcent d'attribuer autant que possible, par exemple à la personne de Smithers (et dans ce cas, c'est sans doute effectivement tout à fait légitime) :

Ce qui a uni les organicistes du 20^e siècle ‘c’est un engagement commun envers trois idées générales : (a) la centralité du concept d’organisme dans l’explication biologique ; (b) l’importance de l’organisation en tant que principe théorique ; et (c) la défense de l’autonomie de la biologie’. Sur la base de tous ces critères, nous pouvons placer Smithers avec confiance parmi les organicistes (Soto et Sonnenschein, 2020 ; ils se réfèrent à la caractérisation de l’organicisme proposée par Nicholson et Gawne, 2015)

Ce sont certes des critères larges, et qui appelleraient sans doute discussion, mais le point important est le souci d’ enrôler des prédécesseurs pour constituer une tradition ; le fait que Smithers ait des formules si manifestement organicistes contribue à en faire une référence de choix pour Soto et Sonnenschein. Néanmoins, tous les individus qui composent cette tradition n’adhèrent pas tous aux mêmes prémisses, et la façon dont Soto et Sonnenschein se réfèrent à Rubin est intéressante pour saisir ce point :

Le point de vue de Rubin est le plus proche de la *TOFT* [...]. Cependant, selon les critères positivistes de Rubin, seuls les phénomènes observables doivent être introduits dans une description du phénomène analysé, avec une référence minimale aux prémisses qui ne peuvent être prouvées. Dans la *TOFT*, une prémisse fondamentale est que l’état par défaut des cellules est la prolifération (Soto et Sonnenschein, 1999)¹⁹⁴.

Soto et Sonnenschein ne peuvent que reconnaître que leur théorie introduit des prémisses qui impliquent une spéculation sur l’essence du vivant, bien loin d’une approche ‘positiviste’. Ce qui est en jeu, ce n’est pas seulement l’idée hautement théorique selon laquelle l’état par défaut des cellules est la prolifération, mais ce qui est impliqué par une théorie de l’organisme. Nous ne détaillerons pas cette théorie pour elle-même¹⁹⁵, du moins pour l’instant. Nous nous demanderons dans la suite de ce travail dans quelle mesure une telle ambition spéculative est légitime, dans quelle mesure une théorie du cancer doit s’ancrer dans une théorie de l’organisme (et laquelle), comme le revendiquent Soto et Sonnenschein :

Nous nous sommes peu à peu intéressés non plus au seul cancer, mais à l’ensemble de l’organisme où le cancer peut apparaître. Quel serait l’ancrage d’une théorie du cancer si elle ne reposait pas sur une théorie des organismes ? (Soto et Sonnenschein, 2020).

194 On peut noter que Bizzarri considère que Rubin va plus loin que Soto et Sonnenschein dans la reconnaissance de l’importance du niveau tissulaire : « En fait, Soto et Sonnenschein [...] définissent un champ morphogène comme ‘*l’ensemble des cellules* par les interactions desquelles un organe ou une structure particulière se forme dans l’embryon’. Ils semblent donc plus situer un système que définir une propriété tissulaire. Rubin va davantage dans le sens de définir le champ en termes de propriétés au niveau du tissu, telles que ‘l’augmentation de la densité de saturation’ » (Bizzarri, 2018 ; il cite Soto et Sonnenschein, 2011 – c’est lui qui souligne – et Rubin, 2011).

195 Voir Longo *et al.* (2015), Soto *et al.* (2016), Montévil *et al.* (2017).

Pour le moment, mentionnons quelques points à même de susciter la controverse. L'organicisme est régulièrement confondu avec le holisme, et un des traits les plus caractéristiques de ce dernier est d'admettre une causalité descendante, dans la mesure où le tout possède une autonomie ontologique vis-à-vis des parties. D'un point de vue holiste c'est bien plutôt l'existence *indépendante* de celles-ci qui est problématique (nous précisons 'existence *indépendante*' car il ne saurait être question d'attribuer au holisme et à l'organicisme l'idée que les éléments – dans le cas qui nous préoccupe, les cellules – n'existent pas !). Reconnaître une telle causalité ne va pour le moins pas de soi : le débat sur la question de la causalité descendante est immense (Soto, Sonnenschein, et Miquel 2008 ; Malaterre, 2011 ; Paolini Paoletti et Orilia 2017 ; Green, 2021). Mais ce qui rend les choses encore plus problématiques (et susceptibles de déclencher des réactions virulentes¹⁹⁶), c'est la quasi-négation du rôle causal des gènes, qui en est le corollaire : la causalité est intégralement transférée au niveau supra-cellulaire. C'est du moins ce que laissent entendre certaines des formules les plus radicales de Soto et Sonnenschein :

Selon la théorie du champ d'organisation tissulaire, les mutations représentent un *épi-phénomène* non pertinent du point de vue de la cancérogenèse et de sa progression (Soto et Sonnenschein, 2014 – nous soulignons).

Est-ce à dire que les gènes n'ont plus aucun rôle ? Ce serait une position provocante que personne n'endosse. En un sens, Soto et Sonnenschein ne font que retrouver l'idée de Prehn (1994), à savoir que les cancers engendrent des mutations plutôt que l'inverse. Et pas plus que Prehn, ils ne font disparaître les gènes :

En posant que la cancérogenèse prend place au niveau tissulaire de l'organisation, les oncogènes et les gènes suppresseur ne sont plus considérés comme cause de la cancérogenèse car ils opèrent au niveau hiérarchique cellulaire / subcellulaire. A ce niveau, les prétendus proto-oncogènes et suppresseur réacquièrent leur rôle de participant régulier à la séquence ordonnée des événements du cycle cellulaire (Soto et Sonnenschein, 1999, p. 142)

Bien sûr, il reste à élucider ce qu'est ce rôle de « participant régulier » si ce n'est par ailleurs qu'un épiphénomène. Iraient-ils jusqu'à dire comme Prehn que « les mutations

196 Par exemple, cette réponse à un article de Baker défendant la *TOFT* contre la *SMT* (Baker, 2014) : « Je suis heureux que le *Journal* soit un lieu où les commentaires proposant des idées alternatives et révolutionnaires peuvent trouver un débouché [...]. Toutefois, j'ai également connaissance de commentaires controversés remettant en question la valeur des vaccinations infantiles et la question de savoir si le VIH est à l'origine du SIDA. Ces actions ont eu des conséquences, et je ne vois pas la nécessité d'opposer inutilement le rôle [...] du micro-environnement tissulaire [...] au rôle des mutations somatiques acquises dans la tumorigenèse » (Kaye, 2015).

pourraient, dans certains scénarios, jouer encore un rôle important » ? Cette formulation de Soto et Sonnenschein (2004) à propos de la mutation du gène *APC* est plus mesurée :

Il est donc théoriquement concevable que des mutations génétiques spontanées entraînant une altération de la communication entre les cellules puissent conduire à la cancérogenèse ; les effets biologiques de ces mutations ne seraient toutefois apparents qu'au niveau de l'organisation tissulaire (Soto et Sonnenschein, 2004).

D'une manière plus générale, Soto et Sonnenschein en viennent à préciser à la fois leur organicisme et la conception de la causalité que celui-ci implique. En effet, ils ne se reconnaissent pas dans l'étiquette 'holisme', qui leur est attribuée par un détracteur, suite au débat autour de leur théorie dans la revue *Bioessay* (un détracteur qui les rapproche, pour les critiquer simultanément, de Fox Keller) :

Ni Evelyn Fox Keller, ni nous ne « préconisons une vision holistique ». Fox Keller propose un « pluralisme explicatif », et nous défendons une vision hiérarchique de la biologie qui reconnaît l'existence de phénomènes émergents et leurs pouvoirs causaux. Dans cette vision, les approches descendantes et ascendantes sont toutes deux utilisées. [...] La théorie du champ d'organisation tissulaire promet une vision hiérarchique, organiciste et intégrative de la carcinogenèse et des métastases (Soto et Sonnenschein, 2005, en réponse à Coffman, 2005).

En ce qui concerne la dimension intégrative, elle fait partie du programme de Soto et Sonnenschein déjà dans un article bien antérieur à l'ouvrage *The Society of Cells* :

Une compréhension complète de la régulation de la prolifération cellulaire chez les métazoaires émergera en intégrant avec succès les approches réductionnistes et holistiques dans ce domaine de recherche (Soto et Sonnenschein, 1987).

Ces affirmations soulèvent de nombreuses questions : que faut-il vraiment entendre par un tel pluralisme causal ? Comment une théorie de l'organisme peut-elle vraiment intégrer ces causalités multiples ? Et comment un tel pluralisme causal s'accorde-t-il – ou pas ! – avec un pluralisme scientifique qui est devenu un thème central de la philosophie des sciences ? N'y a-t-il pas une ambiguïté autour de ce terme de 'pluralisme' ?

La réflexion sur le cancer est susceptible de nous conduire à une réflexion beaucoup plus générale sur le vivant, mais c'est justement ce qui fait question : une telle spéculation organiciste est-elle nécessaire à notre compréhension du phénomène cancéreux ? C'est ce que contestent ceux qui voient dans cette position métaphysique, l'organicisme, la source d'une opposition qui se révélerait en fait artificielle, pour peu que l'on renonce à une telle référence et que l'on adopte un pluralisme théorique modeste (et non pas une théorie unique prétendant intégrer la pluralité des causes). Nous y reviendrons dans le chapitre suivant.

1.4 Conclusion de la première section

La théorie de Soto et Sonnenschein occupe incontestablement une place importante dans les discussions sur le paradigme des oncogènes, peut-être parce qu'elle en constitue la critique la plus radicale. Sa prétention à constituer un autre paradigme implique un effort pour réinterpréter toutes les données empiriques, qui nous étaient apparues comme les bases du paradigme des oncogènes.

Outre ce regard critique à l'égard des données empiriques, cette théorie a le grand mérite de poser une question fondamentale : pour rompre avec le paradigme des oncogènes, comme cela leur semble nécessaire, il faut abandonner la conception du vivant qui est impliquée par ce paradigme. En ce sens, ils prennent le terme de paradigme au sérieux ; ce n'est pas seulement une théorie, mais c'est une théorie étroitement liée à un ensemble de choix métaphysiques.

Une telle stratégie fait que Soto et Sonnenschein se démarquent de théories qui peuvent sembler proches, ce qui est peut-être discutable. En effet, au terme de cette section, on peut s'interroger sur la place de Soto et Sonnenschein dans le débat : peut-être a-t-elle été surévaluée par les philosophes des sciences (qui y ont repéré, à juste titre, un positionnement proprement philosophique), notamment si l'on prend en compte les autres positions : ne peut-on penser que si les philosophes avaient considéré plus en détail le champ de la recherche sur le cancer en prenant en compte des quasi-contemporains de Soto et Sonnenschein, comme Bissell ou Rubin (qui ne se sont pas positionnés philosophiquement), le tableau serait apparu plus complexe et moins bipolarisé ? De manière significative, une philosophe comme Plutynski qui, elle, accorde beaucoup d'attention à Bissell, manifeste également une perplexité à l'égard de l'opposition de la *TOFT* et de la *SMT*. Mais encore une fois, la bipolarisation pourrait bien tenir à la volonté de se situer sur le terrain métaphysique, et c'est une ambition qu'il s'agira d'interroger.

2 D'autres candidats crédibles

Il est essentiel pour notre propos de prendre conscience que non seulement le paradigme fait face à des critiques fortes, mais en outre que nous sommes face à une véritable pluralité de théories explicatives concurrentes. En prenant le contre-pied systématique des présupposés du paradigme, la *TOFT* a pu donner l'impression de constituer l'alternative par excellence, mais nous ne sommes pas dans une situation 'simple' où deux théories s'affrontent (et où, peut-être, une expérience cruciale permettrait de trancher). Non seulement, il y a d'autres candidats, mais leur dénombrement ne va pas de soi. Nous envisagerons d'abord plusieurs tentatives de classification (section 2.1), puis nous en sélectionnerons quatre qui nous semblent particulièrement intéressantes (section 2.2 à 2.5).

2.1 Combien de candidats ?

La question a son importance : elle permet de souligner que nous sommes bien face à une situation de pluralisme, et non pas de dualisme ; mais en outre, elle invite à distinguer des positions qui peuvent se présenter comme des alternatives légitimes au paradigme, avec une question que l'on peut aussi bien soulever à propos de la *TOFT* : s'agit-il bien de positions alternatives ? Les oppositions ou les distinctions ne sont-elles pas artificielles ? Ne pourrait-il s'agir de pistes certes intéressantes mais parfaitement intégrables dans le paradigme ?

Toute classification des théories comporte une part de choix pour déterminer quelles sont les théories vraiment différentes ou au contraire quelles sont les théories qui peuvent être assimilées à un seul et même modèle explicatif. Nous avons retenu quatre classifications, qui nous ont paru à la fois pertinentes, et à même de soulever des questions dans leurs recoupements et leurs différences : Capp, Bertolaso, Heng et Vineis.

2.1.1 La classification de Capp (2012a)

Un très utile tableau récapitulatif de *Nouveaux regards sur le cancer* (Capp, 2012a, p. 166) propose de distinguer six grands cadres théoriques :

i) *Le modèle mutationnel* : c'est le modèle qui concentre les hypothèses centrales du paradigme des oncogènes, dans la mesure où l'on met l'accent sur les mutations ponctuelles comme événement initiateur, et sur l'instabilité génétique comme force motrice (accumulation des mutations).

ii) *Le modèle fondé sur l'instabilité chromosomique* : il s'agit de distinguer le problème de l'instabilité génétique, sur laquelle repose le modèle précédent, et le modèle de l'instabilité chromosomique. Les cellules cancéreuses manifestent souvent non seulement des mutations, mais bien souvent des réarrangements chromosomiques massifs, comme cela a été noté il y a déjà un siècle par Boveri.

iii) *Le modèle fondé sur la sélection* : comme dans le cas du modèle mutationnel, ce sont des mutations ponctuelles qui constituent l'événement initiateur, mais ces mutations subissent une sélection. L'histoire de la théorie de l'évolution nous a appris que la synthèse entre sélection et mutations n'allait pas de soi : en effet, au tournant du 20^{ème} siècle, on cherche à expliquer l'évolution en mettant l'accent sur les mutations *ou* sur la sélection naturelle. La théorie synthétique de l'évolution a eu pour effet qu'à nos yeux nous ne voyons plus deux théories incompatibles mais deux éléments parfaitement complémentaires. Néanmoins, on peut envisager de mettre l'accent sur l'un de ces composants et minorer le suivant. C'est bien ce qui semble se passer par exemple quand Vogelstein présente le cancer comme une question de malchance – autrement dit, du nombre de mutations qu'une cellule aura subi par hasard au cours du temps. C'est aussi ce qui se produit quand on insiste sur un phénotype mutateur. Inversement, si l'on insiste sur ce que certains appelleront les 'sélectogènes' (Vineis), alors le modèle explicatif apparaît très différent. Ainsi, il n'est pas illégitime de considérer que le modèle fondé sur la sélection est différent du modèle mutationnel, même si une synthèse est parfaitement possible, et semble même constitutive du paradigme.

iv) *Le modèle épigénétique* : s'agit-il vraiment d'un modèle concurrent ? Nous avons examiné la question dans le premier chapitre, lorsque nous avons pris en compte les aménagements du paradigme. Il ne fait aucun doute qu'il y a eu des tentatives pour élaborer un véritable modèle explicatif à partir du constat maintenant admis de manière générale que les modifications épigénétiques jouent un rôle parfois crucial. Ce qui peut nous amener à

considérer qu'il s'agit véritablement d'un modèle explicatif, c'est lorsque l'on pose que les altérations épigénétiques constituent *l'événement initial* (et non seulement un facteur important).

v) *La théorie du champ d'organisation tissulaire*, que nous avons examinée précédemment.

vi) *Le modèle fondé sur l'ontophylogenèse*. Il s'agit du modèle proposé par Capp lui-même, sur la base d'hypothèses théoriques élaborées par Kupiec. Nous présenterons ce modèle de manière plus détaillée ci-dessous.

Il faut noter que l'ouvrage examine également l'hypothèse des cellules souches cancéreuses, mais sans considérer qu'il puisse s'agir d'un modèle *sui generis*, alors même que certains des modèles précédents pourraient être considérés eux aussi comme des variantes ou des composants du paradigme (notamment les quatre premiers modèles). La question reste donc ouverte : quels sont les critères qui nous permettent de parler d'un véritable modèle explicatif irréductible au paradigme ?

2.1.2 La classification de Bertolaso (2016)

Dans son ouvrage *Philosophy of Cancer*, Bertolaso distingue :

i) *La perspective centrée sur la cellule* : les différentes sections du chapitre concernant les perspectives centrées sur la cellule ne présentent pas tant une pluralité de modèles explicatifs que des composants du paradigme (les idées d'expansion clonale et d'accumulation successive de mutations, le modèle multi-étapes...). Bertolaso envisage l'intégration de ces différents éléments dans un modèle évolutionniste, qui comprendrait la dimension épigénétique :

Un compte rendu darwinien laisse une voie ouverte pour réconcilier les différents modèles cellulaires du cancer. Un modèle basé sur le concept de sélection cellulaire 'darwinienne' englobe trois modèles de cancer : le modèle 1 est principalement centré sur les mutations, le modèle 2 est lié à l'instabilité du génome [...], tandis que les principales caractéristiques du modèle 3 sont plutôt l'expansion clonale et l'épigénétique (Bertolaso, 2016).

Cette catégorie inclut aussi le modèle des cellules souches cancéreuses (qualifié de modèle hiérarchique).

ii) *L'approche systémique* : elle regroupe sous ce terme les approches qui mettent au premier plan un réseau interne à la cellule et des phénomènes d'auto-stabilisation, celles qui se réfèrent à la notion d'attracteur (que nous allons détailler ci-dessous), et enfin une approche comme celle de Bissell, déjà évoquée dans le premier chapitre.

iii) *La TOFT*. L'auteur fait le choix de traiter cette théorie à part, en la distinguant de l'approche systémique. Ce type de présentation nous a incité à faire l'hypothèse d'une place particulière de la *TOFT* dans le débat

iv) *L'ontologie relationnelle* : celle-ci constitue sa propre contribution à la théorie du cancer, mais il s'agit peut-être plus d'un cadre théorique général pour penser le cancer que d'un véritable modèle explicatif.

2.1.3 La classification de Heng

Après une présentation de la théorie des mutations génétiques, le chapitre 3 de *Debating Cancer* envisage d'autres théories explicatives ; cinq grandes catégories sont ainsi ajoutées au modèle dominant (avec parfois de nombreuses variantes – la dernière catégorie étant particulièrement lâche). On obtient donc la classification suivante :

i) *La théorie des mutations génétiques*.

ii) *La théorie de l'aneuploidie*, autrement dit, les réarrangements chromosomiques globaux.

iii) *La TOFT*.

iv) *Les perspectives basées sur la biologie des systèmes*. Comme Bertolaso, Heng mentionne les concepts d'attracteur et de réseau endogène.

v) *Les hypothèses faisant référence à l'évolution* : il ne s'agit pas ici de mentionner un darwinisme au niveau de la cellule, mais toutes les hypothèses reliant le cancer à l'histoire évolutive, comme par exemple l'idée que le cancer représente une forme d'atavisme, ou un compromis entre adaptation et survie par le fait de laisser une descendance.

vi) *Une catégorie regroupant les théories se référant à divers concepts 'populaires' (sic) plus ou moins anciens*. L'exemple le plus clair est celui de l'effet Warburg, mais on trouve aussi dans cette catégorie peu unifiée les altérations épigénétiques considérées comme motrices, l'hypothèse des cellules souches cancéreuses, la référence à phénotype mutateur (que Capp considère plutôt – de manière légitime nous semble-t-il – comme une composante de

certaines modèles), et enfin le concept de société des cellules tumorales, qui met l'accent sur l'hétérogénéité des différentes cellules qui constituent la tumeur (Heng se réfère ici par exemple à Heppner, 1989).

2.1.4 La classification de Vineis *et al.*

Notre dernier exemple propose cinq modèles (considérés comme non-exclusifs) :

i) *Modèle mutationnel.*

ii) *Modèle de l'instabilité génomique.* Ce modèle peut aussi faire référence à des mutations ponctuelles, mais le premier modèle fait référence principalement à des mutations provoquées par des agents cancérogènes, alors que ce second modèle focalise sur des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome, et qui ont été historiquement décelés dans des formes familiales de cancer tels que le rétinoblastome (outre *RB1*, les auteurs mentionnent les gènes *MLH1* et *BRCA1*). Cette distinction était également présente chez Bertolaso, à titre de variante de la perspective centrée sur la cellule.

Pour notre propos, il est essentiel de relever que ces deux premiers modèles constituent deux perspectives centrées sur les mutations génétiques et qu'il est pourtant possible de les distinguer. Cela n'a évidemment rien d'anodin que de distinguer entre des mutations principalement provoquées par des cancérogènes, et des mutations qui mettent en jeu surtout des formes familiales. Ce qui est intéressant, c'est que cette distinction 'origine familiale vs environnementale', essentielle si l'on pense à la notion traditionnelle de maladie génétique, est retrouvée indirectement via la distinction 'mutation ponctuelle vs instabilité génomique'.

iii) *Modèle 'non-génotoxique'* : plusieurs facteurs de risques importants (comme l'obésité, le régime alimentaire...) ne semblent pas agir par le biais de changements structuraux dans l'ADN, mais plutôt par des changements fonctionnels, de type épigénétique.

iv) *Modèle darwinien* : nous avons vu que Capp distinguait le modèle mutationnel et le modèle fondé sur la sélection. La démarche est semblable : dans ce modèle, on suppose certes des mutations, mais l'accent est mis sur des facteurs externes jouant le rôle de 'sélectogènes'. Vineis *et al.* envisagent que ce modèle puisse intégrer les trois modèles précédents.

Par contre, la question de la possibilité d'effectuer une intégration avec le dernier modèle reste ouverte.

v) *Modèle fondé sur la désorganisation des tissus* : il s'agit d'un modèle défendu par un des auteurs de l'article, Potter, mais qui se réfère également, bien entendu, à la *TOFT*, ainsi qu'à Bissell (nous avons évoqué les travaux de Potter ci-dessus).

Tout exercice de classification d'une pluralité de théories comporte une grande part de choix et il ne s'agit pas de prétendre trouver une classification qui serait incontestablement meilleure. Repérons néanmoins quelques grands axes et formulons quelques interrogations : un acquis évident de ces propositions de classification est qu'il existe une opposition qui déborde largement l'étude du cancer entre une perspective centrée sur le gène ou la cellule, et une approche systémique. Mais la simplicité de cette opposition, même si elle nous dit quelque chose d'important, la rend immédiatement problématique : des approches dites 'systémiques' peuvent renvoyer à des démarches profondément différentes. Quant à des approches plus réductionnistes, on voit que le simple fait de dire 'centré sur le gène' ou 'centré sur la cellule' ne signifie pas la même chose : dans le premier cas, on met l'accent sur les mutations ponctuelles, dans le second cas, on peut par exemple mettre l'accent sur l'instabilité du génome, ce qui peut apparaître comme 'systémique' dans la mesure où on prend en compte un 'réseau' (de gènes), ou simplement renvoyer à d'autres types de mutations (concernant les gènes responsables de l'intégrité du génome).

Prendre en compte plusieurs classifications est également essentiel pour montrer que la distinction entre les différentes théories n'a rien d'évident, puisque nous voyons bien que ce qui est bien distingué dans une classification peut être rapproché dans une autre. Une telle remarque peut sembler triviale, mais elle nous semble nécessaire pour prendre au sérieux le problème du pluralisme scientifique. Il nous faut alors préciser en quoi consistent certaines des théories mentionnées dans ces classifications. Il ne s'agit pas d'être exhaustif, ni de prétendre étudier chaque théorie pour elle-même, mais de mesurer à quel point le pluralisme théorique est bien réel dans le champ des explications du cancer. Nous faisons le choix – car choix il y a nécessairement – de ne pas revenir sur des positions que nous avons évoquées dans la partie précédente, en les considérant comme des aménagements du paradigme, alors que nous aurions pu les considérer comme des modèles concurrents. Nous pensons notamment à l'épigénétique, mais aussi à l'importance conférée au micro-environnement par Bissell – Bertolaso a pour sa part fait le choix de considérer le '*Dynamic Reci-*

proclating Model’ de Bissell dans les approches systémiques qui s’opposent à la perspective centrée sur la cellule.

Nous avons dès lors retenu quatre théories, qui ont toutes la prétention d’opérer une rupture significative avec le paradigme, et peuvent apparaître comme constituant un cadre explicatif relativement intégratif : la théorie des cellules souches cancéreuses, la théorie systémique fondée sur la notion d’attracteur, l’ontophylogenèse de Kupiec prolongée par Capp et les approches évolutionnistes. Dans chaque cas, il nous faudra évaluer s’il s’agit bien d’une alternative réelle au paradigme des oncogènes.

2.2 La théorie des cellules souches cancéreuses

Le concept de cellule souche cancéreuse (*Cancer Stem Cell* ou *CSC*) repose sur le refus de considérer les cellules cancéreuses comme homogènes, car une toute petite partie des cellules cancéreuses posséderait des propriétés comparables à celles des cellules souches, notamment la propriété d’auto-renouvellement (mais la caractérisation même du ‘caractère-souche’, la *stemness*, fait problème¹⁹⁷). Certes, que les cellules comportent une forte hétérogénéité à l’intérieur d’une tumeur est incontestable : chaque cellule est susceptible d’acquérir des mutations qui la distinguent des autres cellules. Mais ce n’est pas de cela dont il est question ici. Ce qui est affirmé par cette hypothèse, c’est qu’il n’y a pas lieu de parler de ‘la’ cellule cancéreuse dans la mesure où il faudrait distinguer deux catégories de cellules :

L’existence de cellules cancéreuses souches distinctes de cellules cancéreuses différenciées fait apparaître deux façons strictement différentes d’être cancéreuse pour la cellule. En effet, on pourrait distinguer une classe de cellules cancéreuses cancérogènes (les *CSC*) et une classe de cellules cancéreuses cancérees (les autres) (Laplane, 2009).

Laplane insiste fortement sur cette distinction, qui pourrait justifier qu’il s’agisse d’un changement de paradigme :

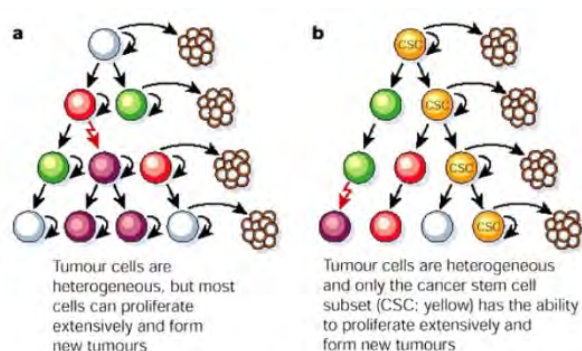
le cancer n’est plus un caractère présent dans chaque cellule cancéreuse mais une puissance cancérogène dans certaines cellules et une réalité cancéree dans d’autres – effets d’une production par les cellules cancérogènes. Les *CSC* produisent une distinction conceptuelle entre le cancer comme fonction et le cancer comme attribut (Laplane, 2009)

¹⁹⁷Ce point important est abondamment traité dans Fagan (2013), Antoniou *et al.* (2013), Capp (2015), Laplane (2016).

Manifestement, il y a là une distinction qui remanie radicalement la théorie de la cancérogenèse et qui semble avoir des implications fortes pour la thérapeutique. Néanmoins, s'agit-il vraiment d'un changement de paradigme ? Considérons le titre provocateur de Wicha *et al.* (2008) : « les cellules souches cancéreuses, une vieille idée, un changement de paradigme ». N'est-ce pas une formulation paradoxale ? Mais après tout, nous avons vu que les partisans de la *TOFT* ont cherché à inscrire leur théorie dans une tradition remontant au 19^{ème} siècle. Revendiquer une ancienneté peut être un moyen de se donner une consistance théorique au moment de revendiquer un changement de paradigme.

Tout changement de paradigme repose sur le constat d'une anomalie que le paradigme peine à faire entrer dans son cadre. Dans le cadre de l'explication du cancer, l'anomalie n'est pas nécessairement visible immédiatement au niveau de la théorie, mais éventuellement dans ses applications, à savoir ici la clinique : comme beaucoup, les auteurs de cet article partent du constat que le paradigme n'a pas réussi à nous faire gagner la guerre contre le cancer. C'est le phénomène de la résistance, de la rechute, susceptible de toucher même les patients traités à l'aide de thérapies ciblées, qui interpelle. Il y a bien une faille dans le paradigme dans la mesure où les affirmations théoriques de celui-ci sont entremêlées avec une entreprise thérapeutique. L'échec éventuel de la dernière jette le doute sur les premières. Comme l'écrit Laplane (2009), « cette tension entre thérapies apparemment efficaces et rechutes trouve une explication biologique et une solution théorique avec les CSC ». C'est également à l'échec des thérapies basées du modèle dominant selon lequel les cellules cancéreuses sont des clones d'une cellule initiale qui a subi une série de mutations, que font référence Reya *et al.* (2001), comme le montre la figure 5.1 :

Figure 5.1 (Reya *et al.*, 2001) : en a) les cellules cancéreuses sont hétérogènes dans la mesure où elles présentent différents phénotypes, symbolisés par les couleurs, mais elles ne sont pas foncièrement différentes quant à leur potentialité de proliférer. Tandis qu'en b) la plupart des cellules ont un potentiel limité de prolifération, et seul un sous-ensemble de cellules, les CSC en jaune, a la capacité de proliférer pour former de nouvelles tumeurs.



En outre, dans la mesure où selon cette théorie le cancer se développe à partir de cellules embryonnaires qui persistent et ne se différencient pas chez l'adulte, ce nouveau mo-

dèle permettrait de mieux comprendre l'hétérogénéité des cancers, une caractéristique essentielle et difficile à pleinement saisir dans le cadre de la théorie des oncogènes :

Des cellules peu différenciées initialement sont tout à fait capables d'engendrer des populations de cellules très hétérogènes au sein de la tumeur par des phénomènes de différenciation non contrôlés. L'hypothèse d'un développement clonal à partir d'une cellule différenciée qui se dédifférencierait semble moins pertinente pour expliquer cette hétérogénéité (Capp, 2012a, p. 110).

L'hypothèse est-elle néanmoins suffisamment étayée ? Wicha *et al.* (2008) décomposent ce modèle :

L'hypothèse des cellules souches cancéreuses comporte deux éléments distincts mais liés. Le premier élément concerne l'origine cellulaire des tumeurs, et notamment la question de savoir si les tumeurs proviennent de cellules souches tissulaires. Un deuxième élément connexe de cette hypothèse est que les tumeurs sont dirigées par des composants cellulaires qui présentent des 'propriétés de cellules souches' (Wicha *et al.*, 2008).

Ce sont effectivement deux affirmations différentes : le premier élément de l'hypothèse, concernant l'origine cellulaire des tumeurs, peut évoquer l'importance historique des liens entre le cancer et le processus du développement (liens résumés par la formule : le cancer est un développement qui tourne mal !). Au cœur des deux processus, on trouverait les cellules souches. Rappelons-nous l'influence, au 19^{ème} siècle, de la théorie de l'origine embryonnaire du cancer : selon Cohnheim (1839-1884), notamment, toutes les tumeurs résulteraient de cellules embryonnaires persistantes. Nous avons évoqué ce point dans le premier chapitre, et l'on s'aperçoit que l'histoire des théories du cancer peut constituer une ressource pour ceux qui la prennent au sérieux. Le scientifique peut trouver dans l'histoire des sciences des matériaux à réactualiser. Ainsi Burgio et Migliore (2015) font référence à Cohnheim comme l'ancêtre d'une « parfaite » alternative à la *SMT*. Quoi qu'il en soit, supposer que le cancer puisse trouver sa source dans des cellules souches remet au premier plan l'idée que le cancer pourrait être étroitement lié au développement. Par contre, le second point de l'hypothèse (« les tumeurs sont dirigées par des composants cellulaires qui présentent des 'propriétés de cellules souches' ») ne fait pas référence à de 'véritables' cellules souches (et encore une fois, déterminer l'essence de telles cellules reste problématique), mais à des propriétés, qui sont en quelque sorte '*stem-like*'.

Concernant le premier point, pour ce qui est de déterminer si le cancer trouve son origine dans des cellules souches, les partisans de cette hypothèse mettent l'accent sur le fait

que les cellules cancéreuses et les cellules souches partagent de nombreuses caractéristiques. Wicha *et al.* (2008) citent ainsi :

(a) la capacité d'auto-renouvellement, (b) la capacité de différenciation, (c) l'expression active de la télomérase, (d) l'activation des voies antiapoptotiques, (e) l'augmentation de l'activité des transporteurs membranaires, et (f) la capacité de migrer et de métastaser. En effet, des propriétés, telles que l'indépendance par rapport à l'ancrage, qui ont été considérées comme une caractéristique des cellules transformées, ont récemment été décrites [...] comme une propriété des cellules souches des tissus normaux (Wicha *et al.*, 2008).

Si l'on admet cette origine, sur la base de ces ressemblances, un événement-clé dans la genèse du cancer pourrait être la dérégulation du processus d'auto-renouvellement normalement finement régulé.

Le second composant de l'hypothèse ne concerne pas tant *l'origine* que le *moteur* du processus cancéreux et dès lors le modèle peut prendre une forme plus faible : au lieu de supposer une catégorie bien particulière de cellules, on procède à une analogie, comme le font Reya *et al.* (2001) :

Une tumeur peut être considérée comme un organe aberrant initié par une cellule cancéreuse tumorigène qui a acquis la capacité de proliférer indéfiniment par des mutations accumulées. Si l'on considère une tumeur comme un organe anormal, les principes de la biologie des cellules souches normales peuvent être appliqués pour mieux comprendre le développement des tumeurs (Reya *et al.*, 2001).

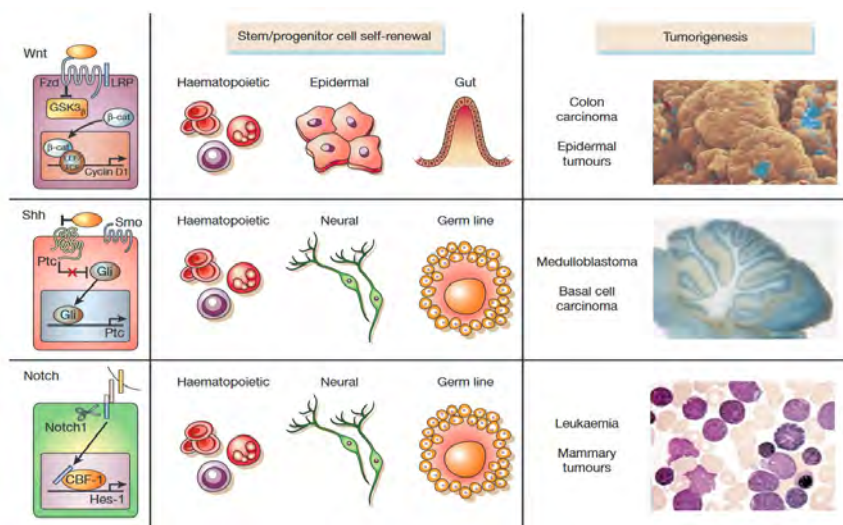
Les analogies seraient notamment les suivantes :

Les cellules souches normales et les cellules tumorigènes ont toutes deux un potentiel prolifératif important et la capacité de donner naissance à de nouveaux tissus (normaux ou anormaux). Les tumeurs et les tissus normaux sont composés de combinaisons hétérogènes de cellules, avec différentes caractéristiques phénotypiques et différents potentiels de prolifération. La plupart des tumeurs ayant une origine clonale, les cellules cancéreuses tumorigènes doivent donner naissance à une descendance phénotypiquement diverse, comprenant des cellules cancéreuses au potentiel prolifératif indéfini, ainsi que des cellules cancéreuses au potentiel prolifératif limité ou nul. Cela suggère que les cellules cancéreuses tumorigènes subissent des processus analogues à l'auto-renouvellement et à la différenciation des cellules souches normales (Reya *et al.*, 2001).

Dans un tel passage, on ne cherche manifestement pas à opérer un changement de paradigme. Il s'agit seulement de mieux comprendre la cellule cancéreuse en la comparant au fonctionnement de la cellule souche. Outre les points mentionnés dans cette citation, ce qui justifie l'analogie, l'idée que les cellules cancéreuses sont '*stem-like*', est le fait que de nombreuses voies de signalisation classiquement impliquées dans le cancer peuvent aussi

réguler le développement des cellules souches normales, un parallèle illustré dans la figure 5.2 :

Figure 5.2 (Reya *et al.*, 2001) : les voies Wnt, Shh et Notch contribuent à l'auto-renouvellement des cellules souches dans de nombreux organes. Dérégulées, ces voies peuvent contribuer à l'oncogenèse.



Il est difficile de tirer une conclusion incontestable quant à la capacité de cette vieille idée, étayée aujourd'hui par de nouvelles connaissances en biologie moléculaire, à constituer un changement de paradigme. L'idée qu'il y aurait une petite sous-population de cellules dotées de capacités spécifiques d'auto-renouvellement est lourde de conséquences d'un point de vue thérapeutique puisque la destruction de la quasi-totalité de la tumeur peut se révéler peu efficace si ces cellules ne sont pas atteintes. Cela implique sans doute de repenser le concept de thérapie ciblée. Certains auteurs font valoir en outre que cette hypothèse exige de se resituer au niveau de la cellule, et non plus au niveau strictement moléculaire :

La recherche fondamentale sur le cancer s'est concentrée sur l'identification des modifications génétiques à l'origine du cancer. Cela a conduit à des avancées majeures dans notre compréhension des voies moléculaires et biochimiques qui sont impliquées dans la tumorigenèse et la transformation maligne. Mais si nous nous sommes concentrés sur la biologie moléculaire du cancer, notre compréhension de la biologie cellulaire est restée en retrait (Reya *et al.*, 2001).

Dans le même sens, la piste de l'analogie avec les cellules souches peut nous orienter vers une vision systémique intéressante, dans la mesure où l'auto-renouvellement des cellules souches pourrait être régulé par des phénomènes de niche. La question de la régulation des cellules souches est un des points où la notion de programme génétique est peut-être en train de faire face à une crise, et où s'élaborent d'autres paradigmes (Capp, 2015) : c'est le

cas de l'ontophylogenèse de Capp et de la théorie des attracteurs développée notamment par Huang, que nous allons examiner dans les sections suivantes.

Si l'analogie entre les cellules cancéreuses et cellules souches est donc manifestement très prometteuse, il faut néanmoins reconnaître que ce modèle qui a tenté de se constituer en nouveau paradigme pourrait en fait n'être qu'une variante de la théorie des mutations somatiques. C'est la position de Soto et Sonnenschein, dont nous avons vu qu'ils critiquaient vigoureusement toute forme d'amendement de la *SMT* par une prise en compte de facteurs tissulaires ou supra-génétiques (ce qu'est bien la théorie des *CSC* puisque l'on s'intéresse au niveau cellulaire) :

Malgré des efforts intenses visant à identifier les cellules souches normales et les cellules souches cancéreuses, ces entités restent des concepts opérationnels et plutôt insaisissables. En outre, la niche des cellules souches semble être constituée de cellules épithéliales et du stroma adjacent ; dans cette perspective, le caractère souche est probablement conférée par la niche et non par une propriété autonome basée sur les cellules épithéliales. Ainsi, la théorie de la *CSC* représenterait un autre exemple du type de théorie de 'compromis' (*SMT* plus une composante tissulaire). (Sonnenschein *et al.*, 2014).

Une position partagée par Capp (2012a), pour qui « les *CSC* ne seraient qu'une sous population au sein de laquelle auraient lieu à peu près les mêmes processus moléculaires que ceux décrits dans la *SMT* » (p. 116). Dans le cadre du darwinisme cellulaire sur lequel s'appuie Capp (voir ci-dessous), « il apparaît futile de vouloir définir les cellules souches comme un type cellulaire caractérisé par un phénotype stable » (Capp, 2015). Le paradigme des oncogènes est tout à fait prêt à découvrir sans cesse de nouveaux gènes impliqués dans le cancer ; il peut dès lors parfaitement intégrer dans le processus de cancérogenèse des gènes impliqués dans l'auto-renouvellement des cellules souches. Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, un paradigme est capable d'aménagements : peut-être l'hypothèse des cellules souches cancéreuses n'est-elle rien d'autre que cela. De manière plus positive, on peut qualifier cette hypothèse de nouveau « *cadre explicatif* » (Blasimme, Maugeri, et Germain, 2013), mais les auteurs qui proposent l'utilisation de ce concept insistent bel et bien sur la continuité et non sur la rupture.

2.3 Un exemple d'approche systémique : attracteurs et réseaux

La notion d'attracteur est ancienne, mais elle trouve une nouvelle actualité dans des théories qui se veulent 'systémiques' et qui entendent être moins réductives qu'une approche centrée uniquement sur les mutations génétiques :

L'habitude épistémologique commune de la biologie moléculaire moderne est de réduire un phénotype ou une fonction observée à une entité moléculaire, comme un gène, une protéine ou une voie, qui sont devenus l'incarnation de la causalité en biologie. La recherche d'une base moléculaire de la tumorigénèse dans cette tradition d'« explication immédiate » a conduit au modèle de la tumorigénèse comme un processus évolutif linéaire, à plusieurs étapes. Cette vision réductionniste, mécaniste et darwinienne, étayée par d'innombrables exemples de « mutations plausibles », rend inutile l'adoption d'une vision plus globale et intégrative pour examiner la tumorigénèse dans le contexte plus large du développement (Huang *et al.*, 2009).

Nous avons reconnu sans peine la description du paradigme, ainsi que la critique d'une causalité située d'une manière privilégiée au niveau moléculaire. En outre, la référence à une perspective développementale nous est maintenant familière, après notre examen de la *TOFT* et de la théorie des cellules souches cancéreuses. On peut insister sur la proximité entre ces approches, comme le font Green *et al.* (2018) :

La vision des cancers comme attracteurs est en accord avec l'hypothèse des cellules souches cancéreuses, qui met en évidence les similitudes entre la cancérogenèse et les processus de développement, tels que l'expansion clonale, la prolifération rapide, l'angiogenèse prolongée et l'invasion des tissus (Green *et al.*, 2018).

Contre une approche 'réductionniste' il est tentant d'adopter une vision 'systémique', qui prétend être 'intégrative'. Néanmoins, comme souvent lorsque nous rencontrons ce terme de 'système', nous devons être attentif à ce qu'il peut recouvrir. Dans quelle mesure, et sous quelle forme, cette rencontre entre la biologie des systèmes et l'ancienne notion d'attracteur peut-elle constituer une théorie explicative du cancer ?

2.3.1 L'héritage de Waddington et Kauffman

Pour comprendre cette notion d'attracteur, quelques rappels historiques s'imposent. Elle a été promue par Waddington en lien avec la notion de paysage épigénétique. Son problème est celui de la différenciation cellulaire, et nous avons vu que pour la *TOFT*, le cancer, puisqu'il n'est plus considéré comme une maladie de la prolifération, est un phéno-

mène étroitement lié à la différenciation. Dans la métaphore de Waddington, la forme du paysage détermine la trajectoire de la ‘bille’, autrement dit, le fait de se différencier en un certain type cellulaire. Cette représentation est bien connue, mais il ne faut pas minorer sa complexité.

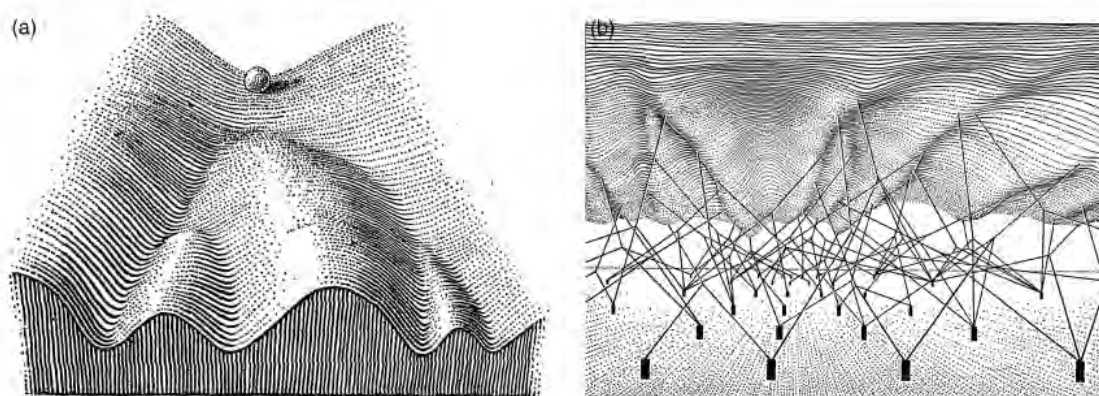


Figure 5.3 D’après Waddington (1957). a) la bille représente un système biologique (une cellule par exemple), sur le point de prendre une voie développementale, vers un état différencié possible (les états possibles sont représentés par les trois dépressions au bas de la pente ; b) la forme du paysage est déterminée par la tension de plusieurs fils (les produits des gènes en interaction), qui sont attachés à des chevilles fixées dans le sol (les gènes).

L’endroit vers lequel s’oriente la bille fonctionne donc comme un ‘attracteur’ – du moins c’est ainsi que l’on peut formuler les choses en raccourci, dans la mesure où le terme d’attracteur se couple avec la métaphore du paysage dans une « version 2.0 » de celle-ci, comme le formule Baedke (2013) :

Un tel paysage épigénétique révisé représente un système en développement par un point unique dans un espace d’états multidimensionnel, dont les axes représentent les valeurs de toutes les variables du système (par exemple, les concentrations de tous les produits génétiques dans une cellule). La vitesse et la direction dans laquelle le système se développe dans l’espace d’états sont représentées par un vecteur. Avec suffisamment de temps, le système en développement aboutira à un certain attracteur, c’est-à-dire à un état de différenciation terminal (Baedke, 2013).

L’enjeu est de fournir un concept moins impressionniste, une « exposition mathématique plus explicite du concept de paysage épigénétique » (Waddington, cité par Baedke, 2013) – en ce qui concerne les mathématiques, rappelons l’importance du concept d’attrac-

teur chez Thom¹⁹⁸ et son utilisation actuelle dans la théorie des systèmes dynamiques. C'est ce que montre ce texte de 1968 :

Le fait qu'au cours du développement normal, seul un nombre limité de types cellulaires différents apparaissent et que chacun d'entre eux fait preuve d'un certain pouvoir de 'régulation' ou de résistance aux effets perturbateurs de l'environnement, indique que nous avons affaire à un certain nombre de domaines d'espace de phases, chacun contenant un champ vectoriel dominé par un attracteur particulier. Dans le contexte du développement, nous devons considérer ces attracteurs comme étendus dans la dimension temporelle. Le fait que les champs vectoriels convergent vers les attracteurs donne lieu à un processus d'homéorhèse', qui peut être opposé à l'idée plus conventionnelle d'homéostasie, dans laquelle les champs vectoriels convergent vers un point statique qui n'est pas étendu dans le temps. J'ai proposé le nom de 'chréode' pour un tel domaine multidimensionnel qui contient un champ vectoriel convergeant vers un attracteur étendu dans le temps (Waddington, 1968).

Cette évolution de la métaphore de Waddington résulte bien sûr en partie du fait que la question de la différenciation subit une transformation majeure dans les années 1960 avec le premier modèle de régulation des gènes, à savoir le modèle de l'opéron lactose de Jacob et Monod. Ce modèle permet d'illustrer l'hypothèse selon laquelle le développement serait le résultat de l'activité différentielle des gènes dans les différentes cellules embryonnaires, d'où son acceptation rapide pour penser le développement et la différenciation des cellules en différents types (alors même que le modèle de l'opéron est élaboré pour une bactérie !). Il semble que la recherche sur le cancer se soit également très vite emparée de ce modèle¹⁹⁹. L'idée de réseau de régulation des gènes (ou *Gene Regulatory Network* – *GRN*) devient primordiale, dans la mesure où elle est utilisée pour rendre compte de la différenciation, et à partir de là, du développement. Ce concept est susceptible d'être lié à un fort déterminisme génétique (qui s'exprimerait notamment dans la notion de programme²⁰⁰),

198 Donner des bases mathématiques (et moléculaires) explicites à la notion de paysage de Waddington est l'objectif de Huang (2012). Mais c'était déjà un des objectifs de Thom. Pour un historique, voir Huang (2012b) et Petitot (2015). Thom et Waddington ont collaboré : voir en particulier Thom (1968), paru dans un volume édité par Waddington (Waddington éd. [1968], 2017).

199 Voir notamment Pitot et Heidelberger (1963), commenté par Baylin (2016). Cette rencontre entre les deux domaines de recherche se fait même trop rapidement, selon certains. Ainsi l'auteur du compte-rendu d'un ouvrage paru en 1964, *Cellular Control Mechanism and Cancer*, se plaint des nombreuses références au modèle de Jacob et Monod alors même que celui-ci n'est alors établi que pour des organismes procaryotes (Williams, 1965).

200 Sur la notion de programme telle qu'elle s'élabore à partir des travaux de Jacob et Monod, cf. Keller (2003) ; le déterminisme génétique en matière de développement, à travers la référence aux réseaux de gènes, semble très présent chez Davidson (cf. son livre influent, *Gene Activity in Early Development*, 1968).

mais ce lien n'est pas nécessaire, comme le montre la critique de cette vision déterministe (attribuée à Davidson) par Huang :

Un génome spécifie le schéma de câblage particulier d'un *GRN*, qui à son tour spécifie un paysage particulier qui capture l'ensemble du potentiel de développement de ce génome. C'est à travers la topographie du paysage, en tant que 'génotype étendu', que le génome détermine les trajectoires de développement et les profils d'expression génique terminaux des types de cellules et donc, en fin de compte, le phénotype de l'organisme. Ce principe est conforme à l'idée que Davidson défend depuis longtemps : le développement embryonnaire est câblé dans le génome. Mais il y a place pour une certaine malléabilité. (Huang, 2012).

Qu'en est-il de cette malléabilité qui nous fait échapper à un câblage au sein du génome ? Dans quelle mesure cette idée nous conduit-elle vers une nouvelle représentation du cancer ? L'article de Kauffman (1971), évoqué dans le chapitre précédent à propos de la réversion tumorale, est considéré comme pionnier concernant l'idée de décrire le cancer en termes d'états attracteurs (Green *et al.*, 2018). Il réfléchit alors sur la formalisation des *GRN* à l'aide de réseaux booléens et sur le fait que la différenciation peut être le fait de phénomènes épigénétiques. Nous avons vu les conséquences pour le cancer : cela permettrait de comprendre les phénomènes de réversion d'un phénotype tumoral à un phénotype non-malin.

Plus généralement, Kauffman cherche à élucider comment des cellules ayant le même génome peuvent se différencier en types de cellules qualitativement distincts, un problème classique de la biologie de cette époque. Pour cela, il faut étudier les conditions qui permettent à la fois des transformations et des états dynamiques stables au niveau des réseaux de régulation génique. Une question importante dans ce contexte est de savoir pourquoi les systèmes vivants présentent souvent des phénotypes discrets (ou discontinus) stables, plutôt que des phénotypes continus qui devraient s'ensuivre si des changements génétiques provoquaient directement des changements phénotypiques. Huang *et al.* (2009) posent la même question à propos des cancers : comment se fait-il que l'on repère, au niveau des transcriptomes, des *patterns* bien distincts ?

Si, au lieu d'utiliser le profilage d'expression uniquement pour identifier des gènes individuels 'spécifiques à une tumeur' ou des sous-types pronostiques de cancer, on prend un peu de recul pour avoir une 'vue holistique' de l'ensemble du transcriptome, un degré étonnant d'organisation et d'ordre des *patterns* d'expression globale apparaîtra. De même, l'analyse en clusters des transcriptomes tumoraux permet de classer facilement et solidement les tumeurs en un petit nombre de groupes distincts (Huang *et al.*, 2009).

Ce point est également considéré comme essentiel par Bizzarri *et al.* (2011) :

Un nombre limité de phénotypes de cancer a été reconnu, malgré le fait que la variabilité des gènes pourrait conduire, en principe, à un nombre infini de configurations. Jusqu'à présent, cela signifie que les phénotypes du cancer ne peuvent pas être décrits comme relevant d'une distribution continue de phénotypes tissulaires anormaux, malgré la variété chaotique des mutations aléatoires associées au cancer. *Ces résultats quelque peu inattendus [sont] dénués de sens d'un point de vue classique de biologie moléculaire* » (Bizzarri *et al.*, 2011 ; nous soulignons).

Un partisan du paradigme comme Vogelstein se réjouissait de pouvoir s'appuyer sur l'existence de telles régularités. Mais cela laisse la question entière : d'où vient cet ordre ?

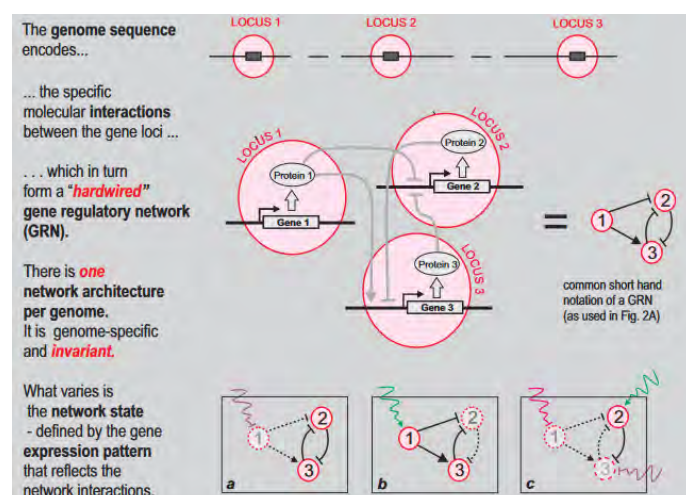
Pourquoi n'y a-t-il pas un continuum de transcriptomes tumoraux, étant donné qu'ils ne représentent pas des états physiologiques mais résultent de centaines de mutations aléatoires dispersées dans le génome ? D'où vient l'organisation en sous-types discrets dans un monde chaotique de mutations aléatoires ? L'ordre est-il dû à une sélection somatique convergente ? Pourquoi y a-t-il de l'ordre dans le domaine de l'anormal, du chaotique ? (Huang *et al.*, 2009).

Une approche pour comprendre le manque de continuité entre les états phénotypiques, qu'il s'agisse des états des cellules normales ou cancéreuses, consiste à rechercher s'il existe des contraintes qui rendent les états intermédiaires instables de sorte qu'ils suivent des trajectoires vers l'un ou l'autre attracteur. Kauffman (1969) a simulé des réseaux hypothétiques dans lesquels les gènes, en fonction de leur état, activent ou désactivent d'autres gènes. En commençant avec différentes entrées aléatoires, il a montré qu'ils s'installaient dans des états stables qui étaient largement indépendants des états initiaux des nœuds spécifiques du réseau. Kauffman a soutenu, de manière plus générale, que même les réseaux très complexes convergent souvent vers un ensemble limité d'états stables en raison de contraintes internes. De telles contraintes internes ne renvoient pas à une causalité génétique au sens strict (ni d'ailleurs, à des mécanismes de sélection), mais bien plutôt à l'architecture du réseau (Green *et al.*, 2018). Cela constitue un cadre théorique qui trouve aujourd'hui une nouvelle actualité, comme le montre l'exemple de Sui Huang.

2.3.2 L'apport de la biologie des systèmes

Depuis les années 1970, les nouvelles technologies qui ont permis l'essor de la biologie des systèmes ont également fait passer cette notion de réseau de régulation de gènes du statut de spéculation à celui d'objet doté d'une base expérimentale. Kauffman donne alors un prolongement à ses recherches en les croisant avec celles de Sui Huang, tous les deux liés à l'*Institute of System Biology* de Leroy Hood, grand partisan de la médecine personnalisée que nous avons déjà croisé. L'article publié en 2009, « *Cancer attractors: A systems view of tumors from a gene network dynamics and developmental perspective* » (en collaboration avec Ernberg) constitue une étape importante de ces recherches. Il s'agit d'analyser des données issues de la mesure de l'expression des gènes à l'aide de l'outil mathématique fourni par la théorie des systèmes dynamiques, évoquée ci-dessus. Comme nous l'avons vu, dans cette approche, on représente l'état dynamique d'un système dans un espace d'états ou espace de phases, dans lequel chaque point représente un état possible de l'ensemble du système (par exemple un taux d'expression des gènes, une concentration des diverses protéines...). L'activité du système est représentée comme une trajectoire à travers l'espace d'états. En faisant la carte des trajectoires que le système biologique peut prendre, on peut identifier des attracteurs vers lesquels le système évoluera et où il demeurera, à moins d'une perturbation. C'est ici que la métaphore du paysage adaptatif peut faire un retour, pour symboliser cette analyse mathématique. Il n'est pas question d'entrer dans les détails techniques, mais pour saisir si nous avons affaire à un modèle explicatif pouvant réellement prétendre constituer un changement de paradigme, il nous faut préciser quelque peu cette idée. Huang, qui entend proposer rien de moins qu'une nouvelle synthèse, 'post-néo-darwinienne' (Huang, 2012), nous propose les schémas pédagogiques suivants.

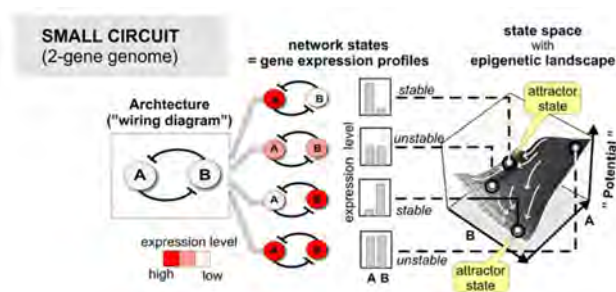
Figure 5.4 (Huang, 2012) : du gène au réseau : les gènes produisent des protéines qui agissent sur les autres gènes. Cela forme un réseau d'interactions dont la structure est invariable, mais dont l'état peut varier, éventuellement du fait d'inhibitions ou stimulations externes de l'expression de tel ou tel gène du réseau.



La démarche la suivante : au lieu de considérer prioritairement le niveau du génome, on prend en compte prioritairement le réseau formé par ces gènes (*GRN*), dont les produits sont susceptibles de modifier l'expression des autres gènes ; il faut bien noter que le réseau est invariant – mais alors ce câblage ne ressemble-t-il pas à un programme ? A partir de la mesure de l'expression des différents gènes, on peut discerner des *patterns*. L'expression est bien sûr variable, en fonction notamment des interactions du réseau avec l'environnement, et on ne saurait trop souligner que c'est bien le réseau qui interagit, et non un gène.

Maintenant que les éléments sont en place, illustrons la notion d'état du réseau à partir d'une situation théorique simplifiée, celle d'un réseau constitué de deux gènes, dont les produits inhibent l'expression de l'autre.

Figure 5.5 (Huang, 2009) : d'un réseau élémentaire à sa projection dans un espace des états figuré par un paysage.



Si l'on projette les profils d'expression sur un espace figurant l'espace des états, on retrouve bien un paysage du même type que celui de Waddington, mais concentrant une information nouvelle, à savoir moléculaire et mathématique. Du fait de cette relation avec les *GRN*, le paysage cesse d'être une métaphore :

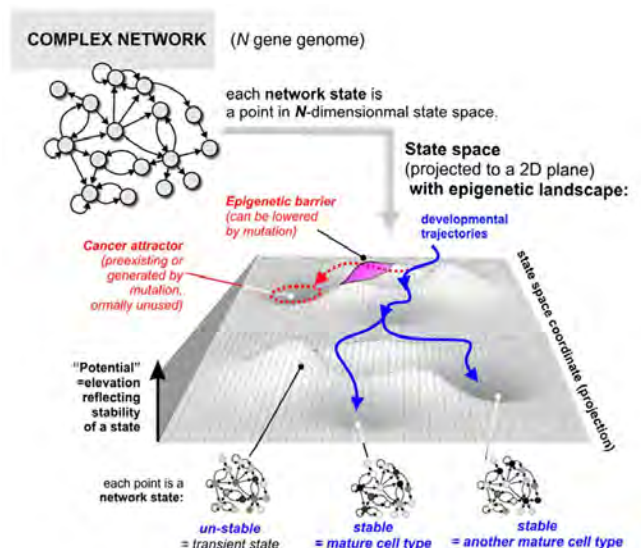
Le paysage de Waddington est plus qu'une métaphore, car il peut être expliqué formellement comme un paysage potentiel généralisé dans l'espace d'états qui représente la dynamique globale d'un *GRN* (Huang *et al.* (2009).

Le souci constant d'arracher cette image au domaine de la métaphore ne peut s'expliquer que par la fonction qui lui est conférée de figurer de manière relativement précise la dynamique du réseau :

Bien que les biologistes qui ne sont pas habitués aux concepts de dynamique de réseau, d'espace d'états et de potentiels généralisés puissent prendre l'image intuitive du paysage pour une caricature exagérée, il convient de souligner que le paysage a une base formelle dans la théorie des systèmes dynamiques non équilibrés, même si les détails spécifiques ne sont pas encore connus (*idem*)

La principale information est celle de la stabilité plus ou moins élevée de certaines configurations du réseau. Si l'on passe à un réseau plus complexe, on obtient un schéma comme celui de la figure 5.6 :

Figure 5.6 (Huang 2009) : paysage d'un réseau complexe. La pente représente la progression développementale d'un état indifférencié à un état différencié. Le paysage est une projection schématique d'un espace d'états à N dimensions (en fonction du nombre de gènes du réseau) sur un espace à deux dimensions. La troisième dimension reflète le degré de stabilité, et permet de distinguer les états stables des états instables.



Dans ce schéma, les états stables sont les différents types cellulaires bien différenciés, tandis que l'instabilité se trouve en haut de la pente (cellules souches) ou des 'collines', qui séparent les types cellulaires et garantissent qu'une fois une cellule engagée dans une voie développementale, elle tend vers tel état bien déterminé (attracteur).

Comment ce modèle explique-t-il alors le cancer ? Un phénotype cancéreux n'est pas seulement un état possible (tous les points de l'espace des états sont des états possibles) ; c'est bien un attracteur, un état d'équilibre, mais un attracteur qui est généralement évité lorsqu'une cellule suit son développement normal, du fait d'une barrière épigénétique (la colline rose sur la figure 5.6). Huang (2012b) précise bien (et c'est sans doute une des fonctions de la référence constante à Waddington) qu'il ne s'agit pas d'employer le terme épigénétique au sens de la biologie moléculaire, à savoir au sens de modifications de l'ADN et des histones qui modulent la structure de la chromatine, et de ce fait l'expression des gènes. Est désignée comme épigénétique la structure du paysage, qui n'est plus une simple métaphore, mais est une figuration mathématiquement fondée de l'expression des gènes structurés en réseau.

Une cellule peut rejoindre cet attracteur 'inhabituel' et s'y stabiliser, du fait d'une transformation du paysage. Ainsi, le modèle rend compte du rôle des mutations génétiques, et comme le disent Huang *et al.* (2009), c'est un des « challenges fondamentaux » d'une théorie alternative au paradigme des oncogènes (un challenge dont on peut penser qu'il

n'est pas vraiment relevé par la *TOFT*). En effet, une mutation peut produire une modification du paysage, permettant de ce fait à une cellule de rejoindre un attracteur tumoral. Mais la causalité n'est pas linéaire, et dans ce modèle, elle peut difficilement être considérée comme véritablement génétique ; c'est en ce sens que cette théorie semble bel et bien faire rupture avec le paradigme des oncogènes.

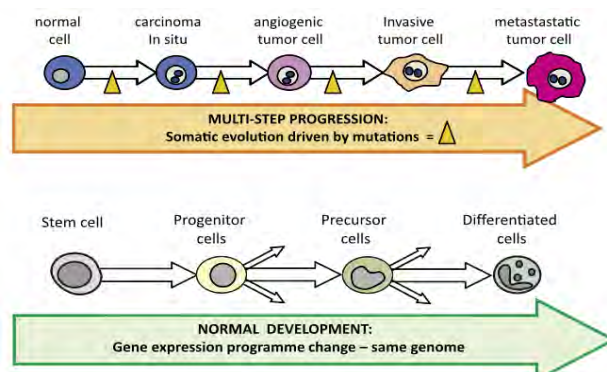
2.3.3 L'intérêt du modèle : un véritable changement de paradigme ?

Après avoir présenté cette théorie des attracteurs, se pose la question récurrente : dans quelle mesure s'agit-il d'un modèle explicatif du cancer qui ne peut être intégré dans le paradigme ? S'il y a rupture véritable, où se situe-t-elle ? Et rejoint-on des pistes théoriques déjà envisagées dans les autres modèles, ou au contraire s'en éloigne-t-on ? Tout d'abord, il est incontestable que l'idée de réseau de gènes implique de prendre au sérieux une causalité qui ne renvoie pas aux mutations génétiques. Le fait de se référer au développement, comme dans la *TOFT* et le modèle des cellules souches cancéreuses accentue ce point :

L'instabilité génétique est aujourd'hui rejointe par l'instabilité non génétique en raison de l'acceptation croissante de la 'plasticité' de la cellule cancéreuse, illustrée de manière très claire par le passage rapide et réversible entre l'état de 'cellule souche cancéreuse' (CSC) et les états plus matures des cellules cancéreuses dans une tumeur. Ces transitions dynamiques entre les états phénotypiques ont plus de points communs avec les changements développementaux conduits par les voies de régulation qu'avec les changements évolutifs conduits par les mutations génétiques [...] ce qui confirme la vieille idée [...] selon laquelle le cancer est une maladie du développement (Huang, 2013).

Cela est manifeste sur la figure 5.7 qui est une critique directe de la théorie des mutations somatiques et plus particulièrement du modèle multi-étapes.

Figure 5.7 (Huang 2012b) : le changement progressif du phénotype cellulaire dans la progression tumorale est expliqué par une série de mutations et la sélection (en haut), alors que le changement beaucoup plus drastique de phénotype dans le développement (en bas), se produit dans le même génome, inaltéré.



La transformation du phénotype au cours du développement, sans mutation génétique, nous permet de douter de l'importance causale que leur attribue la *SMT*.

Comme la plupart des critiques du paradigme, Huang *et al.* (2009) s'appuient sur les données de séquençage (notamment Wood *et al.*, 2007), qui constituent un élément clé du développement du paradigme, pour considérer qu'elles révèlent les failles de celui-ci. En effet, comme nous l'avons noté, la causalité véritable des différentes mutations est difficile à interpréter. D'où l'intérêt de se situer au niveau du transcriptome, qui permet de mesurer l'ensemble de l'expression des gènes. Perspective qui peut être considérée comme holiste puisque cette expression dépend de l'influence mutuelle des gènes les uns sur les autres, bref, de l'ensemble du réseau. A ce niveau, on pourrait voir surgir des *patterns* d'expression susceptibles de nous conduire à une classification des tumeurs en un petit nombre de groupe bien distincts, alors que l'approche centrée sur les mutations a tendance à nous laisser face à une hétérogénéité difficile à manipuler (même si l'on essaie, à ce niveau aussi, de repérer des 'paysages', selon la métaphore qui circule d'un modèle théorique à l'autre). Nous avons noté dans notre premier chapitre qu'un aménagement possible du paradigme consistait à passer d'une perspective centrée sur le gène à une prise en compte du génome. C'est ce qui se passe lorsque l'on essaie d'établir un « paysage génomique ». Néanmoins, il faut sans doute faire une différence entre ce déplacement et ce qui est ici proposé ici :

Les profils d'expression génique à l'échelle du génome ne sont pas simplement des ensembles de variables de haute dimension qui offrent la possibilité d'une analyse statistique multivariée. Ils sont plutôt la manifestation biologique de la dynamique contrainte des réseaux complexes et hiérarchiques de régulation génique sous-jacents qui régissent les potentiels de développement des cellules et des tissus (Guo *et al.*, 2006).

Cette dynamique du réseau qui s'exprime dans un *pattern* particulier peut être manquée si l'on se contente de chercher une signature moléculaire en focalisant sur l'expression de tel ou tel gène. On comprend pourquoi les auteurs revendiquent une perspective « holiste ». En outre, selon Huang *et al.* (2009) cette dynamique permet de rendre compte des principales marques du cancer « *for free* » (tout comme Kauffman cherche à dégager de l'ordre '*for free*' dans un monde physique pour expliquer l'émergence du vivant). Pourquoi y a-t-il de l'ordre même dans le domaine de l'anormal, demandait-on ? Est-ce un phénomène d'adaptation par sélection naturelle ?

Peut-être que la surestimation du pouvoir créatif de la sélection naturelle observée dans l'évolution des organismes se glisse également dans la biologie des tumeurs.

En résumé, les ‘caractéristiques du cancer’ sont presque ‘gratuites’ : elles sont directement codées par les attracteurs latents du cancer et n’ont pas besoin d’évoluer *via* la sélection naturelle. Le cancer est immanent au réseau de régulation génomique ; c’est le prix que l’organisme paie pour avoir développé les mécanismes du développement pluricellulaire. Les mutations et la sélection ne créent pas de cellules tumorales à partir de rien, mais au contraire, elles augmentent la probabilité d’un cancer. Les mutations et la sélection ne créent pas de cellules tumorales à partir de rien mais, au contraire, elles augmentent la probabilité qu’une cellule trouve les attracteurs de cancer où elles affinent le phénotype néoplasique qu’ils codent (Huang *et al.*, 2009).

Cette citation est importante car elle nous permet de situer précisément le point de clivage ; le problème du paradigme des oncogènes n’est pas tant d’accorder trop d’importance aux mutations, mais au mécanisme global ‘mutation aléatoire + sélection’, considéré comme une force suffisante. Alors même que des défenseurs du paradigme des oncogènes comme Vogelstein insistent parfois sur le rôle des mutations aléatoires en minorant la dimension de sélection, Huang (2012b) met en avant le caractère « néo-darwinien » de la SMT. Dans le cadre « post-synthèse moderne » que Huang cherche à construire, tant les mutations que la sélection voient leur sens modifié par la notion d’attracteur. Reste à savoir si cette prise de distance à l’égard d’une explication ‘darwinienne’ n’a pas un coût – ré-introduire la notion de programme, malgré une dimension de stochasticité ? – qu’il nous faudra évaluer en comparant cette théorie à une explication qui assume de conférer à des mécanismes darwiniens un rôle essentiel (voir ci-dessous, la théorie de l’ontophylogenèse).

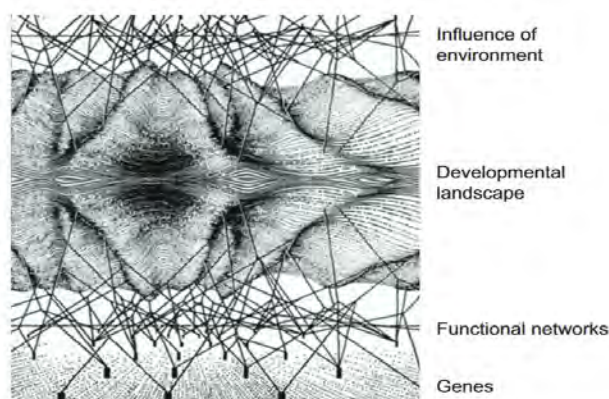
Nous n’avons pas affaire à une causalité génétique linéaire, s’exprimant à travers une succession de mutations-sélection, mais il ne s’agit certainement pas de faire des mutations un simple épiphénomène ; un des défis est bien d’intégrer le rôle des mutations génétiques (Huang *et al.*, 2009). Il s’agit d’un modèle explicatif où, exactement comme chez Waddington, le paysage est structuré de manière rigide par les gènes. Est-on à même de prendre en compte une « synergie » des aspects génétiques et non génétiques (Huang *et al.*, 2009), ce qui est présenté par les auteurs comme un des intérêts de cette théorie ? Huang (2012), après avoir donné une base théorique au paysage waddingtonien, retombe dans un registre métaphorique pour illustrer cette synergie :

Au-delà de la force intrinsèque [...] imposée par les interactions câblées dans le réseau, le contrôle ou la perturbation externe de l’expression de *loci* de gènes individuels affecte également la dynamique de l’état S. Une modification des niveaux d’expression des gènes va, par définition, déplacer un état S, changeant ainsi sa position dans le paysage, en agissant contre le mouvement intrinsèque induit par la topographie. Les perturbations, qui ressemblent à une rafale de vent soufflant sur la bille descendante de Waddington, peuvent dévier la bille de sa trajectoire prévue et, si elles sont suffisam-

ment importantes, la faire changer de vallée et donc de phénotype de destination (Huang, 2012).

Le vent contre la topographie ! Sans vouloir accorder trop d'importance à ce qui n'est qu'une image, cela semble révéler que si ce modèle est capable d'insister sur une dimension véritablement épigénétique, le câblage (autrement dit le niveau génétique) demeure essentiel. Rappelons-nous que ce câblage est invariant, d'où la référence à une programme. On peut considérer par contraste la modification proposée par Noble (2015) au paysage de Waddington (figure 5.8) : l'environnement n'est pas un simple souffle, il reconfigure la topographie !

Figure 5.8 (Noble, 2015). Noble commente : « j'ai étendu le diagramme en ajoutant la partie supérieure pour représenter les influences environnementales. C'est la combinaison de ces influences qui peut conduire à un changement évolutif sans mutations. » Mais cette modification est essentielle puisqu'elle introduit une symétrie dans le schéma, avec des influences environnementales représentées de la même manière que le réseau de gènes, dans leur capacité à modeler le paysage.



Outre cette articulation (que l'on peut questionner) du génétique et du non-génétique, Huang *et al.* (2009) considèrent que le modèle permet de rendre compte d'un large éventail d'observations qui apparaissent comme un défi pour « une explication mécaniste (proximale) basée sur des voies causales moléculaires »²⁰¹. Toute nouvelle théorie se doit de présenter un certain nombre de faits constituant des difficultés pour l'ancien paradigme et qu'elle prétend expliquer. Ils mentionnent notamment le fait que de multiples voies moléculaires distinctes sont susceptibles de conduire à des types de tumeur similaires, ce qui va à l'encontre d'une causalité linéaire mais peut s'expliquer si l'on s'élève au niveau de l'architecture du réseau.

Un autre élément intéressant invoqué est que « les cellules cancéreuses subissent relativement facilement la *TEM* (transition épithélio-mésenchymateuse) », cette dernière étant

²⁰¹ Green *et al.* (2018) tentent bel et bien d'articuler explication mécaniste et approche systémique basée sur les *GRN*, mais reconnaissent que l'approche dynamique de Huang et Kauffman semble difficile à intégrer dans un tel cadre. Sur réseau et mécanisme voir également Braillard (2010), Bechtel (2019a), Moreno et Suarez (2020).

liée au programme des cellules souches. On ne saurait minorer l'importance de ce phénomène, qui joue un rôle crucial dans la métastase. Pour Huang *et al.* (2009), ce passage d'une cellule épithéliale (mature) à un état immature caractérisé par un phénotype mésenchymateux qui lui confère la capacité de proliférer, de migrer et d'envahir relève bien d'un « *programme* » (un programme normalement utilisé pendant le développement embryonnaire et la cicatrisation des plaies).

Ce programme est réactivé dans les cellules tumorales en progression pour l'invasion et les métastases. La *TEM* au cours de la progression tumorale est un exemple de 'reprogrammation' de la régulation, qui réactive un phénotype embryonnaire sans mutations mais par le biais d'un changement de destin cellulaire. La démonstration que l'activation de la *TEM*, par la simple surexpression d'un gène de signalisation clé, peut également conférer des propriétés de cellules souches est une autre manifestation de la canalisation du destin des cellules vers un état attracteur immature (Huang *et al.*, 2009).

C'est la présence de cet état attracteur immature au sein du réseau, ou du 'câblage', qui permet d'expliquer la présence d'un phénotype de type embryonnaire au sein des cellules tumorales, phénotype qui rend possible l'invasion. Il ne s'agit pas seulement de contribuer à expliquer les conditions qui rendent possible la métastase. La question est plus générale :

Comment les cellules produisent-elles si rapidement et de manière si constante le phénotype spécifique d'un état cellulaire immature que l'évolution somatique ne peut clairement pas expliquer ? (Huang *et al.*, 2009).

Le concept d'attracteur suffit-il en lui-même à rendre compte de ce fait ? Pourquoi les profils d'expression génétique des attracteurs tumoraux codent-ils souvent un programme immature ou embryonnaire ? Les défenseurs de la théorie des attracteurs éprouvent le besoin de préciser ce point :

Les attracteurs aberrants auxquels on accède par hasard (en raison d'un remodelage mutationnel du paysage et de perturbations non physiologiques) sont plus susceptibles d'être situés près des états immatures du développement, dans les régions de 'hautes montagnes' du paysage, car ces régions sont, par nécessité, traversées par toutes les trajectoires au cours du développement cellulaire normal. Plus précisément, le moyen le plus simple par lequel un attracteur pathologique nouvellement accessible peut piéger les cellules est de perturber la trajectoire de développement normale en détournant les cellules en développement vers une vallée latérale sans issue, les empêchant ainsi de terminer leur voyage prédestiné vers les attracteurs de type cellulaire physiologique (*idem*).

Cette idée selon laquelle des attracteurs inusités situés dans une zone du paysage lié à un phénotype immature seraient susceptibles de constituer des attracteurs tumoraux semble

très séduisante à Bizzarri *et al.* (2011), dans le cadre de leur hypothèse d'une réversion phénotypique des cellules cancéreuses induite par un champ morphogénétique embryonnaire. Les attracteurs de Huang sont un véritable équivalent du champ morphogénétique et sa description des attracteurs tumoraux vient étayer leur hypothèse :

La récupération d'une forme cellulaire 'embryonnaire' permet au réseau de régulation génétique de 'réactiver' les programmes embryonnaires et, par conséquent, d'exprimer des caractéristiques antigéniques ou biochimiques spécifiques du stade de développement embryonnaire. Cette condition confère aux cellules cancéreuses une sensibilité inhabituelle aux signaux de régulation embryonnaires (Bizzarri *et al.*, 2011).

Une telle convergence de vue²⁰² est particulièrement intéressante alors même que nous prenons conscience de la diversité des modèles en présence, au-delà d'un unique paradigme, ou même d'une simple bipolarisation. Il nous faut à la fois établir la réalité du pluralisme scientifique sur la question – et c'est ce qui justifie que nous nous attardions ainsi sur les différentes théories explicatives – et être attentif aux possibilités d'intégration, de re-compositions théoriques. La notion de système constitue un des principaux labels pour ces tentatives d'intégrations, nous y reviendrons.

Que cette théorie soit capable d'entrer en résonance avec d'autres critiques du paradigme des oncogènes en fait une piste d'autant plus prometteuse. Mais il nous faut soulever quelques doutes. Notre première interrogation ne vise pas précisément la théorie des attracteurs, mais plus généralement la mise au premier plan des *Gene Regulatory Networks*. Dans le débat qui oppose la *TOFT* et la *SMT*, Coffman (2005) intervient en invoquant précisément cette notion comme un moyen de clore le débat :

le GRN intègre le niveau inférieur du gène aux niveaux supérieurs de la cellule / du tissu / de l'organisme, fournissant ainsi un paradigme qui est une synthèse entre la thèse du déterminisme génétique et l'antithèse de l'organicisme. La dialectique étant ainsi résolue, il est temps de passer à autre chose (Coffman, 2005).

Autrement dit, le débat est artificiel. Certes, Coffman se réfère à Davidson, dont les travaux sont influents sur les GRN, mais qui propose une vision plus déterministe que celle de Huang et Kauffman. Ceux-ci introduisent manifestement une dimension dynamique et stochastique qui fait que leur théorie ne se résorbe peut-être pas si facilement dans le paradigme dominant.

²⁰² On notera tout de même que Bizzarri *et al.* (2011) sont très réticents à employer la notion de programme. Mais la théorie des attracteurs est peut-être dissociable de cette notion (Dinicola *et al.*, 2011), ce qui permettrait de répondre à la critique de Kupiec et Capp ci-dessous.

Néanmoins, Kupiec est très critique à l'égard de la nouveauté de ce modèle et sa capacité à rompre avec un déterminisme teinté de finalisme. A propos de la différenciation cellulaire, il distingue : i) le modèle inductif autoritaire, qui correspondrait à la vision classique issue de Spemann ; ii) le modèle inductif avec bruit ; iii) le modèle darwinien anarchiste, qui place la variation au cœur du vivant (ce n'est plus un simple bruit). La théorie des attracteurs tomberait dans la deuxième catégorie, qui n'est en fait qu'une variation de la première :

Le modèle inductif avec bruit est un modèle de « multistabilité ». Il suppose que les transitions d'états sont induites par le bruit, alors que le modèle inductif classique les attribue à l'action de signaux protéiques. [...] Il n'échappe pas [...] au finalisme. Les états stables par lesquels sont censées passer les cellules sont appelés par ses partisans des « états attracteurs ». Ce qui est signifié par cette expression est l'idée selon laquelle une cellule ou un réseau qui s'est écarté d'un état stable à cause d'une fluctuation, à partir d'un certain seuil, au lieu de revenir à l'état antérieur, est « attiré » par un autre état stable, c'est-à-dire qu'il s'engage dans une dynamique (déterministe) qui aboutit à cet autre état (Kupiec, 2019, p. 195).

Certes, ce modèle laisse une place à la fluctuation, mais cette place est marginale dans la mesure où c'est le réseau de gènes qui est au cœur du dispositif, un réseau dont les changements d'états sont induit par ces fluctuations :

Ce modèle n'est pas une véritable alternative au programme génétique, même si l'expression aléatoire des gènes est prise en considération. Ici, les cellules ne sont plus guidées parce qu'un destin préétabli est encodé dans le génome pour chaque cellule, mais on peut considérer les états attracteurs présents virtuellement dans le GRN comme une nouvelle forme d'explication finaliste similaire au programme génétique pour expliquer le développement. En effet, il est difficile de présenter les états attracteurs comme autre chose que des états finaux encodés dans l'ADN, même s'ils sont acquis par des processus auto-organiseurs et autostabilisateurs (Capp, 2015).

Il devient de plus en plus manifeste que la recherche d'une explication du cancer nous conduit à envisager des questions fondamentales concernant le vivant : la place du hasard dans le processus de différenciation des cellules et donc dans le développement en est manifestement une. Est-ce qu'une théorie qui réussirait à se défaire complètement de la notion de programme et placerait la variation au cœur du vivant serait mieux à même de nous proposer une explication satisfaisante du cancer ?

2.4 La théorie de l'ontophylogenèse et le cancer

Se passer de la notion de programme est un des objectifs de l'ambitieuse théorie du cancer proposée par Capp (2011a). Celle-ci entend dépasser aussi bien le modèle centré sur les mutations génétiques que l'organicisme de la *TOFT*. De plus, comme nous venons de le voir, il est très critique à l'égard de la solution proposée par la théorie des attracteurs. Pour cela, il s'appuie sur un cadre théorique qu'il nous faut d'abord développer, l'ontophylogenèse.

2.4.1 Qu'est-ce que la théorie de l'ontophylogenèse ?

La notion d'ontophylogenèse fait référence aux travaux de Kupiec sur la différenciation cellulaire (Kupiec, 1983, 1997, 2020) et plus largement l'origine des individus (Kupiec, 2008, 2011, 2012) : celui-ci tente de mettre au premier plan les phénomènes stochastiques dans le vivant, aussi bien au niveau de la phylogénie que de l'ontogénie. L'approche est évolutionniste au sens darwinien du terme. En effet, selon cette nouvelle perspective, il faudrait généraliser les intuitions de Darwin et les appliquer au niveau de la différenciation cellulaire qui a lieu lors de la formation de l'organisme. Darwin est le premier à reconnaître l'importance fondamentale de la variation aléatoire. Celle-ci passe ensuite au crible de la sélection naturelle, donnant lieu à une stabilisation relative sous la forme d'une espèce. Dans le cadre d'un darwinisme cellulaire, il faut de même mettre au premier plan l'expression *aléatoire* des gènes, qui est stabilisée elle aussi : ce sont les structures cellulaires et intercellulaires qui jouent le rôle de stabilisateur.

La structure cellulaire (ou multicellulaire) trie les interactions moléculaires, mais elle est elle-même triée par la sélection naturelle. La sélection naturelle trie donc les interactions moléculaires via cette structure (Kupiec, 2012, p. 33).

Or, dans le cancer, les interactions cellulaires ne permettent plus de stabiliser les cellules, c'est-à-dire que l'expression aléatoire des gènes n'est plus contrôlée de telle manière que la cellule puisse se fixer dans un type cellulaire précis. La cellule cancéreuse aurait alors tendance à se différencier de manière aberrante.

On ne peut comprendre les enjeux de cette théorie sans préciser que l'objectif affiché de la théorie de l'ontophylogenèse est de répondre aux difficultés engendrées par le déterminisme génétique. Le déterminisme génétique repose sur l'idée d'instruction : une cellule

reçoit un signal, une information, qui lui dicte sa transformation. A un tel modèle, Kupiec oppose une explication où la sélection permet de faire l'économie de l'information.

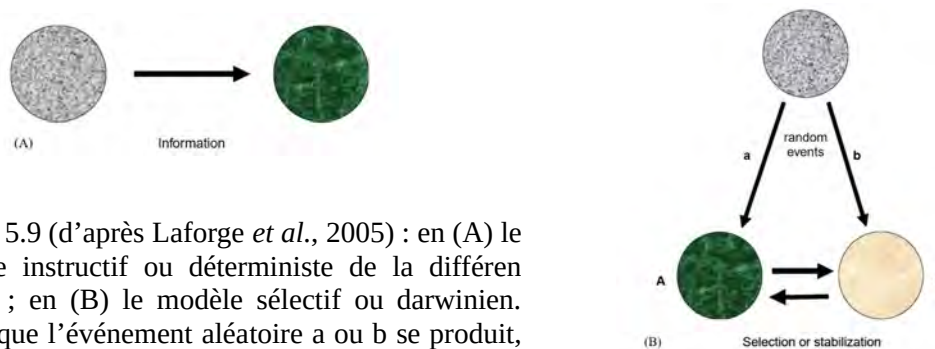


Figure 5.9 (d'après Laforge *et al.*, 2005) : en (A) le modèle instructif ou déterministe de la différenciation ; en (B) le modèle sélectif ou darwinien. Selon que l'événement aléatoire a ou b se produit, la cellule se différencie dans le type A ou B.

Ainsi, il s'agit dans un premier temps de passer d'un modèle instructif-déterministe de la différenciation cellulaire, basé sur la notion d'information (ou de spécificité) à un modèle darwinien qui accorde une place essentielle aux événements aléatoires. Puis, dans un second temps, de prendre en compte des phénomènes d'interaction et d'autostabilisation (figure 5.10) :



Figure 5.10 (idem) : modèle de la sélection-autostabilisation

Nous ne développerons pas les bases empiriques justifiant les hypothèses de Kupiec. Kupiec (2019) les rappelle rapidement, en distinguant les étapes suivantes : tout d'abord, la prédiction que l'expression des gènes est un phénomène stochastique sur la base de simulations d'automates cellulaires. Ce fait établi, il a fallu démontrer le rôle causal de cette expression stochastique. Pour cela, on fait la prédiction suivante :

Si la différenciation cellulaire se produit par une déstabilisation de l'expression des gènes correspondant à un état cellulaire, suivie de la stabilisation de l'expression d'autres gènes correspondant à un nouvel état, on s'attend à une augmentation transitoire de la variabilité de l'expression des gènes entre deux états, correspondant à la période de déstabilisation. La cellule exprime au hasard différentes combinaisons de gènes jusqu'à ce qu'elle 'trouve' celle correspondant au nouveau type cellulaire qui lui permet d'interagir avec son milieu intérieur et de se stabiliser (Kupiec, 2019).

On se référera à cet article récent pour plus de précisions sur les travaux expérimentaux vérifiant cette prédiction²⁰³. L'essentiel pour nous est le schéma général qui permet, selon Kupiec, de répondre aux difficultés du déterminisme du modèle de l'instruction, qui est un modèle réductionniste, génocentré. Mais ces difficultés, juge-t-il, ne sauraient être résolues par une quelconque forme de holisme. L'ambition de Kupiec d'échapper à l'opposition du réductionnisme et du holisme est partagée par Capp lorsque ce dernier s'appuie sur l'ontophylogenèse pour développer une nouvelle conception du cancer. Enfin, l'ontophylogenèse se démarque explicitement des théories de l'auto-organisation, telle celle d'Atlan (Atlan, 1999) : l'ontophylogenèse se veut une théorie de l'hétéro-organisation. Quel est le point commun à toutes ces conceptions, aussi bien les théories centrées sur le déterminisme génétique que celles invoquant l'auto-organisation ? Elles postulent l'ordre (notamment sous la forme d'un réel structuré en niveaux), elles font surgir l'ordre à partir de l'ordre ; autrement dit, elles n'expliquent pas l'émergence de l'ordre (malgré le recours à l'idée de causalité émergente).

Or, pour Kupiec, *l'ordre émerge d'un processus aléatoire* – on ne saurait minorer ce point, qui fait peut-être toute la spécificité de l'ontophylogenèse (là où Huang avait peut-être des réticences à se passer de la notion de programme en voulant éviter le recours à l'explication par la sélection naturelle – celle-ci étant soupçonnée de créer mystérieusement de l'ordre ! Chacune des deux positions accuse ainsi l'autre de se 'donner' trop facilement l'ordre). Cela n'a rien de contradictoire ou d'inconcevable : la théorie darwinienne en est la preuve, même si évidemment une difficulté majeure est de la transposer à d'autres niveaux (pour des remarques critiques, cf. Laplane, 2011). Et cette conception possède une force explicative évidemment bien plus grande car on évite de postuler ce qu'il s'agit d'expliquer. La force d'un tel darwinisme cellulaire provient également de sa capacité à substituer une seule théorie là où la biologie manifeste une tension souvent relevée entre les explications qui se jouent au niveau moléculaire et les explications de type évolutionniste. Le modèle unitaire de Kupiec permettrait peut-être même d'aller au-delà du pluralisme explicatif qui est parfois revendiqué par les critiques de l'approche génocentrée.

Pour justifier une telle unité explicative, une pièce essentielle de ce dispositif théorique est ce qui justifie précisément le nom d'ontophylogenèse, à savoir le refus de considérer l'espèce et l'individu comme deux entités distinctes. Il s'agit, nous dit Kupiec, de deux

203 Cf. Kupiec (2019), p. 201. Voir également Heams (2011) et Paldi (2003, 2020). Ce dernier article fait le point sur le chemin parcouru depuis Kupiec (1983).

abstractions. Autrement dit, une seule théorie est susceptible de valoir pour l'origine et l'évolution des espèces (le darwinisme, la sélection de mutations aléatoires) et pour l'origine des individus (le darwinisme cellulaire qui reconnaît la place du hasard jusqu'au cœur de la cellule), dans la mesure où individu et espèce ne sont que deux 'moments' du même processus, « deux aspects de la lignée généalogique » (Kupiec, 2012). Dès lors, on peut appliquer un même principe à ces deux aspects : au lieu de considérer que le hasard occuperait une place au niveau de l'espèce tandis que le développement de l'individu serait au contraire régi par un déterminisme strict, un principe probabiliste (et non déterministe) est appliqué aux deux niveaux : l'expression des gènes est un processus aléatoire qui confère aux cellules différents phénotypes qui sont sélectionnés de manière darwinienne.

Mais insister à ce point sur l'aléatoire, c'est s'exposer à une difficulté redoutable : comment rendre compte de la précision du processus d'embryogenèse et des phénomènes de différenciation qu'il implique ? Nous avons remarqué que la différenciation cellulaire est un problème crucial, aussi bien pour le développement de l'organisme que pour le cancer. Une cellule cancéreuse acquiert des caractéristiques singulières, un phénotype différent des cellules normales – à causes des mutations, nous dit la théorie des mutations somatiques, mais il est évident que des cellules peuvent présenter des phénotypes différents *sans mutation*, puisque c'est ce qui se produit au cours de l'embryogenèse. C'est un point sur lequel la théorie des attracteurs insistait déjà fortement. Or, « l'ontophylogenèse permet de proposer un modèle de différenciation alternatif », centré sur des processus de stabilisation :

Des interactions moléculaires aléatoires dans les cellules, notamment dans la chromatine entre les facteurs de transcription et les promoteurs, provoquent l'expression stochastique des gènes. [...] Dans ce modèle, les interactions entre cellules ne sont pas inductrices du changement d'état d'une cellule comme dans le modèle déterministe, mais stabilisatrices des états cellulaires survenus de manière aléatoire (Kupiec, 2012).

Autrement dit, grâce à l'expression stochastique des gènes, qui génère une diversité d'états cellulaires, il n'est plus nécessaire de présupposer une hétérogénéité cellulaire initiale comme le faisait Spemann. De manière plus économique, on part d'une instabilité foncière, conformément à ce qui est observé lors de la mise en culture de cellules :

Les cellules livrées à elles-mêmes, en l'absence d'interactions stabilisatrices avec d'autres cellules, peuvent changer d'état spontanément à cause d'une expression stochastique des gènes non stabilisée (*idem*).

On fait bel et bien l'économie de la référence à la spécificité des relations moléculaires, là encore présupposée par l'embryogenèse classique :

L'interaction entre cellules provoque l'activation de voies de transduction internes qui aboutissent à des modifications épigénétiques de la chromatine qui la stabilisent. Dans ce cadre, les réactions moléculaires n'ont pas besoin d'être spécifiques, elles ne font que figer la chromatine dans l'état où elles la trouvent dans les différents types cellulaires, et le métabolisme contrôle le processus (*idem*).

Nous voyons apparaître des points communs entre le cadre général proposé par Kupiec et la théorie de la cancérogenèse de Soto et Sonnenschein : dans les deux cas, nous avons affaire à une question de différenciation (et donc de développement) ; dans les deux cas, le rôle stabilisateur des interactions cellulaires joue un rôle central. L'article co-écrit avec Laforge (Laforge *et al.*, 2005) se conclut logiquement par une discussion qui envisage la théorie du darwinisme cellulaire pour le cancer et s'inscrit dans le courant des auteurs qui insistent sur les expériences de réversion (Bissell). Reste une différence essentielle : la part reconnue aux phénomènes stochastiques. C'est dans le livre de Capp que cette piste de réflexion est pleinement développée.

2.4.2 Application à la question du cancer

L'article cité précédemment établit clairement le lien entre la question du développement et celle du cancer, dans la mesure où ce qui est essentiel, c'est la question de la stabilisation de processus stochastiques de différenciation. Est-il possible de développer un 'nouveau regard sur le cancer' à partir de ce cadre général ? C'est ce que propose Capp (2012a). L'ouvrage *Nouveau regard sur le cancer* comprend deux volets principaux : dans un premier temps, il propose une critique de la théorie des mutations somatiques à laquelle nous avons emprunté plusieurs éléments dans les parties précédentes. Dans un second temps, il entend développer une nouvelle conception du cancer, qui s'inscrit dans le prolongement de la théorie tissulaire, mais qui critique l'incapacité des modèles organicistes à « embrasser les données relatives à l'influence des altérations génétiques ». Le rôle des gènes dans le processus cancéreux doit être pris en compte, mais non pas sur le modèle de la théorie des mutations somatiques : c'est là qu'intervient la référence au darwinisme cellulaire de Kupiec. Comme dans la *TOFT*, les interactions cellulaires – ou plutôt la désorganisation de ces interactions – jouent un rôle crucial dans le cancer. Comme eux, Capp insiste particulièrement sur les expériences qui mettent en lumière l'importance de ces interactions, et notamment les expériences de réversibilité du caractère tumoral de cellules stabilisées par la réac-

tivation des interactions cellulaires. Aux expériences déjà mentionnées, on peut ajouter l'exemple du transfert de noyaux cellules cancéreuses dans un oocyte énucléé qui permet le développement normal d'un individu (Capp, 2012a, p. 191).

Mais comment articuler cet élément avec la composante génétique ? Car ce genre d'expérience montre bien « que les altérations génétiques et les modifications d'expression au sein de ces noyaux n'entament pas leur capacité à engendrer un développement correct ». Dans le cancer, les interactions cellulaires ne permettent plus de stabiliser les cellules, c'est-à-dire que l'expression aléatoire des gènes n'est plus contrôlée de telle manière que la cellule puisse se fixer dans un type cellulaire précis. La cellule cancéreuse aurait alors tendance à se différencier de manière aberrante. La force motrice du cancer pourrait se trouver dans une variabilité de l'expression des gènes : les gènes sont bel et bien impliqués, mais les mutations, auxquelles le paradigme des oncogènes accorde un rôle si crucial, pourraient n'être qu'une conséquence de cette instabilité acquise par des variations d'expression. Cette question se pose depuis que nous avons commencé à regarder le paradigme d'une manière critique : et si les mutations étaient plus un effet qu'une cause ?

Il est possible d'arguer que la survenue des altérations génétiques dans les cellules tumorales est plus probablement due à une déstabilisation des voies de réparation et de maintenance de l'ADN engendrée par des variations d'expression des gènes impliqués dans ces voies, elles-mêmes provoquées par la déstabilisation globale de l'expression génique dans ces cellules (Capp, 2012a).

Ce modèle peut intégrer l'idée de prédispositions aux cancers : celles-ci pourraient être liées à des défauts de réparation de l'ADN. Mais si de tels défauts, tout comme l'exposition aux agents mutagènes, « contribuent à la progression du cancer, [ils] ne peuvent pas initier le processus sans échec du contrôle micro-environnemental » (*idem*). Un tel processus peut par contre être initié par la perturbation des systèmes d'adhérence cellulaire, par exemple.

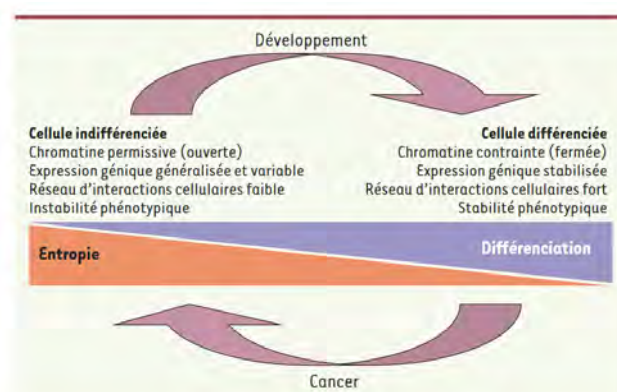
Kupiec insistait sur l'importance de la variation de l'expression des gènes. C'est bien ce facteur qui permet de dépasser une approche réductionniste du cancer, selon Capp. Celle-ci n'est pas nécessairement un déterminisme génétique, dans la mesure où le réductionnisme peut parfaitement intégrer des modifications épigénétiques. Mais en quoi donner aux variations aléatoires de l'expression génique un rôle causal permet-il de dépasser les schémas réductionnistes ?

De fortes variations d'expression pourraient trouver leur origine dans le fait que les cellules ne seraient pas ou plus en mesure de stabiliser leur expression génique par la mise en place d'interactions cellulaires (si celles-ci sont perturbées par des agents chi-

miques par exemple). Ainsi l'interconnexion des niveaux génique et tissulaire est considérée comme primordiale et aucun niveau d'organisation n'est privilégié (Capp, 2014).

L'ontophylogenèse est une théorie du développement, de la différenciation cellulaire, et l'utiliser comme cadre pour expliquer le cancer permet d'appréhender ce dernier comme une maladie de la différenciation. On retrouve le lien avec la problématique du développement (comme dans la *TOFT*) et les apports de l'hypothèse des cellules souches cancéreuses peuvent être conservés (Capp, 2012a, p. 187 sq. ; Capp, 2019). Mais sans qu'il soit nécessaire de supposer une entité stable parfaitement déterminée qui serait la cellule souche cancéreuse : on peut abandonner une définition essentialiste de la '*stemness*' dans la mesure où les cellules souches cancéreuses peuvent être définies comme des cellules dont l'expression génique est déstabilisée par la perturbation des interactions cellulaires. Le point essentiel est donc le lien entre degré de différenciation et degré de variation de l'expression des gènes, un lien qui peut être parcouru dans deux directions, comme le montre la figure 5.10 :

Figure 5.10 (Capp, 2014) : le lien entre degré de variation de l'expression des gènes et différenciation. Plus la cellule se différencie, plus l'expression génique se stabilise. Le processus est inverse dans le cancer.



Comme le résume Capp :

Si l'expression génique est stabilisée par les interactions cellulaires au sein des tissus normaux, l'inverse est-il possible dans le cancer ? Il semble bien que l'état cancéreux corresponde à un retour à un état permissif de la chromatine et à « une perte de l'information développementale » (Capp, 2014).

Cette théorie semble dotée d'un fort pouvoir unificateur ; Capp la présente parfois comme susceptible de dépasser l'opposition entre *SMT* et *TOFT* en les intégrant. Il faut aussi souligner l'effort fait pour articuler trois types de variabilité : génétique, épigénétique et variabilité de l'expression génique. Alors qu'elles sont considérées généralement de manière indépendante dans leur relation à la variation phénotypique, Capp cherche à mettre au jour leur interconnexion, (schématisée sur la figure 5.11), une interconnexion qui apparaît de manière peut-être privilégiée précisément dans l'oncogenèse :

Les néoplasmes sont caractérisés par une augmentation globale de la stochasticité cellulaire et de l'hétérogénéité intra-tumorale, avec une plus grande variabilité épigénétique et d'expression génique par rapport aux cellules normales. Avec leur instabilité génétique bien connue, ces caractéristiques des cellules cancéreuses constituent un modèle idéal pour décrypter leur interaction (Capp, 2021).

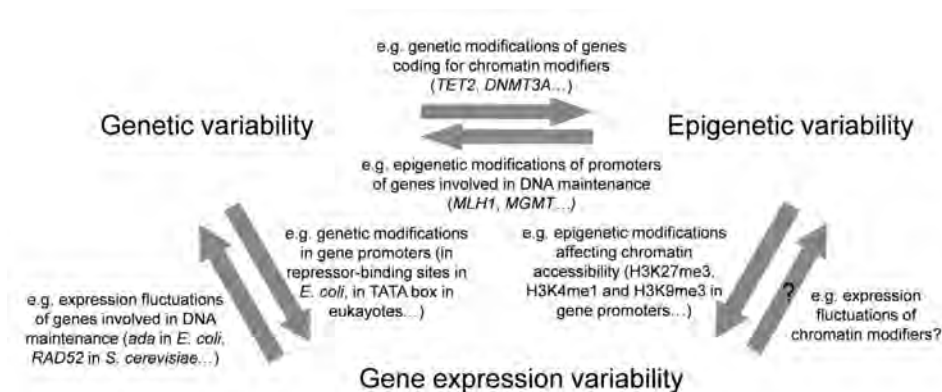


Figure 5.11 (Capp, 2021) : interdépendance des trois types de variabilité, avec des exemples pour les mécanismes qui les sous-tendent (une des relations, marquée d'un point d'interrogation, reste hypothétique).

Une corrélation entre les niveaux d'hétérogénéité intra-tumorale génétique et épigénétique a été bien établie pour plusieurs cancers. Landau (2014) est une étude visant précisément à mesurer l'hétérogénéité au niveau épigénétique et à déterminer comment les deux formes d'hétérogénéité, génétique et épigénétique, contribuent ensemble à l'évolution de la tumeur. Or, l'étude fait également ressortir une forte hétérogénéité de l'expression des gènes impliqués, ce qui suggère bien une corrélation avec cette troisième forme d'hétérogénéité. Capp en tire la conclusion suivante à propos de ces différentes formes :

Elles contribuent probablement de manière concomitante à l'évolvabilité des cellules cancéreuses et à l'augmentation de la diversité phénotypique dans les populations de cellules cancéreuses au cours de leur progression. Leur interaction dans l'oncogenèse mérite d'être étudiée dans une perspective évolutive, en particulier la façon dont ils interagissent et changent dynamiquement lorsque le taux d'apparition de la diversité génétique, épigénétique ou d'expression génétique est modifié (Capp, 2021).

Dans la mesure où une telle évolution des cellules cancéreuses est un élément déterminant de la résistance de celles-ci aux différentes thérapies, en comprendre au mieux la dynamique globale est un enjeu thérapeutique crucial. Nous y reviendrons dans la section consacrée aux différentes thérapies, mais il faut d'ores et déjà souligner que cette dynamique évolutive n'est pas nécessairement enserrée dans le cadre du néo-darwinisme (Catania *et al.*, 2021) : elle peut faire appel à des concepts issus de la biologie évolutive comme la plasticité phénotypique, par exemple, une idée qui correspond bien à la stochasticité mise

en avant dans le modèle de l'ontophylogenèse. Le rôle véritablement moteur de la variabilité²⁰⁴ peut ainsi être mis en lumière en tirant des leçons de stratégies évolutives présentes au sein du vivant, par exemple chez les unicellulaires (dont on pourrait penser qu'ils ne sont pas un très bon modèle pour nous aider à réfléchir sur le cancer !)

Le rôle de la variabilité de l'expression génétique dans la prise de décision concernant le destin cellulaire et le fait que les changements observés dans la variabilité peuvent conduire à la différenciation font encore l'objet de controverses. Cependant, il est largement admis que l'expression stochastique des gènes peut générer des fluctuations phénotypiques aléatoires et des états cellulaires qui induisent probablement la différenciation. Cela peut être considéré comme une 'stratégie développementale de minimisation des risques' qui présente des similitudes avec les stratégies de minimisation des risques (*bet-hedging strategy*) observées chez les organismes unicellulaires, où la variabilité de l'expression génétique diversifie les rôles fonctionnels au sein d'une population de cellules (Capp et Thomas, 2022).

Ce n'est là qu'un exemple de la manière dont le regard du biologiste de l'évolution, sensible à la diversité des stratégies adaptatives au sein du vivant, peut éclairer la dynamique évolutive des cellules cancéreuses : la stratégie de '*bet-hedging*' est un concept spécifique de l'écologie évolutive qui vise à saisir l'évolution des populations confrontées à des environnements changeant de manière aléatoire²⁰⁵. Pour des populations de bactéries, une des manières de faire face à ces changements consiste à 'investir' dans une grande diversité de phénotypes, en jouant sur la variabilité de l'expression génétique. La variabilité n'a pas alors le statut de 'bruit', mais est bel et bien une dimension à part entière de la stratégie adaptative. Reconnaître pleinement l'importance de cette variabilité pourrait être une leçon cruciale de la biologie évolutive.

L'intérêt d'une telle approche semble donc incontestable, mais en adoptant un point de vue darwinien au niveau cellulaire pour expliquer des phénomènes comme le cancer et le développement, a-t-on gardé le lien avec le darwinisme classique, celui de la phylogenèse ? Dit autrement, dans quelle mesure ce darwinisme cellulaire peut-il s'accorder avec des théories qui mettent au cœur de l'explication du cancer la théorie de l'évolution ? La référence précédente semble montrer la proximité des deux approches.

204 Sur lequel les partisans de la *TOFT* finissent par insister, mais seulement tardivement : dans Soto et Sonnenschein (1999), le modèle explicatif repose sur le couple prolifération (état par défaut) / stabilisation. La question de la variation apparaît comme un élément essentiel dans Soto *et al.* (2016), Montévil *et al.* (2016). Dans l'ontophylogenèse, la stabilisation fait sens sur fond de variabilité.

205 Voir par exemple Lewontin et Cohen (1969). Le concept n'est pas identique à celui de plasticité phénotypique, mais il y a des liens (Simons, 2011).

2.5 Les approches évolutionnistes

2.5.1 Au-delà du darwinisme cellulaire : une extension légitime ?

La dimension darwinienne est au cœur du paradigme depuis ses débuts, notamment du fait des travaux de Nowell. Dans les années 70, supposer l'hétérogénéité des cellules tumorales et appliquer un raisonnement darwinien à cette diversité cellulaire n'allait pas de soi. Mais nous n'avons pas cessé, depuis, de mesurer l'importance de cette hétérogénéité intra-tumorale. La section précédente nous a montré que prendre en compte les diverses formes d'hétérogénéité et leurs interactions pouvaient finalement constituer une alternative au paradigme des oncogènes, lequel a peut-être parfois plus insisté sur les mutations que sur des mécanismes de sélection. Une approche darwinienne sera en tout cas particulièrement attentive à une dimension 'écologique' : il n'y a pas de sélection sans environnement, d'où la nécessaire prise en compte de l'environnement cellulaire²⁰⁶. Mais peut-on aller plus loin et appliquer des modèles classiques de l'écologie au cas du cancer ?

Aktipis suggère que le modèle écologique des stratégies K et r peut être utilisé pour comprendre l'émergence des caractéristiques principales du cancer :

De nombreux signes distinctifs et caractéristiques du cancer évoluent sous l'effet d'une sélection rapide ou lente du cycle de vie. Les environnements qui sont instables en ce qui concerne les ressources disponibles et les menaces pour la survie des cellules – comme ceux qui sont caractérisés par des blessures, un flux sanguin variable ou des changements rapides dans la disponibilité des facteurs de croissance – sélectionneront les caractéristiques d'un cycle de vie rapide [par exemple, l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance et la capacité à former des métastases]. Les environnements qui sont caractérisés par moins de perturbations mais une disponibilité limitée des ressources, ou par d'autres limitations de la population telles que la prédation immunitaire, sélectionneront les caractéristiques d'un cycle de vie lent qui augmentent la survie des cellules ou l'acquisition de ressources [par exemple l'induction de l'angiogenèse et la capacité à éviter une destruction par le système immunitaire] (Aktipis *et al.*, 2013).

Enfin, l'hétérogénéité intra-tumorale, une caractéristique qui est passée au premier plan de notre compréhension du phénomène cancéreux, peut-être appréhendée à l'aide des concepts de la génétique des populations : la dynamique évolutive d'une population dépend

206 Aktipis et Nesse (2013), dans leur présentation « des fondations évolutionnistes pour la biologie du cancer », commencent par rappeler les deux points, l'hétérogénéité des cellules tumorales et l'importance de l'environnement cellulaire, avant d'en venir à des considérations évolutives au sens plus strict du terme.

en effet en grande partie du niveau de diversité génétique au sein de celle-ci (Merlo et Maley, 2010). Enfin, la compréhension du rapport des cellules tumorales au micro-environnement peut bénéficier des aménagements dont a bénéficié la théorie synthétique de l'évolution, comme l'idée de construction de niche, qui vise à complexifier le mécanisme de sélection par l'environnement : l'environnement est en partie un produit des entités qu'il contribue à sélectionner. Or, manifestement, les cellules tumorales ont une capacité certaine à modifier leur propre environnement et en un sens à le façonner.

Néanmoins, les questions de physiologie sont bien distinctes des questions évolutives, comme le soulignait Mayr par sa distinction fameuse des causes « proches » et « ultimes ». Mayr était bien placé pour connaître la formule de Dobzhansky, selon laquelle rien ne fait sens en biologie si ce n'est à la lumière de l'évolution ; mais il estimait nécessaire ce partage des tâches. Il est indéniable que le cancer est principalement abordé sous l'angle des causes proches, que l'on considère une causalité génétique ou une causalité développementale. Est-il légitime de basculer dans un tout autre ordre de causalité, en nous demandant si dans le cancer, rien ne fait sens si ce n'est à la lumière de l'évolution ?

Le développement d'une médecine évolutionniste (sur laquelle nous reviendrons dans notre dernier chapitre) permet d'étayer cette perspective, dans la mesure où « la vulnérabilité au cancer peut être comprise dans le cadre plus large des six types d'explications évolutionnistes pour des traits qui laissent l'organisme vulnérable aux maladies » (Aktipis et Nesse, 2013). Les six types d'explication en question sont les suivants (Aktipis et Nesse proposent pour chacune plusieurs exemples hypothétiques concernant le cancer) :

- i) le '*mismatch*' avec de nouveaux environnements (le cancer du poumon et le tabac, par exemple ?) ;
- ii) la co-évolution avec des pathogènes (le virus HPV et le cancer du col de l'utérus ?) ;
- iii) les contraintes sur ce que la sélection peut faire (elle ne peut éviter totalement les mutations) ;
- iv) les compromis (par exemple la capacité pour la réparation des tissus, qui implique des mécanismes d'activation de la prolifération temporaire des cellules, lesquels peuvent jouer un rôle dans la cancérogenèse) ;
- v) le succès reproductif aux dépens de la santé (des allèles pourraient promouvoir à la fois le cancer et le succès reproductif ?) ;
- vi) les mécanismes de défense qui ont un coût (par exemple l'inflammation).

Même si elles restent en parties hypothétiques, on ne peut nier qu'il s'agisse de pistes intéressantes. Ne peut-on néanmoins émettre des doutes sur la pertinence d'appliquer des concepts issus de la biologie de l'évolution au phénomène cancéreux (et plus généralement aux maladies) ? La question est d'autant plus sérieuse qu'elle est posée par d'éminents représentants de cette approche évolutionniste :

Plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse que l'étude des stratégies évolutives des organismes permet de mieux comprendre la dynamique de l'évolution et de l'adaptation des cancers. Bien que ce raisonnement soit fondamentalement correct, il comporte, à notre avis, un risque potentiel d'adaptationnisme excessif, conduisant potentiellement à suggérer des adaptations complexes qui ont peu de chances d'évoluer parmi les cellules cancéreuses. [...] Les scientifiques qui tentent d'expliquer l'oncogenèse devront à l'avenir évaluer de manière critique la comparaison métaphorique des processus sélectifs affectant les cellules cancéreuses avec ceux affectant les organismes (Arnal *et al.*, 2015).

Le développement d'une approche évolutionniste qui va au-delà du niveau cellulaire a eu pour effet de reposer la question de la légitimité de parler des cellules cancéreuses comme d'une population darwinienne, par exemple (Germain, 2012²⁰⁷). Ne risque-t-on pas d'introduire dans l'explication du phénomène cancéreux des problèmes plus généraux qui touchent la théorie de l'évolution depuis longtemps (l'adaptationnisme, par exemple, qui semble bel et bien concerner certaines versions de la médecine évolutionniste)²⁰⁸ ? N'y a-t-il pas un risque de basculer dans une dimension plus métaphorique que véritablement explicative ? Ces questions étant soulevées, tentons de préciser ce qui peut justifier une telle approche évolutive et l'éclairage nouveau qu'elle est susceptible de nous apporter sur le cancer.

207 Mais Plutynski (2017) rappelle, en s'appuyant sur Godfrey-Smith (2002) que pour une population d'entités, le fait de s'approcher du cas paradigmatique d'une évolution darwinienne est une question de degré.

208 Comme noté dans la section précédente sur l'ontophylogenèse, on peut considérer l'évolution des cellules cancéreuses à partir d'un cadre évolutif qui n'est pas nécessairement celui du néo-darwinisme. La pertinence qu'il y aurait à appliquer des concepts issus de la biologie évolutive ne doit pas se jauger uniquement à l'aune de l'orthodoxie néo-darwinienne !

2.5.2 Le cancer dans l'arbre de la vie

Adopter la perspective de l'histoire évolutive, cela implique de décentrer notre regard et de cesser de considérer le cancer chez l'homme uniquement. Si un phénomène s'inscrit dans le déploiement de l'évolution, alors on doit en trouver des manifestations dans de nombreuses espèces ; évidemment, un des apports de cette approche évolutive peut dans un second temps consister à examiner pourquoi telles espèces résistent mieux ou moins bien que d'autres, pour tenter de mettre au jour des mécanismes généraux.

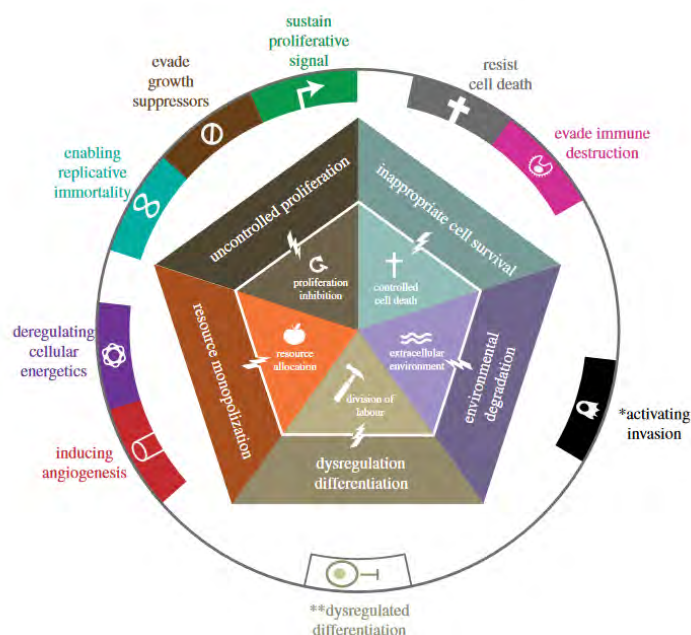
Or, il semblerait que le cancer soit à la fois très ancien et incroyablement répandu au sein du vivant – deux traits qui ne sont pas sans lien puisque s'il s'agit d'un phénomène très ancien, cela renvoie potentiellement à l'ancêtre commun à de nombreuses espèces. Aktipis (2020) commence son livre en prenant comme exemple le cas de cactus (les plantes étant néanmoins à l'abri des métastases, du fait de la paroi dont sont dotées les cellules végétales comme le rappellent Doonan et Sablowski, 2010), et des cas semblent pouvoir être trouvés dans les principaux *phyla*, du moins parmi les organismes multicellulaires (Aktipis *et al.*, 2015) ! Étant donné la diversité de ce que l'on regroupe sous le terme 'cancer' même au niveau humain, on peut bien sûr se demander s'il s'agit bien d'un phénomène commun. Après tout, un cancer qui n'est pas susceptible de métastaser mérite-t-il d'être considéré comme un phénomène de même nature que les cancers humains ? Ne faut-il pas plutôt parler de '*cancer-like phenomena*' ?

Néanmoins, ces données sont troublantes, étant donné notre habitude de définir le cancer d'un point de vue anthropocentrique. Est-ce à dire qu'il faut remonter à cette transition majeure dans l'histoire du vivant qu'est le passage à la multicellularité ? Faut-il définir le cancer de manière plus large, en prenant précisément cette question de la multicellularité comme point de référence de notre réflexion sur le cancer ?²⁰⁹ Cette inscription du cancer dans l'arbre de la vie constitue manifestement un changement de perspective majeur, qu'il faut préciser.

Se référer à la multicellularité, qu'est-ce que cela implique ? Considérons le schéma récapitulatif qui conclut l'article d'Aktipis *et al.* (2015) :

²⁰⁹On pourrait faire l'objection que le raisonnement semble circulaire : on définit le cancer comme transgression des règles qui permettent la multicellularité, et on établit un lien entre multicellularité et cancer... qui confirme la définition.

Figure 5.11 (Aktipis *et al.*, 2015) : les principes fondamentaux de la multicellularité et leur dérégulation mis en relation avec les marques caractéristiques du cancer.



Cette figure synthétique nous présente d'abord, au centre de la figure, ce que l'on peut considérer comme les principes fondamentaux de la multicellularité. Aktipis *et al.* en identifient cinq, empruntés pour partie à la théorie de la coopération²¹⁰ : i) l'inhibition de la prolifération ; ii) le contrôle de la mort cellulaire ; iii) la division du travail (accomplie par le moyen de la diversité cellulaire) ; iv) l'allocation des ressources d'un site à l'autre, par l'intermédiaire d'un système de transport ; v) la création et le maintien d'un environnement extracellulaire partagé.

L'angle de la théorie de la coopération favorise l'analogie avec le fonctionnement social²¹¹. Ces 'règles d'organisation' dessinent en creux le portrait du tricheur, « *the cheating* » ou encore « *the renegade cell* ». Comme l'a bien montré Durkheim dans ses travaux sur la déviance, toute règle d'organisation sociale implique la possibilité de la transgression, laquelle est alors un phénomène normal. La cellule cancéreuse est donc cette cellule qui s'affranchit de ces règles, comme indiqué sur le schéma, en réussissant à proliférer de manière incontrôlée et à survivre en contournant les mécanismes d'apoptose ; en s'accaparant les

210 L'évolution de la coopération est le premier champ d'étude d'Aktipis, comme en témoigne le titre de son ouvrage, *The cheating cell*. Le cancer a fait par ailleurs l'objet de l'attention de théoriciens de la coopération comme Axelrod (Axelrod *et al.*, 2006). A noter, la proximité avec *The Renegade Cell*, titre d'un ouvrage de vulgarisation de R. Weinberg, cet éminent représentant du paradigme des oncogènes. Cela ne doit pas nous empêcher de prendre au sérieux la possibilité pour ce modèle évolutionniste de faire rupture avec le paradigme.

211 Cette analogie entre l'organisme et la société a une longue et complexe histoire, et elle a pu fonctionner dans un sens ou dans un autre (l'organisme servant de point de comparaison pour la société ou inversement). Voir en particulier Guillo (2000, 2003).

ressources de manière monopolistique ; en dégradant l'environnement cellulaire ou en le modifiant de manière approprié à son développement ; et enfin se différenciant, s'affranchissant ainsi du type cellulaire qui lui avait été octroyé par la division du travail. Nous retrouvons alors les principales marques caractéristiques du cancer, comme rappelé sur le cercle extérieur du schéma. Il y a certes quelques écarts : la dérégulation de la différenciation pourrait être une caractéristique manquante dans la description de Hanahan et Weinberg ; en outre, le phénomène si complexe des métastases n'est pas parfaitement appréhendé dans ce cadre « dans la mesure où l'invasion est en partie un résultat de la dégradation de l'environnement extracellulaire mais la métastase est un processus plus complexe qui peut requérir la tricherie dans la plupart des fondations de la multicellularité » (Aktipis *et al.*, 2015). Mais le point essentiel est le suivant : alors que l'énumération des '*hallmarks*' trace un portrait qui, dans le cadre du paradigme, invite simplement à la recherche des bases génétiques de ces traits phénotypiques, l'approche évolutionniste permet de donner une cohérence, voire d'« unifier » ces caractéristiques comme le disent Horne *et al.* (2015).

Le cancer apparaît alors comme un phénomène commun, inscrit dans notre condition. Si le cancer est si répandu dans l'arbre de la vie, c'est qu'il nous renvoie à un atavisme, à une condition ancestrale ; il ne s'agit pas simplement d'une illustration de ce qui nous rend vulnérables aux maladies. C'est sans doute ce qui fait qu'il n'est pas concevable de l'éradiquer, comme on pourrait envisager d'éradiquer un virus²¹².

Le cancer est commun, à la fois chez l'homme et dans l'arbre de la vie, mais en un sens, il est également relativement rare, à tel point que DeGregori demande de manière provocante : « pourquoi sommes-nous si doués pour ne pas avoir le cancer ? » (DeGregori, 2011) – la question est posée également par Bissell et Hines (2011). En effet, le cancer est rare, du moins si l'on prend en compte le nombre de cellules impliquées dans cette coopération qui fait un organisme cellulaire, et susceptibles de jouer au '*free-rider*'. Ce nombre est d'ailleurs très variable selon les espèces, du simple fait de la différence de taille, tout comme l'est la rareté relative du phénomène cancéreux, selon les espèces. La 'logique' ne

212 Il existe des cas d'éradication de virus ; mais il faut immédiatement faire cette réserve : être un vivant, c'est cohabiter avec d'autres vivants, qui peuvent se révéler plus ou moins parasites, infectieux, agressifs ; il appartient donc sans doute à la condition de vivant de subir des maladies infectieuses. Pour une introduction à la médecine évolutionniste appliquée aux maladies infectieuses, voir Prugnolle *et al.* (2015). Mais cela engage bien plus largement notre représentation de l'individualité biologique : voir les nombreux travaux de Pradeu (Pradeu 2011, 2016a, 2016b, 2016c, 2019).

voudrait-elle pas simplement que les organismes les plus gros, dotés d'un plus grand nombre de cellules, soient mathématiquement plus sujets au cancer ? Il se trouve que ce n'est pas le cas (l'exemple classique est celui de l'éléphant), c'est le paradoxe de Peto (d'après Peto *et al.*, 1975). Mais cela n'est peut-être pas si paradoxal dans la mesure le monde du vivant est le théâtre de multiples stratégies. L'approche évolutive peut nous inciter à voir le cancer comme un échec de la coopération au sein d'un organisme multicellulaire, mais cette transition vers la multicellularité s'est accompagnée de mécanismes de contrôle, qui ne sont certes pas infaillibles, mais bel et bien présents, comme le notait déjà Cairns (1975) :

Nous sommes habitués à penser que la combinaison de la variation naturelle et de la sélection naturelle est une force bénéfique qui crée et maintient les plus aptes dans une espèce et rejette les inaptes (*unfits*). C'est le théorème fondamental de la biologie. Mais lorsque nous passons de la compétition entre les individus d'une espèce à la compétition entre les cellules individuelles au sein d'un même animal, nous voyons que la sélection naturelle est maintenant devenue un handicap. Les mutations dangereuses sont maintenant celles qui confèrent à une cellule un avantage accru en termes de survie. Nous pouvons donc nous attendre à trouver, surtout chez les animaux qui subissent une multiplication cellulaire continue au cours de leur vie adulte, l'évolution de mécanismes qui protègent l'animal contre la prise de contrôle par des cellules plus 'adaptées' (*fitter*) survenant spontanément au cours de sa vie, c'est-à-dire des mécanismes permettant de minimiser le taux de production de cellules variantes et d'empêcher la libre concurrence entre les cellules (Cairns, 1975).

Mais il est fort probable que les mécanismes en question ne soient pas utilisés de la même manière par toutes les espèces. Revenons à l'exemple de l'éléphant : celui-ci est doté d'une vingtaine de copies du gène *P53* (Tollis *et al.*, 2017), ce 'gardien du génome'. Mais pour saisir cette stratégie, il ne faut pas prendre seulement en compte la taille (et donc le nombre de cellules) de l'éléphant, mais de nombreux autres facteurs, comme la longévité. Et on peut être à peu près certain que la stratégie n'est pas la même pour le rat-taupe, ce champion de la résistance au cancer (Thomas, 2019). Effectivement, cette capacité tiendrait à une forme particulière d'acide hyaluronique, protégeant leur peau, et encerclant les cellules, qui ne peuvent alors proliférer de manière anarchique (Tian *et al.*, 2013, résumé dans Thomas, 2019). Autrement dit, la manière dont les différentes espèces résistent plus ou moins bien au cancer est certainement un élément parmi de nombreux autres qui façonnent une 'stratégie d'histoire de vie' (*life history strategy*) au sens écologique du terme (Stearns, 1989).

2.5.3 Cancer, compromis et vieillissement ?

L'approche évolutive, en étant attentive à l'histoire de vie, nous permet-elle de mieux comprendre un trait évident du cancer, à savoir son lien avec l'âge ? Que ce trait (qui a fait partie des résultats fondamentaux des premières études épidémiologiques du cancer) soit 'évident' n'en fait pas quelque chose de simple ! Il a pu jouer un rôle important dans la constitution du paradigme, dès lors que l'on renonce à une causalité par une mutation ponctuelle : si le cancer est le résultat d'une série de mutations, ne faut-il pas du temps pour que celles-ci s'accumulent ? La première version du modèle multi-étapes (Armitage et Doll, 1954), construite sur des bases purement statistiques (et sans référence à la biologie moléculaire) repose sur ce principe 'intuitif'. C'est également le cas du modèle mathématique de Knudsson qui suppose que dans les formes familiales, le cancer a en quelque sorte un coup d'avance, une mutation déjà présente héréditairement, d'où l'apparition différenciée au cours du temps entre formes héréditaires et sporadiques du rétinoblastome. Quel est le temps nécessaire pour qu'un nombre suffisant de mutations se soient accumulées de manière à déclencher le cancer ? Cela dépend bien sûr du type de cancer dans la mesure où, dans le cadre du paradigme centré sur les mutations comme événement déclencheur, les différents cancers ne requièrent pas tous le même nombre d'événements mutationnels. L'approche évolutionniste nous permet-elle de considérer différemment ce phénomène ?

Les tableaux présentés dans Rozhok et DeGregori (2019) comparant différents types de leucémies (connues pour ne pas impliquer le même nombre de mutations) montrent certes une différence quant à l'incidence selon l'âge entre différents types de cancer, mais une même dynamique globale :

Les cancers induits par une mutation, comme la leucémie myéloïde chronique en phase chronique, présentent une cinétique de l'incidence en fonction de l'âge qui est assez similaire à celle des cancers nécessitant beaucoup plus de mutations, notamment les leucémies comme la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoblastique chronique (Rozhok et DeGregori, 2019).

Combinons de telles données au paradoxe de Peto que nous avons évoqué, à savoir le fait que les animaux de grandes tailles, dotés d'un plus grand nombre de cellules et dont la durée de vie est longue, n'ont pas nécessairement plus de cancers que de petits animaux dont la durée de vie est plus courte ; on aboutit au constat suivant :

Le modèle multi-étapes de la cancérogenèse actuel n'explique pas un phénomène très déroutant, à savoir que la plupart des cancers présentent des schémas d'incidence étonnamment similaires à la fin de la vie, malgré le fait que ces cancers nécessitent un

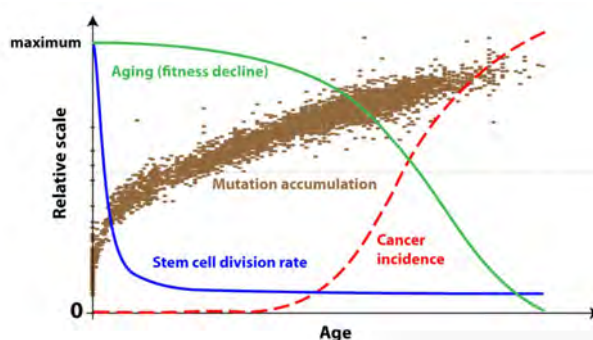
nombre très différent de mutations motrices (*driver*) et proviennent de *pools* de cellules souches de taille et d'organisation très différentes (que ce soit pour des tissus différents ou chez des espèces différentes) (*idem*).

Lorsque l'on parle d'avantage adaptatif, d'augmentation de la *fitness* du fait d'une mutation, le modèle multi-étapes établi statistiquement considère d'abord tous les événements mutationnels comme équivalents. Certes, le paradigme des oncogènes a été obligé ensuite de se fixer pour tâche de distinguer différents types de mutations. Mais le problème est plus général : la notion de *fitness* n'a évidemment pas de sens indépendamment d'un environnement donné ! Malgré ses tentatives pour intégrer des travaux comme ceux de Bissell, le paradigme des oncogènes souffrirait encore et toujours d'avoir trop focalisé sur les mutations et de n'avoir pas suffisamment pris en compte le micro-environnement. Ce constat était au fait par d'autres critiques, que ce soit la *TOFT* ou l'ontophylogénèse ; il est maintenant étayé par un point de vue évolutionniste :

Par conséquent, il est essentiel de comprendre que la sélection des cellules mutées, y compris les mutants oncogènes, n'est pas un phénomène stationnaire mais dépend d'autres facteurs, notamment des facteurs liés au vieillissement qui opèrent au-dessus du niveau cellulaire, pour que la théorie actuelle de la cancérogenèse multi-étapes soit en accord avec la théorie de l'évolution (Rozhok et DeGregori, 2016).

Maintenant que l'insuffisance du paradigme est à nouveau constatée, nous revenons à notre question : que nous apporte un point de vue évolutionniste sur cette question de l'âge ? L'explication de Rozhok et DeGregori (2016, 2019) consiste d'abord à mettre en relation l'accumulation de mutations et l'incidence du cancer en fonction de l'âge (figure 5.12) :

Figure 5.12 (Rozhok et DeGregori, 2016) : accumulation de mutations et incidence du cancer en fonction de l'âge.



L'énigme réside dans le fait que l'augmentation de l'incidence du cancer en fonction de l'âge ne suit pas la courbe d'accumulation des mutations. En effet, environ la moitié des mutations et des changements épigénétiques se produisent avant la maturation complète du corps. L'accumulation des modifications génétiques et épigénétiques ralentit considérablement par la suite, suivie d'un ralentissement du taux de division des cellules souches lorsque celles-ci passent de la maturation à la maintenance du corps ; au final, l'augmenta-

tion de l'incidence du cancer et le déclin de la *fitness* dû à l'âge sont tout deux décalés par rapport à la courbe d'accumulation des mutations. Et pourtant, l'augmentation de l'incidence du cancer reflète, en miroir, la courbe du déclin physiologique (vieillesse). Le point de vue centré sur les mutations doit alors être complété par un point de vue à la fois écologique et évolutionniste capable de prendre en compte le déroulement de la vie. Un tel point de vue conduit à distinguer deux périodes :

L'évolution au niveau de l'organisme (lignée germinale) crée essentiellement deux périodes principales dans la durée de vie des mammifères : 1) la période pré- et reproductive au cours de laquelle une bonne condition physique est maintenue et 2) la période post-reproductive au cours de laquelle la condition physique et le micro-environnement tissulaire déclinent progressivement plus rapidement (Rozhok et DeGregori, 2016).

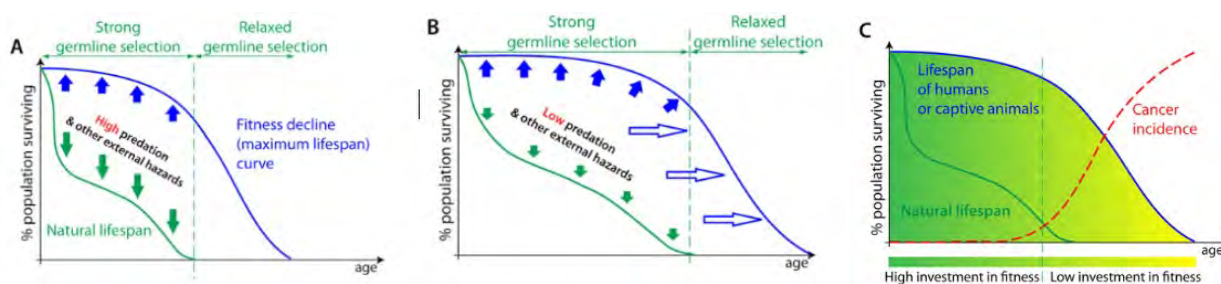


Figure 5.13 (Rozhok et DeGregori, 2016) : L'évolution de la durée de vie et de l'incidence du cancer (explications dans le texte).

Les figures 5.13 A et B représentent la durée de vie des animaux à l'état sauvage (courbe verte). Du fait de dangers externes, cette durée est réduite par rapport à la durée de vie maximale, limitée par leur taux de vieillissement physiologique (ligne bleue). La sélection de la lignée germinale agit pour maintenir une *fitness* élevée (flèches bleues pleines) pendant la durée de survie et de reproduction probable dans la nature. Mais si les dangers externes sont réduits, les animaux survivent jusqu'à un âge plus avancé dans la nature et « déclenchent la sélection germinale pour prolonger leur durée de vie maximale, poussant la courbe du vieillissement physiologique vers la droite sur l'axe des âges et conduisant à l'évolution d'une durée de vie potentielle plus longue » (flèches bleues creuses). Comparons à ce qui se passe pour les humains et les animaux domestiques (figure C) : Le vieillissement physiologique s'accélère après la période de survie probable dans la nature, « favorisé par le relâchement progressif de la sélection germinale pour la *fitness* », et c'est durant cette période d'investissement plus faible pour la *fitness* que l'on constate une augmentation spectaculaire de l'incidence du cancer.

Autrement dit, la perspective évolutionniste nous donne les éléments qui manquaient à notre pleine compréhension du phénomène : il faut prendre en compte la nécessité pour l'individu de maximiser ses possibilités de se reproduire, et celle-ci est évidemment étroitement liée à la durée de vie naturelle. Cette durée de vie naturelle détermine un investissement pour protéger l'individu pendant cette période où la reproduction a le plus de chance d'être couronnée de succès (c'est la sélection de la lignée germinale) ; les mécanismes de protection contre le cancer en font partie, par exemple par le biais du maintien de l'intégrité des tissus. Des animaux subissant une forte pression de la part de prédateurs (cas A : la souris par exemple) sont dans une situation évidemment différente d'animaux comme l'éléphant (cas B). La figure C nous montre que l'incidence du cancer ne doit pas être reliée prioritairement au taux de mutations (nous avons pu constater le décalage des courbes), mais avec la durée de vie naturelle. Dès que l'on approche de la fin de cette durée, l'investissement pour maintenir l'intégrité de l'organisme et permettre sa reproduction devient contre-productif d'un point de vue évolutionniste. Le cancer s'inscrit donc dans une histoire évolutive faite de compromis.

Pour conclure sur ce point, il est intéressant de relever que cette approche se combine bien avec certains modèles explicatifs vus précédemment, ce qui peut s'expliquer par une insistance partagée sur l'importance du micro-environnement. Considérons par exemple Capp et Thomas (2021). Comment le modèle de l'ontophylogenèse, qui met au premier plan la stochasticité présente dans différents types de variabilité, rend-il compte du rôle du vieillissement ? Ce modèle permet de faire l'hypothèse d'une origine commune au cancer et au vieillissement, ce qui rendrait compte de leur relation (figure 5.14) :

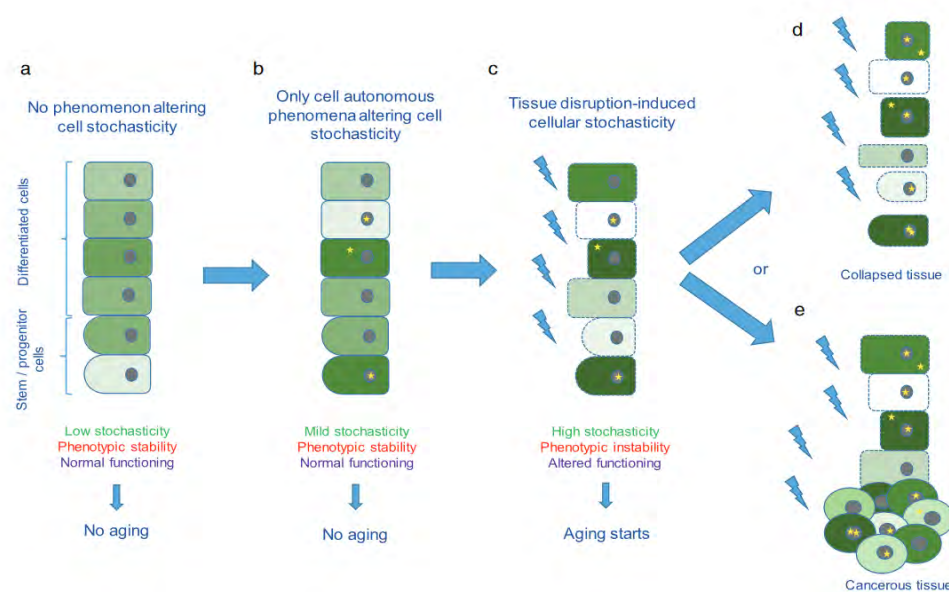


figure 5.14 (Capp et Thomas, 2021) : la stochasticité cellulaire induite par la perturbation tissulaire est à l'origine à la fois du vieillissement et du cancer.

Les figures (a) et (b) représentent un tissu bien organisé, composé à la fois de cellules souches (arrondies) et de cellules différenciées (rectangulaires). Les faibles variations de couleur figurent des phénotypes homogènes et une faible stochasticité. La variation est plus grande en (b) du fait de dommages tels que des mutations, mais sans que le tissu soit désorganisé. En (c), il y a altération des tissus et la stochasticité n'est plus stabilisée ; c'est le point de départ du vieillissement, qui peut aboutir à un effondrement des tissus (d) ou à une transformation néoplasique (e).

Dans le modèle de l'ontophylogenèse, les variations aléatoires (qui ne sont plus réductibles à du bruit) sont couplées à des nécessaires processus de stabilisation, qui résultent des interactions cellulaires lors des processus de différenciation ; l'organisation du tissu maintient la stochasticité cellulaire à un niveau bas ; c'est particulièrement le cas dans les tissus jeunes. Celle-ci peut augmenter du fait de mutations ou de phénomènes épigénétiques, mais ce n'est qu'à partir du moment où les interactions cellulaires commencent à être perturbées (c'est le vieillissement) que la stochasticité cellulaire, qui n'est plus stabilisée, augmente fortement. D'où l'instabilité phénotypique que l'on constate en (c), qui forme un tissu altéré et constitue le milieu où le cancer peut se développer.

2.5.4 Le cancer, un cas de sélection multi-niveaux ?

Si la biologie évolutive et l'écologie sont familières de ces compromis entre survie de l'organisme et stratégie reproductive que nous venons d'évoquer, l'idée de '*cheating cell*' nous conduit à un problème bien identifié dans la biologie évolutive, celui de la sélection multi-niveaux (Okasha, 2008). L'idée remonte à Darwin : la sélection pourrait s'appliquer à plusieurs niveaux, à des entités d'une part, et au groupe formé de ces entités d'autre part. Certes, la sélection de groupe a suscité de nombreux débats dans le cadre de la question de l'évolution de l'altruisme²¹³, mais ceux-ci ne remettent pas nécessairement en cause le principe général, dans la mesure où l'on admet généralement que les principes darwiniens peuvent être caractérisés abstraitement, sans référence à un niveau spécifique d'organisation biologique. Autrement dit, il n'y a pas lieu de considérer que tel niveau et lui seul, l'organisme par exemple (ou les gènes selon Dawkins !), est la cible de la sélection naturelle. A la suite de Lewontin (1970), on peut considérer que peut jouer le rôle d'unité de sélection (ou d'évolution) toute entité susceptible de variation phénotypique, *fitness* différenciée et hérédité ; ou, dans la formulation de Maynard-Smith : multiplication, variation et hérédité.

Ceci posé, est-il pertinent de considérer le cancer comme un exemple de sélection multi-niveaux ? Cela est-il susceptible de nous aider dans notre compréhension du cancer, mais aussi, réciproquement, le cancer est-il susceptible de nous éclairer sur ce phénomène ? La question est d'importance car il s'agit de considérer que l'explication du cancer est étroitement liée à notre compréhension plus générale de ce qu'est un organisme. Mais l'objection soulevée au début de cette section demeure : une telle application de ce concept évolutionniste est-elle légitime pour un phénomène comme le cancer ? Le débat mérite un examen que nous repoussons au dernier chapitre. En effet, c'est au terme de notre parcours qu'il s'agira d'articuler le problème du cancer à une conception du vivant. Il nous faudra alors évaluer ce que le phénomène cancéreux 'fait' à nos représentations du vivant et plus précisément de l'organisme multicellulaire.

213 Débats présentés dans le chapitre 6 d'Okasha (2008).

2.5.5 Questions ouvertes : questionner le cancer d'un point de vue éco-évolutionniste

Même si des questions demeurent, l'approche évolutionniste semble donc consistante, susceptible d'expliquer de manière convaincante des phénomènes importants comme par exemple le lien entre âge et cancer. Qui plus est, cette approche est à même d'intégrer un apport essentiel des autres approches, à savoir le rôle du micro-environnement.

S'agirait-il donc non seulement d'une rupture avec le paradigme des oncogènes, refusant de mettre l'accent sur les seules mutations, mais d'un modèle véritablement intégratif ? Cette question ne peut être tranchée d'emblée car, comme nous venons de le voir, elle nous renvoie à une question plus large concernant le statut de l'organisme. Adopter une approche évolutionniste ne nous dit encore rien sur ce statut, et laisse même ouvertes plusieurs possibilités – par exemple Aktipis peut se référer à Dawkins, autrement dit à une perspective géocentrée qui réduit l'organisme au statut de véhicule. Mais évidemment, cela n'a rien de nécessaire ! Quand nous parlons d'approche évolutionniste, la question reste ouverte concernant ce qu'il faut entendre précisément par là : il ne va pas de soi que cela nous limite à un cadre strictement 'néo-darwinien', dont on peut justement regretter le génocentrisme (Bertolaso et Dieli, 2017). D'autres modèles évolutionnistes ont été proposés, avec l'objectif de prendre en compte les facteurs suivants, délaissés par un modèle darwinien :

Un modèle non darwinien décrivant comment des adaptations évoluées peuvent apparaître au cours de la tumorigenèse ou en réponse à une thérapie [...] devrait présenter idéalement plusieurs propriétés. Par exemple, il devrait permettre d'intégrer des phénomènes omniprésents et bien établis tels que la pléiotropie, la plasticité et les compromis. Il doit également être explicite quant à la contribution relative des forces évolutives à l'apparition des adaptations ainsi qu'à l'interaction entre ces forces et l'environnement (par exemple, les cellules tumorales environnantes). En outre, il doit pouvoir intégrer la génétique et l'épigénétique (Catania *et al.*, 2021).

En réponse à ces exigences, le modèle proposé par Catania *et al.* (2021) laisse par exemple une large place à la plasticité phénotypique, ce qui permet de prendre en compte des formes d'adaptation à l'environnement bien différentes de celles envisagées par l'approche néo-darwinienne, et a fortiori par le paradigme des oncogènes. Alors que « dans le modèle néo-darwinien, écologie et évolution sont traitées séparément » (Catania *et al.*, 2021), une approche évolutionniste du cancer vraiment novatrice ne se contente pas d'invoquer le concept de sélection naturelle ; elle mobilise un questionnement nourri non seulement par la biologie évolutive, mais aussi par les sciences de l'écologie.

Un tel regard peut être particulièrement pertinent pour repenser les métastases à partir d'un concept écologique d'invasion. Une telle passerelle entre l'écologie des espèces invasives et les étapes de la cascade métastatique est notamment opérée par Llyod *et al.* (2017) :

Si [une espèce invasive] est introduite, elle est capable de coloniser avec succès et s'étendre à d'autres sites, parfois très éloignés de son site d'implantation initial. Toutes les invasions ne sont pas couronnées de succès, à l'instar des événements d'invasion d'une cellule tumorale circulante. À l'instar des métastases, les étapes de l'invasion écologique sont généralement les suivantes : (1) transport, (2) colonisation, (3) établissement et (4) propagation dans le paysage. Ces étapes sont analogues aux étapes de la cascade métastatique (Llyod *et al.*, 2017).

Est-ce à dire que l'on peut espérer élaborer de nouvelles approches thérapeutiques à partir d'un tel changement de regard ? C'est une question qui reste ouverte et que nous aborderons dans notre dernier chapitre, mais il est probable qu'étant données les limites déjà relevées de la thérapie ciblée, en particulier face aux métastases, une diversification des approches ne peut que susciter l'intérêt.

En conclusion, il nous semble important de mentionner un article dont un des intérêts est de montrer les nombreuses *questions* que l'on peut se poser à partir d'un tel cadre éco-évolutionniste. Car en science – c'est un principe épistémologique élémentaire – toutes les questions sont posées à partir d'un cadre théorique. Regroupant 33 chercheurs d'obédiences différentes, l'article intitulé « *Identifying key questions in the ecology and evolution of cancer* » (Dujon *et al.*, 2021) prend acte qu'un article prétendant établir une feuille de route de la recherche sur le cancer pour la prochaine décennie (Bernards *et al.*, 2020) ne mentionne pas les théories écologiques et évolutionnistes. C'est une lacune qui est effectivement tout à fait symptomatique – symptomatique selon nous de la manière dont le paradigme des onco-gènes et la médecine personnalisée ont fermé des perspectives. Pour y remédier, les auteurs établissent une liste de 84 questions hiérarchisée en 9 thèmes, dans le but de jeter les bases de la recherche à venir d'une manière plus ouverte :

- i) L'initiation : comment utiliser les concepts éco-évolutionnistes pour comprendre l'initiation des cancers ?
- ii) Les métastases : comment des principes éco-évolutionnistes, et notamment l'idée d'une coopération entre cellules ou groupes de cellules, peuvent-ils être utilisés pour comprendre les métastases ?

- iii) Le micro-environnement tumoral : comment décrire cet environnement de la tumeur à l'aide des concepts écologiques, ainsi que les forces sélectives qui s'y exercent ?
- iv) Les causes infectieuses du cancer.
- v) Le cancer et le système immunitaire.
- vi) Les mécanismes de suppression du cancer dans une perspective éco-évolutionniste.
- vii) Le type de modèle mathématique qu'il faut utiliser – là encore, les sciences écologiques possèdent des outils spécifiques.
- viii) Comment le cancer a pu modifier l'écologie et l'évolution des espèces.
- ix) Les stratégies spécifiques à certaines espèces pour prévenir le cancer ; ou encore : que peuvent nous apprendre certaines espèces sur le cancer ?

Toutes ces questions ont tendance à rester dans l'ombre tant que l'on regarde le cancer à l'aide du paradigme des oncogènes. Pourtant, celui-ci comporte des limites comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, et des alternatives existent, qui se confrontent à ces questions.

3 Conclusion du chapitre 5

Ce chapitre visait à montrer que le paradigme ne doit pas seulement faire face à des critiques (vues au chapitre précédent), mais à de véritables théories alternatives. Pourtant, tout se passe comme si celles-ci restaient cantonnées à la marge de la recherche, à tel point qu'il faille régulièrement rappeler la nécessité d'élargir la recherche comme le fait l'article que nous venons d'examiner. Comment l'expliquer ? S'agirait-il non de véritables alternatives mais de simples aménagements potentiels ? Notre hypothèse depuis le début consiste à affirmer que cela pourrait être l'effet de la force non du seul paradigme des oncogènes, mais de son alliance avec la médecine personnalisée.

Le travail du philosophe des sciences n'est pas de se constituer une position de surplomb du haut de laquelle il pourrait prétendre trancher les débats. Par contre, il peut s'efforcer de mettre en avant ce pluralisme, et l'interroger. On peut par exemple interroger la conception du vivant qui est explicitement ou implicitement utilisée par tel ou tel modèle. Certes, tout le monde concédera qu'un vivant est le résultat d'une histoire évolu-

tive, est doté d'un matériel génétique, est en interaction avec un environnement... mais dans quelle mesure ces différentes dimensions sont-elles vraiment prises au sérieux ? Nous venons de voir qu'elles étaient parfois tout simplement oubliées. Les questions posées dans un cadre éco-évolutionniste peuvent-elles l'être dans celui de ce paradigme des oncogènes qui s'est couplé avec un programme de médecine génomique ?

Il s'agit là d'enjeux qui sont à la fois épistémologiques, métaphysiques mais aussi thérapeutiques. Nous avons abordé les limites des thérapies ciblées, mais nous n'avons pas encore examiné le potentiel des théories alternatives au paradigme des oncogènes pour la médecine, une médecine qui doit faire réflexion sur sa transformation en médecine génomique.

Chapitre 6

Le pluralisme explicatif et ses enjeux

Introduction

Nous venons de présenter un échantillon de plusieurs modèles explicatifs : le paradigme des oncogènes et certaines théories qui se veulent des alternatives. Certains de ces modèles sont peut-être compatibles entre eux, mais d'autres semblent clairement contradictoires : ainsi, comme l'avons vu, la *TOFT* se présente elle-même comme une théorie dont les hypothèses directrices sont une négation de celles de la *SMT* (autrement dit, du paradigme des oncogènes). Cette situation n'a sans doute rien d'exceptionnel en science, même si elle peut dérouter un sens commun spontanément réaliste qui s'attend à ce que 'la' science lui procure la vision exacte des choses. Qu'il y ait plusieurs théories en présence, n'est-ce pas une conséquence directe de normes fondamentales de la science qui en font un espace de discussion et de remise en question ?

On peut certes se demander si cette pluralité de théories concurrentes ne rend pas la notion de paradigme inappropriée. Kuhn a très tôt dû faire face à des critiques portant sur sa vision conservatrice de la science, l'activité scientifique étant avant tout celle d'une communauté travaillant dans le cadre d'un paradigme et attachée à le faire perdurer. Ces critiques pouvaient venir de figures aussi diverses que Lakatos et Feyerabend. Nous avons pour notre part revendiqué le choix de l'usage du concept de paradigme précisément pour cette raison : la recherche sur le cancer nous a semblé, à partir de la 'révolution' de la fin des années 70, très fortement unifiée autour d'un modèle explicatif dominant. Celui-ci s'est développé, a subi des aménagements pour pouvoir se maintenir, mais il a finalement réussi à cantonner dans une position marginale l'ensemble des théories alternatives que nous avons passées en revue. Malgré leur intérêt et leur solidité, ces théories ne semblent pas provoquer de remise en cause radicale du paradigme des oncogènes. Cela ne s'est pas fait sans ce que nous avons appelé une 'alliance' de ce paradigme avec le dispositif de la médecine personnalisée. Le résultat est donc le suivant : il y a bel et bien un pluralisme

d'explications disponibles mais ce pluralisme est comme 'étouffé' dans cette configuration où le paradigme des oncogènes et les promoteurs de la médecine personnalisée continuent de défendre une approche principalement centrée sur l'identification des 'gènes du cancer'.

Notre propos n'est certainement pas de dévoiler la 'bonne' théorie du cancer (nous ne pensons pas que le philosophe des sciences ait le pouvoir d'arbitrer entre les différentes théories scientifiques !). Ce qu'il s'agit de faire dans cet ultime chapitre, sur la base du matériau empirique présenté dans les chapitres précédents, est plus modestement de remettre au premier plan ce pluralisme. Il se trouve que le 'pluralisme scientifique' est devenu un thème majeur de la philosophie des sciences contemporaine. Nous disposons ainsi d'outils d'analyse qui peuvent être mis en œuvre sur la situation concrète et précise qui a été décrite jusqu'ici. Telle doit être la philosophie des sciences selon nous : tester des outils conceptuels sur des cas précis, ce qui permet à la fois de clarifier le cas et d'affiner les outils en question.

Dans un premier temps, après un rapide rappel sur le développement de la problématique du pluralisme scientifique, nous confronterons, sur la question du cancer, un pluralisme qui se veut modeste et pragmatique et un pluralisme qui entend défendre des positions fortes sur la nature du vivant (section 1). En effet, un tel pluralisme, que l'on qualifiera de 'métaphysique', considère que l'on ne peut faire l'économie d'une telle réflexion sur le vivant et l'organisme, lorsqu'il est question de prendre en compte les différentes pistes explicatives d'un phénomène comme le cancer. Il s'agira alors d'esquisser une telle réflexion en nous demandant : quelles sont les caractéristiques du vivant que doivent prendre en compte les diverses explications du cancer ? (Section 2). Prendre en compte le pluralisme explicatif n'a pas seulement pour enjeu de développer une conception abstraite du vivant ; nous défendons l'idée qu'il y a de véritables implications thérapeutiques à ce qui peut sembler n'être que considérations 'métaphysiques' ou 'philosophiques' (section 3). Bien loin de penser, comme une approche pragmatique, que les diverses pistes thérapeutiques peuvent être explorées en laissant de côté des débats plus fondamentaux, nous affirmons que ces diverses options ne surgissent pas de nulle part mais s'enracinent profondément dans un cadre théorique qui est à la fois scientifique et philosophique.

1 Pluralisme(s) scientifique(s)

1.1 Émergence et développement d'une thématique

En quoi consiste le problème du pluralisme du scientifique ? En fait, il y a peut-être plusieurs problèmes, et également plusieurs formes de pluralismes scientifiques²¹⁴, et c'est cette complexité qui fait de cette thématique un champ de recherche à part entière dans la philosophie des sciences. Ce champ doit certainement beaucoup à la thèse de Duhem de la sous-détermination des théories par l'expérience qui affirme qu'il y a toujours plusieurs théories possibles pour rendre compte d'un ensemble de données expérimentales, et qu'aucune expérience cruciale ne permet de départager deux théories diamétralement opposées. On aurait tort de minorer le rôle du positivisme logique et sa quête d'un langage unifié pour la science, un objectif qui le force à se confronter à la diversité des sciences, et à élaborer une théorie de la réduction des théories. Celle-ci est mise en œuvre dans des textes importants comme celui de Putnam et Oppenheim sur 'l'unité de la science comme hypothèse de travail', où ils proposent un modèle des différentes sciences (et des domaines du réel qui leur correspondent) agencées en 'couches' (modèle dit '*layer-cake*') ; et évidemment dans *The Structure of Science*, de Nagel, qui propose la version canonique de la réduction. La tentative même pour mettre au jour les conditions d'une réduction sont le signe de la conscience aiguë du problème du pluralisme.

Quant à celui qui est certainement le plus grand critique du positivisme logique, Kuhn, et malgré la critique de ce virulent pluraliste qu'était Feyerabend à son égard, sa contribution se révèle en fait essentielle. En effet si le concept de paradigme peut sembler au premier abord exclure le pluralisme, cela n'est le cas qu'à un niveau synchronique. Au niveau diachronique, la pensée de Kuhn est en fait véritablement pluraliste puisqu'un nouveau paradigme n'est pas un dépassement de l'ancien dans un progrès qui nous rapprocherait sans cesse de la vérité. Nous l'avons vu au chapitre 1 en abordant la question historique, différents paradigmes ne sont en aucun cas réductibles à celui qui finit par dominer, et qui apparaît (dans l'histoire '*whig*' que dénonce Kuhn) comme l'achèvement vers lequel les autres étaient censés tendre. Certes, Kuhn, pour développer le rôle de la communauté scientifique (en grande partie resté inaperçu jusqu'à lui), est obligé d'insister sur l'unité de

214 Pour un premier inventaire : Ruphy (2013) ; Van Bouwel (2014) ; Muszynski et Malaterre (2020) ; Ludwig et Ruphy (2021).

cette communauté à travers le paradigme ; en bref, il n'y a pas de coexistence entre plusieurs paradigmes. Il s'agit néanmoins d'une véritable forme de pluralisme dans la mesure où, rappelons-le, les paradigmes écartés pourraient comporter des potentialités qui n'ont pas été prises en compte.

Kuhn a apporté une autre pièce essentielle à la réflexion sur le pluralisme scientifique avec son article de 1973, « Objectivité, jugement de valeur et choix d'une théorie » (repris in Kuhn, 1977). Le choix d'une théorie n'est pas une procédure purement rationnelle qui pourrait être soumise à un algorithme ; il y a bien un *choix*, et celui-ci implique nécessairement des valeurs. Certes, cela peut sembler une position aujourd'hui modérée puisque Kuhn n'évoque que des valeurs épistémiques. Le débat semble s'être déplacé et certains considèrent maintenant comme évident le rôle de telles valeurs épistémiques. Ce qui est alors en jeu, c'est la place des valeurs non-épistémiques, ou même la remise en question du partage entre valeurs épistémiques et non-épistémiques (Longino, 1992 ; Douglas, 2000, 2009).

Ce déplacement du débat doit beaucoup au développement de la thématique du pluralisme dans la philosophie des sciences post-kuhnienne. Une figure majeure est certainement celle de Suppes (par ailleurs un élève de Nagel). Nous n'abordons pas la question complexe de l'opposition entre conception syntaxique et conception sémantique des théories scientifiques, Suppes élaborant la seconde contre le positivisme logique qui défend la première (Vorms, 2011). Ce qui nous intéresse, c'est la publication par Suppes de ce qui a été considéré comme un manifeste pluraliste, notamment par Kellert *et al.* (2006) qui s'en réclament dans un ouvrage important. Comme l'écrivent Ruphy et Ludwig :

Aux États-Unis, l'articulation du pluralisme scientifique en tant que programme explicite pour la philosophie des sciences a souvent été liée au discours présidentiel de Patrick Suppes '*The Plurality of Science*' à l'Association de philosophie des sciences de 1977. Le discours de Suppes marque en effet un point important dans le développement de la philosophie pluraliste des sciences, à la fois parce qu'il synthétisait un malaise croissant avec les programmes 'unificationnistes' en Amérique du Nord et parce qu'il articulait un programme pluraliste qui s'est développé plus tard dans l'école de philosophie de Stanford, qui comprenait les travaux de Nancy Cartwright, John Dupré, Peter Galison et Ian Hacking, entre autres (Ruphy et Ludwig, 2023).

Considérons la formulation de ce pluralisme donnée par Suppes dans son ouvrage *Probabilistic Metaphysics* :

Je soutiens (...) que l'ancienne théologie a été remplacée par une métaphysique de la philosophie et de la science qui est tout aussi fallacieuse et erronée. Voici cinq de ses principes de base : 1) L'avenir est déterminé par le passé. 2) Tout événement a une

cause déterminante suffisante. 3) La connaissance doit être fondée sur la certitude. 4) La connaissance scientifique peut en principe être rendue complète. 5) La connaissance et la méthode scientifiques peuvent en principe être unifiées.

[...] Ma thèse est que chacun de ces principes est faux ou, du moins, que la meilleure preuve actuelle est qu'ils sont faux ; par conséquent, nous devrions être en mesure de construire une métaphysique ou une épistémologie générale sur d'autres bases (Suppes, 1984).

Le texte de Suppes assume de se situer sur un terrain métaphysique, dans la mesure les points 1 et 2 constituent manifestement des thèses métaphysiques. Déclarer que le déterminisme et le principe de la complétude causale du monde physique²¹⁵ sont faux témoigne d'un engagement métaphysique particulièrement fort !

Suppes a donné un élan à cette thématique du pluralisme qui a été exploité par des auteurs très divers, en particulier Cartwright, Dupré mais aussi Longino ou Mitchell. Les premiers défendent l'idée d'un monde 'tacheté', d'un univers irréductiblement pluraliste, avec une indéniable connotation métaphysique qui se manifeste parfois dans la revendication d'un 'réalisme', éventuellement qualifié de 'perspectiviste' (Giere, Massimi, par exemple).

Que la réflexion sur le pluralisme nous conduise de l'épistémologie à la métaphysique n'implique pas de délaisser des enjeux pratiques ! En effet, comme nous l'avons évoqué en introduction, Cartwright reconnaît que nous pouvons parfois, de manière locale, être fondé à chercher un certain type d'unification. Elle admet même que l'on puisse investir dans une « chasse à l'unité » :

Il n'est pas répréhensible d'investir dans une chasse à l'unité par pure passion pour l'ordre et la rationalité [...]. Ce n'est pas répréhensible tant que nous sommes clairs sur ce que nous faisons et ce que cela va nous coûter, et que nous sommes capables de payer le prix (Cartwright, 1999).

Mais elle ajoute :

Mais souvent, nous ne sommes pas aussi clairs. Le désir ardent pour 'le système' est puissant. La foi que notre monde doit être rationnel, bien ordonné de part en part, joue un rôle là où seules les preuves devraient compter (*idem*).

Et surtout, le problème advient lorsqu'une science opère une prise de pouvoir, et la génétique en est un exemple particulièrement significatif et important pour notre propos dans le champ de la médecine :

215 Le point 2 nous semble équivalent à ce principe. Pour une discussion de ce principe dans le contexte de l'explication du cancer, cf. Soto, Sonnenschein et Miquel (2008).

La génétique s'est avérée très utile pour toute une série de problèmes. Les informations génétiques sur l'hérédité de la trisomie ont permis de mieux cibler l'amniocentèse chez les jeunes mères. [...]

Pour de nombreuses maladies, cependant, d'autres approches peuvent être tout aussi, voire plus, fructueuses. Par exemple, dans le cas du cancer du sein, il existe des preuves très substantielles que les niveaux d'œstrogènes endogènes sont le principal facteur déterminant l'apparition de la maladie dans la grande majorité des cas. Il est bien connu que les niveaux d'œstrogènes endogènes sont influencés par le mode de vie [...]. Une approche rationnelle du problème de la prévention du cancer du sein mettrait autant l'accent sur ce point que sur les aspects génétiques. Le niveau d'effort et de financement consacré au programme génétique par rapport aux autres est-il justifié par la promesse de ces programmes de comprendre et de contrôler le cancer du sein ? Ou est-ce que le programme génétique obtient un avantage substantiel [...] parce que c'est notre meilleure chance actuellement pour une théorie du tout ? Je me soucie de nos croyances mal fondées selon lesquelles la nature est gouvernée par des théories universelles parce que j'ai peur que des femmes meurent d'un cancer du sein sans nécessité parce que d'autres programmes avec un bon support empirique pour leurs propositions sont ignorés ou sous-financés (Cartwright, 1999).

Indépendamment de la question factuelle concernant le rôle des œstrogènes dans le cancer du sein²¹⁶, cette longue citation est importante car elle montre que des considérations peuvent être à la fois épistémologiques, métaphysiques et sociales : en effet une aspiration métaphysique à produire une « théorie du tout » a des enjeux épistémologiques et sociaux. Nous pensons avoir apporté quelques éléments de réponses aux questions que soulève Cartwright concernant le niveau d'effort consacré au programme génétique : c'est en partie le questionnement qui guide notre description du paradigme des oncogènes, de la manière dont il s'est développé en intégrant des aménagements. Notre analyse de la rencontre entre ce paradigme et le dispositif de la médecine personnalisée vise plus encore à expliquer pourquoi ce programme obtient un avantage substantiel. Le propos était principalement épistémologique mais nous avons inévitablement croisé un regard sociologique lorsqu'il a fallu évaluer le rôle de la perception du risque dans le développement de la médecine génomique par exemple (chapitre 3). La question qui se pose maintenant, et qui est celle de Cartwright, est de savoir si l'on peut et doit favoriser une vision du monde et de la science qui va à l'encontre de notre recherche de l'unité, et qui donc prône le pluralisme scientifique. La domination du paradigme des oncogènes couplé au dispositif de la médecine personnalisée pourrait bien avoir opéré un effet de clôture. Défendre le pluralisme serait un moyen de rouvrir des pistes ou de donner un peu plus de place à des pistes déjà existantes,

216 Il nous semble franchement délicat de prétendre identifier 'le principal facteur déterminant' du cancer du sein dans un ouvrage sur le pluralisme !

comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent. Reste à savoir comment réaliser cet objectif.

Ces quelques jalons historiques concernant le développement de la thématique du pluralisme nous permettent d'entrevoir la diversité des problèmes et des positions. Une première typologie pourrait être établie à partir de Ruphy (2013)²¹⁷, un ouvrage dans lequel elle distingue, sous l'étiquette 'pluralisme', trois types d'argumentation qu'elle estime relativement autonomes :

Le premier registre d'argumentations a trait aux questions d'unicité ou de pluralité des langages, méthodes et objets des sciences. Le second porte sur la structure du savoir théorique et sur la nature des relations d'interconnexions entre théories. Le troisième registre d'argumentations traite de la pluralité des représentations que nous délivrent les sciences d'un phénomène donné (Ruphy, 2013).

Chaque registre donnerait lieu à « des débats métaphysiques spécifiques » :

La question d'un découpage ontologique du domaine des sciences pour le premier, celle du caractère ordonné ou désordonné du monde pour le second, et enfin la question du réalisme pour le troisième (*idem*).

Cette distinction a certainement son utilité, dans la mesure où il y a des différences d'accent manifestes lorsque l'on emploie l'étiquette 'pluralisme scientifique' : par exemple, lorsque Duhem s'intéresse à la possibilité de voir s'affronter plusieurs théories qu'aucune expérience cruciale ne pourrait départager, ce n'est pas la question de la réduction d'une science à une autre. Néanmoins, les problèmes ne nous semblent pas si indépendants que l'affirme Ruphy. En effet, d'une part, le premier problème (l'unité du langage de la science) rejoint en partie le second (la structure du savoir) à travers la question de la réduction : la question d'un « découpage ontologique du domaine des sciences » semble liée à celle des « relations d'interconnexion entre théories ». D'autre part, nous nous demandons si le second problème et le troisième (la pluralité des représentations pour un phénomène donné) sont vraiment totalement indépendants. Dans le problème qui nous concerne, nous avons incontestablement affaire au troisième problème : nous disposons de plusieurs représentations pour le phénomène du cancer ; mais la question de la réduction est également essentielle : la *TOFT*, par exemple, s'oppose à ce qu'elle estime être le réductionnisme du para-

217 On peut noter que Ludwig et Ruphy (2023) proposent une typologie différente. Selon celle-ci le pluralisme pourrait se situer aux niveaux suivants : *i)* Les explications, les théories, les modèles ; *ii)* Les pratiques et les méthodes ; *iii)* L'ontologie, les objets, les classifications.

digme des oncogènes, en invoquant une causalité descendante typique d’une position anti-réductionniste. Autrement dit, un partisan de la *TOFT* contesterait que la biologie moléculaire soit le bon point de départ pour comprendre le cancer. Il faut garder à l’esprit que le problème du pluralisme peut prendre des formes différentes, pour parfois clarifier des ambiguïtés, mais nous ne chercherons pas à le caractériser plus précisément dans la mesure où c’est l’examen des différentes positions en présence qui nous permettra de mieux saisir le problème et ses enjeux. Il s’agit donc de se pencher sur le débat entre plusieurs positions pluralistes, et ensuite de l’appliquer au contexte qui nous préoccupe, en suivant un principe méthodologique auquel nous tenons et qui consiste à poser les problèmes de manière locale, circonscrite.

1.2 Quel pluralisme pour la recherche sur le cancer ?²¹⁸

1.2.1 Pluralisme métaphysique vs pluralisme épistémologique ?

Repartons de la position de Ruphy. Analysant la position pluraliste et anti-réductionniste de penseurs comme Kitcher ou Dupré, elle dénonce un « saut métaphysique » alors que le problème pourrait bien n’être qu’épistémologique. Elle prend pour exemple l’influent article de Kitcher (1984), dans lequel celui-ci conteste la possibilité de fournir une explication de la seconde loi de Mendel²¹⁹ au niveau moléculaire. Il défend donc l’autonomie explicative du niveau cytologique, l’explication se fondant alors sur la ségrégation des chromosomes lors de la méiose. Face à ce cas, on pourrait se demander avec Ruphy si le problème ne serait pas plutôt une incapacité cognitive à maîtriser tous les détails de la micro-explication ? Le problème serait alors épistémologique et concernerait les limites de notre connaissance actuelle. Or, en supposant « des niveaux d’organisation dans la nature »²²⁰, Kitcher semble bien effectuer le saut métaphysique évoqué par Ruphy, qui outre-passe cette interprétation épistémologique.

218 Dans cette section, je reprends des éléments d’un article publié dans Künstler (2022).

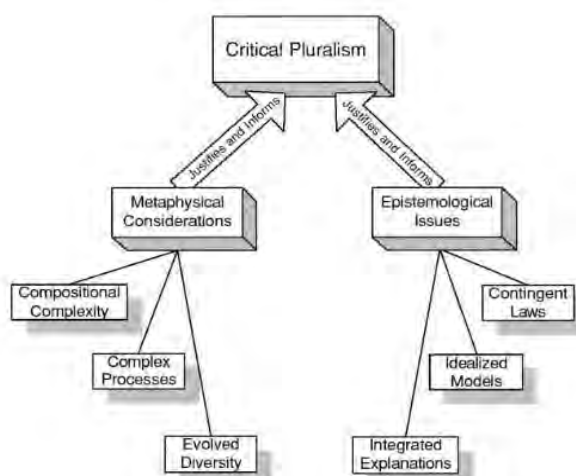
219 A savoir l’affirmation de la disjonction des allèles, ou encore la ségrégation des caractères dans la génération F2.

220 Kitcher (1984), cité par Ruphy (2013).

Un des objectifs de cet article de Kitcher était certainement de contrer les prétentions hégémoniques de la biologie moléculaire, et comme le note à nouveau Ruphy, la « tolérance pluraliste » (à l'égard d'une diversité d'explications qui peuvent se révéler incompatibles) « se présente souvent comme un rempart face aux tendances impérialistes inhérentes au caractère hautement compétitif de la recherche scientifique » (Ruphy, 2013). De telles tendances sont certainement liées à l'organisation institutionnelle de la recherche, mais aussi à une certaine vision du monde, qui appelle une théorie unifiée du tout. « Les raisons de promouvoir une attitude tolérante ne sont pas sans ambiguïté », écrit encore Ruphy. Et en effet, il peut s'agir d'une motivation méthodologique, ou d'une stratégie heuristique qui recommanderait de multiplier autant que possibles les pistes de recherche. Une telle stratégie peut comporter une dimension 'politique' comme chez Longino, pour qui il faut que la science soit organisée de telle manière que des voix minoritaires puissent s'y exprimer. Mais quand on en appelle à la « complexité » du monde, comme le fait en particulier Mitchell, n'est-on pas en train d'effectuer à nouveau un saut métaphysique ?

Concernant cette « complexité », Ruphy peut certes considérer que c'est peu convaincant, étant donné le caractère polymorphe de la notion. Mais on ne peut reprocher à Mitchell de négliger la difficulté, et c'est sa position que nous allons examiner, en contre-point de celle de Ruphy. Là où Ruphy ne cesse de manifester une perplexité à l'égard des considérations métaphysiques, Mitchell entend fonder le pluralisme « sur des arguments conjointement épistémologiques et métaphysiques » (Mitchell, 2003), ce qui implique une clarification de la référence à la complexité. Elle illustre sa position, qu'elle appelle 'pluralisme critique', à l'aide de la figure 6.1 :

Figure 6.1 (Mitchell, 2003) : le pluralisme critique articule des considérations épistémologiques et métaphysiques (explications dans le texte)



En ce qui concerne les problèmes épistémologiques, ils sont en partie classiques et touchent plus ou moins à toutes les disciplines scientifiques. Nous n'en dirons que quelques mots pour nous concentrer sur les considérations métaphysiques. Mitchell propose une réflexion sur le statut des lois naturelles (une question qui est en fait aussi bien métaphysique qu'épistémologique !). La recherche de lois est un élément clé de l'unification des phénomènes, et la réduction des théories implique de subsumer les lois énoncées par une théorie sous des lois plus générales. C'est donc une question importante pour le pluralisme, et une position pluraliste cherchera à introduire une dimension de contingence dans ce concept de loi (à moins d'en administrer une critique plus radicale à la manière de Cartwright pour qui les lois physiques mentent). La question des modèles est un autre élément du versant épistémologique du pluralisme de Mitchell, non sans lien avec le premier et lui aussi très classique²²¹. Les modèles comportent par définition une dimension d'idéalisation et impliquent nécessairement la référence à une pluralité ; dès que l'on parle de modèle, il y a peu de sens à considérer qu'un seul modèle est possible. Enfin, une conception pluraliste est appelée à se confronter au problème de l'intégration : que faire de cette pluralité d'explications ? Faut-il chercher une synthèse, une forme d'intégration ? C'est un débat important dans ce champ de recherche²²². Nous y reviendrons en discutant la notion de système dans une section suivante.

Venons-en aux considérations métaphysiques et plus particulièrement à la question de la complexité. Selon Mitchell, le pluralisme de fait des explications n'est pas le simple reflet de l'immaturité de la science. Doit-on toujours s'attendre à une réduction des représentations et des explications, une diminution progressive de la pluralité des théories ? Le cancer nous montre précisément que non : alors même qu'un modèle, le paradigme génétique, a pu sembler offrir une véritable simplification, nous sommes toujours confrontés à une pluralité explicative, comme le montrent les quelques alternatives mentionnées dans le chapitre précédent. D'où la nécessité d'invoquer la complexité :

Ce 'fait' du pluralisme, à l'évidence, semble être corrélé non avec la maturité de la discipline, mais avec la complexité du phénomène en question. Ainsi, la diversité de vues trouvées dans la science contemporaine n'est pas un embarras ou un signe d'échec, mais plutôt le résultat de l'activité de scientifiques faisant ce qu'ils doivent faire pour

221 Nous renvoyons par exemple à l'ouvrage de Varenne (2016). Ou encore, sur l'articulation théorie / modèle, à Vorms (2011). Cette question est abordée à propos du cancer par Plutynski (2019b).

222 Pour un aperçu des discussions sur sujet, voir Bertolaso (2009, 2011) ; Brigandt (2010) ; Wolkenhauer *et al.* (2010) ; Green et Wolkenhauer (2012) ; Plutynski (2013) ; Boniolo et Campaner (2019b) ; DiFrisco et Jaeger (2020).

produire une science effective. *Le pluralisme reflète la complexité* (Mitchell, 2003 – nous soulignons).

Cette complexité pourrait n'avoir qu'un sens épistémologique, à savoir, précisément ce qu'une science ne parvient pas à modéliser ou expliquer – simple signe d'immaturité de la science en question. Il est bien clair que telle n'est pas la position défendue ici. Mais cela nous laisse face au problème de la caractérisation de la complexité. Comme le note Lesne « il n'y a à l'heure actuelle pas de consensus sur la définition de la complexité d'un système, encore moins sur la façon de la quantifier » (Lesne, 2008). Aussi, pour caractériser les systèmes complexes, on fait généralement un inventaire, qui peut prendre la forme suivante :

La multiplicité des parties, la non-linéarité et la non-additivité des interactions entre les parties, la sensibilité du comportement aux conditions initiales, l'organisation hiérarchique, l'auto-organisation, la robustesse et l'émergence du comportement (Kaiser, *in* Dubitzky *et al.*, 2013).

Pour éviter la simple énumération, Mitchell propose la distinction suivante : la complexité *constitutive* fait référence à la complexité de la *structure* manifestée par les systèmes biologiques ; ceux-ci sont des totalités formées de très nombreuses parties agencées de manière non-aléatoire, donc de manière organisée. La complexité *dynamique* concerne les *processus* dans lesquels les systèmes biologiques sont engagés, au premier chef les processus développementaux et l'évolution. Finalement, la complexité dite '*evolving*' renvoie au domaine des solutions alternatives, disponibles pour faire face à certains problèmes adaptatifs : ainsi, s'il existe une large diversité de formes de vie qui ont évolué en produisant différentes solutions face au même problème adaptatif, alors il y aura complexité en ce sens.

La notion de complexité pourrait être soupçonnée d'être purement relative à nos facultés cognitives, mais on voit que la typologie de Mitchell échappe en grande partie à un tel relativisme. Celle-ci met en avant non pas la singularité absolue, mais la particularité des êtres vivants : ceux-ci apparaissent bel et bien dotés d'une spécificité ontologique²²³. Et

223 Nous avons laissé de côté la définition du terme 'métaphysique' dans ce contexte, suivant l'exemple de Mitchell, Ruphy, ou Longino. Nous nous contenterons d'opposer un pluralisme 'épistémologique' et un pluralisme 'métaphysique' qui fait référence à une complexité *ontologique* et qui engage donc une réflexion sur l'essence spécifique du vivant. Notre usage du terme nous semble proche de celui de Pradeu dans son ouvrage sur l'immunologie et l'identité (Pradeu, 2010a – en particulier le chapitre 6). Ajoutons simplement que notre réflexion s'inscrit ici dans le champ de recherche sur les rapports entre science et métaphysique qui a connu un nouvel élan remarquable ces dernières années. Voir notamment Dupré (1996) ; Marcum (2005) ; Slater et Yudell (2017) ; Meincke et Dupré (2020) ; Sider (2020) ; Künstler (2022). Pour s'orienter dans ce champ, cf. Guay et Pradeu (2020).

c'est cette particularité qui rend concevable que des théories multiples se développent. Il y a un pluralisme théorique nécessaire car nous avons affaire à une imbrication de niveaux très différents qui n'a plus rien à voir avec le modèle '*layer-cake*' développé par Putnam et Oppenheim ; ces niveaux se déploient dans des structures hiérarchiques marquées par leur historicité, leur contingence et les phénomènes aléatoires. C'est ce qui rend si difficile de parler de lois en biologie²²⁴. Nous ne sommes pas face à une structure d'emboîtement des phénomènes qui tomberaient sous des lois de plus en plus spécifiques, comme on peut le voir par exemple dans la hiérarchie des disciplines selon Auguste Comte.

Certes, le type de complexité en question est spécifique au vivant, et peut-être y a-t-il un pluralisme qui tient à la nature même de ce qu'est un vivant²²⁵ ; c'est du moins l'hypothèse que nous allons explorer en laissant ouvertes les questions concernant d'autres domaines (où il n'est pas exclu que l'on puisse défendre le pluralisme sur la base d'un autre type de complexité, ou en référence à d'autres considérations ontologiques)

Cette précision faite, il est manifeste que le cancer est une illustration de la complexité du vivant que nous essayons de saisir. Il y a bien complexité de structure car les cellules cancéreuses, même si elles peuvent apparaître comme désorganisées d'un certain point de vue (par exemple elles peuvent perdre une partie des caractéristiques de la cellule initiale), réussissent à capter en grande partie l'essentiel des mécanismes qui permettent à une cellule de se maintenir. Ce sont des systèmes robustes (un point que nous avons évoqué en traitant du phénomène de résistance aux thérapies). La complexité est dynamique car cette robustesse est étroitement liée aux processus d'évolution et de développement : ces cellules mobilisent des mécanismes mis en place au cours de l'évolution et sont souvent caractérisées par des processus qui ne sont pas sans analogies avec ceux du développement. Enfin, la cellule cancéreuse est capable de développer de multiples adaptations. Sommes-nous alors en présence d'une complexité ontologique qui justifierait un pluralisme métaphysique ? Le cancer est précisément un moyen d'explorer cette question ; en retour, préciser ce problème du pluralisme nous permet de mieux analyser la situation dans laquelle nous nous trouvons, à savoir celle d'une multiplicité de théories concurrentes face à un paradigme dominant.

224 Ce point est rappelé par Mitchell, mais il y a évidemment une littérature immense sur le sujet, notamment depuis l'article de Ruse (1970).

225 Sur le pluralisme en biologie, cf. parmi tant d'autres Morange (2012, 2015), Braillard et Malaterre (2015).

1.2.2 Un pluralisme pragmatique pour la recherche sur le cancer ?

Il se trouve qu'une des chercheuses qui a le plus contribué à la philosophie du cancer ces dernières années, Anya Plutynski, a défendu un pluralisme que nous qualifions de pragmatique et qui nous semble résolument anti-métaphysique. Pourtant, elle semble appliquer à la question du cancer le « réalisme perspectiviste » de Giere (1999, 2006) chez qui elle repère les deux types de considérations, épistémiques et métaphysiques :

Plutôt que de considérer le monde comme un ensemble d'objets partageant des propriétés définies, il faut le considérer comme indéfiniment complexe, présentant de nombreuses qualités qui semblent au moins varier continuellement. On peut alors construire des cartes qui décrivent ce monde à partir de différentes perspectives (Giere, 1999).

On notera la référence à la complexité, que Plutynski identifie comme métaphysique dans le commentaire suivant :

La proposition de Giere comporte deux parties : l'une métaphysique et l'autre épistémique. La thèse métaphysique est que le monde lui-même est 'complexe', c'est-à-dire que les objets ne sont pas fixes et faciles à délimiter, et que leurs propriétés varient souvent de manière continue. L'affirmation épistémique est que, compte tenu de la complexité du monde tel que nous le trouvons, nos représentations scientifiques du monde sont (inévitavelmente) partielles, ou dans un certain sens 'perspectivistes' (Plutynski, 2019b).

Il s'agit ensuite d'appliquer ce cadre à la question du cancer. Concernant l'état de la recherche, elle note d'abord que si le paradigme des oncogènes domine la recherche sur le cancer depuis plusieurs décennies, il faut aussi prendre en compte « des programmes de recherche plus périphériques [qui] se sont intéressés au rôle du micro-environnement tissulaire (Sonnenschein et Soto), du métabolisme cellulaire (Warburg), au rôle des facteurs structurels ou d'organisation du développement (Bissell), ou des cellules souches [...] dans l'initiation et la progression du cancer » (*idem*). On reconnaît des pistes que nous avons mentionnées dans notre section historique (la dimension métabolique identifiée par Warburg), dans notre examen des aménagements du paradigme (les travaux de Bissell), ou dans notre chapitre précédent consacré aux alternatives (la *TOFT* de Soto et Sonnenschein). Mais cette présentation induit déjà de profondes différences avec notre propre perspective. En effet, là où nous avons voulu voir un véritable paradigme et des théories concurrentes maintenues à la marge, pour Plutynski, nous avons affaire à un '*so-called paradigm*' qui co-existe avec des programmes de recherche périphériques. Le vocabulaire des 'programmes de recherche' fait naturellement penser à Lakatos qui utilisait cette notion contre les paradigmes

kuhniens. Ces programmes ne sont pas ici des alternatives, mais plutôt des théories complémentaires dont la tâche serait d'explorer des aspects délaissés par la théorie 'centrale', un phénomène complexe comme le cancer comportant naturellement nombre d'aspects parfaitement compatibles avec l'affirmation première d'une causalité génétique. Leur dimension périphérique n'en fait pas des théories marginalisées. Dès lors il est logique qu'il ne soit pas question d'incommensurabilité :

L'accent mis sur différents types de causes ou de voies de causalité peut sembler incohérent à première vue. Je pense cependant qu'ils ne sont pas incommensurables. Il s'agit plutôt de programmes de recherche axés sur des voies causales simplement différentes, qui sont toutes pertinentes pour le cancer et qui peuvent être intégrées dans une vision plus globale des origines du cancer. Les modèles de cancérogenèse qui se concentrent sur une voie de causalité locale particulière ne sont pas fondamentalement en tension avec les modèles de réseaux de voies plus larges (Plutynski, 2019b).

La thèse comporte bien les deux dimensions évoquées, à la fois épistémologique et métaphysique, dans la mesure où on invoque la complexité spécifique du cancer :

En effet, le cancer est un processus complexe et dynamique, qui nécessite de prendre en compte de multiples échelles temporelles et spatiales, depuis les interactions moléculaires à court terme jusqu'aux processus de développement à moyen terme qui façonnent l'organisation des tissus, en passant par l'histoire de la vie sur terre et l'émergence de la multi-cellularité (*idem*).

Pourquoi parler de 'métaphysique' ? Parce que ce constat résonne fortement avec les remarques sur la complexité faites par Mitchell que nous avons examinées dans la section précédente. Néanmoins, la position défendue ici semble finalement modeste : le cancer doit sa complexité aux « multiples échelles » qui s'articulent au sein d'un vivant, et cela fait que plutôt que de voir le phénomène expliqué par un paradigme, nous avons plutôt affaire à plusieurs théories qui coexistent, chacune adoptant une perspective partielle à l'égard de différents aspects du phénomène. Celles-ci pourraient d'ailleurs parfaitement être intégrées, même s'il s'agit de ne pas revenir à une conception moniste qui vise l'intégration comme un objectif premier. Plutynski s'inspire ainsi du pluralisme intégratif défendu par Mitchell et l'applique à la question du cancer.

Or, malgré le caractère apparemment très raisonnable d'une telle proposition, il y a des enjeux et désaccords philosophiques bien réels : la position pluraliste prend en effet ici le contre-pied de l'analyse en termes de paradigme, et alors même que l'on prétend être attentif à une pluralité d'aspects, on met au second plan un certain nombre de différences théoriques qui pourraient s'avérer essentielles. Explicitons ce point, en considérant com-

ment la critique de l'opposition de la *SMT* et de la *TOFT* est en fait liée à une critique plus générale de la notion de paradigme :

[A propos] de l'opposition entre *SMT* et *TOFT*, je soutiens que ce débat est mieux caractérisé par un changement progressif dans la compréhension et l'assimilation de nouvelles idées. [...] Les changements de paradigme sont rares, voire inexistants, en science, et la cancérologie n'est pas différente à cet égard des autres domaines. Il s'agit d'un changement de théorie au coup par coup plutôt que d'un remplacement, et le réalisme perspectif peut nous éclairer sur la manière dont cela se passe. Les contrastes entre ces différentes perspectives sur le cancer ne sont pas des visions du monde incommensurables (Plutynski, 2019b).

Prétendre remplacer un paradigme par un autre serait une erreur à laquelle Plutynski oppose précisément son perspectivisme :

La recherche d'une théorie unifiée ou d'une condition nécessaire à la cancérogenèse est exactement la mauvaise stratégie. Contrairement à ce que supposent les défenseurs de ces nouvelles théories 'révolutionnaires', le cancer n'est pas une maladie des mutations ou une maladie du micro-environnement tissulaire, une maladie des gènes ou une maladie des cellules souches. Au contraire, chacun de ces programmes de recherche apporte une perspective nouvelle mais partielle sur une maladie complexe et hétérogène. Chaque approche a permis de mettre en lumière les mécanismes à l'origine du cancer, tout en mettant l'accent sur des échelles temporelles et spatiales très différentes (*idem*).

Là où les partisans de la *TOFT* prétendent opérer une révolution, Plutynski voit des perspectives parfaitement conciliables :

Il existe des interactions réciproques entre l'organisation des tissus et les voies de signalisation contrôlées en partie par de nombreuses mutations des cellules cancéreuses. En qualifiant la question de révolutionnaire et en établissant ainsi une distinction nette entre les paradigmes précurseurs et les paradigmes successeurs, on est amené à considérer l'histoire comme une victoire plutôt que comme l'ajout progressif de nouvelles perspectives sur les mêmes phénomènes (*idem*).

Certes, le cancer est un phénomène complexe, mais alors que Weinberg lui-même finissait par avouer son désarroi devant l'absence de paradigme capable de gérer cette complexité, l'approche de Plutynski consiste à considérer que cette complexité se résout dans une multiplicité de perspectives « mutuellement informatives » :

Cette complexité [...] signifie que les chercheurs en cancérologie doivent réfléchir au cancer comme non seulement une maladie génétique, mais aussi une maladie de l'organisation tissulaire, une maladie environnementale, une régression développementale et un processus évolutionniste. Toutes ces façons de penser le cancer sont non seulement informatives mais mutuellement informatives (Plutynski, 2018a).

Or, cette manière de minorer les différences (en récusant que l'on ait potentiellement affaire à des perspectives difficilement conciliables), voire de franchement considérer que les oppositions ne sont qu'apparentes, cela précisément au nom du pluralisme, nous semble problématique. Mais avant de revenir sur ce point, on peut constater que cela est étroitement lié à une critique plus générale et récurrente des philosophes qui raisonnent en termes de paradigme (et cela inclut notre propre position), une critique déjà entrevue au cours de ce travail. En effet, ceux-ci auraient tendance à négliger l'existence d'une véritable diversité au sein de la recherche sur le cancer. Pour notre part, nous pensons avoir bien pris en compte cette diversité, mais celle-ci nous est apparue comme dominée par le couple formé par le paradigme des oncogènes et de la médecine génomique. Les philosophes s'intéressant au cancer auraient alors une responsabilité que Plutynski définit ainsi :

Plutôt que de forcer l'allégeance à un nouveau 'paradigme' ou de présenter le débat comme une opposition entre 'l'ancien' et le 'nouveau', il semble qu'il incombe aux philosophes qui s'intéressent à cette communauté scientifique riche et diversifiée de trouver les vrais débats, en identifiant les points sur lesquels les scientifiques sont réellement en désaccord sur les concepts, les méthodes ou les pratiques expérimentales (Plutynski, 2022a).

Nous avons qualifié ce pluralisme de pragmatique précisément du fait de cette méfiance à l'égard d'oppositions théoriques qui finissent par être considérées comme artificielles, et qui pourraient (ou devraient) s'effacer si les philosophes étaient plus attentifs aux pratiques des scientifiques, à la science telle qu'elle se fait ; il faudrait donc cesser de raisonner en termes de paradigmes dans la mesure où ceux-ci seraient trop '*theory-centered*'.

A force de voir dans un tel point de vue '*theory-centered*' un obstacle philosophique majeur à surmonter, cette position finit par entrer en résonance avec celle exprimée par Kincaid (2008)²²⁶, dans un article au titre provoquant : « avons-nous besoin de théorie pour étudier la maladie ? ». Celui-ci, après avoir pointé (légitimement) un certain nombre de difficultés du paradigme des oncogènes, nie qu'il y ait là une théorie. Certes, il s'agit d'une thèse qui appellerait une discussion sur ce qu'il faut appeler 'théorie' en médecine (Darra-son, 2014 ; Lemoine, 2011). Mais considérer qu'il n'y a pas de théorie du cancer nous semble simplement intenable. Il est vrai que Kincaid nie que la biologie moléculaire et la biochimie disposent de beaucoup de théories (ce qui nous semble a fortiori intenable : quel est donc le statut de ce qui est produit actuellement par les biologistes moléculaires ?). Plutynski écrit pour sa part à la fin de son bel ouvrage *Explaining Cancer* :

226 Un point relevé par Lemoine (2022).

Cependant, plus j'examinais la pratique de la recherche sur le cancer, moins j'étais encline à considérer l'explication comme l'objectif le plus urgent de la recherche sur le cancer ; au contraire, il semblait que la grande majorité de la recherche sur le cancer était orientée vers la prédiction et le contrôle. [...] En d'autres termes, la grande majorité de la recherche sur le cancer est mieux décrite comme abordant des questions particulières sur les modèles, les processus et les aspects du cancer, plutôt que de parvenir à des 'théories générales' de la cancérogenèse (Plutynski, 2018a).

Évidemment, une partie du problème tient à ce que l'on appelle 'théorie générale', mais même en tenant compte de cette réserve, on peut retenir la tonalité pragmatique indéniable qui met en avant prédiction et contrôle plutôt qu'explication. Certes, que la prédiction et le contrôle occupent une place essentielle est incontestable. Comment pourrait-il en être autrement dans la mesure où l'on a bel et bien affaire à une maladie – et pas seulement une maladie, mais aussi un risque de maladie ? Nous n'avons pas négligé ce point, comme le montre notre étude des scores de risque, par exemple, et plus généralement notre souci de prendre en compte le point de vue médical. Mais cela ne signifie pas que nous endossions un tel point de vue pragmatique, qui minore à ce point les théories, et finalement les différences entre théories.

Un tel point de vue pragmatique est exprimé de manière encore plus claire par Bedessem (2014) pour qui c'est le domaine de la clinique qui se révèle le plus ouvert à différentes perspectives théoriques, alors qu'un modèle explicatif autonome (*i.e.* coupé de ses applications pratiques)²²⁷ ne favorise pas nécessairement la diversité épistémique. Qu'il y ait des conditions sociales à remplir pour favoriser cette diversité épistémique, comme le suggère Longino (suivie par Bedessem), nous ne le nions pas. Mais nous nous interrogeons encore une fois sur la pertinence de mettre au second plan les divergences théoriques les plus profondes, au nom de la pratique. Il est vrai qu'appeler à un nouveau paradigme, en dénonçant par exemple l'hégémonie du paradigme des oncogènes, ne va pas forcément de pair avec une 'tolérance pluraliste', pour reprendre une expression de Ruphy. On vise en effet à ce qu'un nouveau paradigme supplante l'ancien. Mais tout se passe comme si, au nom d'une véritable tolérance pluraliste, il fallait atténuer un certain nombre de différences entre les modèles explicatifs, comme si ces différences 'théoriques' n'avaient finalement pas grande importance d'un point de vue pratique. Il nous semble qu'il y a une situation profondément confuse, avec d'une part des partisans d'un changement de paradigme qui soulignent la ra-

227 La question de l'autonomie de la science est l'objet spécifique de Bedessem (2014), la lutte contre le cancer constituant ici une étude de cas. Il discute notamment l'idée selon laquelle l'autonomie de la science permettrait un fonctionnement idéal où diverses théories pourraient s'affronter.

dicalité des différences entre les principes théoriques, tout en visant une et une seule explication²²⁸ ; et d'autre part, les défenseurs d'un pluralisme pragmatique qui se méfient des différences théoriques métaphysiques et ne veulent finalement prendre au sérieux qu'une pluralité de perspectives dépouillées de tous les engagements métaphysiques qui pourraient les rendre profondément incompatibles. Pour illustrer cette situation, il nous semble éclairant de considérer en détail un débat qui a opposé sur ce point des sympathisants de la *TOFT* à une critique menée par Ruphy et Bedessem dans un esprit très proche de celui de Plutynski.

1.2.3 Le pluralisme en question : le débat sur le caractère artificiel de l'opposition *SMT* / *TOFT*

Dans le chapitre 5, nous nous sommes particulièrement attardé sur la position de Soto et Sonnenschein et leur critique du paradigme alors même que d'autres propositions existent, comme nous l'avons vu. Mais force est de constater que Soto et Sonnenschein, par la radicalité de leur critique aussi bien que par leur inscription dans une longue tradition organiciste, ont réussi à occuper une place particulière dans le débat.

Est-il légitime de valider cette représentation du débat, structurée autour de l'affrontement *SMT* / *TOFT* ? Nous avons tenu pour notre part à examiner d'autres positions, mais notre présentation même, dans le chapitre précédent, a tenu compte de la façon dont, dans le champ de la philosophie du cancer, cette opposition constitue l'arrière-fond de nombreuses discussions, même si c'est parfois pour la contester. Par exemple Plutynski (2018a, 2018b) examine dans un même mouvement l'apport de Bissell sur le rôle du micro-environnement et la *TOFT*. Cela peut avoir sa légitimité, et pourtant, nous avons fait l'hypothèse que, malgré sa position temporaire d'*outsider*, cet apport de Bissell avait été intégré dans le paradigme – ce qui est aussi la lecture de Soto et Sonnenschein, d'autant que cela leur permet de souligner la manière dont leur propre position constitue peut-être le véritable adversaire du paradigme.

Cela soulève des questions qui sont au cœur de la thématique pluraliste : qu'est-ce qui fait que des positions sont véritablement différentes ? Ce qui différencie la *TOFT* est la po-

228 Soto et Sonnenschein semblent être l'exemple par excellence. Mais la situation se complique encore si l'on se rappelle que ceux-ci invoquent, pour caractériser leur organicisme, un « pluralisme causal ». Nous y revenons ci-dessous.

sition de Bissell, ce n'est pas simplement l'attention portée au micro-environnement, c'est un cadre théorique qui est développé par Soto et Sonnenschein, et qui n'a peut-être pas d'équivalent chez Bissell²²⁹, à savoir, précisément, cet organicisme. Pour Soto et Sonnenschein, ce socle théorique est une pièce essentielle d'un véritable changement de paradigme.

C'est un point qui est au cœur de notre propos et que nous avons régulièrement soulevé : comment se constitue un paradigme, comment se modifie-t-il, et à partir de quel moment sommes-nous confrontés à un changement de paradigme ? Soto et Sonnenschein ont tout mis en œuvre pour éviter une telle intégration ; ils contestent radicalement l'idée d'une compatibilité, une solution 'hybride', moyennant quelques aménagements. Une telle stratégie de rupture est-elle légitime ?

Soto et Sonnenschein font valoir un point que peu de personnes contestent (malgré l'émergence d'une conception de la science '*data-driven*'), à savoir l'importance des théories pour interpréter les données (Longo et Soto, 2016). Il y a ici une ambiguïté sur le terme 'théorie'. Nous avons vu que Plutynski dénonçait une perspective trop centrée sur les théories, mais il est douteux qu'elle défende l'idée naïve que des données expérimentales pourraient 'parler' en dehors d'un cadre théorique. La question est celle de *principes* théoriques formulés de telle manière que le choix soit inévitable. Soto et Sonnenschein construisent une opposition théorique où des hypothèses diamétralement opposées s'affrontent (prolifération vs quiescence concernant l'état par défaut des cellules), de telle sorte nous sommes condamnés à rester enfermés dans le paradigme dominant ou à opérer une véritable conversion du regard.

Mais il a pu être objecté que cette opposition était artificiellement construite, notamment du fait de son recours à des positions philosophico-métaphysiques, et au premier chef l'organicisme explicitement et longuement défendu par les partisans de la TOFT. Ce qui serait en jeu, ce ne serait pas le recours à des théories (aucune épistémologie digne de ce nom ne prétend s'en passer), mais la présence de principes métaphysiques. Autrement dit, ce qui produit cette image de deux conceptions parfaitement incompatibles relève-t-il d'hypothèses scientifiques ou plutôt métaphysiques ? Quand Duhem exigeait de séparer la science

229 Nous renvoyons une nouvelle fois à l'article que Plutynski consacre à Bissell pour nuancer peut-être ce point, et rappeler que son intégration dans le paradigme n'enlève rien à l'ampleur et l'originalité de ses travaux.

et la métaphysique, c'était notamment au motif que l'introduction de controverses métaphysiques créait des conflits à la fois indécidables et évitables (Duhem [1906], 2016).

Ce qui est en jeu, ce n'est pas seulement le statut de la *TOFT* et de l'alternative qu'elle prétend constituer ; c'est bel et bien la problématique du pluralisme scientifique (qu'en est-il d'une situation où plusieurs théories s'affrontent ?), d'une part, et celle des rapports entre théories scientifiques et d'éventuelles propositions relevant davantage de la métaphysique ou d'une philosophie spéculative du vivant, d'autre part. Dit autrement : une théorie scientifique doit-elle se référer à des principes métaphysiques, et quelles en sont les implications ? Cela conduit-il à une opposition artificiellement figée ? Ou cela met-il en avant des différences fondamentales qui sont en fait le signe d'un pluralisme plus profond ?

Le discours de rupture des partisan de la *TOFT* est critiqué aussi bien par des défenseurs d'un pluralisme pragmatique comme Plutynski (2019) que par ceux qui pensent qu'une synthèse entre les deux points de vue ('réductionniste' / 'organiciste') est possible, notamment sous l'égide de cette 'biologie des systèmes' si souvent invoquée (Marcum, 2005, 2009, 2010 ; Malaterre, 2007). Déplorer une telle opposition et prôner une approche davantage systémique est en train de devenir un *topos* qui doit être interrogé. Mais considérons un exemple précis de mise en question de cette opposition.

En évoquant la possibilité que l'opposition entre *SMT* et *TOFT* soit « artificielle », nous faisons référence à une polémique initiée par un article de Bedessem et Ruphy (2015). Il s'agit d'un débat très différent de celui qui a eu lieu par exemple dans un numéro de 2011 de la revue *Bioessay*, et où s'affrontaient les partisans de la *TOFT* et leurs critiques. Ici, c'est la pertinence même de l'opposition qui est en question. Nous nous concentrons ici sur cet article et les réponses qu'il a suscitées²³⁰, dans la mesure où cette discussion soulève des questions qui sont présentes depuis le début de ce travail (qu'est-ce qu'un changement de paradigme ?) ou qui en ouvrent de nouvelles, essentielles, comme celle de savoir quelle place accorder à une spéculation sur le vivant dans une réflexion sur les explications scientifiques du cancer.

La thèse générale de Bedessem et Ruphy (2005) est que l'argumentation de la *TOFT* se déroule à un triple niveau : empirique, épistémologique et métaphysique ; et que le recours aux niveaux épistémologiques et métaphysiques vise à compenser le caractère non-

230 Bizzarri et Cucina (2016) ; réponse dans Bedessem et Ruphy (2017). Montévil et Pocheville (2017) est également une réponse directe à Bedessem et Ruphy.

décisif de l'argumentation empirique. Concernant la question empirique, Bedessem et Ruphy font le point en prenant acte de certaines critiques, en particulier le fait que les cellules cancéreuses manifestent souvent un large éventail de perturbations génétiques ainsi que des anomalies chromosomiques, ce qui contredirait la « version classique » de la *SMT*, qui insiste sur les mutations ponctuelles. Ils rappellent les hypothèses de la *TOFT* ainsi que les expériences sur le rôle du stroma (tout en notant que ces expériences ont été critiquées). Sans se limiter aux travaux de Soto et Sonnenschein, ils reconnaissent que des expériences comme celle de Barcellos-Hoff (2000) constituent des arguments forts en leur faveur. Dans cette expérience, on montre que des radiations ionisantes (un cancérigène connu) suscitent des changements globaux dans le micro-environnement, et notamment une altération de la matrice extracellulaire. Les travaux de Barcellos-Hoff peuvent être rapprochés de ceux de Bissell (avec qui elle a collaboré) sur le rôle du micro-environnement. Encore une fois, pour beaucoup de lecteurs, la *TOFT* revient peut-être simplement à mettre en avant ce rôle du micro-environnement, que personne ne nie et qui a été finalement intégré au paradigme, comme nous l'avons vu. Cette représentation étant un élément déterminant pour contester la radicalité de la rupture effectuée par la *TOFT*, les partisans de cette dernière la refusent fermement.

A partir de cette présentation des données empiriques, la conclusion est aisée selon Bedessem et Ruphy : il semble difficile de trancher en faveur de l'une ou l'autre hypothèse sur la seule base des données empiriques. Pour arriver à cette conclusion, il suffit de tenir compte de réaménagements du paradigme, et notamment le fait que personne ne croit plus que l'on peut expliquer l'ensemble de la cancérogenèse par quelques mutations ponctuelles. Nous avons vu qu'une telle croyance avait pu germer dans l'esprit de quelqu'un comme Weinberg au tout début des années 1980 et dans l'enthousiasme des perspectives de simplification du phénomène grâce à l'émergence du nouveau paradigme des oncogènes. Mais il est bien évident qu'un projet comme le *Cancer Genome Atlas*, qui est une pièce intégrante du paradigme, témoigne de l'ampleur du réaménagement par rapport à une telle hypothèse. Reconnaître un tel réaménagement peut affaiblir la critique envers le paradigme des oncogènes (à moins de prolonger cette critique envers le *Cancer Genome Atlas* et les projets similaires, ce qui est bel et bien le cas chez la plupart des critiques du paradigme, comme nous l'avons vu).

Concernant le second niveau d'argumentation, qualifié d'épistémologique, Bedessem et Ruphy se penchent sur la notion de 'paradigme' employée par les partisans de la *TOFT*

lorsqu'ils en appellent à un 'changement de paradigme'. Selon la définition choisie de paradigme, et les auteurs rappellent son caractère « multiforme », le choix d'un paradigme n'implique pas nécessairement l'abandon de l'autre. L'argument n'est pas très convaincant dans la mesure où, malgré les tensions entre les différentes définitions de 'paradigme', il semble difficilement contestable qu'un des principaux enjeux de la notion que construit Kuhn concerne l'incompatibilité entre les paradigmes et l'impossibilité de les faire coexister. Mais le point important pour Bedessem et Ruphy est de montrer que si l'on prétend réellement parler de changement de paradigme, il faut mobiliser « une représentation globale du monde », adhérer à « un système général d'explication qui est explicitement assimilé à une position métaphysique », à savoir le choix du holisme contre le réductionnisme.

Laissons de côté un point évoqué précédemment, à savoir la différence entre 'holisme' et 'organicisme', Soto et Sonnenschein refusant le premier qualificatif en endossant le second. L'essentiel de l'argumentation consiste à faire valoir que ce n'est qu'en se situant à ce niveau métaphysique qu'il y a incompatibilité radicale entre les deux modèles explicatifs, et que donc ceux-ci constituent bien deux paradigmes différents, au sens le plus fort du terme. La question qui s'ouvre donc est la suivante : une explication du cancer implique-t-elle un engagement métaphysique ? Est-ce légitime ? Est-ce nécessaire ?

La critique de Bedessem et Ruphy prend alors un tour particulièrement provocant : non seulement ils considèrent qu'une telle perspective métaphysique n'est pas nécessaire, mais ils vont jusqu'à contester que la *TOFT* soit un véritable organicisme, pour défendre l'idée qu'il n'y a même pas d'incompatibilité métaphysique. Ils font valoir pour cela que globalement le vocabulaire concernant les entités en présence est le même : les partisans de la *TOFT* parlent bien de cellules, de gènes ; ils reconnaissent les mêmes composants de base (ou l'ameublement ontologique du monde) que les partisans de la *SMT* :

L'ontologie de la *TOFT* n'est pas distincte de l'ontologie de la *SMT*. Les composants des objets biologiques considérés sont les mêmes. La *TOFT* donne plus d'importance aux tissus, mais les tissus sont considérés comme un ensemble de cellules, et le cancer reste une maladie cellulaire (Bedessem et Ruphy, 2015).

Cette remarque pointe certes un élément important : Kuhn insiste beaucoup, lorsqu'il traite des changements de paradigme, sur la transformation des concepts les plus élémentaires. Mais considérer que dès lors que les partisans de la *TOFT* parlent de cellules, c'est que leur position n'est pas fondamentalement différente du réductionnisme semble une critique excessive. N'y a-t-il donc aucune différence entre *SMT* et *TOFT* ? L'opposition serait-elle à ce point illusoire ?

Si SMT et TOFT sont métaphysiquement similaires, comment pouvons-nous caractériser les différentes représentations du cancer qu'elles proposent ? En particulier, si elles sont métaphysiquement compatibles, TOFT et SMT sont-elles biologiquement incompatibles ? Nous suggérons que, d'un point de vue biologique, les deux théories doivent être considérées comme proposant deux voies causales distinctes et compatibles, qui peuvent initier et promouvoir la carcinogenèse. Les deux mécanismes sont pertinents sur le plan expérimental et clinique. En raisonnant en termes de voies causales, il est possible d'argumenter en faveur de la compatibilité des deux théories, en affirmant que les gènes et le stroma peuvent tous deux influencer la carcinogenèse. L'existence actuelle d'approches qui concilient *TOFT* et *SMT* est un argument biologique fort en faveur de ce point de vue (Bedessem et Ruphy, 2015).

Les approches en question, qui permettrait aux deux théories de converger, relèveraient de la biologie des systèmes :

La biologie des systèmes évite de situer la causalité à l'intérieur d'un seul niveau hiérarchique, de sorte que le flux de causalité soit dans une seule direction, qu'il soit ascendant ou descendant. Cette approche préconise plutôt un flux de causalité qui est bidirectionnel ou réciproque par nature (Marcum, 2010, cité par Bedessem et Ruphy).

L'article se conclut par une référence aux travaux de Bissell concernant la causalité réciproque, et un éloge de la valeur de l'intégration des différentes hypothèses explicatives (sur la base notamment de la position de Mitchell utilisée également par Plutynski).

La situation a de quoi rendre perplexe : la proposition manifestement forte de Soto et Sonnenschein de s'inscrire dans une tradition organicisme allant à l'encontre du paradigme dominant actuel en biologie serait-elle vide de sens ? Et finalement, là où il semblait y avoir opposition, une solution simple s'offrirait à nous, qui ne remet pas en question le paradigme, mais procède à une intégration, sous les mots d'ordre 'biologie des systèmes', 'causalité bidirectionnelle entre niveaux' ? N'est-ce pas ce que proposaient Soto et Sonnenschein sous le terme 'organicisme', confirmant que tout le monde était d'accord depuis le début ? Si tel est bien le cas, l'intégration est aisée !

Plusieurs points sont problématiques : que penser de cette manière de rendre non seulement parfaitement compatibles des cadres théoriques qui se présentent comme conflictuels, mais d'effacer à ce point leurs différences ? N'y a-t-il pas là quelque chose d'artificiel, pourrait-on rétorquer aux auteurs ? Nous pensons que c'est effectivement le cas, mais pour faire ressortir ce qu'il peut y avoir d'intéressant dans cette démarche, il faut prendre en compte les objections venant d'auteurs favorables à la *TOFT*.

La première réponse vient de Bizzarri et Cucina (2016) qui répondent en trois temps : tout d'abord en invoquant de multiples références à des données empiriques contre le para-

digme des oncogènes ; ensuite en assumant une position anti-réductionniste – reste à savoir de quel type de réductionnisme l'on parle, dans la mesure où cela peut désigner une position ontologique ou épistémologique ; enfin en rappelant les principes et concepts spécifiques de la *TOFT* (notamment la prolifération comme état par défaut des cellules et la référence au champ morphogénétique). Ce sont des derniers points qui semblent les plus importants. Est-ce à dire que les données empiriques ne sont pas un élément essentiel de la discussion ? Du point de vue philosophique, il est fondamental de constater que le paradigme repose sur des données importantes, que les critiques du paradigme peuvent invoquer d'autres données, elles-mêmes très convaincantes, et qu'ils peuvent tenter une ré-interprétation des données du paradigme. Mais le philosophe des sciences peut-il prétendre trancher le débat, en évaluant les forces empiriques en présence ? Nous pensons que toute enquête de philosophie des sciences se doit de suivre au plus près la production de données empiriques (nous estimons avoir rempli cette tâche), mais qu'il lui faut aussi prendre au sérieux une situation de pluralisme scientifique, et c'est l'objectif de ce chapitre.

Mais l'enjeu est de spécifier ce qu'il faut entendre par là, la réponse de Bedessem et Ruphy ne nous semblant pas satisfaisante. Il nous semble néanmoins qu'ils ont raison d'accueillir les éléments fournis par Bizzarri et Cucina comme une addition utile au débat qui ne peut pour autant prétendre établir la fausseté définitive de la *SMT*. Le cancer est un phénomène complexe – ce que personne ne niera ! – et les données avancées peuvent certes montrer que la *SMT* ne fournit qu'une pièce du puzzle, qu'elle est incomplète, mais rien de plus. Ceci posé, qu'en est-il de la question du réductionnisme ? Bizzarri et Cucina semblent mêler deux sens de 'réductionnisme' : le réductionnisme théorique prétend que les propositions et concepts d'une théorie T_1 sont traduisibles en ceux d'une théorie T_2 alors que le réductionnisme ontologique prétend montrer qu'un niveau de réalité n'a pas d'existence autonome par rapport à un niveau inférieur, celui de ses composants. Rappeler comme ils le font les concepts spécifiques de la *TOFT* est une bonne manière de s'opposer au réductionnisme théorique²³¹, mais l'enjeu semble tout autant ontologique. Or, c'est une partie de la question : devons-nous nous engager sur ce terrain métaphysique ? Une fois que le débat a été placé à ce niveau métaphysique, Bedessem et Ruphy se contentent de se référer au principe

231 Ces concepts (à commencer par le champ d'organisation tissulaire) ne sont pas évoqués par Bedessem et Ruphy ; mais il devient alors pour le moins discutable de considérer que l'opposition est artificielle si l'on évacue les points de clivages essentiels ! Montévil et Pocheville (2017) critiquent très vivement les déformations de la *TOFT* par Bedessem et Ruphy, ainsi que leur traitement de la question de la réduction.

de clôture causale du monde physique développé par Kim (1998) pour critiquer toute idée d'émergence forte (et donc de causalité descendante). C'est une réponse forte, étant donné l'importance de ce principe dans la discussion sur la possibilité d'une causalité descendante, mais c'est une réponse elle-même métaphysique et qui peut évidemment être discutée (de fait, le principe de Kim a été abordé antérieurement dans Soto *et al.*, 2008). Il peuvent invoquer ce principe car ils considèrent qu'il est tout à fait possible de défendre le rôle joué par les tissus (ce à quoi ils réduisent l'apport de la *TOFT*) dans un cadre qui serait réductionniste dans ce sens ontologique. Nous aurions affaire à plusieurs voies causales susceptibles d'être décrites empiriquement, sans référence à un concept métaphysique tel que celui de causalité descendante. Il y aurait consensus pour admettre que les gènes ne sont pas la seule cause à l'œuvre dans ce mécanisme (comme dans aucun autre mécanisme biologique), tout en leur reconnaissant un rôle important. Cette description de la situation théorique a pour conséquence que la référence à Kuhn perd toute pertinence :

Une biologie qui n'est plus centrée sur le gène (*'post gene-centered' biology*) n'est pas une biologie 'post-gène' où les gènes seraient hors du tableau. Il s'agit plutôt d'une biologie où les gènes ont reçu une place plus limitée et partielle dans un tableau beaucoup plus complexe et plus riche. Ce développement historique de la biologie est donc très différent des développements historiques décrits par l'idée kuhnienne d'un changement de paradigme : rappelons par exemple qu'une chimie 'post-phlogistique' comme la chimie lavoisienne est une chimie où le phlogistique est totalement exclu. Ce n'est pas une chimie où le phlogistique s'est vu attribuer un rôle plus limité et partiel et intégré dans une image plus complexe et plus riche de la combustion (Bedessem et Ruphy, 2017).

Ils reconnaissent qu'il y a bien un point de clivage qui semble fondamental entre *SMT* et *TOFT* autour de l'hypothèse de la prolifération comme état par défaut. Mais cela justifie-t-il la comparaison avec l'opposition entre paradigmes ptolémaïque et copernicien ? Bedessem et Ruphy font la réponse suivante :

L'analogie est forcée et quelque peu trompeuse car la notion même d'état par défaut de la cellule est une notion complexe, dont la pertinence pour le débat sur la cancérogenèse est actuellement ouverte à la discussion scientifique (alors que la notion de place centrale dans le système solaire ne l'était pas dans le débat entre héliocentristes et géocentristes) (Bedessem et Ruphy, 2017).

Les auteurs ont raison de rappeler à quoi nous engage la référence à Kuhn : deux paradigmes décrivent deux mondes différents, ils n'ont pas le même système conceptuel au sens où les concepts principaux de l'un disparaissent totalement de l'autre (c'est le cas du phlogistique pour la chimie) ; et c'est pour cette raison qu'ils ne peuvent être que difficilement comparés et testés empiriquement, de telle sorte que l'on puisse conclure que l'un est

vrai et l'autre faux. Quelle que soit la manière dont on interprète ces thèses de Kuhn, y faire référence a un coût. Mais abandonner l'idée d'incommensurabilité ou plus simplement d'incompatibilité entre théories concurrentes, n'est-ce pas se satisfaire d'une vision vraiment trop consensuelle du débat – un consensus souvent faible que l'on croise souvent à propos des débats sur la causalité génétique : tout phénomène biologique est à la fois 'un peu' génétique et 'un peu' environnemental ?

Le premier article de Bedessem et Ruphy se concluait par un appel à la « biologie des systèmes », une dénomination susceptible de recouvrir des choses bien différentes (et de fait, la biologie des systèmes est une référence importante aussi bien pour Soto et Sonnenschein que pour Bizzarri), nous allons y revenir très rapidement :

Dans le cadre de la biologie des systèmes, la *TOFT* et la *SMT* ne sont donc pas considérées comme deux approches irréconciliables. [...] Dans la mesure où *TOFT* et *SMT* décrivent deux voies causales compatibles, elles peuvent être intégrées dans une seule approche pour expliquer la cancérogenèse. Et cette intégration a une valeur épistémologique supérieure à celle de la *SMT* ou de la *TOFT* prises séparément (Bedessem et Ruphy, 2015).

Dans le second, ils appellent à une position modeste, qui renoncerait au monisme :

Les attitudes monistes ('la *SMT* est la bonne théorie de la cancérogenèse') doivent être abandonnées. Le cancer est une maladie complexe, et diverses voies causales peuvent être impliquées dans sa naissance et son développement. Il est donc temps d'adopter une approche théorique pluraliste. Revenir à une approche moniste de la question ('la *TOFT* est la bonne théorie de la cancérogenèse') ne semble pas être la meilleure voie à suivre. Nous pensons qu'une tentative d'intégration est l'attitude la plus humble et la plus pertinente épistémologiquement (Bedessem et Ruphy, 2017).

Se référer à la biologie des systèmes et à l'intégration qu'elle permettrait est-il bien une démarche modeste ? N'est-ce pas une promotion d'un cadre unificateur (la biologie des systèmes) qui doit être interrogé, mis en question ? Dans ce processus d'intégration, n'y a-t-il pas un effacement de ce qui faisait la spécificité de chaque modèle explicatif ? Est-ce toujours une bonne stratégie épistémologique que de chercher à atténuer les tensions entre modèles explicatifs, au risque de manquer peut-être ce qui les rend novateurs ? Un véritable pluralisme scientifique ne consiste-t-il pas au contraire à valoriser la diversité *réelle* des théories ? Nous ne prétendons pas répondre immédiatement à toutes ces questions, mais il faut relever la confusion qui entoure cette thématique du pluralisme, une confusion qui témoigne peut-être de son importance. Ainsi, quand Soto et Sonnenschein caractérisent leur organicisme, ils insistent sur le « pluralisme causal ». Quand Bedessem et Ruphy critiquent leur refus de compromis à l'égard du paradigme, ils invoquent également « la diversité des

voies causales », et dénoncent le monisme. Enfin, quand Montévil et Pocheville répondent à Bedessem et Ruphy, ils mettent en garde contre une forme d'intégration qui ne prendraient pas au sérieux la diversité des théories :

Les théories peuvent être multipliées au-delà de toute nécessité. L'opportunité et l'utilité de leur multiplication ou de leur unification dépendent de la capacité à articuler les points de vue alternatifs et à aborder de manière critique les résultats empiriques. Une unification prématurée, en particulier, risque de laisser de côté les véritables changements de perspective apportés par les plus jeunes alternatives (Montévil et Pocheville, 2017).

Cette critique d'une unification prématurée est reprise par Soto et Sonnenschein :

Dans le domaine de la recherche, on s'efforce de combler ces lacunes [celles de la *SMT*] en ajoutant des composants 'supracellulaires', basés sur les tissus, à une théorie basée sur les cellules. Ces ajouts, sans rejet du bagage théorique, peuvent conduire à une synthèse prématurée (Soto et Sonnenschein, 2021)

Selon Montévil et Pocheville, « l'idée centrale de Soto et Sonnenschein n'est certainement pas d'ajouter un autre type de cause à un tableau du cancer déjà mal défini ». Cette remarque contient implicitement une critique d'une certaine forme de biologie des systèmes qui se donne une décomposition du réel en 'niveaux' et qui prétend proposer un modèle 'intégratif' du fait d'être capable de prendre en compte plusieurs niveaux. Mais prendre en compte plusieurs niveaux, ou plusieurs perspectives, implique une réflexion en amont sur le statut de ces niveaux, sur ce qui rend possible cette multiplicité de perspectives. Autrement dit, l'analyse de cet échange polémique entre Bedessem et Ruphy d'une part, et des partisans de la TOFT d'autre part, permet de soulever la question de savoir si une incursion métaphysique est nécessaire pour traiter un phénomène comme le cancer ou s'il s'est « plus humble et plus pertinent épistémologiquement » (Bedessem et Ruphy, 2017) d'en faire soigneusement l'économie.

Le tableau final de cette excursion dans la problématique du pluralisme est donc le suivant. D'un côté Soto et Sonnenschein insistent sur la conception du vivant qui sous-tend tout ce qui les sépare du paradigme des oncogènes. Il y a bien deux paradigmes en présence, et il ne s'agit pas de deux perspectives potentiellement intégrables mais bien deux visions du vivant. Cette insistance sur les différences les conduit certainement à une position que l'on ne peut pas vraiment qualifier de pluraliste au sens où leur but n'est pas de se satisfaire de cette situation mais de la dépasser. Nous dirons donc qu'ils défendent un monisme au niveau théorique (quitte à ce que ce monisme implique un pluralisme causal). De l'autre

Plutynski, Ruphy et Bedessem minimisent les différences métaphysiques pour insister sur un pluralisme épistémique, pour lequel on peut envisager une intégration, mais sans que cela soit l'objectif principal puisqu'il n'y a pas de tension fondamentale à laisser coexister des perspectives différentes.

Dans ce débat, nous nous positionnons de la manière suivante : il ne revient pas, selon nous, au philosophe des sciences d'arbitrer entre différentes positions qui semblent crédibles scientifiquement. Nous ne pouvons donc que constater la pluralité des théories en présence. Par contre le philosophe des sciences peut défendre une thèse sur ce type de situation et considérer qu'un pluralisme doit être dépassé ou non. Il nous semble surtout qu'étant donné la domination du paradigme des oncogènes, une domination qui ne tient pas seulement à la force interne de la théorie explicative qui en constitue le cœur (comme nous espérons l'avoir montré), le plus urgent nous paraît être de défendre ce pluralisme. Est-ce seulement pour des raisons circonstanciées, en vue de remettre en question un paradigme trop hégémonique ? Non, dans la mesure où il nous semble que ce pluralisme est véritablement fondé ontologiquement. Donc nous rejoignons Soto et Sonnenschein sur ce point précis : il faut expliciter une vision du vivant et ne pas minimiser les différences ; nous affirmons qu'il faut bel et bien assumer une différence fondamentale entre deux conceptions du vivant, l'une sous-jacente au paradigme des oncogènes tel qu'il s'est lié à la médecine génomique, l'autre qui permet un véritable pluralisme théorique et qui comporte des traits partagés par un certain nombre de théories alternatives. Le pluralisme en question ne se veut donc pas purement pragmatique.

2 Au-delà d'une intégration pragmatique : quelle conception du vivant pour penser le cancer ?

Précisons l'objectif de cette section : nous considérons qu'il y a plusieurs conceptions du vivant plus ou moins explicitement liées aux différentes théories explicatives du cancer. Nous considérons que la conception du vivant liée au paradigme des oncogènes et à la médecine génomique manque certaines caractéristiques fondamentales. Il ne s'agit pas pour autant de proposer une théorie générale du vivant mais de rappeler que si l'on laisse certaines caractéristiques essentielles au second plan, on ferme la possibilité de développer

plusieurs perspectives sur le cancer. Rappelons la formule de Mitchell : le pluralisme reflète la complexité. Négliger des composantes qui font cette complexité constitue alors un obstacle à ce pluralisme. Il nous faut donc développer un cadre²³² qui fonctionne comme condition de possibilité pour un véritable pluralisme, un pluralisme qui ne soit pas simple constat pragmatique d'une pluralité de théories qui restent par ailleurs dans l'ombre du paradigme.

Ce cadre ne prétend pas à l'originalité, mais il est encore une fois nécessaire puisque même si nous allons principalement mobiliser des acquis de la philosophie de la biologie des dernières décennies, force est de constater que ces acquis ne sont pas toujours pris en compte, notamment par la médecine génomique. Celle-ci s'est voulue 'systémique', mais s'est-elle vraiment accompagnée d'une réflexion sur ce qu'est un système vivant ? (Section 2.1) Une grande partie de la complexité de ce système est en outre due à sa temporalité, à son historicité, au fait qu'il est le résultat d'un développement et d'une évolution. Or ces composantes fondamentales du vivant sont totalement 'oubliées' par les tenants de la médecine génomique. Dans une véritable perspective évolutive, l'environnement, ou plutôt la relation complexe entre l'organisme et l'environnement, joue un rôle clé. Or, même si personne ne nie le rôle des 'facteurs environnementaux' dans l'émergence d'un certain nombre de cancers, il nous semble peu contestable que le développement de la médecine génomique a contribué à les mettre au second plan (section 2.2).

2.1 Le vivant, système et niveaux

Le paradigme des oncogènes a de manière assez prévisible été considéré comme 'réductionniste'. Nous avons vu que même ses principaux acteurs, comme Weinberg, avaient d'emblée eu conscience de cette critique possible. Mais le réductionnisme n'est pas une position condamnable en soi ! Une attitude réductionniste peut parfaitement réussir à mettre au jour un mécanisme fondamental qui mettrait en jeu un processus de causalité dit '*bottom-up*'. Bien sûr, c'est un pari risqué, qui consiste à focaliser excessivement sur un niveau jugé fondamental, et qui serait ici le niveau génétique.

232 Quelque chose comme un '*integrative theoretical framework*' (Hall et Olson 2006 à propos de la '*Developmental System Theory*', que nous examinerons ci-dessous).

Ne peut-on néanmoins considérer que la médecine personnalisée a ensuite réussi à intégrer une ambition systémique ? Nous avons abordé ce point déjà longuement dans notre chapitre 2. Rappelons que l'idée de médecine personnalisée émerge dès 2001 au moins chez Hood et ses collaborateurs, qui ne cessent de développer l'idée, pour finalement identifier la médecine des systèmes et la médecine des 4P²³³. Nous avons montré que Hood était une figure importante du fait d'avoir été non seulement un artisan du *Projet Génome Humain*, mais également parce qu'il avait très tôt envisagé son dépassement vers des projets de génomique fonctionnelle, puis vers des programmes centrés sur la notion de système. L'ambition de la médecine des 4P devient alors de « comprendre pour le patient individuel son 'réseau de réseaux' – une hiérarchie de réseaux fonctionnant à des niveaux multiples, complexes, dynamiques et entrelacés de l'organisation biologique, englobant à la fois l'individu et son environnement » (Hood *et al.*, 2012).

Les projets de biologie et de médecine des systèmes sont multiples et sans doute très divers. Il n'est pas sûr, par exemple, que Sui Huang, qui a été rattaché à l'institut de biologie des systèmes de Hood partage la même vision. Nous n'avons presque rien dit par ailleurs de projets comme ceux de Barabási et Loscalzo de '*network medicine*' (Barabási *et al.*, 2011). Notre propos est avant tout de prendre acte que la transformation de la médecine étroitement liée au paradigme des oncogènes ne s'est pas seulement proclamée 'médecine génomique' mais peut-être plus encore 'médecine des systèmes'.

La logique sous-jacente est globalement la suivante : face aux '*big data*' qui sont une composante essentielle de la biologie moléculaire post-PGH, on compte sur la 'biologie des systèmes' et sur son pendant médical, la 'médecine des systèmes' pour dégager une information de ces masses de données. Il serait intéressant d'examiner comment cette approche devient une discipline à part entière (Powell *et al.* 2007) et comment elle s'articule avec la biologie moléculaire, mais dans les limites de notre propos, il s'agit de revenir sur les ambiguïtés de cette dénomination et de cette référence à la notion de 'système'. Une présentation technique de la biologie des systèmes n'est pas concevable dans le cadre de ce travail. Disons simplement que le but est de mettre au jour des '*patterns*' dans des réseaux en s'appuyant sur les données générées par les différentes technique 'omiques'. Quant à l'évalua-

233 Hood et ses collaborateurs sont revenus régulièrement sur le projet de '*system biology*' et de '*system medicine*' ; voir Ideker, Galitski, et Hood (2001) ; Auffray *et al.* (2003) ; Hood *et al.* (2004, 2008) ; Auffray, Chen, et Hood (2009) ; Auffray et Hood (2012) ; Hood, Balling, et Auffray (2012) ; Hood et Tian (2012) ; Hood (2013) ; Ideker et Hood (2019). En 2001 paraît également l'ouvrage dirigé par Kitano, *Foundations of System Biology*.

tion philosophique de ce projet (ou ces projets), elle a donné lieu à une littérature maintenant très abondante, avec notamment les travaux de Sara Green²³⁴. Même si nous ne pouvons en détailler tous les enjeux, la question est importante pour notre propos non seulement parce que les représentants de la médecine personnalisée ont revendiqué ce label, mais aussi parce que d'un point de vue philosophique, la biologie des systèmes a été vue comme le lieu d'un potentiel dépassement d'oppositions philosophico-métaphysiques importantes, notamment celle du réductionnisme et du holisme. Nous avons vu un tel geste chez Bedessem et Ruphy, dans leur critique de la *TOFT*.

Dans notre traitement du problème, nous nous contenterons de poser deux questions fondamentales : tout d'abord qu'en est-il du statut ontologique des niveaux qui semblent présupposés ? A moins que la notion de réseau prétende faire l'économie de ces niveaux pour ne considérer que des éléments dont les interactions constituent le réseau en question ? Mais la figure 6.2 (déjà présentée dans notre chapitre 2) témoigne d'une pensée implicite des niveaux, qui peut faire d'ailleurs penser au modèle dit '*layer-cake*'²³⁵ ou « modèle stratifié du monde » (Kim, 2006), et c'est ce qu'il faut expliciter (et éventuellement critiquer).

Figure 6.2 (Hood et Flores, 2012) : l'objet de la médecine personnalisée, un réseau de réseaux



Ensuite, seconde question, celle de la causalité, que l'on peut développer en se demandant s'il y a un niveau fondamental, et si cette causalité s'exerce '*bottom-up*'. L'existence de boucles de rétro-action, qui sont des éléments présents dans les systèmes les plus

234 O'Malley et Dupré (2005) ; Powell *et al.* (2007) ; Voit et Brigham (2008) ; Marcum (2008, 2009) ; Morange (2009) ; Powell et Dupré (2009) ; Braillard (2010) ; De Backer *et al.* (2010) ; Wolkenhauer *et al.* (2010, 2013) ; Wolkenhauer et Green (2013) ; Green (2013, 2014, 2015, 2017, 2022) ; O'Malley *et al.* (2014) ; O'Malley, Soyer, et Siegal (2015) ; Gross (2016, 2022) ; Gross et Green (2017) ; Green *et al.* (2018) ; Brigandt, Green, et O'Malley (2018) ; DiFrisco et Jaeger (2020).

235 Un ouvrage récent et essentiel sur le sujet des niveaux d'organisation rappelle l'influence problématique cette représentation : « Par le croisement de multiples hypothèses erronées, une image simpliste des niveaux, en forme de '*layer-cake*', a fini par dominer l'attention philosophique comme la conception par défaut des niveaux d'organisation » (Brooks, DiFrisco, et Wimsatt, 2021).

élémentaires, implique nécessairement une forme de causalité qui n'est pas purement linéaire, mais évidemment cela ne suffit pas à parler de l'existence de causalité descendante. La reconnaissance d'une telle causalité est peut-être un point de clivage dans les différentes façons de penser le système. Il ne s'agit pas de prétendre offrir ici un traitement complet de la question de la causalité descendante, mais de prendre acte de la présence d'une telle question métaphysique au cœur de la question du pluralisme. Encore une fois, le pluralisme ne peut pas être purement pragmatique, et prétendre faire l'économie de telles questions. Dit autrement, plutôt que d'affirmer comme Plutynski qu'il faudrait considérer à la fois le cancer comme une maladie génétique, une maladie des tissus etc., et que cela constitue simplement des perspectives mutuellement informatives, nous nous demandons si l'on peut vraiment prendre au sérieux le niveau tissulaire sans lui accorder une forme de causalité tout à fait spécifique. Une explication du cancer peut-elle se passer totalement de la référence à une causalité descendante ? Il n'y a pas de réponse définitive à cette question ; par contre envisager que le vivant implique une telle forme de causalité a des conséquences sur le type d'explication que l'on peut formuler, le type de piste que l'on est prêt à suivre. Nous ne cherchons pas à défendre prioritairement une théorie comme la *TOFT*, mais nous constatons que les auteurs qui prétendent écarter les engagements ontologiques ou métaphysiques concernant le vivant n'envisagent pas vraiment la possibilité pour cette théorie d'être radicalement différente du paradigme des oncogènes. Cela nous semble symptomatique et notre hypothèse est que si l'on n'interroge pas sérieusement la conception du vivant du paradigme des oncogènes et de la médecine personnalisée, on augmente la probabilité de considérer toute théorie différente comme un simple aménagement, comme une perspective supplémentaire qui s'ajouterait à la théorie des oncogènes.

Concernant la causalité descendante, nous n'ignorons pas qu'il y a d'intéressantes tentatives qui, tout en soulignant la pertinence d'étudier un mécanisme à différents niveaux, s'efforcent d'éviter ce concept dans la mesure où celui-ci a fait l'objet de critiques fortes. Nous pensons notamment aux approches dites 'néo-mécanistes', dont Bechtel et Craver seraient les figures les plus importantes. Bechtel s'est efforcé d'appliquer ses analyses mécanistes au cas du cancer, en s'appuyant notamment sur les travaux paradigmatiques de Weinberg et Vogelstein (Bechtel, 2018). Il a aussi témoigné de son intérêt pour la biologie des systèmes et a confronté, toujours sur le cas du cancer, les stratégies d'étude des mécanismes qui analysent des voies de signalisation et celles qui tentent de mettre au jour des réseaux (Bechtel, 2019a). Autrement dit, nous avons affaire à une approche de la complexité du vivant qui se veut testable sur un phénomène comme le cancer. Face au problème de la plura-

lité de niveaux au sein du vivant et des relations causales entre ces niveaux, l'argument du néo-mécanisme est le suivant : les relations entre un mécanisme et ses composants sont des relations entre le tout et ses parties et celles-ci n'ont pas à être caractérisées comme des relations causales. La causalité inter-niveaux peut être décrite dans un modèle où « il n'y a pas de pouvoir causal qui se propage entre la partie et le tout, ou entre le tout et la partie. En réalité, les pouvoirs causaux se propagent dans un mécanisme parmi les composants qui, pris ensemble, constituent le comportement de niveau supérieur dans une hiérarchie de mécanismes ». Ainsi, dans cette description, la causalité descendante « n'est plus le mystérieux exercice d'un pouvoir de niveau supérieur, mais la ramification d'un pouvoir causal à travers un mécanisme » (Craver et Bechtel, 2013). On prend bien en compte un système, mais on fait l'hypothèse que celui-ci est décomposable en niveaux, et on ne prétend pas se référer à une causalité véritablement systémique. Cela ne règle certainement pas toutes les questions métaphysiques, comme le note Krickel :

Les nouveaux mécanistes affirment que les mécanismes forment des hiérarchies de niveaux de mécanismes. C'est clairement une notion métaphysique, puisque selon Craver, les niveaux de mécanismes sont des « caractéristiques du monde plus que des caractéristiques des unités ou des produits de la science » (Krickel, 2017, citation de Craver, 2009).

Néanmoins, cela semble tout à fait correspondre à l'esprit de la biologie des systèmes, du moins dans une certaine acception du terme. Cette approche systémique en effet peut être assez facilement conçue comme une extension, un complément (plutôt qu'une alternative) à un type d'approche mécaniste qui est manifestement à l'œuvre dans la biologie moléculaire (Powell et Dupré, 2009 ; Green *et al.*, 2018 ; Brigandt *et al.*, 2018)

Pour Dupré et O'Malley la biologie des systèmes recouvre deux approches distinctes, dont l'une est en fait en grande partie pragmatique tandis que l'autre serait attachée à la notion de système pour des raisons théoriques :

La majorité des biologistes systémiques actuels appartiennent à la première catégorie, unie simplement par un accord sur le fait que la biologie systémique implique l'étude de phénomènes moléculaires en interaction par l'intégration de données et de modèles à plusieurs niveaux. Pour eux, le terme 'système' est un terme pratique mais vague qui couvre une gamme d'interactions détaillées avec des fonctions spécifiées. La principale force derrière le développement de cette science est la technologie qui permet de collecter des données de plus en plus complètes, puis de les analyser collectivement (Dupré et O'Malley, 2005).

Bien que sans doute discutable et schématique, cette distinction entre, d'une part, une biologie des systèmes pragmatique, préoccupée par l'intégration de données à plusieurs ni-

veaux, et d'autre part une biologie théorique qui chercherait vraiment à édifier les principes d'une pensée systémique, saisit une tension bien réelle entre des théories que nous avons examinées. Elle est reprise telle quelle en particulier en introduction d'un ouvrage récent intitulé *System Biology* et dirigé par Bizzarri, une figure importante parmi les critiques du paradigme des oncogènes et que nous avons vu défendre l'importance des oppositions théoriques, contre Bedessem et Ruphy :

Malgré de nombreux efforts, le concept de biologie systémique reste assez incertain. Deux courants principaux peuvent actuellement être reconnus au sein de la biologie systémique : (1) la biologie systémique pragmatique, qui met l'accent sur l'utilisation des interactions moléculaires à grande échelle (approche 'omique'), visant à construire d'énormes réseaux de signalisation en appliquant la modélisation mathématique [...]. (2) La biologie systémique théorique, qui postule que la base théorique (et par conséquent la base méthodologique) de l'étude biologique devrait être profondément modifiée (Bizzarri, 2018).

La biologie des systèmes que défend Bizzarri implique donc un changement de paradigme, dans la mesure où « la biologie des systèmes ne peut en aucun cas être considérée comme une 'simple' extension 'graduelle' de la biologie moléculaire »²³⁶. A l'opposé, rappelons-nous que Leroy Hood, par exemple, revendique une approche '*technique-driven*', où ce sont finalement les développements des multiples 'omiques' qui servent de moteur pour le passage à une médecine génomique à une médecine des systèmes. Parler de conception pragmatique ici semble tout à fait approprié, et cela correspond parfaitement à la description de Dupré, O'Malley et Bizzarri. Le problème avec le pragmatisme est toujours de déterminer si l'on laisse de côté une dimension théorique que le pragmatisme jugera sans importance d'un point de vue pratique (et donc sans importance tout court), ou si l'on considère qu'il est essentiel de se confronter à certaines questions théoriques (et il se pourrait bien que cela ait une incidence pratique).

Or, nous défendons la seconde posture : on ne peut se contenter d'une vision 'systémique' fondée sur une telle conception pragmatique de la décomposition de niveaux, sur le refus d'une causalité descendante, et sur une approche qui demeure fondamentalement '*bottom-up*'. Mais en quoi consiste l'alternative ? Une proposition déjà esquissée prend le nom d'organicisme et est défendue par Soto et Sonnenschein à l'appui de leur théorie du cancer en se référant notamment à la notion de système telle qu'elle est développée par Noble²³⁷. Un des points essentiels que Noble met en avant est l'idée qu'il n'y a pas de niveau privilégié-

236 Page de présentation du laboratoire de biologie des systèmes de Bizzarri :

<https://www.sbgilab.org/about-us/> (consulté le 20 décembre 2023)

gié, d'où l'idée de « pluralisme causal », et le refus de se laisser étiqueter comme une énième résurgence du holisme.

On pourrait ajouter que dans une conception véritablement systémique d'un phénomène comme le cancer, il n'y a pas non plus un nombre de niveaux prédéterminés. Dans la biologie des systèmes telle que la thématise Hood, malgré l'ambition de croiser des données très diverses, l'approche reste globalement moléculaire. Or dans deux articles importants (Laplane *et al.*, 2018, 2019), Lucie Laplane et ses collaborateurs ont bien montré qu'il ne pouvait être question de dépasser le niveau génétique ou moléculaire en se contentant de reconnaître 'simplement' le rôle du micro-environnement²³⁸ (un des aménagements essentiels du paradigme des oncogènes souvent mentionné comme la preuve du caractère non-réductionniste de celui-ci, et de sa capacité à intégrer différentes perspectives ou niveaux). Ils ont ainsi identifié « différentes couches de l'environnement tumoral, de l'environnement très local à l'organisme entier », ce dernier étant nommé '*tumour organismal environment*' (Laplane *et al.*, 2019). Les 'couches' en question ne correspondent pas du tout aux niveaux que mobilise le partisan de la biologie 'pragmatique' des systèmes, puisqu'on y trouve par exemple le système immunitaire, le système nerveux, le microbiome... Encore une fois, nous soutenons que prendre au sérieux le rôle de ces 'niveaux' ne peut signifier 'ajouter un niveau de causalité à d'autres', comme le remarquaient par ailleurs Montévil et Pocheville dans leur défense de la TOFT.

Mais pour considérer véritablement le système que constitue un être vivant, il ne faut pas limiter le problème à celui du nombre de niveaux et de leurs relations. Un usage de la notion de système consiste à mettre l'accent sur les *processus*, par exemple sous la forme de ce que Bertolaso appelle une « ontologie dynamique relationnelle » pour laquelle « les niveaux et l'organisation hiérarchique de l'organisme sont secondaires par rapport à la dynamique constitutive de la régulation biologique » (Bertolaso, 2016). Bien sûr, cette proposition théorique mériterait d'être examinée pour elle-même²³⁹, mais nous cherchons simple-

237 Pour l'explicitation de leur position sur la biologie des systèmes, cf. Soto *et al.* (2011) ; Soto et Sonnenschein (2012). De Noble, outre le texte co-écrit avec Soto *et al.* (2011), voir par exemple Kohl *et al.* (2010), Noble (2006, 2012, 2016). Voir enfin le numéro spécial dirigé par Soto, Longo et Noble de la revue *Progress in Biophysics and Molecular Biology* (2016).

238 Évidemment, mettre au jour ce rôle du micro-environnement et provoquer un aménagement du paradigme n'a rien de simple (cf. les travaux de Bissell) ; en outre, le concept de 'micro-environnement' est lui-même tout sauf 'simple' (cf. par exemple Laconi, 2007).

239 Sur ce point, outre les deux ouvrages de Bertolaso (2013, 2016), on peut se référer à Bertolaso (2009, 2011), Bertolaso et Ratti (2018) ainsi qu'à sa contributions à Green (2017).

ment à dégager les enjeux d'une vision systémique bien différente de celle mobilisée par la 'system medicine'. Dans sa contribution à un ouvrage de grande ampleur qui vise à promouvoir une vision processuelle du réel (Nicholson et Dupré, 2018), elle montre l'intérêt pour étudier le cancer d'une telle vision où ce qu'il faut expliquer, c'est la stabilité (ou stabilisation) :

En se concentrant sur les causes de la stabilité, on attire l'attention sur les relations d'un système avec l'environnement, auxquelles il doit répondre de manière appropriée s'il veut perdurer (Bertolaso *in* Nicholson et Dupré, 2018).

Or, mettre l'accent sur les processus est une proposition qui résonne également avec le cadre utilisé par Capp, à savoir l'ontophylogenèse de Kupiec. Il ne s'agit pas pour nous de nier les différences, alors même que nous entendons prendre en compte au contraire la diversité des modèles explicatifs, mais de montrer un cadre commun, qui offre une vision du vivant bien différente de celle à l'œuvre dans le paradigme des oncogènes.

Dans la théorie de l'ontophylogenèse, ce qui est important ce sont bien des processus de différenciation / stabilisation, qui peuvent se retrouver à différentes échelles dans le vivant, puisque l'ontophylogenèse postule qu'il y a une similarité entre de tels processus de stabilisation au niveau de la phylogenèse et au niveau de l'ontogenèse. La notion de niveau d'organisation est alors complètement repensée dans un dépassement original de l'opposition entre 'holisme' et 'réductionnisme'. En effet, ceux-ci sont reconduits à une racine commune, à savoir un 'réalisme des niveaux d'organisation' :

Ils partagent une vision hiérarchisée du monde faite de niveaux d'organisation superposés s'empilant les uns sur les autres, du plus simple au plus complexe. Pour le holisme et pour le réductionnisme, ce « modèle stratifié du monde » comme l'appelle le philosophe Jaegwon Kim, est une réalité ontologique. La différence entre holisme et réductionnisme tient à l'origine de l'ordre qui est assignée à un niveau privilégié différent [...]. Mais les deux considèrent le modèle stratifié du monde comme réel (Kupiec, 2014).

Rappelons-nous le principe fondamental de l'ontophylogenèse : la variation aléatoire est première, elle n'est pas un 'bruit', et Kupiec souligne à quel point cela s'oppose à cette vision commune au holisme et au réductionnisme :

Or, l'introduction de la variation aléatoire dans les modèles d'ontogenèse risque fort de fragiliser le modèle stratifié du monde, voire de l'invalider. La variation spontanée des éléments pourrait empêcher l'existence de niveaux d'organisation stables (*idem*).

Plus précisément, que devient la notion de niveau dans ce cadre théorique ? Il faut bien rendre compte des réalités plus ou moins stables que nous rencontrons dans le vivant,

notamment sous la forme de niveaux d'organisation ; c'est là qu'intervient la sélection qui est au cœur des processus d'individuation :

Ce que nous appelons niveau d'organisation est le résultat d'un processus d'individuation variant en fonction des circonstances. Le point important ici est que non seulement les niveaux ne sont pas des structures intangibles, mais elles sont un effet des processus d'individuation. Dans cette perspective, ce qui est réel est le processus d'individuation et non les niveaux d'organisation (Kupiec, 2014)

C'est bien un point de vue processuel ou dynamique qui est ici déterminant :

Le darwinisme cellulaire échappe à ces deux modes de pensée [*i.e.* réductionnisme et holisme]. Dans son cadre, il n'y a pas d'origine unique parce qu'il repose sur un mécanisme bidirectionnel [...]. Il ne s'agit plus de penser en termes de niveaux d'organisation statiques pour comprendre l'ontogenèse mais d'introduire une vision dynamique intégrant la durée. C'est l'état du système au temps t qui détermine une probabilité qu'il soit dans un autre état au temps $t+1$ (Kupiec, 2012, p. 35).

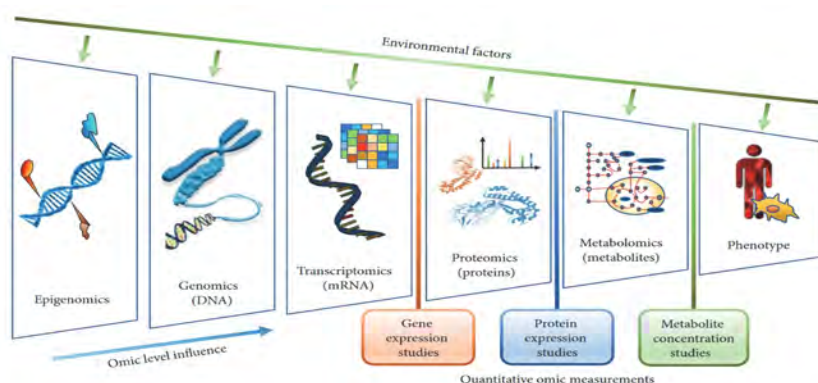
Cette réflexion sur les niveaux demanderait évidemment à être approfondie. Encore une fois, il ne s'agit pas pour nous de développer pour elle-même une biologie des systèmes ou une pensée des niveaux au sein du vivant, mais de montrer que les différentes théories que nous avons exposées engagent des choix théoriques qui ne sauraient se résoudre dans une intégration pragmatique des perspectives. Le but est de poser un cadre ; or, celui-ci n'a pas à être déterminé dans les moindres détails pour permettre le développement de plusieurs modèles explicatifs qui, *malgré leurs différences*, s'accordent sur la rupture avec le paradigme des oncogènes et la conception du vivant qui lui est liée. Sans pour autant prétendre déterminer rigoureusement ce cadre, des précisions sont néanmoins nécessaires.

2.2 Le vivant et son environnement : individualité, développement et évolution

Une vision dynamique du vivant qui ne prétend pas se référer à une vision du monde stratifiée rigide doit prendre en compte la manière dont se constitue l'individualité spécifique qu'est un vivant dans ses relations avec son environnement. Cette individuation implique des processus complexes au cours desquels ces relations organisme / environnement se déploient sur le fond de deux types d'historicité ou de temporalité, celle du développement et celle de l'évolution.

Dans notre chapitre 2, lorsque nous avons abordé la référence à la biologie des systèmes par les partisans de la médecine personnalisée, nous avons rencontré des représentations de l'approche multi-omiques du type de la figure 6.3, où de multiples niveaux sont censés être pris en compte et 'intégrés'.

Figure 6.3 (Angione 2019) : une représentation des approches multi-omiques intégratives.



L'environnement est bel et bien présent mais d'une manière paradoxale dans la mesure où, d'un côté il agit sur tous les niveaux, mais de l'autre il semble situé à la marge. Ce n'est pas juste une question de représentation : les données « omiques » sont constituées d'information génétiques, épigénétiques, etc. mais leurs corrélations avec les données environnementales fait l'objet d'un projet spécifique, à savoir l'exposomique, que nous avons également analysé dans notre chapitre 2. Notre propos ici est de compléter notre cadre théorique de telle manière que l'on ne se contente pas de dire que le cancer est à la fois une maladie génétique et une maladie environnementale, selon la perspective que l'on adopte. Un cadre véritablement pluraliste doit être capable de penser, contre ce qu'on a pu appeler 'l'exceptionnalisme génétique' (Darrason), une « parité causale ». Cette dernière expression est particulièrement employée par les partisans de la théorie des systèmes développementaux (*Developmental System Theory*, ou *DST*) qui ne constitue d'ailleurs pas tant une théorie qu'un cadre théorique intégratif, comme le reconnaissent eux-mêmes les principaux auteurs de ce courant²⁴⁰. Pradeu (2010a), qui a su montrer de manière remarquable l'intérêt d'un tel cadre dans son enquête sur l'immunologie et l'identité, parle d'interactionnisme co-constructionniste, pour désigner conjointement les positions manifestement très proches d'Oyama (Oyama 2000 [1985]) et Lewontin (2003). Un tel cadre pourrait-il se révéler per-

240 Ce courant est souvent associé au nom d'Oyama. Outre Oyama (1985, 2000c), on trouve de nombreuses présentations et défenses par Gray et Griffiths (Oyama *et al.*, 2001 ; Griffiths et Gray, 1994, 2004 ; Griffiths et Tabery, 2013 ; Griffiths et Hochman, 2015; Griffiths et Stotz, 2018).

tiennent dans une réflexion sur le cancer ? Autrement dit, le cancer apporte-t-il une validation à un tel cadre théorique, et en retour ce cadre permet-il de fonder le pluralisme théorique que nous avons constaté ?

Pradeu explique clairement la manière dont cet interactionnisme co-constructionniste s'insère dans le débat sur les relations entre l'organisme et l'environnement :

Dans les nombreux débats sur la question des interactions entre l'organisme et son environnement, on peut schématiquement distinguer des positions internalistes (selon lesquelles l'organisme est principalement auto-construit), externalistes (selon lesquelles l'organisme est principalement un produit de son environnement) et toute une série de positions interactionnistes, qui affirment, à des degrés divers et selon diverses modalités, que l'organisme est un produit à la fois de son propre déploiement et des influences de son environnement. Richard Lewontin et Susan Oyama ont apporté une contribution majeure à ce débat en soutenant une thèse que l'on peut appeler « co-constructionniste » ou « dialectique ». Cette thèse peut être considérée à la fois comme une forme d'interactionnisme, et comme une critique forte des interactionnismes courants. À son niveau le plus général, elle affirme que l'organisme construit son environnement et que l'environnement construit l'organisme, dans un perpétuel mouvement de co-construction (Pradeu, 2010a).

Effectivement, il existe sans doute d'innombrables positions invoquant une 'interaction' ; c'est d'ailleurs ce que fait l'auteur de la figure 6.3. Mais l'intérêt de la *DST* est de constituer une critique de 'l'interactionnisme standard' dont une illustration particulièrement représentative se trouve certainement dans les études d'héritabilité, visant à partitionner la part d'innée et d'acquis, la part due aux gènes et celle due à l'environnement²⁴¹. Pour dépasser cette position, il faut insister sur le fait que, comme le résume à nouveau Pradeu, l'intérieur et l'extérieur ne sont pas des entités séparées existant par elles-mêmes. Cette thèse très générale comporte un versant qui relève de la biologie du développement et un autre qui relève de la biologie de l'évolution. Si l'on se penche sur le processus de développement, il apparaît qu'il n'y a pas de causalité intérieure – *i.e.* génétique – qui ne serait pas aussi environnementale dans la mesure où « une séquence d'ADN ne devient une 'information' (ou [...] n'acquiert un pouvoir causal) que dans un environnement cellulaire et général » (Pradeu, 2010a). Si l'on prend en compte l'évolution, il s'agit de défendre l'idée d'une co-construction de l'organisme et de l'environnement dans un sens qui ne se contente pas de prendre en compte le phénomène de construction de niche par exemple²⁴². On peut donc

241 Cf. l'article ancien mais essentiel de Lewontin sur l'analyse de la variance et l'analyse des causes (Lewontin, 1974). Plus récemment, cf. Keller (2010) ; Tabery (2009, 2014)

242 Pour développer ce point, cf. Lewontin (2003), p. 63 sq. Les différents aspects de la relation organisme-environnement sont résumés par Pradeu (2010a), p. 305.

parler d'un système organisme-environnement qui serait la véritable unité de développement et d'évolution. Or, malgré l'émergence, depuis plus d'une décennie, d'un nouveau champ baptisé '*evolutionary system biology*' (O'Malley, 2012 ; Soyer et O'Malley, 2013) la perspective évolutionniste nous semble être point aveugle le plus dramatique de la biologie des systèmes et du projet d'une '*system medicine*'.

Adopter un tel cadre a pour conséquence importante la défense d'une 'parité causale' selon laquelle il n'y a pas lieu de parler de causalité génétique comme possédant un statut exceptionnel, ou pouvant être isolée, une idée essentielle pour parvenir à proposer une véritable alternative au paradigme des oncogènes. Cette idée a évidemment fait l'objet de critiques fortes, accusant notamment la *DST* de rendre impossible la distinction de niveaux de causalité (Sterelny *et al.*, 1996 ; Schaffner, 2016). Mais Lewontin et d'autres se sont fortement démarqués d'un holisme où tout serait interconnecté avec tout (Lewontin, 2003, chap. 4). Oyama (2000a) a fermement critiqué certaines incompréhensions en affirmant que « la symétrie causale n'est ni une platitude sur les influences multiples, ni un déni des distinctions utiles ». Il est évidemment parfois très pertinent de décomposer en niveaux, mais « il n'y a pas de règle universelle pour diviser les organismes » (Lewontin, 2003, p. 102). Nous ne prétendons pas trancher le débat²⁴³, mais simplement rappeler qu'invoquer un pluralisme causal ou une multiplicité de perspectives sur différents facteurs causaux implique un cadre théorique qui ne se contente pas d'ajouter un facteur causal à un autre.

Le cadre esquissé ici insiste, de manière cohérente avec ce que nous avons proposé dans la section précédente, sur la dimension dynamique et se caractérise comme une '*process theory*' (Griffiths et Stotz, 2018). Il a en outre l'intérêt de prendre en compte à la fois le développement et l'évolution, comme le faisait également l'ontophylogenèse.

Il nous semble qu'un tel cadre est nécessaire pour parvenir à voir le cancer comme une maladie du développement, une perspective qui a joué un rôle historique important et qui a été reprise récemment par la *TOFT*, mais aussi pour réussir à ré-actualiser des intuitions anciennes concernant la lutte des parties dans l'organisme (Roux, 2018 [1881]), intuitions mobilisées de manière parfois irréfléchie par les tenants du paradigme lorsqu'ils parlent de '*renegade cell*' (Weinberg, 1998). L'approche évolutionniste du cancer constitue une des alternatives fortes que nous avons envisagées.

243 Pour un état des lieux de la discussion, voir par exemple Stegmann (2012). Pour une réponse à un certain nombre de critiques, Griffiths et Gray (2005).

Il peut être intéressant de compléter la présentation que nous en avons faite. Dans le chapitre 5, nous avons en effet laissé en suspens des questions qu'il est pertinent de reprendre ici car elles nous semblent relever d'une dimension métaphysique. Nous pensons au premier chef à la question de l'individualité d'un organisme pluricellulaire qui est le résultat d'une histoire évolutive. La réflexion sur l'individualité de ce type d'organisme est indispensable pour toute approche qui prétend aborder le cancer avec les concepts de la biologie évolutionniste. D'une part, concevoir l'organisme pluricellulaire comme le produit d'une histoire évolutive permet de donner une justification forte à une nouvelle conception du cancer où la cellule cancéreuse apparaît comme une '*cheating cell*'. Mais d'autre part, cela soulève des problèmes dont on ne peut faire l'économie : les concepts évolutionnistes sont-ils bel et bien applicables au cas du cancer, et si oui, sur la base de quelle conception de l'individualité ?

Okasha (2021) propose un examen détaillé du problème, en partant d'une objection générale (formulée par Gardner, 2015, et Shpak et Lu, 2016) : dans la mesure où la lignée cellulaire cancéreuse meurt avec l'organisme, il s'agit d'une impasse évolutive – Okasha baptise donc l'objection '*evolutionary dead-end argument*'. Cela invalide-t-il d'emblée l'approche évolutionniste du cancer ?

Une telle approche du cancer suppose qu'il y a une sélection multi-niveaux, c'est-à-dire que des forces sélectives s'exercent sur l'organisme mais peut-être également à des niveaux internes où pourrait alors se déployer une stratégie adaptative susceptible d'aller à l'encontre des intérêts de l'organisme, ou remettre en question le compromis qui pourrait bien être à la base de tout organisme pluricellulaire. Déterminer à quel(s) niveau(x) s'exerce la sélection est un problème classique de biologie évolutive, mais une condition préalable n'est-elle pas que le cancer soit transmissible à la descendance ? Comme le remarque Okasha, il y a plusieurs moyens de répondre. Certes, invoquer la sélection clonale (ce que le paradigme des oncogènes fait abondamment), par exemple, permet d'introduire une dimension sélective mais pas encore de parler de sélection multi-niveaux, car il n'y a là qu'une sélection entre les cellules cancéreuses et les cellules normales avoisinantes, autrement dit, nous n'avons là qu'un seul niveau en jeu. A moins de considérer que la tumeur forme un groupe, une population structurée de cellules qui, en un sens, coopèrent ou co-évoluent. Dans cette perspective, certains traits du cancer pourraient être le résultat d'un comportement collectif. Cela pourrait valoir par exemple pour les métastases. Or se

confronter à la question des métastases est incontestablement un point crucial, dans la mesure où c'est un aspect du phénomène cancéreux pour lequel l'explication génétique semble particulièrement insuffisante.

Cela constitue une première réponse intéressante à l'objection, que nous allons développer quelque peu ci-dessous. Mais pour Okasha, le point essentiel est que si l'on veut pouvoir appliquer au phénomène du cancer le cadre évolutionniste, il faut revenir à la question de la transition majeure qu'est le passage à la multicellularité, autrement dit revenir à l'histoire évolutive, et pas seulement employer le concept de sélection de manière totalement déshistoricisée comme le fait le paradigme des oncogènes :

Ce n'est pas le simple fait que les cellules cancéreuses prolifèrent plus rapidement que les cellules somatiques ordinaires dans les organismes modernes qui justifie cette conceptualisation, mais plutôt le fait qu'une telle prolifération incontrôlée représente un retour à un mode de vie que l'on trouvait chez les ancêtres unicellulaires, pour lesquels elle était bénéfique, et que les organismes ont dû supprimer pour que la multicellularité puisse évoluer. De même, la justification de la vision du cancer comme une forme de conflit sélectif entre la cellule et l'organisme réside dans le fait qu'un tel conflit s'est produit dans le passé évolutif et que les mécanismes que les organismes ont développés pour le contrôler sont précisément ceux dont la défaillance conduit au cancer aujourd'hui (Okasha, 2020).

Autrement dit, l'idée de sélection prend pleinement sens en référence à une histoire évolutive, et non simplement en se référant « au présent ». Okasha propose alors de suivre les pistes ouvertes par Buss (1987) sur le lien entre individualité et multicellularité. L'idée générale de cet ouvrage influent est la suivante : il y a bien plusieurs niveaux de sélection, et de nombreux aspects du développement embryonnaire chez les métazoaires modernes témoignent du conflit ancestral entre les différents niveaux. Comme le résume Okasha, l'une des principales affirmations de Buss est qu'au cours de l'évolution de la multicellularité, les organismes ont été confrontés à une menace permanente de la part de lignées cellulaires 'voyous' (*rogue*) poursuivant leurs propres intérêts aux dépens de l'organisme. Il a identifié deux caractéristiques organisationnelles permettant de contenir cette menace : le contrôle maternel du développement précoce et la séquestration de la lignée germinale. Le premier fait référence au fait que les premiers stades de la division cellulaire embryonnaire sont dirigés par le génotype maternel, limitant ainsi la possibilité pour les lignées cellulaires mutantes de perturber le développement. La seconde désigne le fait que dans la plupart des taxons métazoaires, les futures cellules germinales sont mises de côté, ou séquestrées, au début de l'ontogenèse. Il ne s'agit pas d'une caractéristique universelle de la vie multicellulaire ; les plantes ne séquestrent pas leur lignée germinale (de nombreux tissus conservant

la capacité de donner naissance à une nouvelle plante), mais elles n'en ont peut-être pas besoin, car leurs parois cellulaires rigides limitent la migration des cellules à l'intérieur de l'organisme. Telle est la thèse générale, mais en quoi permet-elle dépasser l'objection de 'l'impasse' formulée à l'encontre de la vision évolutionniste du cancer ? Comment conceptualiser les cellules cancéreuses comme des 'tricheuses' en conflit avec l'organisme hôte ?

Bien que les cellules cancéreuses ne tirent aucun avantage évolutif à long terme de la prolifération incontrôlée qu'elles provoquent, si Buss a raison, leur comportement est similaire à celui des envahisseurs germinaux qui menaçaient les premiers organismes multicellulaires et auxquels les organismes ont réagi en développant la séquestration de la lignée germinale. Ces anciens envahisseurs de la lignée germinale étaient de véritables tricheurs et étaient 'égoïstes' dans le sens précis où les éléments génétiques égoïstes le sont, puisqu'ils n'étaient pas des culs-de-sac évolutifs, c'est-à-dire qu'ils récoltaient (lorsqu'ils réussissaient) un avantage à long terme grâce à leur comportement. Le fait, s'il en est un, que les cellules cancéreuses des organismes modernes se comportent de manière similaire à ces envahisseurs germinaux justifie donc de les considérer également comme des tricheurs (*idem*).

Si la théorie de Buss est juste, il y a donc bien une réponse à l'objection à l'égard de la vision évolutionniste du cancer et de la référence à une sélection multi-niveaux. Bien que les cellules cancéreuses ne soient pas transmises à la descendance, une telle vision est justifiée « parce que le mécanisme par lequel leur non-transmission est assurée – la séquestration de la lignée germinale – est lui-même apparu comme un moyen de prévenir les conflits sélectifs entre les organismes et les cellules qui les composent » (*idem*).

Développer ce point (et les discussions auxquelles cette réflexion a donné lieu) n'est pas le but de ce travail. Nous tenions à montrer, d'une part que les objections à l'égard de l'approche évolutionniste ne sont pas restées sans réponse, et surtout, d'autre part, à quel point nous sommes régulièrement conduits du cancer à une réflexion plus générale sur ce qu'est un organisme sans pouvoir négliger son histoire évolutive.

Ceci noté, nous pouvons revenir à ce qu'apporte une telle perspective, notamment à propos d'une question que nous avons dû malheureusement traiter de manière trop allusive dans ce travail, à savoir le problème des métastases (problème évoqué dans notre chapitre 3 à propos des limites thérapeutiques). Même si le paradigme n'est pas figé autour d'un seul modèle en ce qui concerne le phénomène métastatique, nous pouvons nous demander si les concepts évolutionnistes ne pourraient pas trouver ici un champ d'application extrêmement fécond, notamment dans une perspective thérapeutique ? Outre des concepts éco-évolutionnistes comme ceux de niche ou de trappe, certains n'hésitent pas à employer même des

concepts issus des sciences humaines, comme celui de ‘diaspora’ (Pienta *et al.*, 2013) ! Il est ainsi fort possible que la compréhension du phénomène métastatique ait à gagner d’un changement de regard, nourri par d’autres modèles que ceux issus de la biologie moléculaire ; mais un tel changement de regard requiert un cadre théorique.

Certes, un regard évolutionniste peut d’abord voir dans les métastases une sorte de ‘puzzle’ (Chen *et al.*, 2011) : ne peut-on considérer que les clones métastatiques gaspillent une partie de leur potentiel reproductif dans une migration qui a peu de chance d’aboutir ? Il n’est pas impossible de résoudre ce puzzle en s’appuyant sur un ‘agent-based model’ : Chen *et al.* (2011) montrent à l’aide d’une telle modélisation que la variabilité en ressources au sein d’un néoplasme (par exemple en oxygène et nutriments) est suffisante pour sélectionner des cellules avec une motilité élevée, qui ont alors une probabilité plus élevée de migrer hors de la tumeur, ce qui constitue le premier pas de la métastase.

Plus généralement, le phénomène métastatique pourrait ainsi être l’occasion d’approfondir nos considérations précédentes sur les rapports entre cancer et sélection multi-niveaux. En effet, confronté au problème pointé par Chen *et al.*, un point de vue évolutionniste prenant en compte une telle sélection multi-niveaux peut nous conduire à envisager une idée totalement étrangère au paradigme des oncogènes, à savoir que le devenir de la tumeur pourrait dépendre non seulement de la présence de telle mutation dans telle cellule, mais aussi de caractéristiques qui tiennent à la tumeur considérée comme une population avec ses propriétés spécifiques (taille de la population, hétérogénéité génétique...), susceptible de la rendre plus ou moins ‘évolutive’ (Plutynski, 2016a).

Lean et Plutynski (2016)²⁴⁴ ont proposé une argumentation convaincante en ce sens. En réponse à un article de Germain (2012), selon qui la vision évolutionniste a un intérêt limité pour l’explication du cancer, ces deux auteurs font valoir que « plusieurs des adaptations du cancer ne semblent avoir de sens qu’au niveau de la tumeur, ou au niveau de la *fitness* collective ». Certes, cela suppose d’affiner la question de la sélection multi-niveaux, en recourant à une distinction classique sur cette question entre deux types de ‘multi-levels selection’ : MLS1 et MLS2 (Damuth et Heisler, 1988). Dans MLS1, « les ‘fitnesses’ sont des propriétés des individus et les valeurs de caractère sont attribuées aux

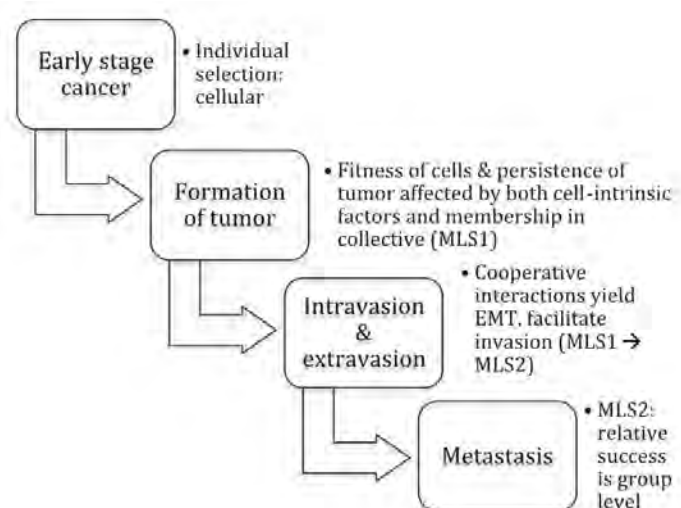
244 Plutynski en reprend l’essentiel dans le chapitre 5 de Plutynski (2018a), p. 166 sq. L’idée est également présente chez Aktipis *et al.* (2015). L’argumentation a été discutée par Germain et Laplane (2017), une discussion que nous laissons de côté malgré son intérêt dans la mesure où notre but est seulement de montrer qu’il est *possible* de raisonner ainsi à propos du phénomène métastatique, certainement pas de clore la question.

individus. Cependant, l'appartenance à un groupe peut avoir des effets sur la '*fitness*' individuelle » (Lean et Plutynski, 2016). Le cas MLS2 est plus complexe car il faut envisager que la '*fitness*' est alors une propriété du groupe :

La 'sélection de groupe' fait référence à la modification de la fréquence des différents types de groupes, à la lumière des propriétés du 'niveau de groupe'. Ce sens de la sélection de groupe est plus controversé, notamment parce que les groupes sont souvent diffus dans l'espace et le temps, et que leurs propriétés sont également difficiles à définir et à mesurer. Cependant, dans MLS2, des valeurs de caractères sont attribuées aux groupes (y compris des caractères globaux et agrégés), et ce sont ces caractères au niveau du groupe qui font la différence pour le succès de la propagation du groupe, ou l'ensemencement d'autres groupes (Lean et Plutynski, 2016).

L'intérêt de cette distinction pour le cas du cancer est résumé par la figure 6.4 :

Figure 6.4 (Lean et Plutynski, 2016) : l'articulation des différents types de sélection multi-niveaux (MLS) dans le cancer, de l'initiation à la diffusion métastatique.



En ce qui concerne le premier stade, l'initiation, l'usage d'un concept évolutionniste comme celui de sélection est déjà présent dans le paradigme des oncogènes. En ce qui concerne le deuxième stade, on peut utiliser le concept de MLS1 pour expliquer le fait que la tumeur est une entité qui n'est pas seulement un agrégat de cellules comportant des mutations mais qu'il y a des phénomènes de coopération. Or, ces interactions coopératives peuvent produire la transition épithélio-mésenchymateuse, faciliter l'invasion et ainsi conférer à la tumeur (c'est à dire au groupe) un avantage en tant que groupe, pour peu que la diffusion métastatique réussisse : celle-ci relèverait d'une *fitness* du groupe, donc d'un cas de MLS2.

Nous avons pris l'exemple des métastases, mais évidemment bien d'autres caractéristiques sont concernées. Comme le relèvent Capp *et al.* (2021) :

Certains aspects de la biologie du cancer, tels que la promotion de l'angiogenèse, l'évasion de la prédation immunitaire ou l'ingénierie environnementale impliquant le remodelage de la matrice extracellulaire, nécessitent une action de groupe. Pourtant, la dynamique évolutive qui régit ces groupes (y compris le niveau auquel la sélection agit) a été peu étudiée (Capp *et al.*, 2021).

Leur étude fournit un bel exemple des investigations empiriques récentes dans ce domaine. Notre travail n'a pas pour ambition de détailler ce champ de recherche récent. Il s'agit surtout pour nous de nous demander pourquoi une telle dynamique a été peu étudiée. Cela ne pourrait-il être un effet d'une domination du paradigme des oncogènes et de l'investissement massif de la recherche dans une médecine génomique (même élargie sous la forme d'une médecine des systèmes) fondamentalement aveugle à une telle perspective ? Un changement de regard peut-il résulter d'un simple appel à multiplier pragmatiquement les perspectives, ou faut-il accepter de revenir à des questions théoriques fondamentales concernant le statut de l'individu multicellulaire, les grandes transitions dans l'histoire de la vie, la sélection multi-niveaux, le statut et la hiérarchie des niveaux d'organisation de l'organisme ?

Nous avons esquissé de manière très rapide un cadre théorique où la causalité génétique a perdu le statut exceptionnel qui lui est conféré par le paradigme des oncogènes. Nous avons considéré que la biologie des systèmes ne remettait pas fondamentalement ce statut, dans la mesure où elle délaisse un véritable questionnement sur les relations entre l'organisme et l'environnement. Nous avons volontairement laissé à l'état schématique notre proposition d'un cadre théorique. Le but de notre travail n'est pas d'édifier de manière rigoureuse et détailler un tel cadre, mais de tirer les conséquences de cette situation épistémologique qui nous interpelle : un pluralisme scientifique peine à se déployer face à la domination d'un paradigme. Notre conclusion est que pour permettre légitimer un véritable pluralisme, une position pragmatique qui récuse le terme 'paradigme' et toute approche trop '*theory-centered*' n'est pas satisfaisante. En effet, il y a bel et bien des enjeux métaphysiques sous-jacents et adopter une conception du vivant comme celle que nous venons d'ébaucher (et qui exige évidemment d'être précisée – ce serait un autre travail) nous semble un enjeu crucial qui n'est pas dépourvu de conséquences pratiques, comme nous allons le voir en examinant des thérapies alternatives.

3 Médecine, évolution et enjeux thérapeutiques

Le développement de la section précédente, appelant à dépasser un point de vue simplement pragmatique, ne relève-t-il pas de la pure spéculation ? Y a-t-il de réels enjeux pratiques, c'est-à-dire thérapeutiques ? On peut toujours prétendre que l'attitude du champ médical ne peut être que pragmatique dans la mesure où le médecin sera ouvert à ce qui peut représenter un traitement prometteur sans qu'il soit nécessaire de prendre en compte d'éventuelles controverses théoriques, surtout si celles-ci portent sur des questions qui se trouvent à l'articulation de la science et de la métaphysique. Nous pensons au contraire que la médecine a subi une transformation qui laisse peu de visibilité à certaines options thérapeutiques, portées par les modèles explicatifs concurrents du paradigme. Nous avons tenu à n'aborder ce point que dans la toute dernière section de ce travail pour montrer qu'il y a de réels enjeux à prendre au sérieux le pluralisme scientifique dans sa modalité métaphysique. Pour cela, nous examinerons deux grandes pistes thérapeutiques (non exclusives l'une de l'autre, voire peut-être même étroitement liées) dont le principe est radicalement à l'opposé des thérapies ciblées qui sont étroitement liées au paradigme des oncogènes, à l'oncologie de précision et à la médecine personnalisée. Mais auparavant, quelques remarques sont nécessaires concernant le renouveau de l'approche évolutionniste en médecine.

3.1 L'approche évolutionniste en médecine, un renouveau ?

L'idée d'appliquer les principes de la biologie évolutionniste à l'étude de la pathologie est ancienne. Pourtant, les textes récents de Nesse et Williams sont parfois considérés comme l'acte inaugural de cette volonté de considérer les maladies d'un point de vue darwinien (Nesse et Williams, 1991, 1994). C'est évidemment historiquement très douteux²⁴⁵, ce pourquoi nous parlons de renouveau. Nous laissons néanmoins de côté l'aspect historique, et nous ne nous intéressons ici qu'à la version moderne de cette idée.

La préface d'un manuel récent rappelle que « les sciences de l'évolution sont absentes de tout le cursus de formation du médecin » (Thomas et Raymond, 2013). Il nous semble que le développement d'une médecine génomique, puis d'une médecine des systèmes qui

245 Outre Méthot (2011), voir le chapitre consacré à la médecine évolutionniste dans Fantini *et al.* (2014).

demeure moléculaire, ne peut qu'accentuer l'aveuglement à l'égard de la dimension évolutive d'un phénomène, et l'ignorance de certains concepts éco-évolutionnistes indispensables pour penser le vivant... et peut-être le cancer. Mais comme le note Méthot dans une présentation de Nesse, « on peut saluer l'avènement de schémas explicatifs de la théorie néo-darwinienne en médecine sans exiger qu'elle fournisse en plus une nouvelle définition du normal, de la santé et de la maladie ». Nous l'avons annoncé en introduction, notre démarche consiste à partir d'un cas précis de maladie, non à nous engager dans une analyse purement conceptuelle de la notion de maladie. Nous pouvons maintenant encore faire l'économie d'une telle analyse.

Nesse propose un certain nombre de 'schémas explicatifs' darwiniens pour rendre compte de la maladie, par exemple le fait que s'il y a conflit entre la santé de l'individu et le succès reproductif, la sélection naturelle va tendre à favoriser la reproduction au détriment de la santé (Nesse, 2012). Quand il s'agit d'expliquer comment la cellule cancéreuse se comporte comme une '*cheating cell*', nous avons parfois affaire à des explications de ce type ; d'ailleurs, les présupposés néo-darwiniens peuvent être présents chez une auteure comme Aktipis. Il ne s'agit pas ici de revenir sur ce point déjà abordé dans le chapitre précédent. Ce que nous avons proposé dans la section précédente, c'est un cadre théorique pour penser le vivant qui permette un véritable pluralisme théorique où le cancer ne peut plus être cantonné au statut de maladie génétique. Or, si un tel cadre s'oppose à celui mobilisé par le paradigme des oncogènes et la médecine génomique en soulignant l'importance de la dimension éco-évolutionniste, il ne s'agit en aucun cas d'une perspective étroitement néo-darwinienne, comme s'il s'agissait d'ajouter au génocentrisme de la biologie moléculaire focalisée sur les causes proximales le génocentrisme d'un néo-darwinisme qui se préoccuperait des causes distales (selon la distinction de Mayr). Le cadre que nous avons esquissé en nous appuyant notamment sur les travaux d'Oyama et Lewontin est évolutionniste *et* opposé à un néo-darwinisme étroit. La médecine évolutionniste que cherche à développer Nesse adopte des présupposés adaptationnistes discutables et dont Lewontin a sans doute été un des critiques les plus emblématiques²⁴⁶. On mesure donc la distance entre une telle médecine évolutionniste et notre souci de ré-introduire une perspective évolutionniste pour penser – et traiter – le cancer. Il nous faut maintenant voir les formes concrètes que

246 Pour être juste avec Nesse, il faudrait prendre en compte par exemple sa contribution récente à un article co-écrit avec des figures importantes de l'approche éco-évolutionniste (Gatenby, Thomas...) et qui laisse une large place à une vision écologique et systémique bien éloignée d'une caricature néo-darwinienne (Thomas *et al.*, 2016).

peuvent prendre des ‘*evolutionarily informed therapies*’ (Dujon *et al.*, 2021) et ce qui permet à DeGregori d’affirmer qu’une « compréhension évolutive du cancer pourrait transformer la façon dont nous prévenons, gérons et traitons cette maladie » (DeGregori, 2020).

3.2 Repenser la guerre contre le cancer ?

Où en sommes-nous dans la ‘guerre contre le cancer’ ? Nous avons déjà posé cette question à la fin de notre chapitre 4, lorsqu’il a fallu évaluer le succès thérapeutique du paradigme des oncogènes et des grands projets de séquençage. Si le paradigme des oncogènes et la médecine personnalisée ont pu fusionner sous la forme d’une ‘oncologie de précision’, c’est en partie à cause de la force de l’espoir dans la ‘*magic bullet*’. Les thérapies ciblées étaient censées nous permettre d’atteindre enfin cet objectif ultime. Nous avons noté que les avis étaient très partagés quant à ces résultats thérapeutiques, et surtout que des partisans du paradigme des oncogènes se voyaient contraints de reconnaître la nécessité de repenser la ‘guerre’ contre le cancer – repenser, ou au moins ‘affiner’, comme le suggère Hanahan :

Bien que les deux métaphores de la guerre contre le cancer et des balles magiques [...] aient été utiles, le moment est venu de les affiner, en tenant compte des progrès extraordinaires des connaissances sur la science et la médecine du cancer. L’hypothèse [de cet article] est qu’une métaphore raffinée impliquant une vision multidimensionnelle de l’espace de conflit du cancer pourrait s’avérer utile dans la conception stratégique de thérapies plus efficaces contre le cancer. Une telle philosophie de l’espace de conflit du cancer, intégrée et affinée de manière dynamique – en tenant compte de la diversité de l’arsenal du cancer, de l’organisation de ses forces armées spécialisées et de ses champs de bataille et zones de guerre distincts au sein d’un patient cancéreux, intégrés dans le spectre des types et sous-types de cancer et, par conséquent, de l’individualité du patient – pourrait contribuer à des progrès substantiels dans le traitement du cancer, permettant de gagner davantage de batailles, voire certaines guerres (Hanahan, 2014).

Il s’agit une nouvelle fois de (re-)prendre conscience de la complexité du cancer, une complexité qui avait pu être oubliée dans la phase de simplification du paradigme, et avant que l’on constate que même les thérapies ciblées les plus efficaces n’étaient pas à l’abri des phénomènes de rechutes et de résistance. On repère ici l’influence de la médecine personnalisée : il s’agit de vaincre cette maladie complexe notamment en identifiant (sur des bases moléculaires, grâce au séquençage) des sous-types de cancer. N’est-ce pas finalement le même objectif : identifier plus précisément la cible pour mieux la détruire ? Mais ne peut-

on envisager une stratégie radicalement différente qui impliquerait l'abandon de cet idéal de destruction d'une cellule cible ?

La théorie des cellules souches cancéreuses (*Cancer Stem-Cell – CSC*), que nous avons examinée dans le chapitre 5 et qui prétend constituer un modèle concurrent au paradigme des oncogènes opère-t-elle une rupture radicale sur ce point ? Ne s'agit-il pas d'améliorer l'idée de thérapie ciblée (plutôt que de rompre avec elle), puisqu'il faudrait parvenir à détruire ces cellules souches cancéreuses, par exemple en identifiant une éventuelle signature moléculaire ? Autrement dit, changer de cible ? Pourtant, la thérapeutique proposée est bel et bien très différente, puisqu'il ne s'agit pas de chercher à détruire toute la tumeur. L'importance de la théorie des *CSC* tient en partie à sa capacité à prendre au sérieux le phénomène de la résistance et à en proposer une explication qui invite à repenser les approches thérapeutiques : une démarche qui prétendrait éradiquer la tumeur laissera nécessairement subsister quelques cellules souches qui vont être responsables de la rechute. Le concept de *CSC* fait manifestement ressortir certaines limites des thérapies ciblées, comme cela est apparu très tôt dans l'histoire de ces thérapies. En témoigne cet article de Jones *et al.* (2004) qui prend d'ores et déjà acte du problème de la résistance même pour un fleuron de la thérapie ciblée et de la médecine personnalisée, l'imatinib :

La recherche de thérapies spécifiques aux cellules cancéreuses s'est concentrée sur les différences d'expression génétique entre les cellules normales et cancéreuses. Cependant, ces différences au sein de populations hétérogènes de cellules cancéreuses doivent également être prises en compte. Les antigènes cellulaires ou les voies de signalisation exprimés par les cellules cancéreuses peuvent ne pas constituer des cibles thérapeutiques optimales si des cellules souches cancéreuses immatures qui n'expriment pas ces cibles sont également présentes. Même lorsque l'événement oncogène initial est définitivement ciblé, comme dans le cas de l'imatinib dans la LMC, des mutations génétiques secondaires acquises ou des propriétés inhérentes aux cellules souches cancéreuses peuvent rendre la cible inaccessible (Jones *et al.*, 2004).

Un des apports de la théorie des *CSC* est d'avoir déplacé le regard sur un certain état plutôt qu'une entité : ce qui est important, dans le concept de cellule souche cancéreuse, c'est bien plus la '*stemness*' que l'identification de certaines cellules bien définies :

Les cellules souches ne peuvent donc pas être définies par un phénotype stable. Elles sont dans un état d'instabilité permanente et ne sont pas définies par l'expression stable de quelques gènes spécifiques (Capp, 2019).

On mesure à quel point ce concept met en question l'approche de l'oncologie de précision, qui vise justement à identifier les gènes exprimés par les cellules cancéreuses. Bien que parfois relativement critique à l'égard de la radicalité de la rupture opérée par la théorie

des CSC (Capp, 2012a, 2015), Capp souligne l'intérêt de ce déplacement conceptuel d'un point de vue thérapeutique :

Le rôle de la variabilité de l'expression des gènes dans l'apparition de la résistance thérapeutique indépendamment des variations génétiques est maintenant démontré. Ainsi, cibler cette propriété fondamentale des cellules cancéreuses, et en particulier des CSC, semble être d'une importance majeure. Leur plasticité en termes d'expression génique et leur capacité à produire facilement des gènes aberrants avec des niveaux d'expression extrêmes et/ou une large gamme de profils d'expression génique doivent être les cibles privilégiées de la thérapie anticancéreuse. Et seuls les concepts issus des développements récents de la biologie des cellules souches pourraient aider à définir de telles stratégies thérapeutiques (Capp, 2019).

La notion de cible est profondément transformée puisqu'il s'agit maintenant non plus nécessairement de détruire une entité identifiée par ses caractéristiques génétiques, mais bien plutôt de modifier un phénotype. Cette idée est tout à fait compatible avec d'autres théories concurrentes du paradigme des oncogènes. Pensons à la façon dont la *TOFT* met l'accent sur le phénomène de réversibilité du phénotype cancéreux.

Une transformation profonde de la stratégie contre le cancer vise donc à contrôler la tumeur en agissant sur ces possibilités de modification du phénotype des cellules cancéreuses. Si celui-ci peut être modifié, la destruction n'a plus rien d'une étape obligée. Nous envisagerons de manière très schématique deux pistes qui vont en ce sens (et qui n'ont rien d'exclusif) : tout d'abord, mettre en avant le rôle du micro-environnement (ou de l'environnement tissulaire) pour stabiliser ou normaliser les cellules cancéreuses ; ensuite le recours à la perspective évolutionniste pour constituer une stratégie 'adaptative'.

3.3 La thérapie par différenciation

Plutôt que de tuer la cellule cancéreuse, au risque de 'dommages collatéraux' (qui ont tendance à souvent accompagner les destructions, si ciblées soient-elles), on peut donc tenter d'engager la cellule cancéreuse dans un processus de normalisation, qui peut être l'apoptose ou le retour à un phénotype différencié stable. Dans le modèle de la *TOFT* et dans celui de l'ontophylogenèse, le cancer est une maladie de la différenciation. Le concept de cellule souche cancéreuse est également essentiel pour saisir la mise au premier plan du phénomène de différenciation : la prolifération cellulaire, qui est le trait le plus évident du cancer, est liée, et peut-être subordonnée à un état de 'stemness'. Pourtant, l'idée de 'théra-

pie par différenciation' est en fait ancienne et n'est pas intrinsèquement dotée d'une dimension critique à l'égard du paradigme²⁴⁷. Dans certains cas, cela peut même être considéré comme faisant partie des thérapies ciblées, dont nous avons dit qu'elles représentaient à la fois l'achèvement du paradigme des oncogènes, le fleuron de l'oncogénèse de précision et de la médecine personnalisée. En effet, un des épisodes clés de cette histoire de la thérapie par différenciation est le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), que nous avons rencontré dans la section du chapitre 2 consacrée aux thérapies ciblées. Faisons quelques rappels. Comme son nom l'indique, dans cette forme de leucémie, il y a prolifération maligne de cellules immatures, les promyélocytes ; cette caractéristique a motivé la recherche de substances surmontant ce stade immature, une investigation qui commence dès les années 1970, indépendamment du paradigme des oncogènes, et qui donne lieu à un traitement basé sur la différenciation produite par l'acide rétinoïque. Il se trouve que, par ailleurs, il s'agit d'une forme de cancer génétiquement simple, qui a pu devenir un paradigme de cure ciblant un mécanisme oncogénétique, même si celui-ci a été identifié plus tard. Il semble donc d'un côté que l'on peut intégrer cette piste dans le paradigme des oncogènes ; d'un autre côté, on peut faire valoir que ce paradigme a eu tendance à occulter une autre stratégie. On peut, comme Mukherjee, tracer un développement qui va du cas exemplaire (et isolé) de la LAP au développement des thérapies ciblées visant les oncogènes (notamment en essayant de cibler les gènes responsables de la différenciation). La question qui est centrale devient alors celle des oncogènes, et finalement le phénomène de différenciation passe au second plan²⁴⁸.

Il serait évidemment tout à fait erroné d'opposer purement et simplement le paradigme des oncogènes et la thérapie par différenciation. Si l'on admet que le paradigme est susceptible d'aménagements, et qu'il est notamment capable de prendre en compte les phénomènes épigénétiques qui modifient l'expression des gènes, on peut envisager un renouveau de la thérapie par différenciation, en acceptant le paradigme des oncogènes.

247 Pour des éléments historiques, voir Kahn et al. (2007), Capp (2011), de Thé (2018).

248 Le récit de Mukherjee, soucieux d'en venir aux 'icônes' de la thérapie ciblée que sont l'Herceptine et le Gleevec, ne s'interroge pas sur le recul de la piste ouverte par la réussite de la LAP. Dans la mesure où nous cherchons à décrire une transformation de la stratégie thérapeutique, il est intéressant ici de relever les propos de Wang, un des découvreurs des effets thérapeutiques de l'acide rétinoïque. Évoquant son éducation, il explique : « Notre parcours d'enseignement scolaire a été très influencé par le confucianisme qui préconise la transformation d'un élément mauvais en un élément utile à travers une certaine éducation, au lieu de son élimination complète » (Wang, Mi, et Li 2023).

‘Cibler les gènes’, comme prétend le faire l’approche thérapeutique issue du paradigme des oncogènes, cela peut en effet inclure l’action sur l’état de la chromatine, lequel détermine en grande partie l’expression des gènes (Capp, 2012b). Ainsi, en inhibant les molécules responsables d’un état ‘fermé’ (histone déacétylases – HDAC – et DNA méthyltransférases), on peut permettre la ré-expression des gènes de différenciation. Un exemple récent est fourni par de Thé (2018), qui s’intéresse notamment aux possibilités d’utiliser la thérapie par différenciation dans le cas de tumeurs solides. Il nous explique ainsi les problèmes techniques qui peuvent se rencontrer :

La différenciation déclenchée par les médicaments influence l’équilibre entre les cellules souches cancéreuses et le gros des cellules tumorales, ainsi que la prolifération et/ou la survie de ces deux types de cellules, ce qui crée des problèmes complexes de dynamique des populations. L’exploration de cette question reste techniquement difficile, même dans le cas de la leucémie. Par exemple, les inhibiteurs d’HDAC diminuent la masse tumorale mais augmentent paradoxalement l’abondance des cellules initiatrices de leucémie. L’exploration de nouveaux médicaments ciblant l’activité d’oncogènes dominants [...] devrait permettre d’étudier ces questions (de Thé, 2018)

Dans la mesure où il reconnaît qu’il y a un problème de dynamique des populations, on pourrait presque qualifier son approche d’ ‘écologique’ ! Mais ce qui est important, c’est que l’investigation future cherche de nouveaux médicaments dirigés vers ce qui constitue la principale cible concevable au sein du paradigme des oncogènes : « l’activité d’oncogènes dominants ».

Comment est exploité ce renouveau des thérapies par différenciation chez les critiques du paradigme ? Finalement, au-delà des divergences conceptuelles, y a-t-il accord final dès que l’on touche aux questions thérapeutiques ? Peut-on nier l’intérêt d’identifier le rôle sur la prolifération cancéreuse d’une substance produite par un gène muté ? En aucun cas. Mais il faut reconnaître que de multiples difficultés rendent les résultats peu concluants (Capp, 2012b). Pour Capp, un moyen d’expliquer ce constat et d’y remédier est de remettre au premier plan la stochasticité de l’expression des gènes et, corrélativement, la nécessité d’une étape de stabilisation.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène [*i.e.* de résistance], notamment le fait que les patients atteints d’un cancer avancé qui ont déjà reçu une chimiothérapie peuvent avoir déjà développé une résistance multiple aux médicaments. Ils peuvent également posséder un sous-ensemble de cellules dans lesquelles des modifications génétiques aléatoires entravent la capacité à réactiver les programmes de différenciation. De plus, l’hétérogénéité non génétique est susceptible de générer de manière stochastique des populations résistantes à ces médicaments comme à d’autres. De même, les oncogènes ne contribuent à la transformation que d’un sous-

ensemble de cellules qui sont dans un état ‘permissif’, qui apparaît de manière stochastique et est lié à la différenciation. Par conséquent, cette hétérogénéité doit être supprimée. Seule une stratégie thérapeutique basée sur un modèle prenant en compte la nature stochastique de l’expression des gènes et sa stabilisation au cours de la différenciation par les relations spatiales entre les cellules pourrait atteindre cet objectif (Capp, 2012b).

Autrement dit, c’est une thérapie par différenciation modifiée qu’il propose, et qui découle directement des principes théoriques mis en avant dans le modèle de l’ontophylogenèse. Face à ceux qui minimisent les différences théoriques et font valoir qu’après tout, en médecine, on peut faire preuve de pragmatisme, nous voyons ici que l’enjeu d’un renouvellement théorique est étroitement lié à l’entreprise de modifier les approches thérapeutiques. Que l’on puisse parler de ‘thérapie par différenciation’ aussi bien chez les partisans que chez les critiques du paradigme ne doit surtout pas masquer l’importance des différences. Chez Capp, cela prend la forme suivante, résumée dans la figure 6.5 :

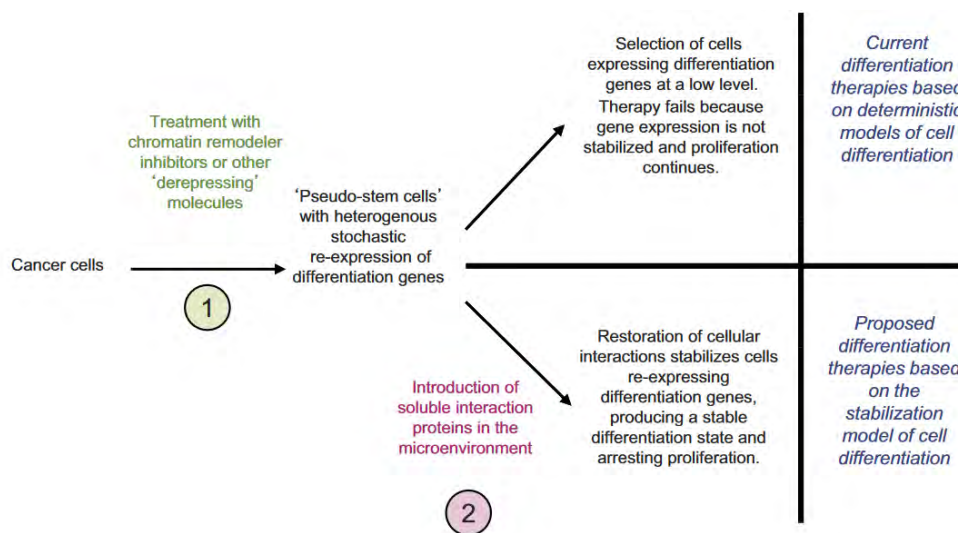


figure 6.5 (Capp, 2012b) : deux versions de la thérapie par différenciation, basées sur deux modèles différents de la différenciation cellulaire.

Quand on parle de ‘thérapie par différenciation’, cela peut donc recouvrir des processus différents, selon la conception de la différenciation sous-jacente. Rappelons que le modèle de l’ontophylogenèse contient une critique forte du modèle déterministe du ‘programme’ : la différenciation d’une cellule n’est pas un parcours déterminé, déroulant une suite d’instructions, mais le résultat d’un processus de stabilisation sur fond d’expression génique hautement stochastique. Outre que la variabilité de l’expression génique peut jouer un rôle dans les phénomènes de résistance (Hinohara *et al.*, 2018), oublier cette dimension

risque de conduire à un échec dans la mesure où agir sur l'état de la chromatine pour permettre l'expression des gènes essentiels à la différenciation n'est qu'une étape du processus :

Mais avec ce seul traitement, les cellules deviennent des 'pseudo-cellules souches' qui expriment de façon stochastique des gènes impliqués dans la différenciation, sans avoir les repères micro-environnementaux pour arrêter leurs fluctuations phénotypiques. Ce traitement rend possible la réintégration dans les tissus, mais il n'est pas suffisant en soi. La deuxième étape, la stabilisation parallèle des phénotypes cellulaires, est nécessaire. Puisqu'un micro-environnement 'normal' n'est pas présent dans les tumeurs, ce pourrait être le rôle de l'intervention thérapeutique de le fournir en apportant des protéines normalement impliquées dans les interactions cellulaires (Capp, 2012b).

Nous avons noté que le rôle du micro-environnement ne pouvait être ignoré et qu'il avait été intégré au paradigme. Mais ce rôle risque toujours d'être négligé faute d'être un élément essentiel du modèle théorique centré sur les oncogènes, tandis qu'il occupe une place nécessaire dans l'explication du phénotype cellulaire qui accorde une importance cruciale aux deux éléments que sont la variation et la stabilisation. Une thérapie par différenciation, dans ce cadre, ne se contente pas d'agir sur l'expression des gènes mais vise aussi à créer un réseau d'interactions. On peut par exemple introduire des éléments dans le micro-environnement susceptibles d'interagir avec les molécules de surface, de déclencher de la signalisation intra-cellulaire, de modifier les facteurs de transcription et finalement de maintenir la différenciation. Cette idée peut se nourrir d'une approche éco-évolutionniste, qui prend en compte les phénomènes de plasticité et de variabilité à un niveau qui n'est pas seulement génétique :

Au lieu de viser à tuer les cellules cancéreuses, nous suggérons que les thérapies anti-cancéreuses visent à prévenir ou à modifier les conditions (micro)environnementales qui engendrent et/ou aident à préserver les cellules cancéreuses. Dans ce contexte, la caractérisation des variations génétiques et non génétiques du cancer ne servirait plus à concevoir des médicaments toxiques ou des traitements débilissants adaptés à des cibles moléculaires spécifiques. Elle permettrait plutôt de déduire les propriétés clés et les vulnérabilités de l'environnement tumoral, que des moyens non toxiques pourraient aider à modifier (Catania *et al.*, 2021).

Il y a donc une différence fondamentale entre une thérapie par différenciation telle qu'elle est développée par les partisans du paradigme des oncogènes, et cette approche lorsqu'elle se déploie dans un cadre évolutionniste. Celui-ci apparaît de manière récurrente comme le point de clivage essentiel. Quelles que puissent être les différences dans la manière de préciser ce cadre, celui-ci est au fondement d'une approche thérapeutique complètement différente de la thérapie ciblée, la thérapie adaptative.

3.4 Thérapie adaptative

L'idée de thérapie adaptative, développée en grande partie par Gatenby et ses collaborateurs (Gatenby *et al.*, 2009), est étroitement liée au regard évolutionniste sur le cancer et à cette prise de distance que nous avons évoquée à l'égard du langage militaire de l'ennemi à combattre et à éliminer définitivement :

Le cancer n'est pas un ennemi au sens habituel du terme. Le cancer n'est pas une armée organisée et homogène qui est collectivement déterminée à nous détruire. Il s'agit plutôt d'une population désorganisée et hétérogène de cellules qui réagit de manière dynamique à nos traitements. Lorsque nous combattons le cancer, nous luttons contre un processus inévitable : le processus d'évolution. Nous pouvons ralentir ce processus ou en changer le cours, mais nous ne pouvons pas l'arrêter (Aktipis, 2020).

Puisque nous sommes pris dans le processus de l'évolution, puisque le cancer est un phénomène qui relève de la logique de l'évolution, une stratégie thérapeutique se doit de comprendre cette logique et en quelque sorte l'utiliser. Le premier élément à prendre en compte, presque trop évident, est que nous avons affaire à un système dynamique :

Bien que les cancers soient des systèmes hautement dynamiques, la thérapie anticancéreuse est généralement administrée selon un protocole fixe et linéaire. Nous examinons ici une approche thérapeutique adaptative qui évolue en réponse à la variabilité temporelle et spatiale du micro-environnement tumoral et du phénotype cellulaire ainsi qu'aux perturbations induites par le traitement (Gatenby *et al.*, 2009).

Ceci établi, nous pouvons appliquer des principes élémentaires de biologie évolutive darwinienne, éprouvés depuis longtemps sur des populations de bactéries : l'application d'un antibiotique, par exemple, agit comme un agent sélectif qui, en tuant un grand nombre de bactéries, permet finalement aux plus résistantes de se développer sans concurrence.

Dès lors, et de manière très contre-intuitive, ne faut-il pas envisager une thérapie qui ne cherche surtout pas à tuer le maximum de cellules tumorales ? On retrouve ici une des différences principales avec la guerre contre le cancer telle qu'elle est menée depuis si longtemps ; c'est un point commun avec la thérapie par différenciation examinée dans la section précédente.

Dans l'environnement darwinien d'un cancer, les cellules chimio-sensibles les mieux adaptées prolifèrent normalement au détriment des cellules chimio-résistantes moins adaptées. Les modèles montrent que, si des populations résistantes sont présentes avant l'administration du traitement, les traitements conçus pour tuer un nombre maximal de cellules cancéreuses suppriment cet effet inhibiteur et favorisent en fait une croissance plus rapide des populations résistantes. Nous présentons une approche alternative dans

laquelle le traitement est continuellement modulé pour atteindre une population tumorale fixe (Gatenby *et al.*, 2009).

Or, cela implique de permettre « à une population significative de cellules chimio-sensibles de survivre afin qu’elles puissent, à leur tour, supprimer la prolifération des sous-populations moins adaptées mais chimio-résistantes » (*idem*).

Le problème vient fondamentalement de la manière dont le paradigme des oncogènes a conçu l’évolution. Certes, incontestablement, nous l’avons noté à plusieurs reprises, il y a une composante darwinienne dans le paradigme des oncogènes. Mais celle-ci est incomplète, dans la mesure où on ne peut caractériser une population évolutive seulement par ses modifications génétiques, avant même d’avoir réfléchi sur les forces évolutives qui relèvent de l’environnement (Gillies *et al.*, 2013). Ceci est développé notamment par Gatenby et Brown dans un récent article de synthèse :

L’évolution des cellules malignes est généralement considérée comme une simple extension de la vision conventionnelle du cancer comme une maladie des gènes. En effet, le titre de l’article fondateur de John Cairns sur le cancer en tant qu’évolution commence par « La sélection de mutations... »²⁴⁹ Cependant, en se concentrant uniquement sur la séquence de sélection des mutations, on ignore le rôle central des forces de sélection environnementales et des interactions compétitives des cellules cancéreuses individuelles entre elles et avec les cellules hôtes non malignes. Ainsi, dans le sens où les mutations contribuent à la variation phénotypique héréditaire, le ‘modèle de l’évolution comme mutation’ est exact mais incomplet (Gatenby et Brown, 2020).

Schématiquement, cela peut être représenté de la manière suivante (figure 6.6) :

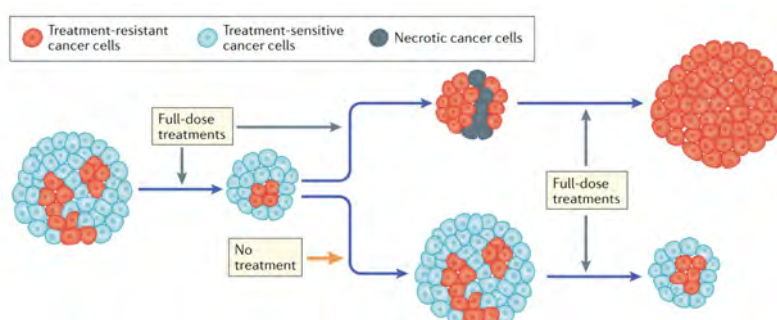


Figure 6.6 (Gatenby et Brown, 2020) : une des formes de la thérapie adaptative qui joue ici sur un espacement des doses de traitement, de manière à maintenir une population de cellules sensibles à ce traitement et contenir ainsi la population des cellules résistantes.

Il ne saurait être question de nous engager dans une présentation du modèle mathématique qui est à la base de cette approche ; il nous suffit de donner quelques indications sur le

²⁴⁹ Les auteurs font allusion à l’article séminal de Cairns (1975), mentionné dans notre chapitre 1.

développement de cette piste. On peut ainsi chercher à affiner le modèle en ayant recours à des connaissances écologiques variées ; par exemple, en s'appuyant sur ce que l'on sait de la dynamique éco-évolutionniste de l'extinction des espèces, dont l'anthropocène offre malheureusement de trop nombreux exemples (Gatenby *et al.*, 2019). Une espèce ne disparaît pas d'un seul coup, et l'écologie a mis au point des concepts spécifiques pour analyser la survie ou l'extinction, comme celui de population minimum viable. On peut s'inspirer des techniques visant à préserver un écosystème par le contrôle d'une population qui pourrait se révéler destructrice. Cela a été le cas avec les chèvres introduites par l'homme sur les îles Galapagos. En s'appuyant sur cet exemple, Gatenby et Brown décrivent qu'une première attaque (dans l'exemple des chèvres, simplement les chasser) laisse place à une population fragmentée ; certes, il est fort possible que le premier coup ait sélectionné des individus résistants, mais on peut alors agir sur ceux-ci en jouant sur les fragilités spécifiques d'une petite population, bien connues en écologie. En effet, cette population n'a pas le nombre, la diversité génétique et la dispersion spatiale de la population d'origine, caractéristiques essentielles pour un 'sauvetage évolutif'. Une telle population endommagée n'a qu'une capacité limitée à résister à d'autres perturbations, en particulier celles qui diffèrent de la première. Mais ce qu'on appelle le second '*strike*' peut prendre une forme complexe :

Bien que la thérapie de la phase d'extinction soit appelée '*Second Strike*', elle n'est pas censée être une thérapie unique. Bien qu'une seule seconde stratégie ait été efficace pour éradiquer les chèvres des Galápagos, d'autres extinctions de l'Anthropocène impliquant des populations plus nombreuses et géographiquement dispersées [...] ont nécessité de multiples perturbations différentes. Les secondes thérapies peuvent être théoriquement divisées en perturbations de l'habitat, perturbations démographiques, introduction de prédateurs et restriction de la recherche de nourriture (Gatenby *et al.*, 2019).

Ces concepts écologiques (perturbations de l'habitat, démographiques...) peuvent être concrètement reliés à des outils thérapeutiques qui sont ainsi intégrés dans un cadre théorique nouveau (par exemple la perturbation de l'habitat pourrait être réalisée à l'aide d'inhibiteurs de l'angiogenèse).

Ainsi, une modification importante du concept de 'cible' est implicitement présente dans ce passage, qui fait allusion au comportement (et donc au phénotype) des cellules tumorales, à leur besoin de nutriment (la recherche de nourriture), par exemple. Cela tient à un autre principe fondamental de la biologie évolutive darwinienne. On a déjà rappelé que le modèle darwinien n'implique pas une population que l'on pourrait caractériser par ses seules modifications génétiques, mais une population soumise à des forces sélectives. Il faut

ajouter : la nature sélectionne des phénotypes, non des génotypes. Dès lors, si l'on combine les deux principes, on peut faire le constat suivant :

Les phénotypes du cancer, plutôt que des produits génétiques spécifiques, peuvent être des cibles thérapeutiques intéressantes. Il s'agit d'un concept ancien, puisque la plupart des premières chimiothérapies (comme les anti-foliques) ont été développées pour inhiber un phénotype métabolique commun associé à la prolifération. Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont souvent considérés comme ciblant un phénotype car ils interrompent le développement vasculaire et sont censés tuer les cellules tumorales par privation de substrat. Cependant, si l'on adopte un point de vue évolutionniste, cette approche est simpliste car elle modifie également l'environnement (en augmentant l'hypoxie et l'acidose), ce qui produit de fortes forces darwiniennes qui favorisent rapidement des stratégies adaptatives, notamment une invasivité accrue. Il n'est pas surprenant que la thérapie anti-angiogénique ait montré peu de bénéfices en monothérapie (Gillies *et al.*, 2013)..

S'agit-il alors de renoncer à cet outil ? Encore une fois, celui-ci peut retrouver un intérêt, si l'on mobilise le cadre évolutionniste :

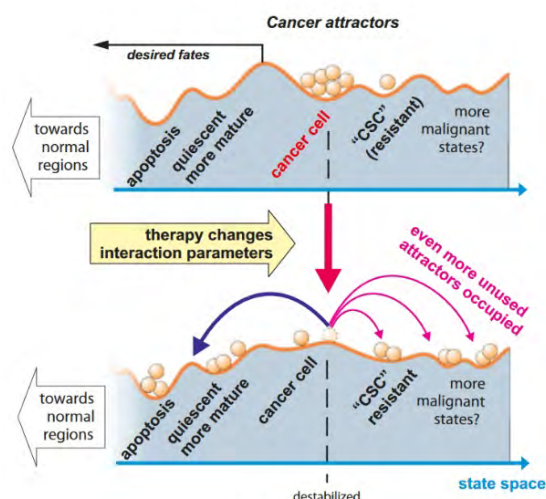
Cependant, nous notons que la capacité de modifier de manière prévisible le paysage adaptatif d'une tumeur reste un outil évolutif puissant et, par conséquent, les combinaisons d'anti-angiogéniques avec des médicaments de suivi qui ciblent les phénotypes adaptés seront probablement couronnées de succès (*idem*).

Tel est le principe général de cette thérapie adaptative. Celle-ci peut prendre différentes formes (Gatenby et Brown, 2020). La stratégie peut par exemple focaliser sur la compétition entre cellules malignes et non-malignes : Maley *et al.* (2004) proposent l'application sélective de facteurs de croissance à des cellules non-malignes, telles que les fibroblastes, de manière à leur conférer un avantage concurrentiel et entraîner l'éradication de la totalité de la population maligne. Merlo *et al.* (2006) ont élaboré une stratégie, dans laquelle la thérapie initiale ne tue pas ou ne contrôle pas directement les cellules cancéreuses, mais crée plutôt des forces de sélection qui les conduisent dans un piège évolutif, dans lequel elles sont désormais vulnérables à une thérapie disponible.

Cette idée de thérapie adaptative peut en outre être testée à partir de différents cadres évolutionnistes, quitte à modifier le cadre darwinien : Sui Huang nous propose ainsi de repenser l'approche thérapeutique du cancer à partir des notions d'attracteurs et de paysage adaptatif. Le paysage est façonné par des facteurs génétiques *et non-génétiques*, ce qui autorise Huang à invoquer des mécanismes 'lamarckiens' (Huang, 2012b ; Pisco et Huang, 2015). Le raisonnement est le suivant : un stress – éventuellement déclenché par substances thérapeutiques agressives – modifie le paysage adaptatif, les zones jouant le rôle d'attracteur. Le but est évidemment de supprimer l'état cancéreux. Mais « ce qui ne me tue pas me

rend plus fort » : cette formule nietzschéenne, régulièrement invoquée par Sui Huang (Pisco et Huang, 2015 ; Huang, 2021) vise à faire ressortir le fait qu’une action thérapeutique trop agressive peut être à double tranchant. L’esprit d’une telle remarque est bien le même que celui de la thérapie adaptative. Une cellule cancéreuse peut effectivement être éradiquée, mais aussi stabilisée dans un nouvel état attracteur ; elle est alors en quelque sorte modifiée de manière lamarckienne, et peut continuer à proliférer sous cette nouvelle forme. Ceci est illustré par la figure 6.7 :

Figure 6.7 (Huang 2013) : l’effet à double tranchant d’une perturbation du paysage adaptatif (espace d’états) par une thérapie.



L’objectif de cette mise en garde est de promouvoir une approche thérapeutique à la fois ‘holistique’ et ‘moléculaire’ (Huang et Kauffman, 2013), basée sur la prise en compte des réseaux de gènes. Nous rejoignons alors l’esprit de la thérapie par différenciation (qui avait été effectivement envisagée très tôt par Kauffman), ce qui démontre si besoin était que thérapie adaptative et thérapie par différenciation, ne sont pas exclusives. Dans les deux cas, il s’agit de ne pas chercher à détruire purement et simplement les cellules cancéreuses, mais à atteindre une forme d’état stable. Sui Huang et Kauffman le résument de la manière suivante :

En gardant à l’esprit le concept de paysage quasi-potentiel (ou épigénétique) et de cellules cancéreuses bloquées dans des attracteurs inappropriés, il n’y a qu’un pas à franchir pour comprendre la raison d’être d’une perturbation concertée du réseau dans le traitement du cancer : l’objectif serait de perturber les cellules cancéreuses de manière à déclencher une transition hors de la vallée [...] de l’attracteur cancéreux vers un chemin normal qui guide la cellule vers un attracteur non malin qui code les programmes de différenciation, de sénescence ou d’apoptose ou qui a un accès facile à un tel état (Huang et Kauffman 2013).

Il ne s'agit pas uniquement d'induire un phénotype différencié, ce que font de nombreuses thérapies. Cela ne suffit pas pour 'pousser' les cellules cancéreuses vers un attracteur normal :

Par conséquent, nous formulons l'hypothèse d'un schéma thérapeutique idéalisé : les cellules cancéreuses doivent être poussées, pour ainsi dire, à travers des terres non labourées vers un attracteur normal [...]. Pour y parvenir de la manière la plus efficace possible, il faut trouver le chemin de moindre action [...]. Une fois que l'on a calculé un tel chemin thérapeutique, son étirement initial indique la direction dans laquelle il faut envoyer la cellule avec un médicament pour induire le plus efficacement possible une transition (Huang et Kauffman 2013).

Nous n'examinerons pas les modélisations proposées pour le calcul de ce chemin de moindre action. Pour nous cantonner à des indications plus simples concernant la traduction concrète d'une telle approche, disons qu'il s'agit en quelque sorte de traiter le cancer comme une maladie chronique (Pisco et Huang, 2015), comme illustré sur la figure 6.8 :

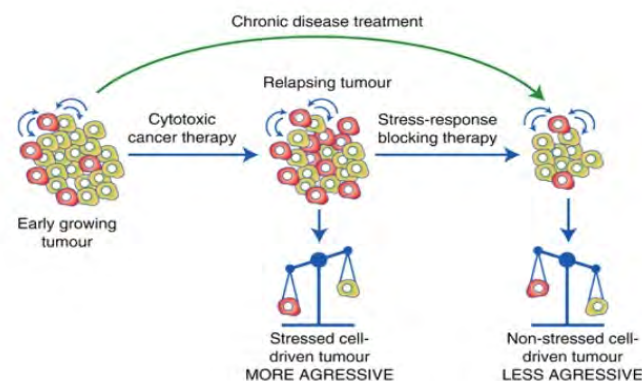


Figure 6.8 (Pisco et Huang, 2015) : différentes voies thérapeutiques visant à éviter les risques du type 'double-edge sword'. Le but est d'empêcher les cellules de passer à l'état agressif en réponse au stress cytotoxique (ce qui revient à empêcher que la balance penche du côté des cellules rouges). Cela peut être réalisé en bloquant la transition vers cet état (flèche bleue à droite) ou en contenant les cellules sans cytotoxicité, par exemple en favorisant la différenciation (flèche verte).

Deux approches sont figurées : la solution 'proactive' consiste à combiner la thérapie cytotoxique avec des médicaments qui bloquent l'induction lamarckienne d'une réponse au stress. La deuxième cherche un « confinement doux » (*gentle containment*), et l'on rejoint des pistes envisagées précédemment par Gatenby : la thérapie métronomique, à savoir des doses plus faibles, plus fréquentes (Scharovsky *et al.*, 2009) ou les interruptions de traitement pour permettre la réversion vers l'état sensible (Sun *et al.*, 2014).

Nous espérons avoir montré l'intérêt d'approches thérapeutiques très différentes. Mais qu'en est-il de la lutte contre les métastases ? Cette question, nous l'avons déjà posée à la fin de notre chapitre 4 : alors qu'il s'agit d'un problème thérapeutique fondamental, nous avons reconnu que la complexité du phénomène nous contraignait à ne pas lui accorder toute l'importance qu'il mérite. Au moment d'évoquer d'autres stratégies thérapeutiques que celles développées dans le cadre du paradigme des oncogènes, ne devrait-on pas attendre de nous que l'on examine la pertinence de ces stratégies alternatives face au développement le plus redoutable du phénomène cancéreux ? Il nous faut à nouveau nous contenter de quelques remarques. Rappelons que dans notre chapitre 5, nous avons vu que l'approche éco-évolutionniste offrait la possibilité de changer de regard sur les métastases : bien loin de chercher d'éventuelles signatures moléculaires permettant d'anticiper le devenir métastatique, on s'intéresse aux métastases comme à une forme particulière d'invasion, les phénomènes invasifs étant étudiés depuis longtemps par les sciences écologiques. Armé de ce regard, on s'intéresse aux « filtres » qui font qu'une invasion réussit ou non. Une approche éco-évolutionniste, comme celle de Gatenby et ses collaborateurs, sera ainsi particulièrement attentive aux éventuelles divergences entre les lésions métastatiques et la tumeur primaire, ce qui s'explique par le fait que les cellules invasives ont dû s'adapter à un nouvel environnement (et qui peut faire douter de la pertinence des signatures moléculaires identifiées au niveau de la tumeur primaire). La même logique adaptative permet d'anticiper une convergence des phénotypes au niveau d'un organe où se développeraient des métastases :

La convergence prévue des phénotypes au sein des paysages adaptatifs des organes suggère que des thérapies spécifiques aux organes pourraient être nécessaires (Cunningham *et al.*, 2015).

Toujours soucieux de substituer le contrôle à l'éradication, Gatenby et ses collaborateurs ont suggéré de s'inspirer de la lutte contre les maladies infectieuses :

Comme les maladies infectieuses, le cancer est un système adaptatif complexe qui ne peut être contrôlé que par des stratégies qui reconnaissent sa nature dynamique et y répondent. Les approches fondées sur le contrôle représentent un changement de mentalité par rapport au traitement traditionnel, agressif et à haute dose, qui vise à mener une guerre sans merci pour éliminer le cancer (Jansen *et al.*, 2015)

Ce modèle peut certainement s'avérer utile pour aborder le problème des métastases, à condition de prendre en compte les propriétés biologiques distinctives des cancers métastatiques. Un élément central de cette biologie est la motilité cellulaire :

Avec la motilité cellulaire au premier plan, une nouvelle conceptualisation du cancer émerge, qui s'intéresse directement aux aspects de la biologie qui contribuent à sa pathologie. Au lieu d'examiner principalement comment le cancer se développe (dans une tumeur), nous devons également étudier comment le cancer se propage (via les métastases). Cette propagation d'un site à un autre au sein d'un hôte est analogue à une infection (Liu, Love et Travisano *in* Boniolo, 2016).

Et une fois opérée cette conversion du regard étonnante, consistant à regarder le cancer métastatique comme une maladie infectieuse, de nouvelles idées thérapeutiques peuvent être formulées, même si elles demandent évidemment à être testées :

Dans les maladies infectieuses, l'utilisation de '*quorum quenchers*²⁵⁰', qui bloquent les molécules que les bactéries utilisent pour communiquer et coopérer, a été déployée avec succès pour réduire la taille des populations bactériennes et empêcher la formation de phénotypes collectifs nuisibles à l'hôte, tels que les biofilms. La promotion de tricheurs avirulents parmi les bactéries – des bactéries qui ne coopèrent pas avec leurs voisines bactériennes en ne produisant pas de facteurs de virulence – afin de surpasser les souches virulentes est une approche qui a été suggérée dans le cancer, mais qui n'a pas été testée (Jansen *et al.*, 2015)

Nous avons vu ci-dessus que Gatenby avait également proposé de s'inspirer de l'extinction de certaines espèces à l'ère de l'Anthropocène repenser le traitement du cancer. Or, un tel modèle est particulièrement approprié pour les métastases :

La dynamique subtile et complexe à l'origine de l'extinction d'une seule espèce peut être instructive, en particulier lorsque l'espèce avait à l'origine une population importante, très diversifiée et géographiquement dispersée, semblable à une population de cancers métastatiques (Gatenby *et al.*, 2020).

Cela reste de simples pistes, trop allusives et que nous ne mentionnons que pour montrer que dans une approche éco-évolutionniste, le regard se porte bien plus sur le phénotype des cellules cancéreuses et ses transformations que sur la signature moléculaire. Un tel changement de regard pourrait se révéler particulièrement pertinent face à ce qui reste la principale cause de mortalité des cancers, à savoir les métastases.

Nous espérons que ces quelques indications, si incomplètes soient-elles, sont suffisantes pour justifier le propos général de cette courte section sur les thérapies alternatives, à savoir qu'adopter des cadres conceptuels tout à fait différents de celui du paradigme des oncogènes est une démarche qui a de véritables enjeux thérapeutiques. Si tel est le cas, il est

250 On appelle '*quorum sensing*' (QS) la capacité des bactéries à surveiller la densité de leur population et à réguler l'expression des gènes en conséquence. Le '*quorum quenching*' (par l'intermédiaire de '*quorum quenchers*') désigne la perturbation de la signalisation QS.

alors essentiel de ne pas se contenter de perpétuels aménagements au paradigme des oncogènes, ni d'un pluralisme purement pragmatique : ces deux options écartent en effet l'idée d'un cadre théorique nouveau, éco-évolutionniste, permettant à différentes explications de se déployer et de se traduire en pistes thérapeutiques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le point de départ de notre interrogation était un étonnement sur la place du risque lié à des prédispositions génétiques dans la médecine aujourd'hui. Nous avons croisé lors de ce travail des formulations tout à fait étonnantes : il suffirait d'appuyer sur un bouton pour identifier dans une population les femmes 'à risque' car porteuses d'une mutation ; le sein serait un organe pré-malin qui, à ce titre, motiverait des opérations de chirurgie prophylactique. De cet étonnement initial sur la médecine a surgi un autre, sur la maladie cette fois : le cancer est-il vraiment une maladie génétique ? Et cela non seulement lorsque l'on parle de forme familiale mais même pour les formes sporadiques ? Que s'est-il passé dans l'histoire de la biologie et de la médecine pour qu'une maladie (ou une diversité de maladies) si complexe, pour laquelle les étiologies les plus diverses ont été envisagées, qui semblait vouée à être considérée comme multifactorielle, soit ainsi insérée dans un modèle génétique d'explication ? Il y a là selon nous un processus de 'labellisation' ou d'étiquetage qui requiert une analyse.

Nous avons considéré que pour comprendre ce phénomène, il fallait remonter à l'émergence de ce qui a été perçu comme un changement de paradigme, à savoir le 'paradigme des oncogènes'. Une première étape a consisté à se demander si le concept de paradigme est ici consistant, et en quel sens précisément. Est-ce que l'épisode est suffisamment 'révolutionnaire' pour mériter ce qualificatif ? Et est-ce que le philosophe des sciences peut s'appuyer sur ce concept pour analyser ce nouveau cadre théorique ? L'épistémologie consiste à analyser la logique d'une théorie scientifique, mais le travail du philosophe des sciences peut s'appuyer sur l'histoire des sciences pour mettre au jour une telle logique, et évaluer comment s'est produit un changement de théorie. Il nous a semblé essentiel, en suivant ici Kuhn, de se défaire d'une histoire positiviste pour faire ressortir une part de contingence, ce qui est un moyen de rappeler la pluralité des explications scientifiques qui ont pu être engendrées avant d'être parfois effacées ou oubliées.

Le but du concept de paradigme n'est pas seulement de saisir un changement radical et de remettre en question une vision trop linéaire du progrès scientifique. Il s'agit de mettre

en avant le caractère conservateur de la science, ce qui fait qu'un modèle explicatif acquiert une sorte de force d'inertie. Dans cette perspective, l'étude du développement du paradigme doit distinguer une phase de consolidation, où les principaux concepts s'agencent, et une phase où divers aménagements sont intégrés, plus ou moins facilement, au cadre initial. Or, de tels aménagements peuvent éveiller le soupçon qu'il y a des difficultés au cœur du paradigme et que, peut-être, d'autres directions auraient pu être prises.

Mais si le paradigme s'est développé dans une certaine direction, ce n'est évidemment pas sans raison. La raison principale peut être cette force d'inertie qui nous semble constitutive de tout paradigme, mais il se pourrait que la rencontre avec une autre logique ait joué un rôle. C'est un point essentiel de notre propos : certes, le paradigme possède sa logique propre, mais une rencontre complexe a eu lieu avec la médecine génomique et personnalisée, elle-même étroitement liée à différents 'projets génomes'. Nous avons qualifié cette interaction de dialectique. Revenons sur cette affirmation centrale. Nous considérons qu'une telle médecine n'a pas pu se développer sans modifier profondément la notion de maladie génétique, et pour cela elle a eu besoin, c'est du moins la thèse que nous défendons, d'une maladie ayant subi une 'généticisation' exemplaire. C'est le cancer qui joue selon nous ce rôle, à travers le 'paradigme des oncogènes'. Mais si la médecine personnalisée a eu besoin d'une 'généticisation' du cancer, cette médecine n'est certainement pas une simple application du paradigme des oncogènes. Si la rencontre entre la médecine génomique et personnalisée et ce paradigme est une véritable interaction, de nature dialectique, c'est dans la mesure où la médecine personnalisée, son idéal, ses valeurs, son imaginaire pourraient bien avoir exercé un effet en retour sur la manière dont le paradigme s'est développé. Le *Cancer Genome Atlas* et les thérapies ciblées de l'oncologie de précision nous ont semblé particulièrement représentatifs de cette relation complexe. Pour la préciser, nous avons eu recours à un concept emprunté à Foucault pour proposer une analyse du *dispositif* de la médecine personnalisée, un dispositif qui interagit avec le paradigme des oncogènes non seulement à travers des discours mais aussi des pratiques et des objets. Quand nous parlons de médecine, il est bien clair ici que nous ne parlons plus uniquement de cet art pratiqué par le médecin dans un colloque singulier avec son patient, mais d'un ensemble plus complexe. Parler de dispositif vise à saisir à la fois un enchevêtrement, un réseau, une intrication, et le mode d'action de cet ensemble. Un dispositif mobilise des discours, mais ce n'est pas une 'idéologie' qui exercerait un pouvoir sur la science ou la communauté scientifique, par un mécanisme d'action mystérieux. Parmi ces discours, ceux sur le risque (que ce soit le risque génétique ou la catégorie de pré-cancer) nous ont semblé essentiels

par leur capacité à brouiller les frontières : frontière du normal et du pathologique, frontière du génétique et du non-génétique. Cet effacement de frontières traditionnelles produit des effets en permettant aux gènes, à la prédisposition génétique, d'occuper une place centrale et ainsi d'apporter une validation supplémentaire au paradigme des oncogènes. Mais dans la mesure où un dispositif contient des éléments discursifs *et non discursifs*, nous avons été conduit à compléter l'analyse centrée sur les théories par une prise en compte de certains problèmes qui peuvent sembler étroitement techniques mais qui doivent être replacés dans un contexte plus large. Nous avons notamment considéré des problèmes comme ceux de l'interprétation des données génétiques et de l'établissement de scores de risque. Quand un variant génétique se voit attribuer tel score de risque, cela confirme son importance dans le mécanisme ; quand on fait surgir une curieuse propriété comme la *BRCAness*, cela confère un nouveau poids aux gènes *BRCA*.

Si le point de vue 'théorique', centré sur l'analyse d'un paradigme, est indispensable, cela ne suffit pas à expliquer comment se maintient le paradigme des oncogènes. Le problème est d'autant plus sérieux que, comme nous l'avons montré dans une seconde partie, les critiques sont réelles et précises. Elles vont bien au-delà d'une vague dénonciation d'un éventuel réductionnisme qui pourrait viser toutes les entreprises qui auraient croisé le chemin du *Projet génome humain*. En effet, des théories concurrentes existent bel et bien. Même si notre inventaire n'a pu être que partiel, nous pensons avoir montré la variété et la consistance de ces alternatives. Il n'appartient pas au philosophe des sciences, selon nous, d'établir quelle est la bonne théorie, mais une approche évolutionniste nous a semblé particulièrement convaincante.

Prendre en compte l'évolution, cela peut être un moyen de développer une explication originale du cancer et d'explorer des pistes thérapeutiques. Mais c'est aussi remettre au premier plan un caractère fondamental du vivant, qui est minoré de manière très problématique par la vision génocentrée qui anime aussi bien le paradigme des oncogènes que le projet de médecine personnalisée. Il y a dans notre travail une dimension programmatique que nous assumons : nous n'avons pas prétendu proposer une 'théorie de l'organisme' ou de l'individualité biologique. Nous avons croisé des positions organicistes (Soto et Sonnenschein), nous avons évoqué des thèses sur l'individualité des êtres multicellulaires (par exemple Buss) et nous avons trouvé extrêmement stimulante une théorie darwinienne de l'ontogenèse comme celle de Kupiec. Même s'il ne pouvait être question de développer une théorie originale du vivant, la question s'est finalement imposée dans la mesure où il faut s'interro-

ger sur les moyens de prendre au sérieux le pluralisme explicatif que l’alliance du paradigme des oncogènes et de la médecine personnalisée tend à marginaliser. Nous avons finalement esquissé l’idée, sans doute trop rapidement et ce serait un point à approfondir, qu’un véritable pluralisme à propos du cancer doit être en un sens ‘métaphysique’, c’est-à-dire fondé sur la spécificité ontologique du vivant. Étant donné cette configuration très particulière où une théorie se maintient au premier plan d’une manière discutable face à ses théories concurrentes, nous avons voulu proposer un cadre théorique – cela nous semble une fonction possible de la philosophie des sciences – censé permettre, ou plutôt légitimer, un véritable pluralisme explicatif, fondé sur la complexité du vivant. Certes, la référence à la complexité du vivant n’est pas, pour nous, une solution ; c’est plutôt un point de départ et une invitation à réfléchir sur ce que l’on appelle des ‘niveaux’ au sein du vivant, et à ne pas se satisfaire trop vite d’une solution pragmatique qui prendrait acte des divisions disciplinaires (au premier chef entre biologie moléculaire et épidémiologie – une division justement remaniée par la médecine personnalisée, mais d’une manière qu’il fallait questionner).

Nous ne prétendons certainement pas être en mesure de répondre à des questions aussi complexes que celles des niveaux au sein d’un organisme pluricellulaire ; notre ambition est encore moins de prétendre identifier la ‘bonne explication’ du cancer. Mais nous espérons que notre travail témoigne de l’intérêt d’établir des passerelles entre plusieurs types d’analyses. Une des caractéristiques principales de notre étude est en effet d’avoir croisé des considérations strictement épistémologiques (quelle est la structure d’une théorie ? Qu’est-ce qui fait la force d’un paradigme ?), avec des approches de sociologie des sciences et de la médecine (comment s’est transformé le regard médical ? Comment fonctionne un diagnostic ? Qu’est-ce qu’un risque de maladie ?) et avec des thématiques plus larges de philosophie des sciences (faut-il être pluraliste et si oui, pourquoi ?) ; enfin, celles-ci ne sont pas elles-mêmes coupées de considérations métaphysiques (le pluralisme ne doit-il pas nous conduire à poser la question du statut de l’organisme et de l’individualité ?). Cet ensemble, nous l’espérons, n’est pas sans lien avec des questions concrètes comme celle des traitements thérapeutiques.

Une telle approche nous apparaît non pas comme opposée mais au contraire étroitement complémentaire d’une vision plus ‘analytique’ – analytique dans le sens où il s’agirait de décomposer les problèmes. Nous avons mentionné en introduction l’article essentiel de Pradeu *et al.* (2023) qui effectue un précieux repérage des problèmes précis qui pourraient faire l’objet d’une collaboration entre scientifiques et philosophes des sciences, et qui sou-

ligne lui aussi l'intérêt des passerelles. Nous espérons que notre travail a apporté quelques éléments de contextualisation concernant nombre de ces problèmes (le rôle du micro-environnement, les différents problèmes liés à l'approche évolutionniste, par exemple). Un problème scientifique émerge toujours dans un certain contexte défini par la théorie principalement acceptée par la communauté scientifique, par l'état de la discussion et donc la présence ou non de théories concurrentes, mais aussi par des forces diverses susceptibles d'orienter le regard scientifique.

Si le philosophe des sciences peut apporter une contribution à la science telle qu'elle se fait, c'est alors de plusieurs manières. Pradeu *et al.* proposent une image très parlante, celle du détour parfois nécessaire pour atteindre un objectif (figure 7.1).

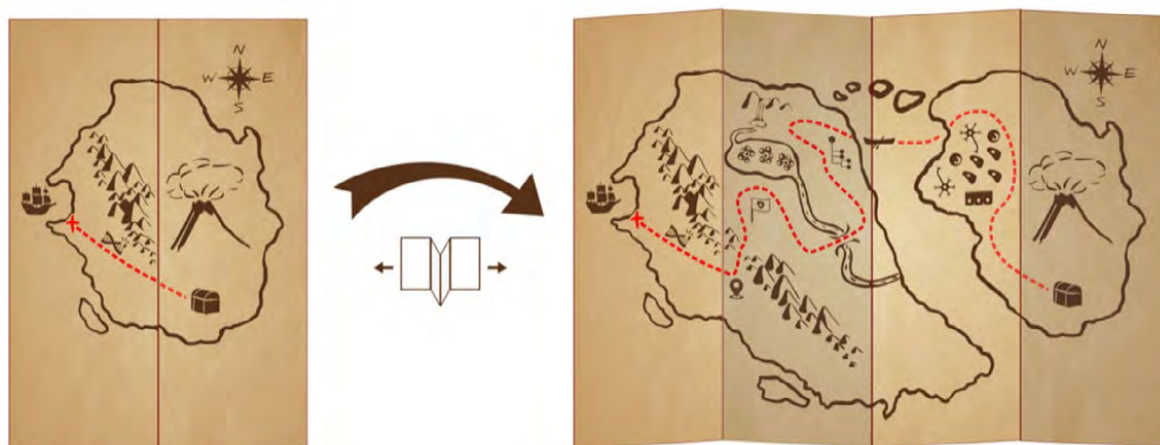


Figure 7.1 (Pradeu *et al.*, 2023) : « Une carte montrant que pour atteindre un trésor, il faut parfois faire un détour. Le chemin le plus court et le plus évident (à gauche) peut être trompeur. La réflexion conceptuelle, théorique et philosophique est souvent un détour, mais ce détour peut être productif, voire nécessaire (à droite) pour progresser scientifiquement. La carte montre que le fait de passer par différentes étapes philosophiques peut nous aider à atteindre le point final (représenté par un trésor), notamment par sa capacité à relier (représenté par des ponts) différentes questions, approches et communautés scientifiques (représentées par différentes régions sur la carte). »

Il y a de nombreuses manières de cartographier un territoire, et une question importante est de déterminer quelles communautés faire communiquer : nous espérons avoir apporté une contribution à l'établissement de passerelles entre plusieurs régions. Peut-être des biologistes du cancer qui travaillent dans le champ du paradigme seront-ils sensibilisés à d'autres théories en prenant conscience des questionnements philosophiques sur le pluralisme ; peut-être des biologistes qui entendent faire rupture avec ce paradigme trouveront-ils de l'intérêt à des travaux sociologiques sur le dispositif de médecine personnalisée et ses objets hybrides ; peut-être des médecins seront-ils étonnés par la complexité épistémolo-

gique du champ de la recherche sur le cancer ; peut-être ces différentes communautés seront-elles aussi curieuses que nous vis-à-vis de l'histoire des sciences et peut-être y trouveront-elles matière à réflexion... Dans tout projet théorique, scientifique ou philosophique, il y a un pari : le nôtre est qu'il est toujours pertinent de multiplier les perspectives et les cheminements ; que ce qui pourrait apparaître comme de la dispersion n'est en fait qu'un autre moyen d'atteindre un but, non seulement pas moins efficace mais certainement plus enrichissant, intellectuellement et humainement.

BIBLIOGRAPHIE

- Abettan, Camille. 2016. « Between Hype and Hope: What Is Really at Stake with Personalized Medicine? » *Medicine, Health Care and Philosophy* 19(3):423-30. doi: [10.1007/s11019-016-9697-2](https://doi.org/10.1007/s11019-016-9697-2).
- Aiello, Nicole M., et Yibin Kang. 2019. « Context-dependent EMT programs in cancer metastasis ». *Journal of Experimental Medicine* 216(5):1016-26. doi: [10.1084/jem.20181827](https://doi.org/10.1084/jem.20181827).
- Aktipis, Athena. 2016. « Principles of Cooperation across Systems: From Human Sharing to Multicellularity and Cancer ». *Evolutionary Applications* 9(1):17-36. doi: [10.1111/eva.12303](https://doi.org/10.1111/eva.12303).
- Aktipis, Athena. 2020. *The cheating cell: how evolution helps us understand and treat cancer*. Princeton: Princeton University Press.
- Aktipis, C. Athena *et al.* 2013. « Life History Trade-Offs in Cancer Evolution ». *Nature Reviews Cancer* 13(12):883-92. doi: [10.1038/nrc3606](https://doi.org/10.1038/nrc3606).
- Aktipis, C. Athena *et al.* 2015. « Cancer across the Tree of Life: Cooperation and Cheating in Multicellularity ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1673):20140219. doi: [10.1098/rstb.2014.0219](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0219).
- Aktipis, C. Athena *et al.* 2011. « Overlooking Evolution: A Systematic Analysis of Cancer Relapse and Therapeutic Resistance Research » édité par D. S. Jacobs. *PLoS ONE* 6(11):e26100. doi: [10.1371/journal.pone.0026100](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026100).
- Aktipis, C. Athena, et Randolph M. Nesse. 2013. « Evolutionary Foundations for Cancer Biology ». *Evolutionary Applications* 6(1):144-59. doi: [10.1111/eva.12034](https://doi.org/10.1111/eva.12034).
- Albagli, Olivier. 2015. « Protéger et sévir : p53, métabolisme et suppression tumorale ». *Médecine/Sciences* 31(10):869-80. doi: [10.1051/medsci/20153110013](https://doi.org/10.1051/medsci/20153110013).
- Alberts, Bruce. 2015. *Molecular biology of the cell*. Sixth edition. New York, NY: Garland Science, Taylor and Francis Group.
- Alon, Uri 2003. « Biological Networks: The Tinkerer as an Engineer ». *Science* 301(5641):1866-67. doi: [10.1126/science.1089072](https://doi.org/10.1126/science.1089072).
- Alon, Uri. 2006. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. Chapman and Hall/CRC.
- Ambrosone, Christine B., et Curtis C. Harris. s. d. « The Development of Molecular Epidemiology to Elucidate Cancer Risk and Prognosis: A Historical Perspective ». 9.
- Ames, Bruce N., William E. Durston, Edith Yamasaki, et Frank D. Lee. 1973. « Carcinogens are Mutagens: A Simple Test System Combining Liver Homogenates for Activation and Bacteria for Detection ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 70(8):2281-85. doi: [10.1073/pnas.70.8.2281](https://doi.org/10.1073/pnas.70.8.2281).
- Amson, Robert, Judith E. Karp, et Adam Telerman. 2013. « Lessons from Tumor Reversion for Cancer Treatment ». *Current Opinion in Oncology* 25(1):59. doi: [10.1097/CCO.0b013e32835b7d21](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835b7d21).
- Anderson, Chris. 2008. « The End of Theory: The Data Deluge Makes the Scientific Method Obsolete ». *Wired Magazine* 16(7).
- Angier, Natalie. 1999. *Natural obsessions: striving to unlock the deepest secrets of the cancer cell*. A Mariner Books/Houghton Mifflin Co.

- Angus, Lindsay *et al.* 2019. « The Genomic Landscape of Metastatic Breast Cancer Highlights Changes in Mutation and Signature Frequencies ». *Nature Genetics* 51(10):1450-58. doi: [10.1038/s41588-019-0507-7](https://doi.org/10.1038/s41588-019-0507-7).
- Antoniou, A. C. *et al.* 2010. « Common Breast Cancer Susceptibility Alleles and the Risk of Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Implications for Risk Prediction ». *Cancer Research* 70(23):9742-54. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-10-1907](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1907).
- Antoniou, Aline *et al.* 2013. « Cancer Stem Cells, a Fuzzy Evolving Concept: A Cell Population or a Cell Property? » *Cell Cycle* 12(24):3743-48. doi: [10.4161/cc.27305](https://doi.org/10.4161/cc.27305).
- Antoniou, Antonis C., *et al.* 2008. « Common Breast Cancer-Predisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *The American Journal of Human Genetics* 82(4):937-48. doi: [10.1016/j.ajhg.2008.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.02.008).
- Armenia, Joshua, *et al.* 2018. « The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer ». *Nature genetics* 50(5):645-51. doi: [10.1038/s41588-018-0078-z](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0078-z).
- Armitage, P., et R. Doll. 2004. « The Age Distribution of Cancer and a Multi-Stage Theory of Carcinogenesis ». *British Journal of Cancer* 91(12):1983-89. doi: [10.1038/sj.bjc.6602297](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602297).
- Armstrong, Sue. 2015. *P53: The Gene That Cracked the Cancer Code*. Bloomsbury
- Arnal, Audrey, *et al.* 2015. « Evolutionary Perspective of Cancer: Myth, Metaphors, and Reality ». *Evolutionary Applications* 8(6):541-44. doi: [10.1111/eva.12265](https://doi.org/10.1111/eva.12265).
- Aron, David Clark. 2020. « Precision Medicine in an Imprecise and Complex World: Magic Bullets, Hype, and the Fuzzy Line between Health and Disease ». *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 26(5):1534-38. doi: [10.1111/jep.13306](https://doi.org/10.1111/jep.13306).
- Aronowitz, Robert Alan. 1999. *Les maladies ont-elles un sens ?* Synthélabo.
- Aronowitz, Robert A. 2007. *Unnatural History: Breast Cancer and American Society*. Cambridge University Press.
- Aronowitz, Robert A. 2015. *Risky medicine: our quest to cure fear and uncertainty*. The University of Chicago Press.
- Arribas-Ayllon, Michael. 2016. « After Geneticization ». *Social Science & Medicine* (1982) 159:132-39. doi: [10.1016/j.socscimed.2016.05.011](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.05.011).
- Atkinson, Paul, éd. 2007. *New Genetics, New Identities*. Taylor & Francis.
- Atkinson, Paul, éd. 2014. *New Genetics, New Social Formations*. Routledge.
- Atlan, Henri. 1999. *La fin du tout génétique? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*. Institut national de la recherche agronomique.
- Auffray, Charles, Dominique Charron, et Leroy Hood. 2010. « Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Medicine: Back to the Future ». *Genome Medicine* 2(8):57. doi: [10.1186/gm178](https://doi.org/10.1186/gm178).
- Auffray, Charles, Zhu Chen, et Leroy Hood. 2009. « Systems Medicine: The Future of Medical Genomics and Healthcare ». *Genome Medicine* 1(1):2. doi: [10.1186/gm2](https://doi.org/10.1186/gm2).
- Auffray, Charles, et Leroy Hood. 2012. « Systems Biology and Personalized Medicine - the Future Is Now ». *Biotechnology Journal* 7(8):938-39. doi: [10.1002/biot.201200242](https://doi.org/10.1002/biot.201200242).
- Auffray, Charles *et al.* 2003. « From Functional Genomics to Systems Biology: Concepts and Practices ». *Comptes Rendus Biologies* 326(10-11):879-92. doi: [10.1016/j.crv.2003.09.033](https://doi.org/10.1016/j.crv.2003.09.033).
- Babu, Deepak, et Melissa J. Fullwood. 2015. « 3D Genome Organization in Health and Disease: Emerging Opportunities in Cancer Translational Medicine ». *Nucleus* 6(5):382-93. doi: [10.1080/19491034.2015.1106676](https://doi.org/10.1080/19491034.2015.1106676).
- Baedke, Jan. 2013. « The Epigenetic Landscape in the Course of Time: Conrad Hal Waddington's Methodological Impact on the Life Sciences ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 44(4):756-73. doi: [10.1016/j.shpsc.2013.06.001](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.06.001).

- Bailey, Matthew H., *et al.* 2018. « Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations ». *Cell* 173(2):371-385.e18. doi: [10.1016/j.cell.2018.02.060](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.060).
- Baker, Stuart. 2011. « TOFT Better Explains Experimental Results in Cancer Research than SMT (Comment on DOI 10.1002/Bies.201100025 and DOI 10.1002/Bies.201100022) ». *BioEssays* 33(12):919-21. doi: [10.1002/bies.201100124](https://doi.org/10.1002/bies.201100124).
- Baker, Stuart. 2012. « Paradoxes in Carcinogenesis Should Spur New Avenues of Research: An Historical Perspective ». *Disruptive Science and Technology* 1(2):100-107. doi: [10.1089/dst.2012.0011](https://doi.org/10.1089/dst.2012.0011).
- Baker, Stuart G. 2013. « Paradox-Driven Cancer Research ». *Disruptive Science and Technology* 1(3):143-48. doi: [10.1089/dst.2012.0029](https://doi.org/10.1089/dst.2012.0029).
- Baker, Stuart. 2014a. « A Cancer Theory Kerfuffle Can Lead to New Lines of Research ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 107(2):dju405-dju405. doi: [10.1093/jnci/dju405](https://doi.org/10.1093/jnci/dju405).
- Baker, Stuart. 2014b. « Recognizing Paradigm Instability in Theories of Carcinogenesis ». *British Journal of Medicine and Medical Research* 4(5):1149-63. doi: [10.9734/BJMMR/2014/6855](https://doi.org/10.9734/BJMMR/2014/6855).
- Baker, Stuart. 2018. « The Detached Pericyte Hypothesis: A Novel Explanation for Many Puzzling Aspects of Tumorigenesis ». *Organisms. Journal of Biological Sciences* V. 2:25-42. doi: [10.13133/2532-5876_3.10](https://doi.org/10.13133/2532-5876_3.10).
- Baker, Stuart. 2019. « Cancer biomarker discovery without assumptions about cancer biology: The double dip design ». *Organisms. Journal of Biological Sciences* 3(2).
- Baker, Stuart, Antonio Cappuccio, et John D. Potter. 2010. « Research on Early-Stage Carcinogenesis: Are We Approaching Paradigm Instability? ». *Journal of Clinical Oncology* 28(20):3215-18. doi: [10.1200/JCO.2010.28.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.5460).
- Baker, Stuart, et Barnett S. Kramer. 2007. « Paradoxes in Carcinogenesis: New Opportunities for Research Directions ». *BMC Cancer* 7(1):151. doi: [10.1186/1471-2407-7-151](https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-151).
- Baker, Stuart, et Barnett S. Kramer. 2011. « Systems Biology and Cancer: Promises and Perils ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 106(2):410-13. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2011.03.002).
- Baker, Stuart, *et al.* 2009. « Plausibility of Stromal Initiation of Epithelial Cancers without a Mutation in the Epithelium: A Computer Simulation of Morphostats ». *BMC Cancer* 9(1):89. doi: [10.1186/1471-2407-9-89](https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-89).
- Baker, Suzanne J., *et al.* 1989. « Chromosome 17 Deletions and P53 Gene Mutations in Colorectal Carcinomas ». *Science* 244(4901):217-21. doi: [10.1126/science.2649981](https://doi.org/10.1126/science.2649981).
- Baltimore, David. 2012. « Renato Dulbecco (1914–2012) ». *Science* 335(6076):1587-1587. doi: [10.1126/science.1221692](https://doi.org/10.1126/science.1221692).
- Barabási, Albert-László, Natali Gulbahce, et Joseph Loscalzo. 2011a. « Network Medicine: A Network-based Approach to Human Disease ». *Nature reviews. Genetics* 12(1):56-68. doi: [10.1038/nrg2918](https://doi.org/10.1038/nrg2918).
- Barabási, Albert-László, Natali Gulbahce, et Joseph Loscalzo. 2011b. « Network Medicine: A Network-Based Approach to Human Disease ». *Nature Reviews Genetics* 12(1):56-68. doi: [10.1038/nrg2918](https://doi.org/10.1038/nrg2918).
- Barbier, Geneviève, et Armand Farrachi. 2004. *La Société cancérigène : Lutte-t-on vraiment contre le cancer ?* Paris: La Martinière.
- Barcellos-Hoff, Mary Helen. 2001. « It Takes a Tissue to Make a Tumor: Epigenetics, Cancer and the Microenvironment ». *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*.
- Barilan, Y. Michael, Margherita Brusa, et Aaron Ciechanover. 2022. *Can Precision Medicine Be Personal; Can Personalized Medicine Be Precise?* New York: Oxford University Press.
- Barillot, Emmanuel, Laurence Calzone, et Andrei Zinovyev. 2009. « Biologie des systèmes appliqués aux cancers ». *Médecine/Sciences* 25(6-7):601-7. doi: [10.1051/medsci/2009256-7601](https://doi.org/10.1051/medsci/2009256-7601).

- Barker, Richard. 2016. *Bioscience - lost in translation? how precision medicine closes the innovation gap*. First edition. Oxford: Oxford University Press.
- Barnes, Barry. 1982. *T.S.Kuhn and Social Science*. New York: Columbia University Press.
- Baszanger, Isabelle, Martine Bungener, Anne Paillet, et Anne Pailler. 2002. *Quelle médecine voulons-nous ? La Dispute*.
- Bateman, Simone. 2014. « Médecine personnalisée: Un concept flou, des pratiques diversifiées ». *Médecine/Sciences* 30:8-13. doi: [10.1051/medsci/201430s202](https://doi.org/10.1051/medsci/201430s202).
- Baylin, Stephen B. 2016. « Jacob, Monod, the Lac Operon, and the PaJaMa Experiment—Gene Expression Circuitry Changing the Face of Cancer Research ». *Cancer Research* 76(8):2060-62. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-16-0865](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0865).
- Baylin, Stephen B., et Peter A. Jones. 2002. « The Fundamental Role of Epigenetic Events in Cancer ». *Nature Reviews Genetics* 3(6):415-28. doi: [10.1038/nrg816](https://doi.org/10.1038/nrg816).
- Baylin, Stephen B., et Peter A. Jones. 2007. « The Epigenomics of Cancer ». *Cell* 128(4):683-92. doi: [10.1016/j.cell.2007.01.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.029).
- Baylin, Stephen B., et Peter A. Jones. 2011. « A Decade of Exploring the Cancer Epigenome — Biological and Translational Implications ». *Nature Reviews Cancer* 11(10):726-34. doi: [10.1038/nrc3130](https://doi.org/10.1038/nrc3130).
- Baylin, Stephen B., et Joyce E. Ohm. 2006. « Epigenetic Gene Silencing in Cancer – a Mechanism for Early Oncogenic Pathway Addiction? ». *Nature Reviews Cancer* 6(2):107-16. doi: [10.1038/nrc1799](https://doi.org/10.1038/nrc1799).
- Bechtel, William. 2016. « Mechanists Must Be Holists Too! Perspectives from Circadian Biology ». *Journal of the History of Biology* 49(4):705-31. doi: [10.1007/s10739-016-9439-6](https://doi.org/10.1007/s10739-016-9439-6).
- Bechtel, William. 2018. « The Importance of Constraints and Control in Biological Mechanisms: Insights from Cancer Research ». *Philosophy of Science* 85(4):573-93. doi: [10.1086/699192](https://doi.org/10.1086/699192).
- Bechtel, William. 2019a. « Analysing Network Models to Make Discoveries about Biological Mechanisms ». *The British Journal for the Philosophy of Science* 70(2):459-84. doi: [10.1093/bjps/axx051](https://doi.org/10.1093/bjps/axx051).
- Bechtel, William. 2019b. « From Parts to Mechanisms: Research Heuristics for Addressing Heterogeneity in Cancer Genetics ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 41(3):27. doi: [10.1007/s40656-019-0266-x](https://doi.org/10.1007/s40656-019-0266-x).
- Bechtel, William. 2020. « Hierarchy and Levels: Analysing Networks to Study Mechanisms in Molecular Biology ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 375(1796):20190320. doi: [10.1098/rstb.2019.0320](https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0320).
- Bechtel, William, et Robert C. Richardson. 1993. *Discovering complexity: decomposition and localization as strategies in scientific research*. Princeton University Press.
- Bedessem, Baptiste. 2014. « La science doit-elle être autonome pour être utile ? La lutte contre le cancer comme étude de cas ». Mémoire de Master 2, Université de Grenoble.
- Bedessem, Baptiste, et Stéphanie Ruphy. 2015. « SMT or TOFT? How the Two Main Theories of Carcinogenesis Are Made (Artificially) Incompatible ». *Acta Biotheoretica* 63(3):257-67. doi: [10.1007/s10441-015-9252-1](https://doi.org/10.1007/s10441-015-9252-1).
- Bedessem, Baptiste, et Stéphanie Ruphy. 2017. « SMT and TOFT Integrable After All: A Reply to Bizzarri and Cucina ». *Acta Biotheoretica* 65(1):81-85. doi: [10.1007/s10441-016-9286-z](https://doi.org/10.1007/s10441-016-9286-z).
- Bell, D., et al. 2011. « Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma ». *Nature* 474(7353):609-15. doi: [10.1038/nature10166](https://doi.org/10.1038/nature10166).
- Bell, Daphne W. 2010. « Our Changing View of the Genomic Landscape of Cancer ». *The Journal of Pathology* 220(2):231. doi: [10.1002/path.2645](https://doi.org/10.1002/path.2645).
- Belousov, Lev V. 2012. « Morphogenesis as a Macroscopic Self-Organizing Process ». *Biosystems* 109(3):262-79. doi: [10.1016/j.biosystems.2012.05.003](https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2012.05.003).

- Beneduce, Chiara, et Marta Bertolaso. 2023. *Personalized Medicine in the Making: Philosophical Perspectives from Biology to Healthcare*. Springer Nature Switzerland AG.
- Benmakhlouf, Ali. 2000. « Canguilhem, la capacité normative ». in *Lectures de Canguilhem. Le normal et le pathologique*.
- Berenblum, I. 1954. « Carcinogenesis and Tumor Pathogenesis ». P. 129-75 in *Advances in Cancer Research*. Vol. 2, édité par J. P. Greenstein et A. Haddow. Academic Press.
- Bernards, René, et al. 2020. « A Roadmap for the next Decade in Cancer Research ». *Nature Cancer* 1(1):12-17. doi: [10.1038/s43018-019-0015-9](https://doi.org/10.1038/s43018-019-0015-9).
- Bertolaso, Marta. 2009a. « The Neoplastic Process and the Problems with the Attribution of Function ». *Rivista Di Biologia* 102(2):273-95.
- Bertolaso, Marta. 2009b. « Towards an Integrated View of the Neoplastic Phenomena in Cancer Research ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 31(1):79-97.
- Bertolaso, Marta. 2011a. « Epistemology in Life Sciences. An Integrative Approach to a Complex System like Cancer ». *Ludus Vitalis* 19(36).
- Bertolaso, Marta. 2011b. « Hierarchies and Causal Relationships in Interpretative Models of the Neoplastic Process ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 33(4):515-35.
- Bertolaso, Marta. 2012. « The non-reductionist dimension of reductionism in experimental research from molecular models to those systemic in cancer research ». *Rivista di Filosofia Neo-Scolastica*.
- Bertolaso, Marta. 2013a. « Breaking down Levels of Biological Organization ». *Theoretical Biology Forum* 106(1-2):49-71.
- Bertolaso, Marta. 2013b. *How science works: choosing levels of explanation in biological sciences*. I edizione. Roma: Aracne editrice S.r.l.
- Bertolaso, Marta. 2013c. « On the structure of biological explanation: beyond functional ascriptions in cancer research ». *Epistemologia* 36.
- Bertolaso, Marta. 2016. *Philosophy of Cancer*. Vol. 18. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Bertolaso, Marta. 2017. « A System Approach to Cancer. From Things to Relations ». P. 37-47 in *Philosophy of Systems Biology*. Vol. 20, édité par S. Green. Cham: Springer International Publishing.
- Bertolaso, Marta. 2022. « Understanding Complexity in Life Sciences ». P. 1-13 in *Environmental Alteration Leads to Human Disease : A Planetary Health Approach, Sustainable Development Goals Series*, édité par V. Ingegnoli, F. Lombardo, et G. La Torre. Cham: Springer International Publishing.
- Bertolaso, Marta, et Marco Buzzoni. 2017 « Causality and Levels of Explanation in Biology ». in *Perspectives on Downward Causation*. Edité par Paoletti et Orilia. Routledge
- Bertolaso, Marta, et Silvia Caianiello. 2016. « Robustness as organized heterogeneity ». *Rivista di Filosofia Neo-Scolastica* 108(2):293-303.
- Bertolaso, Marta, Silvia Caianiello, et Emanuele Serrelli, éd. 2018. *Biological Robustness: Emerging Perspectives from within the Life Sciences*. Cham: Springer International Publishing.
- Bertolaso, Marta, et Raffaella Campaner. 2020. « Scientific Practice in Modeling Diseases: Stances from Cancer Research and Neuropsychiatry ». *The Journal of Medicine and Philosophy* 45(1):105-28. doi: [10.1093/jmp/jhz033](https://doi.org/10.1093/jmp/jhz033).
- Bertolaso, Marta, et Anna Maria Dieli. 2017. « Cancer and Intercellular Cooperation ». *Royal Society Open Science* 4(10):170470. doi: [10.1098/rsos.170470](https://doi.org/10.1098/rsos.170470).
- Bertolaso, Marta, et Emanuele Ratti. 2018. « Conceptual Challenges in the Theoretical Foundations of Systems Biology ». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1702:1-13. doi: [10.1007/978-1-4939-7456-6_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7456-6_1).

- Bertolaso, Marta, et Fabio Sterpetti. 2019. « Evidence Amalgamation, Plausibility, and Cancer Research ». *Synthese* 196(8):3279-3317. doi: [10.1007/s11229-017-1591-9](https://doi.org/10.1007/s11229-017-1591-9).
- Beurton, Peter J., Raphael Falk, et Hans-Jörg Rheinberger, éd. 2000. *The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bibeau, F. 2017. « Médecine personnalisée en oncologie ». *La Revue de Médecine Interne* 38:A29-30. doi: [10.1016/j.revmed.2017.03.344](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.03.344).
- Bielas, Jason H., et al. 2006. « Human Cancers Express a Mutator Phenotype ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(48):18238-42. doi: [10.1073/pnas.0607057103](https://doi.org/10.1073/pnas.0607057103).
- Bignold, L., B. Coghlan, et H. Jersmann. 2006. « Hansemann, Boveri, Chromosomes and the Gametogenesis-Related Theories of Tumours ». *Cell Biology International* 30(7):640-44. doi: [10.1016/j.cellbi.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2006.04.002).
- Billaud, Marc, et Xavier Guchet. 2015. « L'invention de la médecine personnalisée: Entre mutations technologiques et utopie ». *Médecine/Sciences* 31(8-9):797-803. doi: [10.1051/medsci/20153108020](https://doi.org/10.1051/medsci/20153108020).
- Bird, Alexander. 2001. *Thomas Kuhn*. Chesham: Acumen Publishing Ltd.
- Bishop, J. Michael. 1995. « Cancer: The Rise of the Genetic Paradigm ». *Genes & Development* 9(11):1309-15. doi: [10.1101/gad.9.11.1309](https://doi.org/10.1101/gad.9.11.1309).
- Bissell, Mina J. 1981. « The Differentiated State of Normal and Malignant Cells or How to Define a "Normal" Cell in Culture » in *International Review of Cytology*. Vol. 70, édité par G. H. Bourne, J. F. Danielli, et K. W. Jeon. Academic Press.
- Bissell, Mina J. 2017. « Goodbye flat biology – time for the 3rd and the 4th dimensions » édité par A. Ewald. *Journal of Cell Science* 130(1):3-5. doi: [10.1242/jcs.200550](https://doi.org/10.1242/jcs.200550).
- Bissell, Mina J., et Mary Helen Barcellos-Hoff. 1987. « The Influence of Extracellular Matrix on Gene Expression: Is Structure the Message? » *Journal of Cell Science* 1987(Supplement_8):327-43. doi: [10.1242/jcs.1987.Supplement_8.18](https://doi.org/10.1242/jcs.1987.Supplement_8.18).
- Bissell, Mina J., H. Glenn Hall, et Gordon Parry. 1982. « How Does the Extracellular Matrix Direct Gene Expression? » *Journal of Theoretical Biology* 99(1):31-68. doi: [10.1016/0022-5193\(82\)90388-5](https://doi.org/10.1016/0022-5193(82)90388-5).
- Bissell, Mina J., et William C. Hines. 2011. « Why Don't We Get More Cancer? A Proposed Role of the Microenvironment in Restraining Cancer Progression ». *Nature Medicine* 17(3):320-29. doi: [10.1038/nm.2328](https://doi.org/10.1038/nm.2328).
- Bissell, Mina J., et Derek Radisky. 2001. « Putting Tumours in Context ». *Nature Reviews Cancer* 1(1):46-54. doi: [10.1038/35094059](https://doi.org/10.1038/35094059).
- Bissell, Mina J., et al. 2002. « The Organizing Principle: Microenvironmental Influences in the Normal and Malignant Breast ». *Differentiation* 70(9-10):537-46. doi: [10.1046/j.1432-0436.2002.700907.x](https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2002.700907.x).
- Bissell, Mina J., Aylin Rizki, et I. Saira Mian. 2003. « Tissue Architecture: The Ultimate Regulator of Breast Epithelial Function ». *Current Opinion in Cell Biology* 15(6):753-62. doi: [10.1016/j.j-ceb.2003.10.016](https://doi.org/10.1016/j.j-ceb.2003.10.016).
- Bissell, Mina J., et al. 1999. « Tissue Structure, Nuclear Organization, and Gene Expression in Normal and Malignant Breast ». *Cancer Research* 59(7_Supplement):1757s-64.
- Bister, Klaus. 2015. « Discovery of Oncogenes: The Advent of Molecular Cancer Research ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(50):15259-60. doi: [10.1073/pnas.1521145112](https://doi.org/10.1073/pnas.1521145112).
- Bizzarri, M., A. Cucina, F. Conti, et F. D'Anselmi. 2008. « Beyond the Oncogene Paradigm: Understanding Complexity in Cancerogenesis ». *Acta Biotheoretica* 56(3):173-96. doi: [10.1007/s10441-008-9047-8](https://doi.org/10.1007/s10441-008-9047-8).

- Bizzarri, M., A. Cucina, P. M. Biava, S. Proietti, F. D'Anselmi, S. Dinicola, A. Pasqualato, et E. Lisi. 2011. « Embryonic Morphogenetic Field Induces Phenotypic Reversion in Cancer Cells. Review Article ». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 12(2):243-53. doi: [10.2174/138920111794295701](https://doi.org/10.2174/138920111794295701).
- Bizzarri, M, A. Giuliani, A. Cucina, F. D'Anselmi, A. M. Soto, et C. Sonnenschein. 2011. « Fractal Analysis in a Systems Biology Approach to Cancer ». *Seminars in Cancer Biology* 21(3):175-82. doi: [10.1016/j.semcancer.2011.04.002](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.04.002).
- Bizzarri, Mariano, éd. 2018. *Systems Biology*. Vol. 1702. New York, NY: Springer New York.
- Bizzarri, Mariano, éd. 2020. *Approaching Complex Diseases: Network-Based Pharmacology and Systems Approach in Bio-Medicine*. Vol. 2. Cham: Springer International Publishing.
- Bizzarri, Mariano, et al. 2019. « A Call for a Better Understanding of Causation in Cell Biology ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 20(5):261-62. doi: [10.1038/s41580-019-0127-1](https://doi.org/10.1038/s41580-019-0127-1).
- Bizzarri, Mariano, et Alessandra Cucina. 2014. « Tumor and the Microenvironment: A Chance to Reframe the Paradigm of Carcinogenesis? » *BioMed Research International* 2014:1-9. doi: [10.1155/2014/934038](https://doi.org/10.1155/2014/934038).
- Bizzarri, Mariano, et Alessandra Cucina. 2016. « SMT and TOFT: Why and How They Are Opposite and Incompatible Paradigms ». *Acta Biotheoretica* 64(3):221-39. doi: [10.1007/s10441-016-9281-4](https://doi.org/10.1007/s10441-016-9281-4).
- Bizzarri, Mariano, Alessandra Cucina, et Sara Proietti. 2017. « Tumor Reversion: Mesenchymal-Epithelial Transition as a Critical Step in Managing the Tumor-Microenvironment Cross-Talk ». *Current Pharmaceutical Design* 23(32):4705-15. doi: [10.2174/1381612823666170609082757](https://doi.org/10.2174/1381612823666170609082757).
- Bizzarri, Mariano, Simona Dinicola, et Cesare Manetti. 2012. « Systems Biology Approach to Metabolomics in Cancer Studies ». P. 3-37 in *Systems Biology in Cancer Research and Drug Discovery*, édité par A. S. Azmi. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Bizzarri, Mariano, et al. 2021. « Personalization of Medical Treatments in Oncology: Time for Rethinking the Disease Concept to Improve Individual Outcomes ». *EPMA Journal* 12(4):545-58. doi: [10.1007/s13167-021-00254-1](https://doi.org/10.1007/s13167-021-00254-1).
- Bizzarri, Mariano, Alessandro Giuliani, Alessandra Cucina, et Mirko Minini. 2020. « Redifferentiation Therapeutic Strategies in Cancer ». *Drug Discovery Today* 25(4):731-38. doi: [10.1016/j.drudis.2020.01.021](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.021).
- Bizzarri, Mariano, Alessandro Giuliani, Andrea Pensotti, Emanuele Ratti, et Marta Bertolaso. 2019. « Co-Emergence and Collapse: The Mesoscopic Approach for Conceptualizing and Investigating the Functional Integration of Organisms ». *Frontiers in Physiology* 10:924. doi: [10.3389/fphys.2019.00924](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00924).
- Bizzarri, Mariano, Alessandro Palombo, et Alessandra Cucina. 2013. « Theoretical aspects of Systems Biology ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 112(1):33-43. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2013.03.019](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2013.03.019).
- Bizzarri, Mariano, Andrea Pensotti, Alessandra Cucina, Noemi Monti, et Valeria Fedeli. 2022. « Personalized Treatments: Where Patient's History and Biological Background Meet ». P. 63-86 in *Personalized Medicine in the Making: Philosophical Perspectives from Biology to Healthcare, Human Perspectives in Health Sciences and Technology*, édité par C. Beneduce et M. Bertolaso. Cham: Springer International Publishing.
- Blasimme, Alessandro, Paolo Maugeri, et Pierre-Luc Germain. 2013. « What Mechanisms Can't Do: Explanatory Frameworks and the Function of the P53 Gene in Molecular Oncology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 44(3):374-84. doi: [10.1016/j.shpsc.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.02.001).
- Blum, Alexander, Kostas Gavroglu, Christian Joas, et Jürgen Renn. 2016. *Shifting Paradigms: Thomas S. Kuhn and the History of Science*. Berlin: Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften.

- Boddy, Amy M., Hanna Kokko, Felix Breden, Gerald S. Wilkinson, et C. Athena Aktipis. 2015. « Cancer Susceptibility and Reproductive Trade-Offs: A Model of the Evolution of Cancer Defences ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1673):20140220. doi: [10.1098/rstb.2014.0220](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0220).
- Bonev, Boyan, et Giacomo Cavalli. 2016. « Organization and Function of the 3D Genome ». *Nature Reviews Genetics* 17(11):661-78. doi: [10.1038/nrg.2016.112](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.112).
- Boniolo, Giovanni. 2016. « Decomposing Biological Complexity into a Conjunction of Theorems. The Case of the Melanoma Network ». (30):18.
- Boniolo, Giovanni, Mattia Andreoletti, Federico Boem, et Emanuele Ratti. 2017. « The main faces of robustness ». *Dialogue and Universalism* (3).
- Boniolo, Giovanni, et Raffaella Campaner. 2018. « Molecular Pathways and the Contextual Explanation of Molecular Functions ». *Biology & Philosophy* 33(3-4):24. doi: [10.1007/s10539-018-9634-2](https://doi.org/10.1007/s10539-018-9634-2).
- Boniolo, Giovanni, et Raffaella Campaner. 2019a. « Causal Reasoning and Clinical Practice: Challenges from Molecular Biology ». *Topoi* 38(2):423-35. doi: [10.1007/s11245-017-9518-0](https://doi.org/10.1007/s11245-017-9518-0).
- Boniolo, Giovanni, et Raffaella Campaner. 2019b. « Complexity and Integration. A Philosophical Analysis of How Cancer Complexity Can Be Faced in the Era of Precision Medicine ». *European Journal for Philosophy of Science* 9(3):34. doi: [10.1007/s13194-019-0257-5](https://doi.org/10.1007/s13194-019-0257-5).
- Boniolo, Giovanni, et Marco J. Nathan, éd. 2017. *Philosophy of molecular medicine: foundational issues in research and practice*. New York: Routledge, Taylor & Francis Group.
- Bonneuil, Christophe, et Pierre-Benoît Joly. 2013. *Sciences, techniques et société*. Paris: La Découverte.
- Bononi, Giulia, Samuele Masoni, Valeria Di Bussolo, Tiziano Tuccinardi, Carlotta Granchi, et Filippo Minutolo. 2022. « Historical Perspective of Tumor Glycolysis: A Century with Otto Warburg ». *Seminars in Cancer Biology* 86:325-33. doi: [10.1016/j.semcancer.2022.07.003](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.07.003).
- Bourgain, Catherine. 2014. « Génomique, de la recherche à la clinique: Questions autour d'un changement de perspective ». *Médecine/Sciences* 30:14-17. doi: [10.1051/medsci/201430s203](https://doi.org/10.1051/medsci/201430s203).
- Bourgain, Catherine. 2019. « De la génétique clinique à la médecine génomique ». *Cahiers Droit, Sciences & Technologies* (8):15-29. doi: [10.4000/cdst.664](https://doi.org/10.4000/cdst.664).
- Bourgain, Catherine, et Claire Beaudevin. 2020. « Au-delà de la technologie : travailler à la fiabilité de la prédiction génétique ». *Médecine et philosophie*.
- Bourgain, Catherine, et Jean-Paul Gaudillière. 2018. « Génomique à haut débit et innovation thérapeutique en cancérologie : regards croisés sur les enjeux épistémiques et sociaux »: P. 61-86 in *Le cancer : un regard sociologique*. La Découverte.
- Bourret, Pascale. 2005. « BRCA Patients and Clinical Collectives: New Configurations of Action in Cancer Genetics Practices ». *Social Studies of Science* 35(1):41-68.
- Bourret, Pascale, et Alberto Cambrosio. 2019. « Genomic Expertise in Action: Molecular Tumour Boards and Decision-making in Precision Oncology ». *Sociology of Health & Illness* 41(8):1568-84. doi: [10.1111/1467-9566.12970](https://doi.org/10.1111/1467-9566.12970).
- Bourret, Pascale, Alberto Cambrosio, et Peter Keating. 2014. « From BRCA to BRCAness: Tales of translational research ». in *Breast Cancer Gene Research and Medical Practices*. Routledge.
- Bourret, Pascale, Patrick Castel, Henri Bergeron, et Alberto Cambrosio. 2021. « Organizing precision oncology: introduction to the special issue ». *New Genetics and Society* 40(1):1-6. doi: [10.1080/14636778.2021.1883501](https://doi.org/10.1080/14636778.2021.1883501).
- Bourret, Pascale, Peter Keating, et Alberto Cambrosio. 2011. « Regulating Diagnosis in Post-Genomic Medicine: Re-Aligning Clinical Judgment? » *Social Science & Medicine* 73(6):816-24. doi: [10.1016/j.socscimed.2011.04.022](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.04.022).

- Bourret, Pascale, et Philippe Le Moigne. 2014. « Essais cliniques, production de la preuve et mutations de la biomédecine ». *Sciences sociales et santé* 32(3):5. doi: [10.3917/sss.323.0005](https://doi.org/10.3917/sss.323.0005).
- Bourret, Pascale, et Vololona Rabeharisoa. 2008. « Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique ». *Sciences sociales et santé* 26(1):33. doi: [10.3917/sss.261.0033](https://doi.org/10.3917/sss.261.0033).
- Boutry, Justine, et al. 2022. « The Evolution and Ecology of Benign Tumors ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1877(1):188643. doi: [10.1016/j.bbcan.2021.188643](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188643).
- Boveri, Theodor. 2008. « Concerning the Origin of Malignant Tumours (1914) by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris ». *Journal of Cell Science* 121(Supplement_1):1-84. doi: [10.1242/jcs.025742](https://doi.org/10.1242/jcs.025742).
- Braakhuis, Boudewijn J. M., et al. 2003. « A Genetic Explanation of Slaughter's Concept of Field Cancerization: Evidence and Clinical Implications1 ». *Cancer Research* 63(8):1727-30.
- Braillard, Pierre-Alain. 2008. « Enjeux philosophiques de la biologie des systèmes ». Thèse. Université de Paris 1.
- Braillard, Pierre-Alain. 2010. « Systems Biology and the Mechanistic Framework ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 32(1):43-62.
- Braillard, Pierre-Alain, Alexandre Guay, Cyrille Imbert, et Thomas Pradeu. 2011. « Une objectivité kaléidoscopique : construire l'image scientifique du monde ». *Philosophie* n° 110(3):46. doi: [10.3917/phil.110.0046](https://doi.org/10.3917/phil.110.0046).
- Braillard, Pierre-Alain, et Christophe Malaterre. 2015. *Explanation in Biology An Enquiry into the Diversity of Explanatory Patterns in the Life Sciences*. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Braunstein, Jean-François, Vincent Guillin, et Anna C. Zielinska. 2008. *L'histoire des sciences: méthodes, styles et controverses*. Paris: J. Vrin.
- Braunstein, Jean-François, Iván Moya Diez, et Matteo Vagelli, éd. 2019. *L'épistémologie historique: Histoire et méthodes*. Éditions de la Sorbonne.
- Braunstein, Jean-François, Iván Moya Diez, et Matteo Vagelli. 2019. « Qu'est-ce que l'épistémologie historique ? : Des "échantillons" plutôt que des "manifestes" ». P. 5-11 in *L'épistémologie historique : Histoire et méthodes, Philosophie*, édité par I. Moya Diez. Paris: Éditions de la Sorbonne.
- Braunstein, Jean-François, Henning Schmidgen, et Schöttler, éd. 2012. *Epistemology and History : From Bachelard and Canguilhem to Today's History of Science*. Max Planck Institut für Wissenschaftsgeschichte (Preprints 434). Berlin.
- Bremer, Anne, et Roger Strand, éd. 2022. *Precision Oncology and Cancer Biomarkers: Issues at Stake and Matters of Concern*. Cham, Switzerland: Springer.
- Brennan, Paul, et Christopher P. Wild. 2015. « Genomics of Cancer and a New Era for Cancer Prevention » édité par S. J. Chanock. *PLOS Genetics* 11(11):e1005522. doi: [10.1371/journal.pgen.1005522](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005522).
- Brenner, Anastasios. 2006. « Quelle épistémologie historique ? : Kuhn, Feyerabend, Hacking et l'école bachelardienne ». *Revue de métaphysique et de morale* 49(1):113. doi: [10.3917/rmm.061.0113](https://doi.org/10.3917/rmm.061.0113).
- Brigandt, Ingo. 2010. « Beyond Reduction and Pluralism: Toward an Epistemology of Explanatory Integration in Biology ». *Erkenntnis* 73(3):295-311. doi: [10.1007/s10670-010-9233-3](https://doi.org/10.1007/s10670-010-9233-3).
- Brigandt, Ingo, Sara Green, et Maureen A. O'Malley. 2018. « Systems Biology and Mechanistic Explanation ». in *The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy*.
- Broadbent, Alex. 2009. « Causation and Models of Disease in Epidemiology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40(4):302-11. doi: [10.1016/j.shpsc.2009.09.006](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2009.09.006).

- Broadbent, Alex. 2012. « Philosophy and Preventive Medicine ». *Preventive Medicine* 55(6):575-76. doi: [10.1016/j.ypmed.2012.08.023](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.08.023).
- Broadbent, Alex. 2013. *Philosophy of Epidemiology*. London: Palgrave Macmillan UK.
- Broadbent, Alex. 2019. *Philosophy of medicine*. New York, NY: Oxford University Press.
- Brooks, Daniel, James DiFrisco, et William Wimsatt. 2021. *Levels of Organization in the Biological Sciences*. The MIT Press.
- Brown, Joel S., et C. Athena Aktipis. 2015. « Inclusive fitness effects can select for cancer suppression into old age ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1673):20150160. doi: [10.1098/rstb.2015.0160](https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0160).
- Brown, Joel S., Jessica J. Cunningham, et Robert A. Gatenby. 2015. « The multiple facets of Peto's paradox: a life-history model for the evolution of cancer suppression ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1673):20140221. doi: [10.1098/rstb.2014.0221](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0221).
- Bunton, Robin, et Alan R. Petersen, éd. 1997. *Foucault, health and medicine*. London ; New York: Routledge.
- Bunton, Robin, et Alan R. Petersen. 2002. *The new genetics and the public's health*. London ; New York: Routledge.
- Bunz, Fred. 2016. *Principles of cancer genetics*. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg.
- Burgio, Ernesto, et Lucia Migliore. 2015. « Towards a Systemic Paradigm in Carcinogenesis: Linking Epigenetics and Genetics ». *Molecular Biology Reports* 42(4):777-90. doi: [10.1007/s11033-014-3804-3](https://doi.org/10.1007/s11033-014-3804-3).
- Burian, Richard M., et Kostas Kampourakis. 2013. « Against "Genes For": Could an Inclusive Concept of Genetic Material Effectively Replace Gene Concepts? » in *The Philosophy of Biology*, édité par K. Kampourakis. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Burri, Regula Valérie, et Joseph Dumit, éd. 2007. *Biomedicine as Culture: Instrumental Practices, Technoscientific Knowledge, and New Modes of Life*. New York: Routledge.
- Buss, Leo W. 2006. *The Evolution of Individuality*. Princeton, N.J: Princeton University Press.
- Caianiello, Silvia. 2018. « A Possible Role for Philosophy: Bridging the Conceptual Divide in Cancer Research: Marta Bertolaso: Philosophy of Cancer: A Dynamic and Relational View ». *Acta Biotheoretica* 66(3):243-50. doi: [10.1007/s10441-018-9326-y](https://doi.org/10.1007/s10441-018-9326-y).
- Caiata-Zufferey, Maria. 2014. « Droits, devoirs et dilemmes des femmes à risque génétique de cancer ». *Socio-anthropologie* (29):53-70. doi: [10.4000/socio-anthropologie.1658](https://doi.org/10.4000/socio-anthropologie.1658).
- Cairns, John. 1975. « Mutation Selection and the Natural History of Cancer ». *Nature* 255(5505):197-200. doi: [10.1038/255197a0](https://doi.org/10.1038/255197a0).
- Calude, Cristian S., et Giuseppe Longo. 2017. « The Deluge of Spurious Correlations in Big Data ». *Foundations of Science* 22(3):595-612. doi: [10.1007/s10699-016-9489-4](https://doi.org/10.1007/s10699-016-9489-4).
- Cambon-Thomsen, Anne. 2014. « Acteurs et outils de la prédiction génétique : l'éthique au cœur de la gouvernance ». *Journal International de Bioéthique* 25(2):159-68. doi: [10.3917/jib.252.0159](https://doi.org/10.3917/jib.252.0159).
- Cambrosio, Alberto. 2005. « Rationalisation et médecine des preuves en oncologie : quelques remarques à propos de la régulation des pratiques biomédicales (Commentaire) ». *Sciences sociales et santé* 23(4):41-48. doi: [10.3406/sosan.2005.1664](https://doi.org/10.3406/sosan.2005.1664).
- Cambrosio, Alberto. 2009. « La fabrique d'une nouvelle science. La biologie moléculaire à l'âge atomique (1945-1964) ». *Annals of Science* 66(3):426-29. doi: [10.1080/00033790801919645](https://doi.org/10.1080/00033790801919645).
- Cambrosio, Alberto, Pascale Bourret, Peter Keating, et Nicole Nelson. 2017. « Opening the Regulatory Black Box of Clinical Cancer Research: Transnational Expertise Networks and "Disruptive" Technologies ». *Minerva* 55(2):161-85. doi: [10.1007/s11024-017-9324-2](https://doi.org/10.1007/s11024-017-9324-2).

- Cambrosio, Alberto, Pascale Bourret, Vololona Rabeharisoa, et Michel Callon. 2014. « Big Data and the Collective Turn in Biomedicine. How Should We Analyze Post-genomic Practices? » *Tecnoscienza. Italian Journal of Science & Technology Studies* 5(1).
- Cambrosio, Alberto, Jonah Campbell, et Pascale Bourret. 2021. « Beyond nosology? Molecular tumor boards, singularization, and the conflation of diagnosis and therapy ». *New Genetics and Society* 40(1):95-111. doi: [10.1080/14636778.2020.1853512](https://doi.org/10.1080/14636778.2020.1853512).
- Cambrosio, Alberto, et al. 2020. « ‘Overcoming the Bottleneck’: Knowledge Architectures for Genomic Data Interpretation in Oncology ». P. 305-27 in *Data Journeys in the Sciences*, édité par S. Leonelli et N. Tempini. Cham: Springer International Publishing.
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 1988. « “Going Monoclonal”: Art, Science, and Magic in the Day-to-Day Use of Hybridoma Technology ». *Social Problems* 35(3):244-60. doi: [10.2307/800621](https://doi.org/10.2307/800621).
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 1992. « Between Fact and Technique: The Beginnings of Hybridoma Technology ». *Journal of the History of Biology* 25(2):175-230. doi: [10.1007/BF00162840](https://doi.org/10.1007/BF00162840).
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 1995. *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution*. New York: Oxford University Press Inc.
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 2000a. « Biomedical Platforms ». *Configurations* 8(3):337-87.
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 2000b. « Of Lymphocytes and Pixels: The Techno-Visual Production of Cell Populations ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 31(2):233-70. doi: [10.1016/S1369-8486\(99\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S1369-8486(99)00037-0).
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 2003. « Qu’est-ce que la biomédecine ? Repères socio-historiques ». *Médecine/Sciences* 19(12):1280-87. doi: [10.1051/medsci/200319121280](https://doi.org/10.1051/medsci/200319121280).
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 2011. « Clinical Trials in the Age of Personalized Medicine ». *Journal of Medicine and the Person* 9(3):91-98. doi: [10.1007/s12682-011-0094-6](https://doi.org/10.1007/s12682-011-0094-6).
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 2013. « 21st-Century Oncology: A Tangled Web ». *The Lancet* 382(9909):e45-46. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62660-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62660-4).
- Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. 2014. *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice*. University of Chicago Press.
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, et Pascale Bourret. 2006. « Regulatory objectivity and tests systems in medicine: The case of cancerology ». *Convergencia. Revista de Ciencias Sociales* (42):121-39.
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, et Pascale Bourret. 2007. « Objectivité régulatoire et systèmes de preuves en médecine : le cas de la cancérologie » in *La gouvernance des innovations médicales*. Paris :Presses Universitaires de France.
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, Pascale Bourret, Philippe Mustar, et Susan Rogers. 2009. « Genomic platforms and hybrid formations ». in *The Handbook of Genetics & Society*. Routledge.
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, Simon Mercier, Grant Lewison, et Andrei Mogoutov. 2006. « Mapping the Emergence and Development of Translational Cancer Research ». *European Journal of Cancer* 42(18):3140-48. doi: [10.1016/j.ejca.2006.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.07.020).
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, et Nicole Nelson. 2014. « Régimes thérapeutiques et dispositifs de preuve en oncologie : l’organisation des essais cliniques, des groupes coopérateurs aux consortiums de recherche ». *Sciences sociales et santé* 32(3):13. doi: [10.3917/sss.323.0013](https://doi.org/10.3917/sss.323.0013).
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, Thomas Schlich, et George Weisz. 2006. « Regulatory Objectivity and the Generation and Management of Evidence in Medicine ». *Social Science & Medicine* 63(1):189-99. doi: [10.1016/j.socscimed.2005.12.007](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.12.007).

- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, Thomas Schlich, et George Weisz. 2009. « Biomedical Conventions and Regulatory Objectivity: A Few Introductory Remarks ». *Social Studies of Science* 39(5):651-64. doi: [10.1177/0306312709334640](https://doi.org/10.1177/0306312709334640).
- Cambrosio, Alberto, Peter Keating, Etienne Vignola-Gagné, Sylvain Besle, et Pascale Bourret. 2018. « Extending Experimentation: Oncology's Fading Boundary between Research and Care ». *New Genetics and Society* 37(3):207-26. doi: [10.1080/14636778.2018.1487281](https://doi.org/10.1080/14636778.2018.1487281).
- Campaner, Raffaella. 2012. *Philosophy of medicine: casuality, evidence and explanation*. Bologna: Archetipo libri.
- Campaner, Raffaella. 2019. *Varieties of Causal Explanation in Medical Contexts*. Mimesis International.
- Campbell, Joshua D., Sarah A. Mazzilli, Mary E. Reid, Samjot S. Dhillon, Suso Platero, Jennifer Beane, et Avrum E. Spira. 2016. « The Case for a Pre-Cancer Genome Atlas (PCGA) ». *Cancer Prevention Research* 9(2):119-24. doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-16-0024](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0024).
- Canali, Stefano. 2016. « Big Data, Epistemology and Causality: Knowledge in and Knowledge out in EXPOsOMICS ». *Big Data & Society* 3(2):205395171666953. doi: [10.1177/2053951716669530](https://doi.org/10.1177/2053951716669530).
- Canguilhem, Georges. 1969. *La connaissance de la vie*. Librairie philosophique J. Vrin.
- Canguilhem, Georges. 1988. « La formation du concept de régulation biologique aux XVIIIe et XIXe siècles ». in *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*. Paris : Vrin.
- Canguilhem, Georges. 1990. *Etudes d'histoire et de philosophie des sciences*. 7e édition. Librairie Philosophique Vrin.
- Canguilhem, Georges. 2002. *Écrits sur la médecine*. Paris : Seuil.
- Canguilhem, Georges. 2013. *Le normal et le pathologique [1966]*. 12e édition. Paris : Puf.
- Cano-Gamez, Eddie, et Gosia Trynka. 2020. « From GWAS to Function: Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases ». *Frontiers in Genetics* 11.
- Capp, Jean-Pascal. 2005. « Stochastic Gene Expression, Disruption of Tissue Averaging Effects and Cancer as a Disease of Development ». *BioEssays* 27(12):1277-85. doi: [10.1002/bies.20326](https://doi.org/10.1002/bies.20326).
- Capp, Jean-Pascal. 2006. « Cancer Cell Undifferentiation: A Matter of Expression Rather than Mutations? » *BioEssays* 28(1):102-102. doi: [10.1002/bies.20345](https://doi.org/10.1002/bies.20345).
- Capp, Jean-Pascal. 2011a. « Le rôle de l'expression aléatoire des gènes dans la genèse du cancer ». in *Le hasard au cœur de la cellule*. Editions Matériologiques.
- Capp, Jean-Pascal. 2011b. « Stochastic Gene Expression Is the Driving Force of Cancer ». *BioEssays* 33(10):781-82. doi: [10.1002/bies.201100092](https://doi.org/10.1002/bies.201100092).
- Capp, Jean-Pascal. 2012a. *Nouveau regard sur le cancer pour une révolution des traitements*. Belin.
- Capp, Jean-Pascal. 2012b. « Stochastic Gene Expression Stabilization as a New Therapeutic Strategy for Cancer ». *BioEssays* 34(3):170-73. doi: [10.1002/bies.201100149](https://doi.org/10.1002/bies.201100149).
- Capp, Jean-Pascal. 2014. « Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer ». *Médecine/Sciences* 30(6-7):693-98. doi: [10.1051/medsci/20143006023](https://doi.org/10.1051/medsci/20143006023).
- Capp, Jean-Pascal. 2015. *Nouveau regard sur les cellules souches*. Paris: Éditions matériologiques.
- Capp, Jean-Pascal. 2016. « Quelle est la part de hasard dans l'apparition des cancers ? » *Raison présente* N° 198(2):81. doi: [10.3917/rpre.198.0081](https://doi.org/10.3917/rpre.198.0081).
- Capp, Jean-Pascal. 2017. « Tissue Disruption Increases Stochastic Gene Expression Thus Producing Tumors: Cancer Initiation without Driver Mutation: Tissue Disruption, Stochastic Gene Expression and Tumorigenesis ». *International Journal of Cancer* 140(11):2408-13. doi: [10.1002/ijc.30596](https://doi.org/10.1002/ijc.30596).
- Capp, Jean-Pascal. 2019. « Cancer Stem Cells: From Historical Roots to a New Perspective ». *Journal of Oncology* 2019:1-10. doi: [10.1155/2019/5189232](https://doi.org/10.1155/2019/5189232).

- Capp, Jean-Pascal. 2021. « Interplay between Genetic, Epigenetic, and Gene Expression Variability: Considering Complexity in Evolvability ». *Evolutionary Applications* 14(4):893-901. doi: [10.1111/eva.13204](https://doi.org/10.1111/eva.13204).
- Capp, Jean-Pascal, et Régis Bataille. 2018. « Multiple Myeloma Exemplifies a Model of Cancer Based on Tissue Disruption as the Initiator Event ». *Frontiers in Oncology* 8:355. doi: [10.3389/fonc.2018.00355](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00355).
- Capp, Jean-Pascal, et Régis Bataille. 2022. « A Bone Paradigm Challenging the Standard Model of Myeloma Oncogenesis ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 172:103640. doi: [10.1016/j.critrevonc.2022.103640](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103640).
- Capp, Jean-Pascal, et Régis Bataille. 2023. « The Ins and Outs of Endosteal Niche Disruption in the Bone Marrow: Relevance for Myeloma Oncogenesis ». *Biology* 12(7):990. doi: [10.3390/biology12070990](https://doi.org/10.3390/biology12070990).
- Capp, Jean-Pascal, *et al.* 2021. « Group Phenotypic Composition in Cancer ». *eLife* 10:e63518. doi: [10.7554/eLife.63518](https://doi.org/10.7554/eLife.63518).
- Capp, Jean-Pascal, et Bertrand Laforge. 2020. « A Darwinian and Physical Look at Stem Cell Biology Helps Understanding the Role of Stochasticity in Development ». *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8.
- Capp, Jean-Pascal, *et al.* 2021. « Does Cancer Biology Rely on Parrondo's Principles? » *Cancers* 13(9):2197. doi: [10.3390/cancers13092197](https://doi.org/10.3390/cancers13092197).
- Capp, Jean-Pascal, et Frédéric Thomas. 2020. « A Similar Speciation Process Relying on Cellular Stochasticity in Microbial and Cancer Cell Populations ». *iScience* 23(9):101531. doi: [10.1016/j.isci.2020.101531](https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101531).
- Capp, Jean-Pascal, et Frédéric Thomas. 2021. « Tissue-Disruption-Induced Cellular Stochasticity and Epigenetic Drift: Common Origins of Aging and Cancer? » *BioEssays* 43(1):2000140. doi: [10.1002/bies.202000140](https://doi.org/10.1002/bies.202000140).
- Capp, Jean-Pascal, et Frédéric Thomas. 2022. « From Developmental to Atavistic Bet-Hedging: How Cancer Cells Pervert the Exploitation of Random Single-Cell Phenotypic Fluctuations ». *BioEssays* 44(9):2200048. doi: [10.1002/bies.202200048](https://doi.org/10.1002/bies.202200048).
- Capp, Jean-Pascal, *et al.* 2023. « The Paradox of Cooperation among Selfish Cancer Cells ». *Evolutionary Applications* 16(7):1239-56. doi: [10.1111/eva.13571](https://doi.org/10.1111/eva.13571).
- Carrère, Marine, et Catherine Bourgain. 2022. « La qualité des données génétiques ». *Revue d'anthropologie des connaissances* 16(3). doi: [10.4000/rac.28529](https://doi.org/10.4000/rac.28529).
- Carter, Hannah, *et al.* 2017. « Interaction Landscape of Inherited Polymorphisms with Somatic Events in Cancer ». *Cancer Discovery* 7(4):410-23. doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-1045](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1045).
- Carter, J. Adam. 2017. « Intellectual Autonomy, Epistemic Dependence and Cognitive Enhancement ». *Synthese*. doi: [10.1007/s11229-017-1549-y](https://doi.org/10.1007/s11229-017-1549-y).
- Cartron, Guillaume, et Patrice Viens. 2013. *Les cibles de l'immunité*. John Libbey.
- Cartwright, Nancy. 1999. *The Dappled World: A Study of the Boundaries of Science*. Cambridge University Press.
- Casane, Didier, Julien Fumey, et Patrick Laurenti. 2015. « L'apophénie d'ENCODE ou Pangloss examine le génome humain ». *Médecine/Sciences* 31(6-7):680-86. doi: [10.1051/medsci/20153106023](https://doi.org/10.1051/medsci/20153106023).
- Cassier, Maurice, et Jean-Paul Gaudillière. 2000. « Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein ». *Sciences sociales et santé* 18(4):29-51. doi: [10.3406/sosan.2000.1504](https://doi.org/10.3406/sosan.2000.1504).
- Cassier, Maurice, et Dominique Stoppa-Lyonnet. 2011. « Un juge fédéral et le gouvernement des États-Unis interviennent contre la brevetabilité des gènes ». *Médecine/Sciences* 27(6-7):662-66. doi: [10.1051/medsci/2011276020](https://doi.org/10.1051/medsci/2011276020).

- Cassier, Maurice, et Dominique Stoppa-Lyonnet. 2015. « La Cour suprême libère les gènes: Justifications économiques et juridiques – Impacts sur l'innovation et l'offre de santé ». *Médecine/Sciences* 31(2):209-13. doi: [10.1051/medsci/20153102019](https://doi.org/10.1051/medsci/20153102019).
- Castro-Giner, Francesco, Peter Ratcliffe, et Ian Tomlinson. 2015. « The Mini-Driver Model of Polygenic Cancer Evolution ». *Nature Reviews Cancer* 15(11):680-85. doi: [10.1038/nrc3999](https://doi.org/10.1038/nrc3999).
- Catania, Francesco, Beata Ujvari, Benjamin Roche, Jean-Pascal Capp, et Frédéric Thomas. 2021. « Bridging Tumorigenesis and Therapy Resistance With a Non-Darwinian and Non-Lamarckian Mechanism of Adaptive Evolution ». *Frontiers in Oncology* 11:732081. doi: [10.3389/fonc.2021.732081](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.732081).
- Cavalin, Catherine. 2018. « Exposome et sciences sociales : la promesse d'une rencontre ? » *Encyclopédie de l'Environnement*.
- Celniker, Susan E., et al. 2009. « Unlocking the Secrets of the Genome ». *Nature* 459(7249):927-30. doi: [10.1038/459927a](https://doi.org/10.1038/459927a).
- de Chadarevian, Soraya. 2020. « Normalization and the Search for Variation in the Human Genome ». *Historical Studies in the Natural Sciences* 50(5):578-95. doi: [10.1525/hsns.2020.50.5.578](https://doi.org/10.1525/hsns.2020.50.5.578).
- Chadarevian, Soraya de, et Harmke Kamminga, éd. 1998. *Molecularizing biology and medicine: new practices and alliances, 1910s-1970s*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Chadwick, Ruth. 2017. « What's in a name: conceptions of personalized medicine and their ethical implications ». *Lato Sensu: Revue de la Société de philosophie des sciences* 4(2).
- Chakravarty, Debyani, et al. 2017. « OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base ». *JCO Precision Oncology* (1):1-16. doi: [10.1200/PO.17.00011](https://doi.org/10.1200/PO.17.00011).
- Chan, Stephen Y., et Joseph Loscalzo. 2012. « The Emerging Paradigm of Network Medicine in the Study of Human Disease ». *Circulation Research* 111(3):359-74. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.111.258541](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.258541).
- Chang, Hasok. 1999. « History and Philosophy of Science as a Continuation of Science by Other Means ». *Science & Education* 8(4):413-25. doi: [10.1023/A:1008650325798](https://doi.org/10.1023/A:1008650325798).
- Chang, Hasok. 2016. « Who cares about the history of science? » *Notes and Records: the Royal Society Journal of the History of Science* 71(1):91-107. doi: [10.1098/rsnr.2016.0042](https://doi.org/10.1098/rsnr.2016.0042).
- Chang, Hasok. 2017. « Is pluralism compatible with scientific realism? » in *The Routledge Handbook of Scientific Realism*, édité par J. Saatsi.
- Chanock, Stephen J. 2018. « The Paradox of Mutations and Cancer ». *Science* 362(6417):893-94. doi: [10.1126/science.aav5697](https://doi.org/10.1126/science.aav5697).
- Chen, Jun, Kathleen Sprouffske, Qihong Huang, et Carlo C. Maley. 2011. « Solving the Puzzle of Metastasis: The Evolution of Cell Migration in Neoplasms » édité par M. Tjwa. *PLoS ONE* 6(4):e17933. doi: [10.1371/journal.pone.0017933](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017933).
- Chen, Rui, et al. 2012. « Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes ». *Cell* 148(6):1293-1307. doi: [10.1016/j.cell.2012.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.009).
- Chen, Rui, et Michael Snyder. 2012. « Systems Biology: Personalized Medicine for the Future? » *Current Opinion in Pharmacology* 12(5):623-28. doi: [10.1016/j.coph.2012.07.011](https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.011).
- Chen, Rui, et Michael Snyder. 2013. « Promise of Personalized Omics to Precision Medicine ». *WIREs Systems Biology and Medicine* 5(1):73-82. doi: [10.1002/wsbm.1198](https://doi.org/10.1002/wsbm.1198).
- Chen, Y. C., et D. J. Hunter. 2005. « Molecular Epidemiology of Cancer ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55(1):45-54. doi: [10.3322/canjclin.55.1.45](https://doi.org/10.3322/canjclin.55.1.45).
- Chen, Zhiao, et Xianghuo He. 2021. « Application of Third-Generation Sequencing in Cancer Research ». *Medical Review* 1(2):150-71. doi: [10.1515/mr-2021-0013](https://doi.org/10.1515/mr-2021-0013).

- Chin-Yee, Benjamin, et Anya Plutynski. 2023. « Concepts of Actionability in Precision Oncology ». *Philosophy of Science* 1-12. doi: [10.1017/psa.2023.115](https://doi.org/10.1017/psa.2023.115).
- Chneiweis, Hervé. 2007. « Chroniques génomiques : des puces ADN en clinique ? » *Médecine/Sciences* 23(2):210-14. doi: [10.1051/medsci/2007232210](https://doi.org/10.1051/medsci/2007232210).
- Chng, Wee. 2007. « Limits to the Human Cancer Genome Project? » *Science (New York, N.Y.)* 315:762; author reply 764-5.
- Chung, Charles C., et Stephen J. Chanock. 2011. « Current Status of Genome-Wide Association Studies in Cancer ». *Human Genetics* 130(1):59-78. doi: [10.1007/s00439-011-1030-9](https://doi.org/10.1007/s00439-011-1030-9).
- Ciccarelli, Francesca D. 2010. « The (r)Evolution of Cancer Genetics ». *BMC Biology* 8(1):74. doi: [10.1186/1741-7007-8-74](https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-74).
- Ciriello, Giovanni, Martin L. Miller, Bülent Arman Aksoy, Yasin Senbabaoglu, Nikolaus Schultz, et Chris Sander. 2013. « Emerging Landscape of Oncogenic Signatures across Human Cancers ». *Nature Genetics* 45(10):1127-33. doi: [10.1038/ng.2762](https://doi.org/10.1038/ng.2762).
- Clarizio, Emanuele. 2019. « Une archéologie du dispositif ». in *Perspectives italiennes contemporaines en philosophie des techniques*, édité par E. Clarizio et X. Guchet.
- Clarke. 2010. *Biomedicalization: Technoscience, Health, and Illness in the U.S.* Durham, NC: Duke University Press.
- Clarke, A., Fishman J., Mamo L. Fosket, et J. Shim. 2000. « Technosciences et nouvelle biomédicalisation : racines occidentales, rhizomes mondiaux » ». *Sciences sociales et santé* 18(2):11-42.
- Clarke, Adele E., et Joan Fujimura. 1996. *La matérialité des sciences. Savoir-faire et instruments dans les sciences de la vie, tr. fr.* Bouillot F., Synthélabo.
- Clarke, Adele E., Janet K. Shim, Sara Shostak, et Alondra Nelson. 2009. « Biomedicalising genetic health, diseases and identities ». in *The Handbook of Genetics & Society*. Routledge.
- Clarke, Angus J., et David N. Cooper. 2010. « GWAS: Heritability Missing in Action? » *European Journal of Human Genetics* 18(8):859-61. doi: [10.1038/ejhg.2010.35](https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.35).
- Coffman, James A. 2005. « On Reductionism, Organicism, Somatic Mutations and Cancer ». *BioEssays* 27(4):459-459. doi: [10.1002/bies.20216](https://doi.org/10.1002/bies.20216).
- Cohen, Joshua D., et al. 2018. « Detection and Localization of Surgically Resectable Cancers with a Multi-Analyte Blood Test ». *Science (New York, N.Y.)* 359(6378):926-30. doi: [10.1126/science.aar3247](https://doi.org/10.1126/science.aar3247).
- Collins, Dearbhail C., Raghav Sundar, Joline S. J. Lim, et Timothy A. Yap. 2017. « Towards Precision Medicine in the Clinic: From Biomarker Discovery to Novel Therapeutics ». *Trends in Pharmacological Sciences* 38(1):25-40. doi: [10.1016/j.tips.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.012).
- Collins, Francis. 2010. « Has the Revolution Arrived? » *Nature* 464(7289):674-75. doi: [10.1038/464674a](https://doi.org/10.1038/464674a).
- Collins, Francis S. 1996. « BRCA1 — Lots of Mutations, Lots of Dilemmas ». *New England Journal of Medicine* 334(3):186-88. doi: [10.1056/NEJM199601183340311](https://doi.org/10.1056/NEJM199601183340311).
- Collins, Francis S. 1999a. « Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project ». *New England Journal of Medicine* 341(1):28-37. doi: [10.1056/NEJM199907013410106](https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410106).
- Collins, Francis S. 1999b. « The Human Genome Project and the Future of Medicine ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 882(1 GREAT ISSUES):42-55. doi: [10.1111/j.1749-6632.1999.tb08532.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08532.x).
- Collins, Francis S. 2001. « Implications of the Human Genome Project for Medical Science ». *JAMA* 285(5):540. doi: [10.1001/jama.285.5.540](https://doi.org/10.1001/jama.285.5.540).
- Collins, Francis S. 2011. *The Language of Life: DNA and the Revolution in Personalized Medicine*.
- Collins, Francis S. 2015. « Exceptional Opportunities in Medical Science: A View From the National Institutes of Health ». *JAMA* 313(2):131. doi: [10.1001/jama.2014.16736](https://doi.org/10.1001/jama.2014.16736).

- Collins, Francis S., et Anna D. Barker. 2007. « Mapping the Cancer Genome ». *Scientific American* 296:9.
- Collins, Francis S., et Leslie Fink. 1995. « The Human Genome Project ». *Alcohol Health and Research World* 19(3):190-95.
- Collins, Francis S., et Monique K. Mansoura. 1998. « Medical Implications of the Genetic Revolution ». *Journal of Health Care Law and Policy* 1(2).
- Collins, Francis S., et Monique K. Mansoura. 2001. « The Human Genome Project ». *Cancer* 91(S1):221-25. doi: [10.1002/1097-0142\(20010101\)91:1+<221::AID-CNCR8>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010101)91:1+<221::AID-CNCR8>3.0.CO;2-9).
- Collins, Francis S., Michael Morgan, et Aristides Patrinos. 2003. « The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology ». *Science* 300(5617):286-90.
- Collins, Francis S. et al. 1998. « New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003 ». *Science* 282(5389):682-89.
- Colotta, Francesco, Paola Allavena, Antonio Sica, Cecilia Garlanda, et Alberto Mantovani. 2009. « Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability ». *Carcinogenesis* 30(7):1073-81. doi: [10.1093/carcin/bgp127](https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127).
- Comfort, Nathaniel C. 2012. *The science of human perfection: how genes became the heart of American medicine*. New Haven: Yale University Press.
- Coonrod, Emily, Jorge L. Contreras, Willard Dere, Jeffrey Botkin, Leslie P. Francis, et Jim Tabery. 2016. « Frontiers in Precision Medicine II: Cancer, Big Data and the Public ». *SSRN Electronic Journal*. doi: [10.2139/ssrn.3074961](https://doi.org/10.2139/ssrn.3074961).
- Cooper, Geoffrey M. 1995. *Oncogenes*. 2nd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers.
- Cooper, Melinda. 2009. « Regenerative Pathologies: Stem Cells, Teratomas and Theories of Cancer ». *Medicine Studies* 1(1):55-66. doi: [10.1007/s12376-008-0002-4](https://doi.org/10.1007/s12376-008-0002-4).
- Coopmans, Catelijne, Janet Vertesi, Michael E. Lynch, et Steve Woolgar. 2014. *Representation in Scientific Practice Revisited*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Cordier-Bussat, Martine, Chantal Thibert, Pierre Sujobert, Laurent Genestier, Éric Fontaine, et Marc Billaud. 2018. « Même l'effet Warburg est oxydable: Coopération métabolique et développement tumoral ». *Médecine/Sciences* 34(8-9):701-8. doi: [10.1051/medsci/20183408017](https://doi.org/10.1051/medsci/20183408017).
- Costa, Alberto, et Vittorio Zanini. 2008. « Precancerous Lesions of the Breast ». *Nature Clinical Practice Oncology* 5(12):700-704. doi: [10.1038/nclonc1239](https://doi.org/10.1038/nclonc1239).
- Craver, Carl F., et William Bechtel. 2007. « Top-down Causation Without Top-down Causes ». *Biology & Philosophy* 22(4):547-63. doi: [10.1007/s10539-006-9028-8](https://doi.org/10.1007/s10539-006-9028-8).
- Craver, Carl F., et William Bechtel. 2013. « Interlevel Causation ». P. 1044-47 in *Encyclopedia of Systems Biology*, édité par W. Dubitzky, O. Wolkenhauer, K.-H. Cho, et H. Yokota. New York, NY: Springer.
- Craver, Carl F., et Mark Povich. 2017. « Mechanistic Levels, Reduction, and Emergence ». in *The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy*.
- Creager, Angela N. H. 2022. « Tobacco Mosaic Virus and the History of Molecular Biology ». *Annual Review of Virology* 9(1):39-55. doi: [10.1146/annurev-virology-100520-014520](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100520-014520).
- Cremoux, Patricia De. 2012. *Signatures moléculaires des cancers*. John Libbey.
- Croce, Carlo M. 2008. « Oncogenes and Cancer ». *New England Journal of Medicine* 358(5):502-11. doi: [10.1056/NEJMra072367](https://doi.org/10.1056/NEJMra072367).
- Cuadrado, Myriam, et Javier Robles-Valero. 2021. « VAV Proteins as Double Agents in Cancer: Oncogenes with Tumor Suppressor Roles ». *Biology* 10(9):888. doi: [10.3390/biology10090888](https://doi.org/10.3390/biology10090888).
- Cunningham, Jessica J., Robert A. Gatenby, et Joel S. Brown. 2011. « Evolutionary Dynamics in Cancer Therapy ». *Molecular Pharmaceutics* 8(6):2094-2100. doi: [10.1021/mp2002279](https://doi.org/10.1021/mp2002279).

- Cunningham, Jessica J., *et al.* 2015. « Divergent and convergent evolution in metastases suggest treatment strategies based on specific metastatic sites ». *Evolution, Medicine, and Public Health* 2015(1):76-87. doi: [10.1093/emph/eov006](https://doi.org/10.1093/emph/eov006).
- Cutter, Mary Ann G. 2018. *Thinking Through Breast Cancer: A Philosophical Exploration of Diagnosis, Treatment, and Survival*. Oxford University Press.
- Dakubo, Gabriel D., John P. Jakupciak, Mark A. Birch-Machin, et Ryan L. Parr. 2007. « Clinical Implications and Utility of Field Cancerization ». *Cancer Cell International* 7:2. doi: [10.1186/1475-2867-7-2](https://doi.org/10.1186/1475-2867-7-2).
- Damuth, John, et I. Lorraine Heisler. 1988. « Alternative Formulations of Multilevel Selection ». *Biology & Philosophy* 3(4):407-30. doi: [10.1007/BF00647962](https://doi.org/10.1007/BF00647962).
- D'Anselmi, Fabrizio, *et al.* 2013. « Microenvironment Promotes Tumor Cell Reprogramming in Human Breast Cancer Cell Lines ». *PLOS ONE* 8(12):e83770. doi: [10.1371/journal.pone.0083770](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083770).
- Darden, Lindley. 2013. « Mechanisms Versus Causes in Biology and Medicine ». P. 19-34 in *Mechanism and Causality in Biology and Economics*, édité par H.-K. Chao, S.-T. Chen, et R. L. Millstein. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Darden, Lindley, et Carl Craver. 2002. « Strategies in the Interfield Discovery of the Mechanism of Protein Synthesis ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 33(1):1-28. doi: [10.1016/S1369-8486\(01\)00021-8](https://doi.org/10.1016/S1369-8486(01)00021-8).
- Darmon, Pierre. 1993. *Les cellules folles: L'homme face au cancer de l'Antiquité à nos jours*. Paris: Plon.
- Darrason, M. 2016. « From the Concept of Genetic Disease to the Geneticization of Diseases Analyzing and Solving the Paradox of Contemporary Medical Genetics » ». in *Philosophy of Molecular Medicine*, édité par B. Nathan.
- Darrason, Marie. 2013. « Unifying Diseases from a Genetic Point of View: The Example of the Genetic Theory of Infectious Diseases ». *Theoretical Medicine and Bioethics* 34(4):327-44. doi: [10.1007/s11017-013-9260-6](https://doi.org/10.1007/s11017-013-9260-6).
- Darrason, Marie. 2014. « Y a-t-il une théorie génétique de la maladie ? » Thèse. Université de Paris 1.
- Darrason, Marie. 2017. « Médecine de précision et médecine des systèmes: La médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible ? » *Lato Sensu: Revue de la Société de philosophie des sciences* 4(2):66-82. doi: [10.20416/lrsrps.v4i2.983](https://doi.org/10.20416/lrsrps.v4i2.983).
- Darrason, Marie. 2018. « Mechanistic and Topological Explanations in Medicine: The Case of Medical Genetics and Network Medicine ». *Synthese* 195(1):147-73. doi: [10.1007/s11229-015-0983-y](https://doi.org/10.1007/s11229-015-0983-y).
- Darrason, Marie, et Laurent Zelek. 2018. « La médecine personnalisée en cancérologie : vers une complexification des stratégies thérapeutiques ? » : P. 87-104 in *Le cancer : un regard sociologique*. La Découverte.
- Datta, Neerajana, Shrabastee Chakraborty, Malini Basu, et Mrinal K. Ghosh. 2020. « Tumor Suppressors Having Oncogenic Functions: The Double Agents ». *Cells* 10(1):46. doi: [10.3390/cells10010046](https://doi.org/10.3390/cells10010046).
- De Backer, Philippe, Danny De Waele, et Linda Van Speybroeck. 2010. « Ins and Outs of Systems Biology Vis-à-Vis Molecular Biology: Continuation or Clear Cut? » *Acta Biotheoretica* 58(1):15-49. doi: [10.1007/s10441-009-9089-6](https://doi.org/10.1007/s10441-009-9089-6).
- De Chadarevian, Soraya. 2009. « Interview with Sydney Brenner ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40(1):65-71. doi: [10.1016/j.shpsc.2008.12.008](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2008.12.008).

- De Grandis, Giovanni, et Vidar Halgunset. 2016. « Conceptual and Terminological Confusion around Personalised Medicine: A Coping Strategy ». *BMC Medical Ethics* 17(1):43. doi: [10.1186/s12910-016-0122-4](https://doi.org/10.1186/s12910-016-0122-4).
- De Palma, Michele, et Douglas Hanahan. 2012. « The Biology of Personalized Cancer Medicine: Facing Individual Complexities Underlying Hallmark Capabilities ». *Molecular Oncology* 6(2):111-27. doi: [10.1016/j.molonc.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.01.011).
- De Pauw, Antoine, Dominique Stoppa-Lyonnet, Nadine Andrieu, et Bernard Asselain. 2014. « Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque ». *Imagerie de la Femme* 24(2):97-104. doi: [10.1016/j.femme.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.femme.2014.03.004).
- DeGregori, James. 2011. « Evolved tumor suppression: why are we so good at not getting cancer? » *Cancer research* 71(11):3739-44. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-11-0342](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0342).
- DeGregori, James. 2018. *Adaptive oncogenesis: a new understanding of how cancer evolves inside us*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- DeGregori, James. 2020. « The Special Issue on Cancer and Evolution: Lessons Learned ». *Evolutionary Applications* 13(7):1784-90. doi: [10.1111/eva.13040](https://doi.org/10.1111/eva.13040).
- DeGregori, James, Robert Gatenby, et Maria Corte. 2019. « Darwin's Cancer Fix ». *Scientific American* 321(2):52-57.
- Deininger, Prescott. 1999. « Genetic Instability in Cancer: Caretaker and Gatekeeper Genes ». *The Ochsner Journal* 1(4):206-9.
- Dekeuver. 2010. « définir la maladie génétique ». in *Matière première, n° 1/2010. Epistémologie de la médecine et de la santé*, édité par G. Lambert et M. Silberstein. Matériologiques.
- Dekeuwer, Catherine. 2015. « Conceptualization of Genetic Disease ». P. 1-18 in *Handbook of the Philosophy of Medicine*, édité par T. Schramme et S. Edwards. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Deligne, Claire, et Laurent Gros. 2019. « Les anticorps monoclonaux anti-tumoraux: Nouvelles perspectives pour générer une réponse immunitaire protectrice et durable ». *Médecine/Sciences* 35(12):982-89. doi: [10.1051/medsci/2019194](https://doi.org/10.1051/medsci/2019194).
- Deligne, Claire, et Jean-Luc Teillaud. 2013. « Le double visage des anticorps monoclonaux en oncologie: Immunité passive et vaccination ». *Médecine/Sciences* 29(1):57-63. doi: [10.1051/medsci/2013291014](https://doi.org/10.1051/medsci/2013291014).
- Dellaire, Graham, Jason N. Berman, et Robert Arceci, éd. 2014. *Cancer genomics: from bench to personalized medicine*. Amsterdam: Elsevier, AP, Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Delpierre, C., et M. Kelly-Irving. 2011. « To what extent are biological pathways useful when aiming to reduce social inequalities in cancer? » *European Journal of Public Health* 21(4):398-99. doi: [10.1093/eurpub/ckr076](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckr076).
- Delpierre, Cyrille, et Michelle Kelly-Irving. 2018. « The Embodiment Dynamic over the Life Course: A Case for Examining Cancer Aetiology » in *The Palgrave Handbook of Biology and Society*, édité par M. Meloni et al. London: Palgrave Macmillan UK.
- Delpierre, Cyrille, et Michelle Kelly-Irving. 2021. « Life Course Approach, Embodiment and Cancer » in *Social Environment and Cancer in Europe: Towards an Evidence-Based Public Health Policy*, édité par G. Launoy, V. Zadnik, et M. P. Coleman. Cham: Springer International Publishing.
- de Montgolfier, Sandrine. 2019. « Quand médecine de précision et médecine prédictive s'entrecroisent: Quelles questions éthiques pour les professionnels et les patients ? » *Cahiers Droit, Sciences & Technologies* (8):31-40. doi: [10.4000/cdst.673](https://doi.org/10.4000/cdst.673).
- Denny, Joshua C., et Francis S. Collins. 2021. « Precision Medicine in 2030—Seven Ways to Transform Healthcare ». *Cell* 184(6):1415-19. doi: [10.1016/j.cell.2021.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.015).
- Dessibourg, Olivier, Stylianos Antonarakis, et Michael Snyder. 2018. *Mon ADN, oracle de ma santé ? Santé personnalisée : tous des malades en puissance ?* Planète santé.

- Dessibourg, Olivier, Samia Hurst-Majno, et Xavier Guchet. 2018. *Médecine personnalisée ou impersonnalisée ? Enjeux éthiques et philosophiques de la santé personnalisée*. Planète santé.
- Devic, Slobodan. 2016. « Warburg Effect - a Consequence or the Cause of Carcinogenesis? » *Journal of Cancer* 7(7):817-22. doi: [10.7150/jca.14274](https://doi.org/10.7150/jca.14274).
- DeVita, Vincent T. Jr. 2015. *The Death of Cancer: After Fifty Years on the Front Lines of Medicine, a Pioneering Oncologist Reveals Why the War on Cancer Is Winnable--and How We Can Get There*. 1er édition. Sarah Crichton Books.
- DeVita, Vincent T. Jr, Steven A. Rosenberg, et Theodore S. Lawrence. 2018. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 11e édition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- DeVita, Vincent T., Theodore S. Lawrence, et Steven A. Rosenberg, éd. 2015. *Cancer: principles & practice of oncology. Primer of the molecular biology of cancer*. Second edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Devlin, William J., et Alisa Bokulich. 2015. *Kuhn's Structure of Scientific Revolutions: 50 Years on*. 2015e édition. Cham: Springer International Publishing AG.
- Dheur, Sonia, et Sven J. Saupe. 2020. « Les scores polygéniques pangénomiques comme nouvelle forme de mesure de l'humain ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie* Volume 27(1):67. doi: [10.3917/bhesv.271.0067](https://doi.org/10.3917/bhesv.271.0067).
- Dheur, Sonia, et Sven J. Saupe. 2021. « Mutations du mythe de l'ADN, étapes de matérialisation du gène ». *Tracés* (40):85-107. doi: [10.4000/traces.12265](https://doi.org/10.4000/traces.12265).
- Diallo, Béré K., Clémence Riffard, Kenz Le Gouge, et Jean-Luc Teillaud. 2019. « Les anticorps monoclonaux: L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse ». *Médecine/Sciences* 35(12):926-36. doi: [10.1051/medsci/2019222](https://doi.org/10.1051/medsci/2019222).
- Dias, Mariana Paes, Sarah C. Moser, Shridar Ganesan, et Jos Jonkers. 2021. « Understanding and Overcoming Resistance to PARP Inhibitors in Cancer Therapy ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 18(12):773-91. doi: [10.1038/s41571-021-00532-x](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00532-x).
- Dickenson, Donna. 2013. *Me Medicine vs. We Medicine: Reclaiming Biotechnology for the Common Good*. Columbia University Press.
- DiFrisco, James, et Johannes Jaeger. 2020. « Genetic Causation in Complex Regulatory Systems: An Integrative Dynamic Perspective ». *BioEssays* 42(6):1900226. doi: [10.1002/bies.201900226](https://doi.org/10.1002/bies.201900226).
- Ding, Huan, et al. 2022. « Construction and Evaluation of a Prognostic Risk Model of Tumor Metastasis-Related Genes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer ». *BMC Medical Genomics* 15(1):187. doi: [10.1186/s12920-022-01341-6](https://doi.org/10.1186/s12920-022-01341-6).
- Ding, Li, et al. 2018. « Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics ». *Cell* 173(2):305-320.e10. doi: [10.1016/j.cell.2018.03.033](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.033).
- Dinicola, Simona, et al. 2011. « A Systems Biology Approach to Cancer: Fractals, Attractors, and Nonlinear Dynamics ». *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 15(3):93-104. doi: [10.1089/omi.2010.0091](https://doi.org/10.1089/omi.2010.0091).
- Dipple, Katrina M., et Edward R. B. McCabe. 2000a. « Modifier Genes Convert "Simple" Mendelian Disorders to Complex Traits ». *Molecular Genetics and Metabolism* 71(1-2):43-50. doi: [10.1006/mgme.2000.3052](https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3052).
- Dipple, Katrina M., et Edward R. B. McCabe. 2000b. « Phenotypes of Patients with "Simple" Mendelian Disorders Are Complex Traits: Thresholds, Modifiers, and Systems Dynamics ». *The American Journal of Human Genetics* 66(6):1729-35. doi: [10.1086/302938](https://doi.org/10.1086/302938).
- Dipple, Katrina M., James K. Phelan, et Edward R. B. McCabe. 2001. « Consequences of Complexity within Biological Networks: Robustness and Health, or Vulnerability and Disease ». *Molecular Genetics and Metabolism* 74(1-2):45-50. doi: [10.1006/mgme.2001.3227](https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3227).
- Doolittle, W. Ford. 2013. « Is junk DNA bunk? A critique of ENCODE ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(14):5294-5300. doi: [10.1073/pnas.1221376110](https://doi.org/10.1073/pnas.1221376110).

- Douglas, Heather. 2000. « Inductive Risk and Values in Science ». *Philosophy of Science* 67(4):559-79. doi: [10.1086/392855](https://doi.org/10.1086/392855).
- Douglas, Heather. 2009. *Science, Policy, and the Value-Free Ideal*. University of Pittsburgh Press.
- Doz, François, Patrice Marvanne, et Anne Fagot-Largeault. 2013. « The Person in Personalised Medicine ». *European Journal of Cancer* 49(5):1159-60. doi: [10.1016/j.ejca.2012.11.029](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.029).
- Dubitzky, Werner, Olaf Wolkenhauer, Hiroki Yokota, et Kwang-Hyun Cho. 2013. *Encyclopedia of Systems Biology*. 2013e édition. New York, NY: Springer-Verlag New York Inc.
- Dubois, Manon, et al. 2019. « L'immunothérapie, une révolution en oncologie: Spécificités de l'immunothérapie pour le clinicien ». *Médecine/Sciences* 35(12):946-48. doi: [10.1051/medsci/2019226](https://doi.org/10.1051/medsci/2019226).
- Duhem, Pierre. 2016. *La théorie physique. Son objet, sa structure*. Lyon: ENS Éditions.
- Dujon, Antoine M., et al. 2021. « Identifying Key Questions in the Ecology and Evolution of Cancer ». *Evolutionary Applications* 14(4):877-92. doi: [10.1111/eva.13190](https://doi.org/10.1111/eva.13190).
- Dujon, Antoine M., et al. 2021. « Is There One Key Step in the Metastatic Cascade? » *Cancers* 13(15):3693. doi: [10.3390/cancers13153693](https://doi.org/10.3390/cancers13153693).
- Dulbecco, Renato. 1969. « Cell Transformation by Viruses ». *Science* 166(3908):962-68.
- Dulbecco, Renato. 1976. « From the Molecular Biology of Oncogenic DNA Viruses to Cancer ». *Science* 192(4238):437-40. doi: [10.1126/science.1257779](https://doi.org/10.1126/science.1257779).
- Dulbecco, Renato. 1986. « A Turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome ». *Science* 231(4742):1055-56. doi: [10.1126/science.3945817](https://doi.org/10.1126/science.3945817).
- Dulbecco, Renato. 1989. « Cancer Progression: The Ultimate Challenge ». *International Journal of Cancer* 44(S1):6-9. doi: [10.1002/ijc.2910440704](https://doi.org/10.1002/ijc.2910440704).
- Dupont, Jean-Claude, Vincent Guillin, Collectif, et Anne Fagot-Largeault. 2012. *L'émergence de la médecine scientifique*. Editions Matériologiques.
- Dupré, John. 1993. *The disorder of things: metaphysical foundations of the disunity of science*. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Dupré, John. 1996. « Metaphysical Disorder and Scientific Disunity ». in *The disunity of science*.
- Durbin, Richard M., et al. 2010. « A Map of Human Genome Variation from Population-Scale Sequencing ». *Nature* 467(7319):1061-73. doi: [10.1038/nature09534](https://doi.org/10.1038/nature09534).
- Duster, Troy. 1992. *Retour à l'eugénisme*. Paris: Editions Kimé.
- Ecker, Joseph R., Wendy A. Bickmore, Inês Barroso, Jonathan K. Pritchard, Yoav Gilad, et Eran Segal. 2012. « ENCODE Explained ». *Nature* 489(7414):52-54. doi: [10.1038/489052a](https://doi.org/10.1038/489052a).
- Eiring, Anna M., et Michael W. Deininger. 2014. « Individualizing Kinase-Targeted Cancer Therapy: The Paradigm of Chronic Myeloid Leukemia ». *Genome Biology* 15(9):461. doi: [10.1186/s13059-014-0461-8](https://doi.org/10.1186/s13059-014-0461-8).
- Eisinger, Dr François, et Hagay Sobol. 2002. « Regular Screening of Young Women with BRCA1/2 Genes Can Detect Breast Cancers ». *Evidence-Based Healthcare* 6(1):3-4. doi: [10.1054/ebhc.2001.0457](https://doi.org/10.1054/ebhc.2001.0457).
- Eisinger, Dr François, et Professor Hagay Sobol. 2001. « Breast Cancer Surveillance Is Less Effective for High Risk Women ». *Evidence-Based Healthcare* 5(4):111-12. doi: [10.1054/ebhc.2001.0453](https://doi.org/10.1054/ebhc.2001.0453).
- Eisinger, François, et Hagay Sobol. 2004. « Prédisposition génétique au cancer ». P. 197-211 in *Le cancer : approche psychodynamique chez l'adulte, L'Ailleurs du corps*. Toulouse: Érès.
- El Aichouchi, Adil, et Philippe Gorry. 2018. « Delayed Recognition of Judah Folkman's Hypothesis on Tumor Angiogenesis: When a Prince Awakens a Sleeping Beauty by Self-Citation ». *Scientometrics* 116(1):385-99. doi: [10.1007/s11192-018-2752-4](https://doi.org/10.1007/s11192-018-2752-4).

- Eronen, Markus I., et Daniel S. Brooks. 2018. « Levels of Organization in Biology » édité par E. N. Zalta. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*.
- Fagan, M. 2013. *Philosophy of Stem Cell Biology: Knowledge in Flesh and Blood*. 1st ed. 2013 édition. Palgrave Macmillan.
- Faguet, Guy B. 2015. « A Brief History of Cancer: Age-Old Milestones Underlying Our Current Knowledge Database ». *International Journal of Cancer* 136(9):2022-36. doi: [10.1002/ijc.29134](https://doi.org/10.1002/ijc.29134).
- Falk, Raphael. 2000. « The Gene - A Concept in Tension » in *The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives*, *Cambridge Studies in Philosophy and Biology*, édité par H.-J. Rheinberger, P. J. Beurton, et R. Falk. Cambridge: Cambridge University Press.
- Falk, Raphael. 2009. *Genetic analysis: a history of genetic thinking*. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press.
- Fantini, Bernardino, Louise L. Lambrichs, et Rachel A. Ankeny, éd. 2014. *Histoire de la pensée médicale contemporaine: évolutions, découvertes, controverses*. Paris: Éditions du Seuil.
- Farber, Elvire, et Harry Rubin. 1991. « Cellular adaptation and development of cancer ». *Cancer research* 51:2751-61.
- Farber, Emmanuel. 1990. « Clonal Adaptation during Carcinogenesis ». *Biochemical Pharmacology* 39(12):1837-46. doi: [10.1016/0006-2952\(90\)90599-G](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90599-G).
- Fares, Jawad, et al. 2020. « Molecular Principles of Metastasis: A Hallmark of Cancer Revisited ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5(1):1-17. doi: [10.1038/s41392-020-0134-x](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x).
- Fatapour, Yasaman, et James P. Brody. 2023. « Genetic Risk Scores and Missing Heritability in Ovarian Cancer ». *Genes* 14(3):762. doi: [10.3390/genes14030762](https://doi.org/10.3390/genes14030762).
- Fearon, Eric R. 1997. « Human Cancer Syndromes: Clues to the Origin and Nature of Cancer ». *Science* 278(5340):1043-50. doi: [10.1126/science.278.5340.1043](https://doi.org/10.1126/science.278.5340.1043).
- Fearon, Eric R. 2014. « Genetic and Epigenetic Alterations in Cancer ». P. 188-203 in *Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition)*, édité par J. E. Niederhuber, J. O. Armitage, J. H. Doroshow, M. B. Kastan, et J. E. Tepper. Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Fearon, Eric R., Stanley R. Hamilton, et Bert Vogelstein. 1987. « Clonal Analysis of Human Colorectal Tumors ». *Science* 238(4824):193-97. doi: [10.1126/science.2889267](https://doi.org/10.1126/science.2889267).
- Fearon, Eric R., et Bert Vogelstein. 1990. « A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis ». *Cell* 61(5):759-67. doi: [10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I).
- Featherston, Jonathan, et Pierre M. Durand. 2012. « Cooperation and conflict in cancer : an evolutionary perspective ». *South African Journal of Science* 108(9):1-7. doi: [10.10520/EJC125502](https://doi.org/10.10520/EJC125502).
- Feero, W. Gregory, Alan Guttmacher, et Francis S. Collins. 2008. « The Genome Gets Personal—Almost ». *JAMA* 299(11):1351. doi: [10.1001/jama.299.11.1351](https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1351).
- Feero, W. Gregory, Alan E. Guttmacher, et Francis S. Collins. 2010. « Genomic Medicine — An Updated Primer » édité par W. G. Feero et A. E. Guttmacher. *New England Journal of Medicine* 362(21):2001-11. doi: [10.1056/NEJMr0907175](https://doi.org/10.1056/NEJMr0907175).
- Feest, Uljana, et Thomas Sturm. 2011. « What (Good) Is Historical Epistemology? Editors' Introduction ». *Erkenntnis* 75(3):285-302. doi: [10.1007/s10670-011-9345-4](https://doi.org/10.1007/s10670-011-9345-4).
- Feinberg, A. P. 2014. « Epigenetic Stochasticity, Nuclear Structure and Cancer: The Implications for Medicine ». *Journal of Internal Medicine* 276(1):5-11. doi: [10.1111/joim.12224](https://doi.org/10.1111/joim.12224).
- Feinberg, Andrew P. 2007. « Phenotypic Plasticity and the Epigenetics of Human Disease ». *Nature* 447(7143):433-40. doi: [10.1038/nature05919](https://doi.org/10.1038/nature05919).
- Feinberg, Andrew P. 2008. « Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine ». *JAMA* 299(11):1345. doi: [10.1001/jama.299.11.1345](https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1345).

- Feinberg, Andrew P., et Rafael A. Irizarry. 2010. « Stochastic Epigenetic Variation as a Driving Force of Development, Evolutionary Adaptation, and Disease ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(suppl_1):1757-64. doi: [10.1073/pnas.0906183107](https://doi.org/10.1073/pnas.0906183107).
- Feinberg, Andrew P., Michael A. Koldobskiy, et Anita Göndör. 2016. « Epigenetic Modulators, Modifiers and Mediators in Cancer Aetiology and Progression ». *Nature Reviews Genetics* 17(5):284-99. doi: [10.1038/nrg.2016.13](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.13).
- Feinberg, Andrew P., et Andre Levchenko. 2023. « Epigenetics as a mediator of plasticity in cancer ». *Science* 379(6632):eaaw3835. doi: [10.1126/science.aaw3835](https://doi.org/10.1126/science.aaw3835).
- Feinberg, Andrew P., Rolf Ohlsson, et Steven Henikoff. 2006. « The Epigenetic Progenitor Origin of Human Cancer ». *Nature Reviews Genetics* 7(1):21-33. doi: [10.1038/nrg1748](https://doi.org/10.1038/nrg1748).
- Feinberg, Andrew P., et Benjamin Tycko. 2004. « The History of Cancer Epigenetics ». *Nature Reviews Cancer* 4(2):143-53. doi: [10.1038/nrc1279](https://doi.org/10.1038/nrc1279).
- Feinberg, Andrew P., et Bert Vogelstein. 1983a. « Hypomethylation Distinguishes Genes of Some Human Cancers from Their Normal Counterparts ». *Nature* 301(5895):89-92. doi: [10.1038/301089a0](https://doi.org/10.1038/301089a0).
- Feinberg, Andrew P., et Bert Vogelstein. 1983b. « Hypomethylation of Ras Oncogenes in Primary Human Cancers ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 111(1):47-54. doi: [10.1016/S0006-291X\(83\)80115-6](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(83)80115-6).
- Fève, Corentin. 2022. « Les transformations de la vision du monde scientifique et la psychologie de la Gestalt chez Thomas Kuhn ». *Philosophia Scientiæ. Travaux d'histoire et de philosophie des sciences* (26-3):255-73. doi: [10.4000/philosophiascientiae.3704](https://doi.org/10.4000/philosophiascientiae.3704).
- Fiske, Amelia, Barbara Prainsack, et Alena Buyx. 2019. « Data Work: Meaning-Making in the Era of Data-Rich Medicine ». *Journal of Medical Internet Research* 21(7):e11672. doi: [10.2196/11672](https://doi.org/10.2196/11672).
- Flaherty, Keith T., et Grant McArthur. 2010. « BRAF, a Target in Melanoma ». *Cancer* 116(21):4902-13. doi: [10.1002/cncr.25261](https://doi.org/10.1002/cncr.25261).
- Forbes, Simon A., et al. 2006. « Cosmic 2005 ». *British Journal of Cancer* 94(2):318-22. doi: [10.1038/sj.bjc.6602928](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602928).
- Forbes, S. A., et al. 2008. « The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) ». *Current Protocols in Human Genetics* 57(1). doi: [10.1002/0471142905.hg1011s57](https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1011s57).
- Forbes, Simon A., et al. 2010. « COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer ». *Nucleic Acids Research* 38(suppl_1):D652-57. doi: [10.1093/nar/gkp995](https://doi.org/10.1093/nar/gkp995).
- Forbes, Simon A., et al. 2011. « COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer ». *Nucleic Acids Research* 39(suppl_1):D945-50. doi: [10.1093/nar/gkq929](https://doi.org/10.1093/nar/gkq929).
- Forbes, Simon A., et al. 2015. « COSMIC: Exploring the World's Knowledge of Somatic Mutations in Human Cancer ». *Nucleic Acids Research* 43(D1):D805-11. doi: [10.1093/nar/gku1075](https://doi.org/10.1093/nar/gku1075).
- Forbes, Simon A., et al. 2016. « COSMIC: High-Resolution Cancer Genetics Using the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer ». *Current Protocols in Human Genetics* 91:10.11.1-10.11.37. doi: [10.1002/cphg.21](https://doi.org/10.1002/cphg.21).
- Forest, Denis. 2002. « Fonctions biologiques et causalité naturelle ». *Revue philosophique de la France et de l'étranger* 127(4):417. doi: [10.3917/rphi.024.0417](https://doi.org/10.3917/rphi.024.0417).
- Fortun, Michael A. 2001. « The Human Genome Project: Past, Present, and Future Anterior ». P. 339-62 in *Science, History and Social Activism*. Vol. 228, *Boston Studies in the Philosophy of Science*, édité par G. E. Allen et R. M. MacLeod. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Fortun, Michael A. 2006. « Celera Genomics: The Race for the Human Genome Sequence ». in *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd.

- Fortun, Michael, et E. Mendelsohn. 1998. *The Practices of Human Genetics*. Springer Science & Business Media.
- Fortun, Mike. 2008. *Promising Genomics: Iceland and deCODE Genetics in a World of Speculation*. University of California Press.
- Fortunato, Angelo, et al. 2017. « Natural Selection in Cancer Biology: From Molecular Snowflakes to Trait Hallmarks ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 7(2):a029652. doi: [10.1101/cshperspect.a029652](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029652).
- Foucault, Michel. 1976. *Histoire de la sexualité, tome 1 : La Volonté de savoir*. Gallimard.
- Foucault, Michel. 1997. « Il faut défendre la société »: *Cours au Collège de France*. 1976. Paris: Seuil.
- Foucault, Michel. 2001a. *Dits et Ecrits, tome 1 : 1954-1975*. Paris: Gallimard.
- Foucault, Michel. 2001b. *Dits et Ecrits, tome 2 : 1976 - 1988*. Paris: Gallimard.
- Foulkes, William D., et Shirley V. Hodgson, éd. 1998. *Inherited Susceptibility to Cancer: Clinical, Predictive and Ethical Perspectives*. 1. publ. Cambridge: Cambridge University Press.
- Frampton, M. J. E., P. Law, K. Litchfield, E. J. Morris, D. Kerr, C. Turnbull, I. P. Tomlinson, et R. S. Houlston. 2016. « Implications of Polygenic Risk for Personalised Colorectal Cancer Screening ». *Annals of Oncology* 27(3):429-34. doi: [10.1093/annonc/mdv540](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv540).
- Freed-Pastor, William A., et al. 2012. « Mutant P53 Disrupts Mammary Tissue Architecture via the Mevalonate Pathway ». *Cell* 148(1):244-58. doi: [10.1016/j.cell.2011.12.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.017).
- Friedewald, William F., et Peyton Rous. 1944. « The initiating and promoting elements in tumor production: an analysis of the effects of tar, benzpyrene, and methylcholanthrene on rabbit skin ». *Journal of Experimental Medicine* 80(2):101-26. doi: [10.1084/jem.80.2.101](https://doi.org/10.1084/jem.80.2.101).
- Fujimura, Joan H. 1987. « Constructing “Do-Able” Problems in Cancer Research: Articulating Alignment ». *Social Studies of Science* 17(2):257-93.
- Fujimura, Joan H. 1988. « The Molecular Biological Bandwagon in Cancer Research: Where Social Worlds Meet ». *Social Problems* 35(3):261-83. doi: [10.2307/800622](https://doi.org/10.2307/800622).
- Fujimura, Joan H. 1996a. *Crafting science: a sociohistory of the quest for the genetics of cancer*. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Fujimura, Joan H. 1996b. « Standardizing Practices: A Socio-History of Experimental Systems in Classical Genetic and Virological Cancer Research, ca. 1920-1978 ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 18(1):3-54.
- Fujimura, Joan H. 1999. « The Practices of Producing Meaning in Bioinformatics ». P. 49-87 in *The Practices of Human Genetics*, édité par M. Fortun et E. Mendelsohn. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Fujimura, Joan H., et Danny Y. Chou. 1994. « Dissent in Science: Styles of Scientific Practice and the Controversy over the Cause of AIDS ». *Social Science & Medicine* 38(8):1017-36. doi: [10.1016/0277-9536\(94\)90219-4](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)90219-4).
- Fusco, Giuseppe, Roberto Carrer, et Emanuele Serrelli. 2014. « The landscape metaphor in development ». P. 114-28 in *Towards a Theory of Development*, édité par A. Minelli et T. Pradeu. Oxford University Press.
- Futreal, P. Andrew, et al. 2004. « A Census of Human Cancer Genes ». *Nature Reviews Cancer* 4(3):177-83. doi: [10.1038/nrc1299](https://doi.org/10.1038/nrc1299).
- Gabor Miklos, George L. 2005. « The Human Cancer Genome Project – One More Misstep in the War on Cancer ». *Nature Biotechnology* 23(5):535-37. doi: [10.1038/nbt0505-535](https://doi.org/10.1038/nbt0505-535).
- Gaille-Nikodimov, Marie. 2018. *Santé et environnement*. Paris: PUF.
- Galison, Peter, et David J. Stump, éd. 1996. *The Disunity of science: boundaries, contexts, and power*. Stanford University Press.

- Gannett, Lisa. 1997. « Tractable Genes, Entrenched Social Structures ». *Biology & Philosophy* 12(3):403-19. doi: [10.1023/A:1006508429329](https://doi.org/10.1023/A:1006508429329).
- Gannett, Lisa. 1999. « What's in a Cause?: The Pragmatic Dimensions of Genetic Explanations ». *Biology & Philosophy* 14(3):349-73. doi: [10.1023/A:1006583215835](https://doi.org/10.1023/A:1006583215835).
- Gannett, Lisa. 2013. « Genomics and Society: Why “Discovery” Matters » in *The Philosophy of Biology: A Companion for Educators*, édité par K. Kampourakis. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Gannett, Lisa. 2018. « Genetic Variation: Difference, Deviation or Deviance? » PhD. University of Western Ontario.
- Gannett, Lisa. 2022. « The Human Genome Project » édité par E. N. Zalta. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*.
- Garber, Ken. 2004. « Energy Boost: The Warburg Effect Returns in a New Theory of Cancer ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 96(24):1805-6. doi: [10.1093/jnci/96.24.1805](https://doi.org/10.1093/jnci/96.24.1805).
- García-Sancho, Miguel. 2012. *Biology, Computing, and the History of Molecular Sequencing: From Proteins to DNA, 1945-2000*. Basingstoke New York: Palgrave Macmillan.
- Gardner, A. 2015. « The Genetical Theory of Multilevel Selection ». *Journal of Evolutionary Biology* 28(2):305-19. doi: [10.1111/jeb.12566](https://doi.org/10.1111/jeb.12566).
- Garraway, Levi A. 2013. « Genomics-Driven Oncology: Framework for an Emerging Paradigm ». *Journal of Clinical Oncology* 31(15):1806-14. doi: [10.1200/JCO.2012.46.8934](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.8934).
- Garraway, Levi A., et Pasi A. Jänne. 2012. « Circumventing Cancer Drug Resistance in the Era of Personalized Medicine ». *Cancer Discovery* 2(3):214-26. doi: [10.1158/2159-8290.CD-12-0012](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0012).
- Garraway, Levi A., et Eric S. Lander. 2013. « Lessons from the Cancer Genome ». *Cell* 153(1):17-37. doi: [10.1016/j.cell.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.002).
- Garraway, Levi A., Jaap Verweij, et Karla V. Ballman. 2013. « Precision Oncology: An Overview ». *Journal of Clinical Oncology* 31(15):1803-5. doi: [10.1200/JCO.2013.49.4799](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.4799).
- Gatenby, Robert. 2017. « Is the Genetic Paradigm of Cancer Complete? » *Radiology* 284:1-3. doi: [10.1148/radiol.2017171004](https://doi.org/10.1148/radiol.2017171004).
- Gatenby, Robert A. 2009. « A Change of Strategy in the War on Cancer ». *Nature* 459(7246):508-9. doi: [10.1038/459508a](https://doi.org/10.1038/459508a).
- Gatenby, Robert A., Yael Artzy-Randrup, Tamir Epstein, Damon R. Reed, et Joel S. Brown. 2020. « Eradicating Metastatic Cancer and the Eco-Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions ». *Cancer research* 80(3):613-23. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-19-1941](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1941).
- Gatenby, Robert A., et Joel S. Brown. 2020. « Integrating Evolutionary Dynamics into Cancer Therapy ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 17(11):675-86. doi: [10.1038/s41571-020-0411-1](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0411-1).
- Gatenby, Robert A., et Robert J. Gillies. 2004. « Why Do Cancers Have High Aerobic Glycolysis? » *Nature Reviews Cancer* 4(11):891-99. doi: [10.1038/nrc1478](https://doi.org/10.1038/nrc1478).
- Gatenby, Robert A., et Robert J. Gillies. 2007. « Glycolysis in Cancer: A Potential Target for Therapy ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39(7-8):1358-66. doi: [10.1016/j.biocel.2007.03.021](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.03.021).
- Gatenby, Robert A., et Robert J. Gillies. 2008. « A Microenvironmental Model of Carcinogenesis ». *Nature Reviews Cancer* 8(1):56-61. doi: [10.1038/nrc2255](https://doi.org/10.1038/nrc2255).
- Gatenby, Robert A., Ariosto S. Silva, Robert J. Gillies, et B. Roy Frieden. 2009. « Adaptive Therapy ». *Cancer research* 69(11):4894-4903. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-3658](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3658).
- Gatenby, Robert, et Joel Brown. 2018. « The Evolution and Ecology of Resistance in Cancer Therapy ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 8(3):a033415. doi: [10.1101/cshperspect.a033415](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033415).
- Gatenby, Robert, et Joel Brown. 2020. « Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 17. doi: [10.1038/s41571-020-0411-1](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0411-1).

- Gates, Alexander J., Deisy Morselli Gysi, Manolis Kellis, et Albert-László Barabási. 2021. « A Wealth of Discovery Built on the Human Genome Project — by the Numbers ». *Nature* 590(7845):212-15. doi: [10.1038/d41586-021-00314-6](https://doi.org/10.1038/d41586-021-00314-6).
- Gates, Alexander J., Deisy Morselli Gysi, Manolis Kellis, et Albert-László Barabási. 2021. « Le projet « Génome humain », vingt ans après »: *Pour la Science* N° 523-mai(5):48-53. doi: [10.3917/pls.523.0048](https://doi.org/10.3917/pls.523.0048).
- Gattei, Stefano. 2016. *Thomas Kuhn's « Linguistic Turn » and the Legacy of Logical Empiricism: Incommensurability, Rationality and the Search for Truth*. London: Routledge.
- Gaudillière, Jean-Paul, et Ilana Löwy. 1998. *The Invisible Industrialist: Manufactures and the Production of Scientific Knowledge*. Austin: Palgrave Macmillan.
- Gaudillière, Jean-Paul, et Ilana Löwy. 2001. *Heredity and Infection: The History of Disease Transmission*. 1er édition. London: Routledge.
- Gaudillière, Jean-Paul. 1998. « The Molecularization of Cancer Etiology in the Postwar United States: Instruments, Politics and Management ». in *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s–1970s*, édité par Chadarevian et Kamminga.
- Gaudillière, Jean-Paul. 2002a. « Génétique et médecine prédictive ». in *Quelle médecine voulons-nous?*, édité par I. Baszanger, M. Bungener, et A. Paillet.
- Gaudillière, Jean-Paul. 2002b. *Inventer de la biomédecine : La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant*. Paris: La Découverte.
- Gaudillière, Jean-Paul. 2006. *La médecine et les sciences: XIXe - XXe siècles*. Paris: Éd. La Découverte.
- Gayon, Jean. 1998. « The Concept of Individuality in Canguilhem's Philosophy of Biology ». *Journal of the History of Biology* 31(3):305-25. doi: [10.1023/A:1004312823993](https://doi.org/10.1023/A:1004312823993).
- Gayon, Jean. 1999. « La Génétique Mendélienne A-t-Elle Été Réduite Par Biologie Moléculaire? » *Biofutur* 1999(189):12. doi: [10.1016/S0294-3506\(99\)80394-9](https://doi.org/10.1016/S0294-3506(99)80394-9).
- Gayon, Jean. 2004. « La génétique est-elle encore une discipline? » *Médecine/Sciences* 20(2):248-53. doi: [10.1051/medsci/2004202248](https://doi.org/10.1051/medsci/2004202248).
- Gayon, Jean. 2007. « The Concept of the Gene in Contemporary Biology: Continuity or Dissolution? » P. 81-95 in *The Influence of Genetics on Contemporary Thinking*, édité par A. Fagot-Largeault, S. Rahman, et J. M. Torres. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Gayon, Jean. 2011. « Déterminisme génétique, déterminisme bernardien, déterminisme laplacien ». P. 112-29 in *Le hasard au coeur de la cellule*. Éditions Matériologiques.
- Gayon, Jean, et Daniel Jacobi, éd. 2006. *L'éternel retour de l'eugénisme*. Paris: Presses universitaires de France.
- Geeleher, Paul, et R. Stephanie Huang. 2017. « Exploring the Link between the Germline and Somatic Genome in Cancer ». *Cancer Discovery* 7(4):354-55. doi: [10.1158/2159-8290.CD-17-0192](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0192).
- Gelmann, Edward P., Charles L. Sawyers, et F. J. Rauscher, éd. 2014. *Molecular oncology: causes of cancer and targets for treatment*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Génin, Emmanuelle. 2020. « Missing Heritability of Complex Diseases: Case Solved? » *Human Genetics* 139(1):103-13. doi: [10.1007/s00439-019-02034-4](https://doi.org/10.1007/s00439-019-02034-4).
- Germain, Pierre-Luc. 2012. « Cancer Cells and Adaptive Explanations ». *Biology & Philosophy* 27(6):785-810. doi: [10.1007/s10539-012-9334-2](https://doi.org/10.1007/s10539-012-9334-2).
- Germain, Pierre-Luc, et Lucie Laplane. 2017. « Metastasis as Supra-Cellular Selection? A Reply to Lean and Plutynski ». *Biology & Philosophy* 32(2):281-87. doi: [10.1007/s10539-016-9555-x](https://doi.org/10.1007/s10539-016-9555-x).
- Germain, Pierre-Luc, Emanuele Ratti, et Federico Boem. 2014. « Junk or Functional DNA? ENCODE and the Function Controversy ». *Biology & Philosophy* 29(6):807-31. doi: [10.1007/s10539-014-9441-3](https://doi.org/10.1007/s10539-014-9441-3).

- Gerstein, M. B., *et al.* 2007. « What Is a Gene, Post-ENCODE? History and Updated Definition ». *Genome Research* 17(6):669-81. doi: [10.1101/gr.6339607](https://doi.org/10.1101/gr.6339607).
- Gerstung, Moritz, *et al.* 2011. « The Temporal Order of Genetic and Pathway Alterations in Tumorigenesis ». *PLOS ONE* 6(11):e27136. doi: [10.1371/journal.pone.0027136](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027136).
- Getachew-Smith, *et al.* 2019. « Previving: How Unaffected Women with a BRCA1/2 Mutation Navigate Previvor Identity ». *Health Communication* 1-10. doi: [10.1080/10410236.2019.1625002](https://doi.org/10.1080/10410236.2019.1625002).
- Ghiringhelli, François, et Éric Vivier. 2018. *La nouvelle immunothérapie des cancers*. Montrouge: John Libbey Eurotext.
- Gibbon, Sahra. 2002. « Re-Examining Geneticization: Family Trees in Breast Cancer Genetics ». *Science as Culture* 11(4):429-57. doi: [10.1080/0950543022000028929](https://doi.org/10.1080/0950543022000028929).
- Gibbon, Sahra. 2007. *Breast cancer genes and the gendering of knowledge: science and citizenship in the cultural context of the « new » genetics*. New York: Palgrave MacMillan.
- Gibbon, Sahra, Galen Joseph, Jessica Mozersky, Andrea zur Nieden, et Sonja Palfner, éd. 2014. *Breast Cancer Gene Research and Medical Practices: Transnational Perspectives in the Time of BRCA*. London: Routledge.
- Gibbon, Sahra, et Carlos Novas, éd. 2008. *Biosocialities, genetics and the social sciences: making biologies and identities*. London ; New York: Routledge.
- Gibbon, Sahra, Barbara Prainsack, Stephen Hilgartner, et Janelle Lamoreaux. 2018. *Handbook of Genomics, Health and Society*. Abingdon: Routledge.
- Gibbs, Richard A. 2020. « The Human Genome Project Changed Everything ». *Nature Reviews Genetics* 21(10):575-76. doi: [10.1038/s41576-020-0275-3](https://doi.org/10.1038/s41576-020-0275-3).
- Giere, Ronald N. 1999. *Science Without Laws*. Chicago: University of Chicago Press.
- Giere, Ronald N. 2006. *Scientific Perspectivism*. Chicago: University of Chicago Press.
- Gifford, Sandra M. 1986. « The Meaning of Lumps: A Case Study of the Ambiguities of Risk ». P. 213-46 in *Anthropology and Epidemiology: Interdisciplinary Approaches to the Study of Health and Disease*, édité par C. R. Janes, R. Stall, et S. M. Gifford. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Gilbert, S. F., et S. Sarkar. 2000. « Embracing Complexity: Organicism for the 21st Century ». *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 219(1):1-9. doi: [10.1002/1097-0177\(2000\)9999:9999<::AID-DVDY1036>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1036>3.0.CO;2-A).
- Gilbert, Scott F. 1991. *A Conceptual History of Modern Embryology*. New York: Plenum Press.
- Gilbert, Scott F., Thomas C. G. Bosch, et Cristina Ledón-Rettig. 2015. « Eco-Evo-Devo: Developmental Symbiosis and Developmental Plasticity as Evolutionary Agents ». *Nature Reviews Genetics* 16(10):611-22. doi: [10.1038/nrg3982](https://doi.org/10.1038/nrg3982).
- Gilbert, Scott F., et David Epel. 2015. *Ecological developmental biology: the environmental regulation of development, health, and evolution*. Second edition. Sunderland, Massachusetts, U.S.A: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Gilbert, Scott F., John M. Opitz, et Rudolf A. Raff. 1996. « Resynthesizing Evolutionary and Developmental Biology ». *Developmental Biology* 173(2):357-72. doi: [10.1006/dbio.1996.0032](https://doi.org/10.1006/dbio.1996.0032).
- Gilbert, Scott F., Jan Sapp, et Alfred I. Tauber. 2012. « A Symbiotic View of Life: We Have Never Been Individuals ». *The Quarterly Review of Biology* 87(4):325-41. doi: [10.1086/668166](https://doi.org/10.1086/668166).
- Gilbert, Scott F, et Sahotra Sarkar. 2000. « Embracing complexity: Organicism for the 21st century ». *Developmental dynamics* 219(1):1-9.
- Gillies, Robert J., Daniel Verduzco, et Robert A. Gatenby. 2012. « Evolutionary Dynamics of Carcinogenesis and Why Targeted Therapy Does Not Work ». *Nature Reviews Cancer* 12(7):487-93. doi: [10.1038/nrc3298](https://doi.org/10.1038/nrc3298).
- Gingras, Yves. 1995. « Un air de radicalisme. Sur quelques tendances récentes en sociologie de la science et de la technologie ». *Actes de la recherche en sciences sociales* 108(1):3-18. doi: [10.3406/arss.1995.3144](https://doi.org/10.3406/arss.1995.3144).

- Ginsburg, Geoffrey S., et Huntington F. Willard. 2010. *Essentials of Genomic and Personalized Medicine*. Amsterdam Boston Paris: Elsevier.
- Ginsburg, Geoffrey S., et Huntington F. Willard, éd. 2013. *Genomic and personalized medicine*. 2nd ed. London ; Waltham, MA: Elsevier/Academic Press.
- Giroux, E. 2010. « Les facteurs de risque et le problème de la démarcation entre le normal et le pathologique : une analyse épistémologique ». *La Revue de Médecine Interne* 31(9):651-54. doi: [10.1016/j.revmed.2009.09.033](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.09.033).
- Giroux, Élodie. 2008. « N'y a-t-il de santé que de l'individu ? Un point de vue épidémiologique sur les thèses de Canguilhem. » in *Anne Fagot-Largeault, Claude Debru et Michel Morange (ed.), Hommage à Georges Canguilhem*.
- Giroux, Élodie. 2009. « Définir objectivement la santé : une évaluation du concept bio statistique de Boorse à partir de l'épidémiologie moderne ». *Revue philosophique de la France et de l'étranger* 134(1):35. doi: [10.3917/rphi.091.0035](https://doi.org/10.3917/rphi.091.0035).
- Giroux, Elodie. 2010. *Après Canguilhem : définir la santé et la maladie*. Paris: Presses Universitaires de France - PUF.
- Giroux, Élodie. 2011a. « Contribution à l'histoire de l'épidémiologie des facteurs de risque ». *Revue d'histoire des sciences* 64(2):219. doi: [10.3917/rhs.642.0219](https://doi.org/10.3917/rhs.642.0219).
- Giroux, Élodie. 2011b. « Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham ». *Revue d'histoire des sciences* 64(2):297. doi: [10.3917/rhs.642.0297](https://doi.org/10.3917/rhs.642.0297).
- Giroux, Élodie. 2012. « De l'épidémiologie de santé publique à l'épidémiologie clinique. Quelques réflexions sur la relation entre épidémiologie et clinique (1920-1980) ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie* Volume 19(1):21. doi: [10.3917/bhesv.191.0021](https://doi.org/10.3917/bhesv.191.0021).
- Giroux, Élodie. 2013. « Philosopher Sur Les Concepts de Santé : De l'Essai de Georges Canguilhem Au Débat Anglo-Américain ». *Dialogue* 52(4):673-93. doi: [10.1017/S0012217314000122](https://doi.org/10.1017/S0012217314000122).
- Giroux, Élodie. 2017. « Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ? » *Lato Sensus: Revue de la Société de philosophie des sciences* 4(2):49-65. doi: [10.20416/lrsps.v4i2.683](https://doi.org/10.20416/lrsps.v4i2.683).
- Giroux, Élodie. 2020a. « La médecine personnalisée est-elle humaniste ? » *Archives de Philosophie* Tom 83(4):59. doi: [10.3917/aphi.834.0059](https://doi.org/10.3917/aphi.834.0059).
- Giroux, Élodie. 2020b. « Le risque de maladie : normal ou pathologique ? » in *Science, philosophie, société : 4e congrès de la Société de Philosophie des Sciences, Sciences : concepts et problèmes*, édité par A. Guay et S. Ruphy. Besançon: Presses universitaires de Franche-Comté.
- Giroux, Élodie, et Marie Darrason. 2017. « Editorial: numéro spécial sur la médecine personnalisée ». *Lato Sensus: Revue de la Société de philosophie des sciences* 4(2).
- Giroux, Élodie, Dupont, et Guillin. 2012. « Les modèles de risque en médecine. Quelles conséquences pour la définition des normes et pour le jugement clinique ? Exemple du calcul du risque cardiovasculaire global ». in *L'émergence de la médecine scientifique*.
- Giroux, Élodie, Yohan Fayet, et Thibaut Serviant-Fine. 2021. « L'Exposome: Tensions entre holisme et réductionnisme ». *Médecine/Sciences* 37(8-9):774-78. doi: [10.1051/medsci/2021092](https://doi.org/10.1051/medsci/2021092).
- Giroux, Élodie, et Maël Lemoine. 2012. *Textes clés de philosophie de la médecine. Vol II: Santé, maladie, pathologie*. Paris: Vrin.
- Giroux, Élodie, et Maël Lemoine. 2016. « Les concepts de santé et de maladie : apports de la philosophie anglo-saxonne de la médecine ». in *Médecine, santé et sciences humaines*, édité par C. Bonah.
- Giroux, Élodie, Francesca Merlin, et Yohan Fayet. 2023. *Integrative Approaches in Environmental Health and Exposome Research: Epistemological and Practical Issues*. Springer Nature.

- Giuliani, Alessandro, Simonetta Filippi, et Marta Bertolaso. 2014. « Why Network Approach Can Promote a New Way of Thinking in Biology ». *Frontiers in Genetics* 5:83. doi: [10.3389/fgene.2014.00083](https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00083).
- Golub, T. R., et al. 1999. « Molecular Classification of Cancer: Class Discovery and Class Prediction by Gene Expression Monitoring ». *Science* 286(5439):531-37. doi: [10.1126/science.286.5439.531](https://doi.org/10.1126/science.286.5439.531).
- Golub, Todd. 2010. « Counterpoint: Data First ». *Nature* 464(7289):679-679. doi: [10.1038/464679a](https://doi.org/10.1038/464679a).
- Good, Benjamin M., Benjamin J. Ainscough, Josh F. McMichael, Andrew I. Su, et Obi L. Griffith. 2014. « Organizing Knowledge to Enable Personalization of Medicine in Cancer ». *Genome Biology* 15(8):438. doi: [10.1186/s13059-014-0438-7](https://doi.org/10.1186/s13059-014-0438-7).
- Greaves, Mel, et Carlo C. Maley. 2012. « Clonal Evolution in Cancer ». *Nature* 481(7381):306-13. doi: [10.1038/nature10762](https://doi.org/10.1038/nature10762).
- Green, Sara. 2013. « When One Model Is Not Enough: Combining Epistemic Tools in Systems Biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 44(2):170-80. doi: [10.1016/j.shpsc.2013.03.012](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.03.012).
- Green, Sara. 2014. « Systems Biology and the Quest for General Principles A philosophical analysis of methodological strategies in systems biology ».
- Green, Sara. 2015. « Revisiting Generality in Biology: Systems Biology and the Quest for Design Principles ». *Biology & Philosophy* 30(5):629-52. doi: [10.1007/s10539-015-9496-9](https://doi.org/10.1007/s10539-015-9496-9).
- Green, Sara. 2017. *Philosophy of Systems Biology: Perspectives from Scientists and Philosophers*.
- Green, Sara. 2021. « Cancer beyond genetics: On the practical implications of downward causation ». in *Levels of Organization in the Biological Sciences*, édité par D. S. Brooks, J. DiFrisco, et W. C. Wimsatt.
- Green, Sara. 2022. « Philosophy of Systems and Synthetic Biology ». in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, édité par E. N. Zalta. Metaphysics Research Lab, Stanford University.
- Green, Sara, Melinda Fagan, et Johannes Jaeger. 2015. « Explanatory Integration Challenges in Evolutionary Systems Biology ». *Biological Theory* 10(1):18-35. doi: [10.1007/s13752-014-0185-8](https://doi.org/10.1007/s13752-014-0185-8).
- Green, Sara, et Olaf Wolkenhauer. 2012. « Integration in Action ». *EMBO Reports* 13(9):769-71. doi: [10.1038/embor.2012.121](https://doi.org/10.1038/embor.2012.121).
- Green, Sara, et al. 2018. « Network Analyses in Systems Biology: New Strategies for Dealing with Biological Complexity ». *Synthese* 195(4):1751-77. doi: [10.1007/s11229-016-1307-6](https://doi.org/10.1007/s11229-016-1307-6).
- Griffiths, Paul E., et R. D. Gray. 1994. « Developmental Systems and Evolutionary Explanation ». *The Journal of Philosophy* 91(6).
- Griffiths, Paul E., et R. D. Gray. 2001. « Darwinism and Developmental Systems ». in *Cycle of contingency*.
- Griffiths, Paul E., et Russell D. Gray. 2004. « The Developmental Systems Perspective: Organism-Environment Systems as Units of Development and Evolution ». in *Phenotypic Integration*, édité par M. Pigliucci et K. Preston. Oxford University Press New York, NY.
- Griffiths, Paul E., et Russell D. Gray. 2005. « Discussion: Three Ways to Misunderstand Developmental Systems Theory ». *Biology and Philosophy* 20(2):417-25. doi: [10.1007/s10539-004-0758-1](https://doi.org/10.1007/s10539-004-0758-1).
- Griffiths, Paul E., et Russell D. Gray. 1994. « Developmental Systems and Evolutionary Explanation ». *The Journal of Philosophy* 91. doi: [10.2307/2940982](https://doi.org/10.2307/2940982).
- Griffiths, Paul E., et Adam Hochman. 2015. « Developmental Systems Theory ». P. 1-7 in *eLS*, édité par John Wiley & Sons Ltd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Griffiths, Paul E., et Robin D. Knight. 1998. « What Is the Developmentalist Challenge? » *Philosophy of Science* 65(2):253-58. doi: [10.1086/392636](https://doi.org/10.1086/392636).

- Griffiths, Paul E., Arnaud Pocheville, Brett Calcott, Karola Stotz, Hyunju Kim, et Rob Knight. 2015. « Measuring Causal Specificity ». *Philosophy of Science* 82(4):529-55. doi: [10.1086/682914](https://doi.org/10.1086/682914).
- Griffiths, Paul E., et Karola Stotz. 2006. « Genes in the Postgenomic Era ». *Theoretical Medicine and Bioethics* 27(6):499-521. doi: [10.1007/s11017-006-9020-y](https://doi.org/10.1007/s11017-006-9020-y).
- Griffiths, Paul E., et Karola C. Stotz. 2018. « Developmental Systems Theory as a Process Theory ». in *Everything Flows: Towards a Processual Philosophy of Biology*, édité par D. J. Nicholson et J. Dupré.
- Griffiths, Paul E., et James Tabery. 2013. « Developmental Systems Theory ». P. 65-94 in *Advances in Child Development and Behavior*. Vol. 44. Elsevier.
- Griffiths, Paul, et Karola Stotz. 2013. *Genetics and philosophy: an introduction*. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press.
- Grizzi, Fabio, et Maurizio Chiriva-Internati. 2006. « Cancer: looking for simplicity and finding complexity ». *Cancer Cell International* 6(1):4. doi: [10.1186/1475-2867-6-4](https://doi.org/10.1186/1475-2867-6-4).
- Gros, François. 1986. *Les secrets du gène*. Paris: Editions O. Jacob : Seuil.
- Gross, Fridolin. 2016. « Heuristic Strategies in Systems Biology ». *HUMANA.MENTE Journal of Philosophical Studies* 9(30).
- Gross, Fridolin. 2011. « What Systems Biology Can Tell Us about Disease ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 33(4):477-96.
- Gross, Fridolin, et Sara Green. 2017. « The Sum of the Parts: Large-Scale Modeling in Systems Biology ». *Philosophy, Theory, and Practice in Biology* 9(20171201). doi: [10.3998/ptb.6959004.0009.010](https://doi.org/10.3998/ptb.6959004.0009.010).
- Grünewald, Thomas G. P., Pascale Gilardi-Hebenstreit, Patrick Charnay, et Olivier Delattre. 2016. « Coopération entre mutation somatique et variant génétique de susceptibilité dans le sarcome d'Ewing ». *Médecine/Sciences* 32(4):323-26. doi: [10.1051/medsci/20163204004](https://doi.org/10.1051/medsci/20163204004).
- Gu, Jiang, Clive R. Taylor, et D. Phil. 2014. « Practicing Pathology in the Era of Big Data and Personalized Medicine ». *Applied immunohistochemistry & molecular morphology* 22(1):1-9. doi: [10.1097/PAI.0000000000000022](https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000022).
- Guay, Alexandre, et Thomas Pradeu. 2020. « Right out of the Box: How to Situate Metaphysics of Science in Relation to Other Metaphysical Approaches ». *Synthese* 197(5):1847-66. doi: [10.1007/s11229-017-1576-8](https://doi.org/10.1007/s11229-017-1576-8).
- Guchet, Xavier. 2014. « Le patient « actionnable » de la médecine personnalisée ». *Socio-anthropologie* (29):37-51. doi: [10.4000/socio-anthropologie.1648](https://doi.org/10.4000/socio-anthropologie.1648).
- Guchet, Xavier. 2016. *La médecine personnalisée. Un essai philosophique*. Le Kremlin Bicetre: Editions Belles Lettres.
- Guchet, Xavier. 2017. « Médecine personnalisée versus médecine de la personne : une fausse alternative ». *Lato Sensus: Revue de la Société de philosophie des sciences* 4(2):36-48. doi: [10.20416/lrsps.v4i2.813](https://doi.org/10.20416/lrsps.v4i2.813).
- Guchet, Xavier. 2019. « De la médecine personnalisée à l'exposomique: Environnement et santé à l'ère des big data ». *Multitudes* n°75(2):72. doi: [10.3917/mult.075.0072](https://doi.org/10.3917/mult.075.0072).
- Guo, Yuchun, et al. 2006. « Towards a Holistic, Yet Gene-Centered Analysis of Gene Expression Profiles: A Case Study of Human Lung Cancers ». *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2006:1-11. doi: [10.1155/JBB/2006/69141](https://doi.org/10.1155/JBB/2006/69141).
- Gupta, Gaorav P., et Joan Massagué. 2006. « Cancer Metastasis: Building a Framework ». *Cell* 127(4):679-95. doi: [10.1016/j.cell.2006.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.001).
- Gustafsson, Mika, et al. 2014. « Modules, Networks and Systems Medicine for Understanding Disease and Aiding Diagnosis ». *Genome Medicine* 6(10):82. doi: [10.1186/s13073-014-0082-6](https://doi.org/10.1186/s13073-014-0082-6).

- Guttinger, Stephan, et John Dupré. 2016. « Genomics and Postgenomics ». in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, édité par E. N. Zalta. Metaphysics Research Lab, Stanford University.
- Guttmacher, Alan E., et Francis S. Collins. 2002. « Genomic Medicine — A Primer » édité par A. E. Guttmacher et F. S. Collins. *New England Journal of Medicine* 347(19):1512-20. doi: [10.1056/NEJMr012240](https://doi.org/10.1056/NEJMr012240).
- Guttmacher, Alan E., et Francis S. Collins. 2003. « Welcome to the Genomic Era ». *New England Journal of Medicine* 349(10):996-98. doi: [10.1056/NEJMe038132](https://doi.org/10.1056/NEJMe038132).
- Guttmacher, Alan E., Francis S. Collins, et Richard H. Carmona. 2004. « The Family History — More Important Than Ever ». *New England Journal of Medicine* 351(22):2333-36. doi: [10.1056/NEJMs042979](https://doi.org/10.1056/NEJMs042979).
- Haber, Daniel A., Nathanael S. Gray, et Jose Baselga. 2011. « The Evolving War on Cancer ». *Cell* 145(1):19-24. doi: [10.1016/j.cell.2011.03.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.026).
- Hacking, Ian. 1992. « 'Style' for historians and philosophers ». *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 23(1):1-20. doi: [10.1016/0039-3681\(92\)90024-Z](https://doi.org/10.1016/0039-3681(92)90024-Z).
- Hacking, Ian. 1994. « Styles of Scientific Thinking or Reasoning: A New Analytical Tool for Historians and Philosophers of the Sciences ». in *Trends in the Historiography of Science, Boston Studies in the Philosophy of Science*, édité par K. Gavroglu, J. Christianidis, et E. Nicolaidis. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Hacking, Ian. 2008. *Entre science et réalité*. Paris: La Découverte.
- Hahn, Andrew W., et Mike G. Martin. 2015. « Precision Medicine: Lessons Learned from the SHIVA Trial ». *The Lancet Oncology* 16(16):e580-81. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00458-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00458-1).
- Hahn, William C., et al. 2021. « An Expanded Universe of Cancer Targets ». *Cell* 184(5):1142-55. doi: [10.1016/j.cell.2021.02.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.020).
- Hahn, William C., et Robert A. Weinberg. 2002a. « Modelling the Molecular Circuitry of Cancer ». *Nature Reviews Cancer* 2(5):331-41. doi: [10.1038/nrc795](https://doi.org/10.1038/nrc795).
- Hahn, William C., et Robert A. Weinberg. 2002b. « Rules for Making Human Tumor Cells ». *New England Journal of Medicine* 347(20):1593-1603. doi: [10.1056/NEJMr021902](https://doi.org/10.1056/NEJMr021902).
- Hall, Brian K., et Wendy M. Olson. 2006. *Keywords and Concepts in Evolutionary Developmental Biology*. Harvard University Press.
- Hanahan, Douglas. 2014. « Rethinking the War on Cancer ». *The Lancet* 383(9916):558-63. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62226-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62226-6).
- Hanahan, Douglas. 2022. « Hallmarks of Cancer: New Dimensions ». *Cancer Discovery* 12(1):31-46. doi: [10.1158/2159-8290.CD-21-1059](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059).
- Hanahan, Douglas, Erwin F. Wagner, et Richard D. Palmiter. 2007. « The Origins of Oncomice: A History of the First Transgenic Mice Genetically Engineered to Develop Cancer ». *Genes & Development* 21(18):2258-70. doi: [10.1101/gad.1583307](https://doi.org/10.1101/gad.1583307).
- Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2000. « The Hallmarks of Cancer ». *Cell* 100(1):57-70. doi: [10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2011. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144(5):646-74. doi: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013).
- Hannah-Moffat, Kelly, et Pat O'Malley, éd. 2007. *Gendered Risks*. New York: Routledge-Cavendish.
- Harman, Oren, et Michael Dietrich, éd. 2008. *Rebels, Mavericks, and Heretics in Biology*. Yale University Press.
- Harman, Oren, et Michael R. Dietrich. 2013. *Outsider Scientists: Routes to Innovation in Biology*. Chicago: University of Chicago Press.
- Harman, Oren, et Michael R. Dietrich. 2018. *Dreamers, Visionaries, and Revolutionaries in the Life Sciences*. University of Chicago Press.

- Harris, Curtis C. 1996a. « P53 Tumor Suppressor Gene: At the Crossroads of Molecular Carcinogenesis, Molecular Epidemiology, and Cancer Risk Assessment. » *Environmental Health Perspectives* 104:5.
- Harris, Curtis C. 1996b. « P53 Tumor Suppressor Gene: From the Basic Research Laboratory to the Clinic—an Abridged Historical Perspective ». *Carcinogenesis*. vol.17 no.6 pp.1187-1198.
- Harris, H. 1985. « Suppression of Malignancy in Hybrid Cells: The Mechanism ». *Journal of Cell Science* 79:83-94.
- Harris, H. 1990. « The role of differentiation in the suppression of malignancy ». *Journal of Cell Science* 97(1):5-10. doi: [10.1242/jcs.97.1.5](https://doi.org/10.1242/jcs.97.1.5).
- Harris, H., et M. E. Bramwell. 1987. « The Suppression of Malignancy by Terminal Differentiation: Evidence from Hybrids between Tumour Cells and Keratinocytes ». *Journal of Cell Science* 87 (Pt 3):383-88.
- Harris, H., J. Rawlins, et J. Sharps. 1996. « A Different Approach to Tumour Suppression. The Alexandra Kefalides Memorial Lecture ». *Journal of Cell Science* 109 (Pt 9):2189-97.
- Harris, Henry. 1979. « Some Thoughts about Genetics, Differentiation, and Malignancy ». *Somatic Cell Genetics* 5(6):923-30. doi: [10.1007/BF01542651](https://doi.org/10.1007/BF01542651).
- Harris, Henry. 1986. « The Genetic Analysis of Malignancy ». *Journal of Cell Science* 1986(Supplement_4):431-44. doi: [10.1242/jcs.1986.Supplement_4.23](https://doi.org/10.1242/jcs.1986.Supplement_4.23).
- Harris, Henry. 1988. « The Analysis of Malignancy by Cell Fusion: The Position in 1988 ».
- Harris, Henry. 1997. « The Croonian Lecture, 1971 Cell fusion and the analysis of malignancy ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 179(1054):1-20. doi: [10.1098/rspb.1971.0078](https://doi.org/10.1098/rspb.1971.0078).
- Harris, Henry. 2004. « Tumour Suppression: Putting on the Brakes ». *Nature* 427(6971):201-201. doi: [10.1038/427201a](https://doi.org/10.1038/427201a).
- Harris, Henry. 2005. « A Long View of Fashions in Cancer Research ». *BioEssays* 27(8):833-38. doi: [10.1002/bies.20263](https://doi.org/10.1002/bies.20263).
- Harris, Henry. 1990. « The role of differentiation in the suppression of malignancy ». *Journal of Cell Science* 97(1):5-10. doi: [10.1242/jcs.97.1.5](https://doi.org/10.1242/jcs.97.1.5).
- Harris, Henry, O. J. Miller, G. Klein, P. Worst, et T. Tachibana. 1969. « Suppression of Malignancy by Cell Fusion ». *Nature* 223(5204):363-68. doi: [10.1038/223363a0](https://doi.org/10.1038/223363a0).
- Harrison, Ross G. 1918. « Experiments on the Development of the Fore Limb of Amblystoma, a Self-Differentiating Equipotential System ». *Journal of Experimental Zoology* 25(2):413-61. doi: [10.1002/jez.1400250204](https://doi.org/10.1002/jez.1400250204).
- Hausman, Daniel M. 2019. « What Is Cancer? » *Perspectives in Biology and Medicine* 62(4):778-84. doi: [10.1353/pbm.2019.0046](https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046).
- Haworth, Oliver, et Márta Korbonits. 2022. « AIP: A Double Agent? The Tissue-Specific Role of AIP as a Tumour Suppressor or as an Oncogene ». *British Journal of Cancer* 127(7):1175-76. doi: [10.1038/s41416-022-01964-7](https://doi.org/10.1038/s41416-022-01964-7).
- Hayden, Erika. 2008. « Cancer Complexity Slows Quest for Cure ». *Nature* 455(7210):148-148. doi: [10.1038/455148a](https://doi.org/10.1038/455148a).
- Hedgecoe, A. 1998. « Geneticization, Medicalisation and Polemics ». *Medicine, Health Care, and Philosophy* 1(3):235-43. doi: [10.1023/a:1009969226655](https://doi.org/10.1023/a:1009969226655).
- Hedgecoe, Adam. 2001. « Schizophrenia and the Narrative of Enlightened Geneticization ». *Social Studies of Science* 31(6):875-911. doi: [10.1177/030631201031006004](https://doi.org/10.1177/030631201031006004).
- Hedgecoe, Adam. 2004a. « A Reply to Anne Kerr ». *Sociology of Health and Illness* 26(1):107-9. doi: [10.1111/j.1467-9566.2004.00381.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2004.00381.x).
- Hedgecoe, Adam. 2004b. *The Politics of Personalised Medicine: Pharmacogenetics in the Clinic*. New York: Cambridge University Press.

- Hedgecoe, Adam M. 2000. « The Popularization of Genetics as Geneticization ». *Public Understanding of Science* 9(2):183-89. doi: [10.1088/0963-6625/9/2/307](https://doi.org/10.1088/0963-6625/9/2/307).
- Hedgecoe, Adam M. 2002. « Reinventing Diabetes: Classification, Division and the Geneticization of Disease ». *New Genetics and Society* 21(1):7-27. doi: [10.1080/14636770220122746](https://doi.org/10.1080/14636770220122746).
- Hedgecoe, Adam M. 2003. « Expansion and Uncertainty: Cystic Fibrosis, Classification and Genetics ». *Sociology of Health & Illness* 25(1):50-70. doi: [10.1111/1467-9566.t01-2-00324](https://doi.org/10.1111/1467-9566.t01-2-00324).
- Hedgecoe, Adam, et Paul Martin. 2007. « Genomics, STS, and the Making of Sociotechnical Futures ». in *The Handbook of Science and Technology Studies, third edition*, édité par E. J. Hackett, O. Amsterdamska, M. Lynch, et J. Wajcman. Cambridge.
- Heeney, Catherine. 2021. « Problems and Promises: How to Tell the Story of a Genome Wide Association Study? » *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 89:1-10. doi: [10.1016/j.shpsa.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2021.06.003).
- van Helvoort, Ton. 1999. « A Century of Research into the Cause of Cancer: Is the New Oncogene Paradigm Revolutionary? » *History and Philosophy of the Life Sciences* 21(3):293-330.
- Heng, H. 2015. *The Paradox in Cancer Research*. World Scientific Publishing.
- Heng, Henry H. 2019. *Genome Chaos: Rethinking Genetics, Evolution, and Molecular Medicine*. London: Academic Press.
- Heng, Henry H. Q. 2007. « Cancer Genome Sequencing: The Challenges Ahead ». *BioEssays* 29(8):783-94. doi: [10.1002/bies.20610](https://doi.org/10.1002/bies.20610).
- Heng, Henry H. Q. 2008. « The Gene-Centric Concept: A New Liability? » *BioEssays* 30(2):196-97. doi: [10.1002/bies.20711](https://doi.org/10.1002/bies.20711).
- Heng, Henry H. Q. 2009. « The Genome-Centric Concept: Resynthesis of Evolutionary Theory ». *BioEssays* 31(5):512-25. doi: [10.1002/bies.200800182](https://doi.org/10.1002/bies.200800182).
- Heng, Henry H. Q., et al. 2006. « Stochastic Cancer Progression Driven by Non-Clonal Chromosome Aberrations ». *Journal of Cellular Physiology* 208(2):461-72. doi: [10.1002/jcp.20685](https://doi.org/10.1002/jcp.20685).
- Heng, Henry H. Q., et al. 2009. « Genetic and Epigenetic Heterogeneity in Cancer: A Genome-Centric Perspective ». *Journal of Cellular Physiology* 220(3):538-47. doi: [10.1002/jcp.21799](https://doi.org/10.1002/jcp.21799).
- Heng, Henry H. Q., et al. 2010. « The Evolutionary Mechanism of Cancer ». *Journal of Cellular Biochemistry* 109(6):1072-84. doi: [10.1002/jcb.22497](https://doi.org/10.1002/jcb.22497).
- Heng, Henry H. Q., Sarah M. Regan, Guo Liu, et Christine J. Ye. 2016. « Why it is crucial to analyze non clonal chromosome aberrations or NCCAs? » *Molecular Cytogenetics* 9(1):15. doi: [10.1186/s13039-016-0223-2](https://doi.org/10.1186/s13039-016-0223-2).
- Heng, HenryH. Q., Sarah Regan, et ChristineJ Ye. 2016. « Genotype, Environment, and Evolutionary Mechanism of Diseases ». *Environmental Disease* 1(1):14. doi: [10.4103/2468-5690.180332](https://doi.org/10.4103/2468-5690.180332).
- Heng, Julie, et Henry H. Heng. 2021. « Genome Chaos, Information Creation, and Cancer Emergence: Searching for New Frameworks on the 50th Anniversary of the “War on Cancer” ». *Genes* 13(1):101. doi: [10.3390/genes13010101](https://doi.org/10.3390/genes13010101).
- Heppner, G. H. 1989. « Tumor Cell Societies ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 81(9):648-49. doi: [10.1093/jnci/81.9.648](https://doi.org/10.1093/jnci/81.9.648).
- Hilgartner, Stephen. 2017. *Reordering Life: Knowledge and Control in the Genomics Revolution*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Hnisz, Denes, et al. 2016. « Activation of Proto-Oncogenes by Disruption of Chromosome Neighborhoods ». *Science* 351(6280):1454-58. doi: [10.1126/science.1249024](https://doi.org/10.1126/science.1249024).
- Hoadley, Katherine A., et al. 2018. « Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer ». *Cell* 173(2):291-304.e6. doi: [10.1016/j.cell.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.022).

- Hoadley, Katherine A., *et al.* 2014. « Multiplatform Analysis of 12 Cancer Types Reveals Molecular Classification within and across Tissues of Origin ». *Cell* 158(4):929-44. doi: [10.1016/j.cell.2014.06.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.049).
- Hoang, Margaret L., *et al.* 2016. « Genome-wide quantification of rare somatic mutations in normal human tissues using massively parallel sequencing ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(35):9846-51. doi: [10.1073/pnas.1607794113](https://doi.org/10.1073/pnas.1607794113).
- Hogan, Andrew J. 2013. « Locating Genetic Disease: The Impact of Clinical Nosology on Biomedical Conceptions of the Human Genome (1966–1990) ». *New Genetics and Society* 32(1):78-96. doi: [10.1080/14636778.2012.735855](https://doi.org/10.1080/14636778.2012.735855).
- Hogan, Andrew J. 2014. « The ‘Morbidity Anatomy’ of the Human Genome: Tracing the Observational and Representational Approaches of Postwar Genetics and Biomedicine *The William Bynum Prize Essay* ». *Medical History* 58(3):315-36. doi: [10.1017/mdh.2014.26](https://doi.org/10.1017/mdh.2014.26).
- Hogan, Andrew J. 2016. *Life Histories of Genetic Disease: Patterns and Prevention in Postwar Medical Genetics*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Holliday, R. 1979. « A new theory of carcinogenesis ». *British Journal of Cancer* 40(4):513-22.
- Holliday, R., et J. E. Pugh. 1975. « DNA Modification Mechanisms and Gene Activity during Development ». *Science, New Series* 187(4173):226-32.
- Holliday, Robin. 2006. « Epigenetics: A Historical Overview ». *Epigenetics* 1(2):76-80. doi: [10.4161/epi.1.2.2762](https://doi.org/10.4161/epi.1.2.2762).
- Hood, Leroy. 2002. « A Personal View of Molecular Technology and How It Has Changed Biology ». *Journal of Proteome Research* 1(5):399-409. doi: [10.1021/pr020299f](https://doi.org/10.1021/pr020299f).
- Hood, Leroy. 2004. « Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine ». *Science* 306(5696):640-43. doi: [10.1126/science.1104635](https://doi.org/10.1126/science.1104635).
- Hood, Leroy. 2013. « Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future ». *Rambam Maimonides Medical Journal* 4(2):e0012. doi: [10.5041/RMMJ.10112](https://doi.org/10.5041/RMMJ.10112).
- Hood, Leroy, et Charles Auffray. 2013. « Participatory Medicine: A Driving Force for Revolutionizing Healthcare ». *Genome Medicine* 5(12):110. doi: [10.1186/gm514](https://doi.org/10.1186/gm514).
- Hood, Leroy, Rudi Balling, et Charles Auffray. 2012. « Revolutionizing Medicine in the 21st Century through Systems Approaches ». *Biotechnology Journal* 7(8):992-1001. doi: [10.1002/biot.201100306](https://doi.org/10.1002/biot.201100306).
- Hood, Leroy, et Mauricio Flores. 2012. « A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory ». *Molecular Diagnostics & Personalised Medicine* 29(6):613-24. doi: [10.1016/j.nbt.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.004).
- Hood, Leroy, et Stephen H. Friend. 2011. « Predictive, Personalized, Preventive, Participatory (P4) Cancer Medicine ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 8(3):184-87. doi: [10.1038/nrclinonc.2010.227](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.227).
- Hood, Leroy, James R. Heath, Michael E. Phelps, et Biaoyang Lin. 2004. « Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine ». *Science* 306(5696):640-43. doi: [10.1126/science.1104635](https://doi.org/10.1126/science.1104635).
- Hood, Leroy, et Lee Rowen. 2013. « The Human Genome Project: Big Science Transforms Biology and Medicine ». *Genome Medicine* 5(9):79. doi: [10.1186/gm483](https://doi.org/10.1186/gm483).
- Hood, Leroy, Lee Rowen, David J. Galas, et John D. Aitchison. 2008. « Systems biology at the Institute for Systems Biology ». *Briefings in Functional Genomics* 7(4):239-48. doi: [10.1093/bfpg/eln027](https://doi.org/10.1093/bfpg/eln027).
- Hood, Leroy, et Qiang Tian. 2012. « Systems Approaches to Biology and Disease Enable Translational Systems Medicine ». *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 10(4):181-85. doi: [10.1016/j.gpb.2012.08.004](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2012.08.004).

- Horak, Peter, Stefan Fröhling, et Hanno Glimm. 2016. « Integrating Next-Generation Sequencing into Clinical Oncology: Strategies, Promises and Pitfalls ». *ESMO Open* 1(5):e000094. doi: [10.1136/esmoopen-2016-000094](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000094).
- Horak, Peter, et al. 2022. « Assigning Evidence to Actionability: An Introduction to Variant Interpretation in Precision Cancer Medicine ». *Genes, Chromosomes and Cancer* 61(6):303-13. doi: [10.1002/gcc.22987](https://doi.org/10.1002/gcc.22987).
- Hornberg, Jorrit J., Frank J. Bruggeman, Hans V. Westerhoff, et Jan Lankelma. 2006. « Cancer: A Systems Biology Disease ». *Biosystems* 83(2-3):81-90. doi: [10.1016/j.biosystems.2005.05.014](https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2005.05.014).
- Horne, Steven D., Sarah A. Pollick, et Henry H. Q. Heng. 2015. « Evolutionary Mechanism Unifies the Hallmarks of Cancer ». *International Journal of Cancer* 136(9):2012-21. doi: [10.1002/ijc.29031](https://doi.org/10.1002/ijc.29031).
- Horne, Steven D., et al. 2013. « Why Imatinib Remains an Exception of Cancer Research ». *Journal of Cellular Physiology* 228(4):665-70. doi: [10.1002/jcp.24233](https://doi.org/10.1002/jcp.24233).
- Hoskins, Lindsey M., Kevin M. Roy, et Mark H. Greene. 2012. « Toward a New Understanding of Risk Perception among Young Female BRCA1/2 “Previvors”. » *Families, Systems, & Health* 30(1):32-46. doi: [10.1037/a0027276](https://doi.org/10.1037/a0027276).
- Hoyningen-Huene, Paul, et Alex Levine. 1993. *Reconstructing Scientific Revolutions: Thomas S. Kuhn's Philosophy of Science*. New édition. Chicago, Ill.: University of Chicago Press.
- Hu, Jessica Xin, Cecilia Engel Thomas, et Søren Brunak. 2016. « Network Biology Concepts in Complex Disease Comorbidities ». *Nature Reviews Genetics* 17(10):615-29. doi: [10.1038/nrg.2016.87](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.87).
- Hu, Min, et al. 2005. « Distinct Epigenetic Changes in the Stromal Cells of Breast Cancers ». *Nature Genetics* 37(8):899-905. doi: [10.1038/ng1596](https://doi.org/10.1038/ng1596).
- Hu, Min, et al. 2008. « Regulation of In Situ to Invasive Breast Carcinoma Transition ». *Cancer Cell* 13(5):394-406. doi: [10.1016/j.ccr.2008.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.03.007).
- Huang, S. 2004. « Back to the Biology in Systems Biology: What Can We Learn from Biomolecular Networks? » *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* 2(4):279-97. doi: [10.1093/bfpg/2.4.279](https://doi.org/10.1093/bfpg/2.4.279).
- Huang, S., et J. Wikswo. 2006. « Dimensions of systems biology ». P. 81-104 in *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, édité par S. G. Amara, E. Bamberg, T. Gudermann, S. C. Hebert, R. Jahn, W. J. Lederer, R. Lill, A. Miyajima, et S. Offermanns. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Huang, Sui. 2000a. « Complexity - The practical problems of post-genomic biology ». *Nature biotechnology* 18:471-72. doi: [10.1038/75235](https://doi.org/10.1038/75235).
- Huang, Sui. 2000b. « The Practical Problems of Post-Genomic Biology ». *Nature Biotechnology* 18(5):471-72. doi: [10.1038/75235](https://doi.org/10.1038/75235).
- Huang, Sui. 2009. « Non-genetic heterogeneity of cells in development: more than just noise ». *Development (Cambridge, England)* 136(23):3853-62. doi: [10.1242/dev.035139](https://doi.org/10.1242/dev.035139).
- Huang, Sui. 2010. « Cell Lineage Determination in State Space: A Systems View Brings Flexibility to Dogmatic Canonical Rules ». *PLoS Biology* 8(5):e1000380. doi: [10.1371/journal.pbio.1000380](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000380).
- Huang, Sui. 2011a. « On the Intrinsic Inevitability of Cancer: From Foetal to Fatal Attraction ». *Seminars in Cancer Biology* 21(3):183-99. doi: [10.1016/j.semcancer.2011.05.003](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.05.003).
- Huang, Sui. 2011b. « Systems biology of stem cells: three useful perspectives to help overcome the paradigm of linear pathways ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366(1575):2247-59. doi: [10.1098/rstb.2011.0008](https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0008).
- Huang, Sui. 2012a. « The Molecular and Mathematical Basis of Waddington's Epigenetic Landscape: A Framework for Post-Darwinian Biology? » *BioEssays* 34(2):149-57. doi: [10.1002/bies.201100031](https://doi.org/10.1002/bies.201100031).

- Huang, Sui. 2012b. « Tumor Progression: Chance and Necessity in Darwinian and Lamarckian Somatic (Mutationless) Evolution ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 110(1):69-86. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2012.05.001](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.05.001).
- Huang, Sui. 2013. « Genetic and Non-Genetic Instability in Tumor Progression: Link between the Fitness Landscape and the Epigenetic Landscape of Cancer Cells ». *Cancer and Metastasis Reviews* 32(3-4):423-48. doi: [10.1007/s10555-013-9435-7](https://doi.org/10.1007/s10555-013-9435-7).
- Huang, Sui. 2018. « The Tension Between Big Data and Theory in the “Omics” Era of Biomedical Research ». *Perspectives in Biology and Medicine* 61(4):472-88. doi: [10.1353/pbm.2018.0058](https://doi.org/10.1353/pbm.2018.0058).
- Huang, Sui. 2021. « The Logic of Cancer Treatment: Treatment-Induced Progression, Hyper-Progression, and the Nietzsche Effect ». doi: [10.7551/mitpress/12111.003.0008](https://doi.org/10.7551/mitpress/12111.003.0008).
- Huang, Sui, Gabriel Eichler, Yaneer Bar-Yam, et Donald E. Ingber. 2005. « Cell Fates as High-Dimensional Attractor States of a Complex Gene Regulatory Network ». *Physical Review Letters* 94(12):128701. doi: [10.1103/PhysRevLett.94.128701](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.128701).
- Huang, Sui, Ingemar Ernberg, et Stuart Kauffman. 2009. « Cancer Attractors: A Systems View of Tumors from a Gene Network Dynamics and Developmental Perspective ». *Seminars in Cell & Developmental Biology* 20(7):869-76. doi: [10.1016/j.semcdb.2009.07.003](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.07.003).
- Huang, Sui, et Leroy Hood. 2019. « Personalized, Precision, and N-of-One Medicine: A Clarification of Terminology and Concepts ». *Perspectives in Biology and Medicine* 62(4):617-39. doi: [10.1353/pbm.2019.0036](https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0036).
- Huang, Sui, et Donald E. Ingber. 1999. « The Structural and Mechanical Complexity of Cell-Growth Control ». *Nature Cell Biology* 1(5):E131-38. doi: [10.1038/13043](https://doi.org/10.1038/13043).
- Huang, Sui, et Donald E. Ingber. 2005. « Cell Tension, Matrix Mechanics, and Cancer Development ». *Cancer Cell* 8(3):175-76. doi: [10.1016/j.ccr.2005.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.08.009).
- Huang, Sui, et Donald E. Ingber. 2007. « A Non-Genetic Basis for Cancer Progression and Metastasis: Self-Organizing Attractors in Cell Regulatory Networks » édité par L. Wakefield et K. Hunter. *Breast Disease* 26(1):27-54. doi: [10.3233/BD-2007-26104](https://doi.org/10.3233/BD-2007-26104).
- Huang, Sui, et Stuart Kauffman. 2013. « How to Escape the Cancer Attractor: Rationale and Limitations of Multi-Target Drugs ». *Seminars in Cancer Biology* 23(4):270-78. doi: [10.1016/j.semcancer.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.06.003).
- Huang, Sui, et Stuart A. Kauffman. s. d. « Complex Gene Regulatory Networks – from Structure to Biological Observables: Cell Fate Determination ». 34.
- Huebner, Robert J., et George J. Todaro. 1969. « Oncogenes of Rna Tumor Viruses as Determinants of Cancer ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 64(3):1087-94. doi: [10.1073/pnas.64.3.1087](https://doi.org/10.1073/pnas.64.3.1087).
- Hughes, Elisha, et al. 2020. « Development and Validation of a Clinical Polygenic Risk Score to Predict Breast Cancer Risk ». *JCO Precision Oncology* (4):585-92. doi: [10.1200/PO.19.00360](https://doi.org/10.1200/PO.19.00360).
- Huttemann, A., et A. C. Love. 2011. « Aspects of Reductive Explanation in Biological Science: Intrinsicity, Fundamentality, and Temporality ». *The British Journal for the Philosophy of Science* 62(3):519-49. doi: [10.1093/bjps/axr006](https://doi.org/10.1093/bjps/axr006).
- Ideker, Trey, Timothy Galitski, et Leroy Hood. 2001. « A New Approach to Decoding Life: Systems Biology ». *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2(1):343-72. doi: [10.1146/annurev.genom.2.1.343](https://doi.org/10.1146/annurev.genom.2.1.343).
- Ideker, Trey, et Leroy Hood. 2019. « A Blueprint for Systems Biology ». *Clinical Chemistry* 65(2):342-44. doi: [10.1373/clinchem.2018.291062](https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.291062).
- Illari, Phyllis McKay, et Federica Russo. 2014. *Causality: philosophical theory meets scientific practice*. First edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- Illari, Phyllis McKay, Federica Russo, et Jon Williamson, éd. 2011. *Causality in the sciences*. Oxford ; New York: Oxford University Press.

- Irrera, Orazio. 2016. « Michel Foucault et les critiques de l'idéologie. Dialogue avec Pierre Macherey ». *Methodos. Savoirs et textes* (16). doi: [10.4000/methodos.4667](https://doi.org/10.4000/methodos.4667).
- Irrera, Orazio. 2017. « L'idéologie et la préhistoire du dispositif ». P. 137-55 in *La pensée politique de Foucault, Philosophie en cours*. Paris: Éditions Kimé.
- Jacobs, Daniel I., et al. 2018. « Elucidating the molecular pathogenesis of glioma: integrated germline and somatic profiling of a familial glioma case series ». *Neuro-Oncology* 20(12):1625-33. doi: [10.1093/neuonc/noy119](https://doi.org/10.1093/neuonc/noy119).
- James, Jack E. 2014. « Personalised Medicine, Disease Prevention, and the Inverse Care Law: More Harm than Benefit? » *European Journal of Epidemiology* 29(6):383-90. doi: [10.1007/s10654-014-9898-z](https://doi.org/10.1007/s10654-014-9898-z).
- James, Jennifer Elyse, et Galen Joseph. 2022. « "It's personalized, but it's still bucket based": the promise of personalized medicine vs. the reality of genomic risk stratification in a breast cancer screening trial ». *New Genetics and Society* 41(3):228-53. doi: [10.1080/14636778.2022.2115348](https://doi.org/10.1080/14636778.2022.2115348).
- James, Jennifer Elyse, et al. 2021. « The Limits of Personalization in Precision Medicine: Polygenic Risk Scores and Racial Categorization in a Precision Breast Cancer Screening Trial » édité par K. Y.-K. Chan. *PLOS ONE* 16(10):e0258571. doi: [10.1371/journal.pone.0258571](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258571).
- James, Paul A., Gillian Mitchell, Michael Bogwitz, et Geoffrey J. Lindeman. 2013. « The Angelina Jolie Effect ». *Medical Journal of Australia* 199(10):646-646. doi: [10.5694/mja13.11218](https://doi.org/10.5694/mja13.11218).
- Jansen, Gunther, Robert Gatenby, et C. Athena Aktipis. 2015. « Control vs. Eradication: Applying Infectious Disease Treatment Strategies to Cancer ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(4):937-38. doi: [10.1073/pnas.1420297111](https://doi.org/10.1073/pnas.1420297111).
- Jones, Kathryn Maxson, et al. 2021. « Complicated legacies: The human genome at 20 ». *Science* 371(6529):564-69. doi: [10.1126/science.abg5266](https://doi.org/10.1126/science.abg5266).
- Jones, R. J., W. H. Matsui, et B. D. Smith. 2004. « Cancer Stem Cells: Are We Missing the Target? » *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 96(8):583-85. doi: [10.1093/jnci/djh095](https://doi.org/10.1093/jnci/djh095).
- Jordan, Bertrand. 1990. « La course à la lune... Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 6(1):66. doi: [10.4267/10608/4066](https://doi.org/10.4267/10608/4066).
- Jordan, Bertrand. 2003. *Chroniques d'une séquence annoncée: 1992-2002, dix ans de programmes génome*. Paris: Éditions E.D.K.
- Jordan, Bertrand. 2006. « La "chasse aux gènes": méthodes, enjeux et conséquences » » édité par Jacobi et Gayon. *L'éternel retour de l'eugénisme*.
- Jordan, Bertrand. 2008a. « 'Génome personnel', gadget ou révolution ? » ». *Médecine/Sciences* 24:91-94.
- Jordan, Bertrand. 2008b. « Un, deux, trois... mille génomes ? ». *Médecine/Sciences* 24:237-38.
- Jordan, Bertrand. 2009a. « Le déclin de l'empire des GWAS ». *Médecine/Sciences* 25(5):537-39. doi: [10.1051/medsci/2009255537](https://doi.org/10.1051/medsci/2009255537).
- Jordan, Bertrand. 2009b. « Chacun sa séquence ! » *Médecine/Sciences* 25(6-7):647-48. doi: [10.1051/medsci/2009256-7647](https://doi.org/10.1051/medsci/2009256-7647).
- Jordan, Bertrand. 2010a. « À la recherche de l'héritabilité perdue ». *Médecine/Sciences* 26(5):541-43. doi: [10.1051/medsci/2010265541](https://doi.org/10.1051/medsci/2010265541).
- Jordan, Bertrand. 2010b. « Séquence personnelle et tests génétiques : le pavé dans la mare ». *Médecine/Sciences* 26(11):999-1001. doi: [10.1051/medsci/20102611999](https://doi.org/10.1051/medsci/20102611999).
- Jordan, Bertrand. 2011a. « Les tests génétiques grand public en caméra cachée ». *Médecine/Sciences* 27(1):103-6. doi: [10.1051/medsci/2011271103](https://doi.org/10.1051/medsci/2011271103).
- Jordan, Bertrand. 2011b. « Maîtriser la généralisation des tests génétiques ». *Médecine/Sciences* 27(6-7):567-68. doi: [10.1051/medsci/2011276001](https://doi.org/10.1051/medsci/2011276001).

- Jordan, Bertrand. 2011c. « L'insoutenable complexité des cancers ». *Médecine/Sciences* 27(8-9):781-86. doi: [10.1051/medsci/2011278022](https://doi.org/10.1051/medsci/2011278022).
- Jordan, Bertrand. 2012a. « Notre génome est-il prédictif ? » *Médecine/Sciences* 28(8-9):785-88. doi: [10.1051/medsci/2012288023](https://doi.org/10.1051/medsci/2012288023).
- Jordan, Bertrand. 2012b. « Rare is frequent ». *Médecine/Sciences* 28(10):893-96. doi: [10.1051/medsci/20122810020](https://doi.org/10.1051/medsci/20122810020).
- Jordan, Bertrand, éd. 2012c. *Microarrays in diagnostics and biomarker development: current and future applications*. Heidelberg ; New York: Springer.
- Jordan, Bertrand. 2013. « Snip et histoire familiale : le match ! » *Médecine/Sciences* 29(2):219-22. doi: [10.1051/medsci/2013292023](https://doi.org/10.1051/medsci/2013292023).
- Jordan, Bertrand. 2014a. « Hétérogénéité des tumeurs : l'apport du séquençage sur cellules individuelles: Chroniques génomiques ». *30(12):1184-86*. doi: [10.1051/medsci/20143012023](https://doi.org/10.1051/medsci/20143012023).
- Jordan, Bertrand. 2014b. « De l'exome à l'avatar : vers une 'oncologie de précision' ? » ». *Médecine/Sciences* 30:809-11.
- Jordan, Bertrand. 2014c. « Les retombées cliniques du séquençage de nouvelle génération » ». *Médecine/Sciences* 30:589-93.
- Jordan, Bertrand. 2015a. « Biopsies liquides, une révolution en cancérologie ? : Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 31(8-9):805-7. doi: [10.1051/medsci/20153108021](https://doi.org/10.1051/medsci/20153108021).
- Jordan, Bertrand. 2015b. « Dépistage du cancer : les promesses illusoires de *Pathway Genomics*: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 31(12):1137-39. doi: [10.1051/medsci/20153112018](https://doi.org/10.1051/medsci/20153112018).
- Jordan, Bertrand. 2015c. « Des résultats tout à fait inattendus: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 31(5):567-68. doi: [10.1051/medsci/20153105020](https://doi.org/10.1051/medsci/20153105020).
- Jordan, Bertrand. 2015d. « Recherche cibles, désespérément: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 31(2):214-17. doi: [10.1051/medsci/20153102020](https://doi.org/10.1051/medsci/20153102020).
- Jordan, Bertrand. 2016. « Le Graal de Grail est-il un mirage ? : Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 32(4):417-22. doi: [10.1051/medsci/20163204022](https://doi.org/10.1051/medsci/20163204022).
- Jordan, Bertrand. 2017a. « Cancer : les trois époques de la médecine personnalisée: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 33(10):905-8. doi: [10.1051/medsci/20173310024](https://doi.org/10.1051/medsci/20173310024).
- Jordan, Bertrand. 2017b. « Les chimères du dépistage: Chroniques Génomiques ». *Médecine/Sciences* 33(4):441-44. doi: [10.1051/medsci/20173304015](https://doi.org/10.1051/medsci/20173304015).
- Jordan, Bertrand. 2017c. « Variants fréquents et rares, caractères multigéniques et héritabilité perdue: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 33(6-7):674-76. doi: [10.1051/medsci/20173306028](https://doi.org/10.1051/medsci/20173306028).
- Jordan, Bertrand. 2018a. « Balayage du génome et repérage des personnes à risque: Des GWAS aux GPS. Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 34(12):1116-22. doi: [10.1051/medsci/2018290](https://doi.org/10.1051/medsci/2018290).
- Jordan, Bertrand. 2018b. « Dépister les cancers asymptomatiques ? Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 34(4):363-65. doi: [10.1051/medsci/20183404018](https://doi.org/10.1051/medsci/20183404018).
- Jordan, Bertrand. 2019a. « Le monde caché des clones mutants dans les tissus normaux: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 35(2):187-90. doi: [10.1051/medsci/2019010](https://doi.org/10.1051/medsci/2019010).
- Jordan, Bertrand. 2019b. « Les limites de l' « oncologie de précision » : Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 35(11):905-7. doi: [10.1051/medsci/2019177](https://doi.org/10.1051/medsci/2019177).
- Jordan, Bertrand. 2020. « Scores polygéniques et risque de cancer: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 36(5):535-37. doi: [10.1051/medsci/2020088](https://doi.org/10.1051/medsci/2020088).
- Jordan, Bertrand. 2022a. « Le génome humain... encore ? » *Médecine/Sciences* 38(6-7):509-10. doi: [10.1051/medsci/2022086](https://doi.org/10.1051/medsci/2022086).

- Jordan, Bertrand. 2022b. « Séquence du génome : la fin du commencement: Chroniques génomiques ». *Médecine/Sciences* 38(6-7):609-11. doi: [10.1051/medsci/2022078](https://doi.org/10.1051/medsci/2022078).
- Jourdain, Antoine, Matthieu Duchmann, Christophe Willekens, Éric Solary, Leïla Perié, et Lucie Laplane. 2021. « Évolution clonale : qu'est-ce qu'un clone ? » P. 167-88 in *La biologie au défi de l'histoire, Histoire des sciences et des techniques*. Paris: Éditions Matériologiques.
- Joyon, N., F. Penault-Llorca, et M. Lacroix-Triki. 2017a. « Classification et signatures moléculaires des cancers du sein en 2017 ». *Oncologie* 19(3-4):64-70. doi: [10.1007/s10269-017-2700-6](https://doi.org/10.1007/s10269-017-2700-6).
- Juengst, Eric, Michelle L. McGowan, Jennifer R. Fishman, et Richard A. Settersten. 2016. « From “Personalized” to “Precision” Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine ». *Hastings Center Report* 46(5):21-33. doi: [10.1002/hast.614](https://doi.org/10.1002/hast.614).
- Juengst, Eric T. 2000. « Concepts of Disease After the Human Genome Project ». P. 127-54 in *Ethical Issues in Health Care on the Frontiers of the Twenty-First Century*, édité par S. Wear, J. J. Bono, G. Logue, et A. McEvoy. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Juengst, Eric T., Michael A. Flatt, et Richard A. Settersten. 2012. « Personalized Genomic Medicine and the Rhetoric of Empowerment ». *Hastings Center Report* 42(5):34-40. doi: [10.1002/hast.65](https://doi.org/10.1002/hast.65).
- Julia, Sophie, Gabrielle Bertier, et Anne Cambon-Thomsen. 2016. « Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles: Anticipation prédictive : vers une préemption du futur ? » *Revue française d'éthique appliquée* N° 2(2):19. doi: [10.3917/rfeap.002.0019](https://doi.org/10.3917/rfeap.002.0019).
- Julian-Reynier, Claire, et al. 1996. « Vers une colonisation génétique de la médecine? » *Sociologie et sociétés* 28(2):141-55. doi: [10.7202/001368ar](https://doi.org/10.7202/001368ar).
- Julian-Reynier, C. M., et al. 2001. « Women's Attitudes toward Preventive Strategies for Hereditary Breast or Ovarian Carcinoma Differ from One Country to Another: Differences among English, French, and Canadian Women ». *Cancer* 92(4):959-68. doi: [10.1002/1097-0142\(20010815\)92:4<959::aid-cnrcr1406>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010815)92:4<959::aid-cnrcr1406>3.0.co;2-v).
- Julian-Reynier, Claire. 2011. « Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire - Importance des résultats des tests ». *Médecine/Sciences* 27(6-7):657-61. doi: [10.1051/medsci/2011276019](https://doi.org/10.1051/medsci/2011276019).
- Julian-Reynier, Claire, François Eisinger, Jean-Paul Moatti, et Hagay Sobol. 2000. « Physicians' Attitudes towards Mammography and Prophylactic Surgery for Hereditary Breast/Ovarian Cancer Risk and Subsequently Published Guidelines ». *European Journal of Human Genetics* 8(3):204-8. doi: [10.1038/sj.ejhg.5200418](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200418).
- Kaelin, William G., et Craig B. Thompson. 2010. « Clues from Cell Metabolism ». *Nature* 465(7298):562-64. doi: [10.1038/465562a](https://doi.org/10.1038/465562a).
- Kahn, Axel, et Sylvie Gisselbrecht. 2008. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*. Montrouge Neuilly-sur-Seine: John Libbey.
- Kaiser, J. 2012. « Genetic Influences on Disease Remain Hidden ». *Science* 338(6110):1016-17. doi: [10.1126/science.338.6110.1016](https://doi.org/10.1126/science.338.6110.1016).
- Kaiser, Jocelyn. 2006. « First Pass at Cancer Genome Reveals Complex Landscape ». *Science, New Series* 313(5792):1370.
- Kaiser, Jocelyn. 2010. « A Skeptic Questions Cancer Genome Projects ». *Science, New Series* 313(5792):1370.
- Kaiser, Jocelyn. 2013. « Varmus's Second Act ». *Science* 342(6157):416-19. doi: [10.1126/science.342.6157.416](https://doi.org/10.1126/science.342.6157.416).
- Kaiser, Marie I. 2015. *Reductive Explanation in the Biological Sciences*. Cham: Springer.
- Kampourakis, Kostas. 2013. « Mendel and the Path to Genetics: Portraying Science as a Social Process ». *Science & Education* 22(2):293-324. doi: [10.1007/s11191-010-9323-2](https://doi.org/10.1007/s11191-010-9323-2).

- Kampourakis, Kostas, éd. 2013. *The Philosophy of Biology*. Vol. 1. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Kampourakis, Kostas. 2016. « The Bad Use of Metaphors and the Use of Bad Metaphors ». *Science & Education* 25(9-10):947-49. doi: [10.1007/s11191-016-9870-2](https://doi.org/10.1007/s11191-016-9870-2).
- Kampourakis, Kostas. 2020. *Understanding genes*. Cambridge, UK ; New York, NY: Cambridge University Press.
- Kaplan, Rosandra N., Shahin Rafii, et David Lyden. 2006. « Preparing the “Soil”: The Premetastatic Niche ». *Cancer research* 66(23):11089-93. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-06-2407](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2407).
- Karczewski, Konrad J., et Michael P. Snyder. 2018. « Integrative Omics for Health and Disease ». *Nature Reviews Genetics* 19(5):299-310. doi: [10.1038/nrg.2018.4](https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4).
- Karnoub, Antoine E., et Robert A. Weinberg. 2008. « Ras oncogenes: split personalities ». *Nature reviews. Molecular cell biology* 9(7):517-31. doi: [10.1038/nrm2438](https://doi.org/10.1038/nrm2438).
- Karp, Gerald, Pierre L. Masson, et Jules Bouharmont. 2010. *Biologie cellulaire et moléculaire: Concepts et expériences*. 3e édition. Bruxelles Paris: De Boeck Sup.
- Kauffman, Stuart, Colin Hill, Leroy Hood, et Sui Huang. 2014. « Transforming Medicine: A Manifesto ». *Scientific American* 4.
- Kaye, F. J. 2015. « Response: A Cancer Theory Kerfuffle Can Lead to New Lines of Research ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 107(5):djv060-djv060. doi: [10.1093/jnci/djv060](https://doi.org/10.1093/jnci/djv060).
- Keas, Michael N. 2018. « Systematizing the Theoretical Virtues ». *Synthese* 195(6):2761-93. doi: [10.1007/s11229-017-1355-6](https://doi.org/10.1007/s11229-017-1355-6).
- Keating, P., et A. Cambrosio. 2001. « The New Genetics and Cancer: The Contributions of Clinical Medicine in the Era of Biomedicine ». *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 56(4):321-52. doi: [10.1093/jhmas/56.4.321](https://doi.org/10.1093/jhmas/56.4.321).
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2003. *Biomedical platforms: realigning the normal and the pathological in late-twentieth-century medicine*. Cambridge, Mass: MIT Press.
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2004a. « Signs, Markers, Profiles, and Signatures: Clinical Haematology Meets the New Genetics (1980–2000) ». *New Genetics and Society* 23(1):15-45. doi: [10.1080/1463677042000189624](https://doi.org/10.1080/1463677042000189624).
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2004b. « Does Biomedicine Entail the Successful Reduction of Pathology to Biology? » *Perspectives in Biology and Medicine* 47(3):357-71.
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2009. « Who’s Minding the Data? Data Monitoring Committees in Clinical Cancer Trials ». *Sociology of Health & Illness* 31(3):325-42. doi: [10.1111/j.1467-9566.2008.01136.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01136.x).
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2011. « Clinical Trials in the Age of Personalized Medicine ». *Journal of Medicine and the Person* 9(3):91-98. doi: [10.1007/s12682-011-0094-6](https://doi.org/10.1007/s12682-011-0094-6).
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2012. « Too Many Numbers: Microarrays in Clinical Cancer Research ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43(1):37-51. doi: [10.1016/j.shpsc.2011.10.004](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.10.004).
- Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. 2014. *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice*. University of Chicago Press.
- Keating, Peter, Alberto Cambrosio, et Michael Mackenzie. 1992. « The Tools of the Discipline: Standards, Models, and Measures in the Affinity/Avidity Controversy in Immunology ». P. 312-54 in *The Right Tools for the Job*, édité par A. E. Clarke et J. H. Fujimura. Princeton University Press.
- Keating, Peter, Alberto Cambrosio, et Nicole C. Nelson. 2016. « “Triple Negative Breast Cancer”: Translational Research and the (Re)Assembling of Diseases in Post-Genomic Medicine ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59:20-34. doi: [10.1016/j.shpsc.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.05.003).

- Keating, Peter, Alberto Cambrosio, Nicole Nelson, Andrei Mogoutov, et Jean-Philippe Cointet. 2013. « Therapy's Shadow: A Short History of the Study of Resistance to Cancer Chemotherapy ». *Frontiers in Pharmacology* 4.
- Keller, Evelyn Fox. 1999. *Le rôle des métaphores dans les progrès de la biologie*. Le Plessis-Robinson: Institut Synthélabo.
- Keller, Evelyn Fox. 2000. « Models Of and Models For: Theory and Practice in Contemporary Biology ». *Philosophy of Science* 67(S3):S72-86. doi: [10.1086/392810](https://doi.org/10.1086/392810).
- Keller, Evelyn Fox. 2003. *Le siècle du gène*. Paris: Gallimard.
- Keller, Evelyn Fox. 2010. *The mirage of a space between nature and nurture*. Durham, NC: Duke University Press.
- Kellert, Stephen H., Helen E. Longino, et C. Kenneth Waters, éd. 2006. *Scientific pluralism*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
- Kellert, Stephen H., Helen E. Longino, et C. Kenneth Waters. s. d. « Introduction: the pluralist stance ». in *Scientific pluralism*.
- Kelly, Michael P., Rachel S. Kelly, et Federica Russo. 2014. « The Integration of Social, Behavioral, and Biological Mechanisms in Models of Pathogenesis ». *Perspectives in Biology and Medicine* 57(3):308-28. doi: [10.1353/pbm.2014.0026](https://doi.org/10.1353/pbm.2014.0026).
- Kelly-Irving, Michelle, et Paolo Vineis. 2019. « Life-Course Approach: From Socioeconomic Determinants to Biological Embodiment ». in *Reducing social inequalities in cancer: evidence and priorities for research*, édité par S. Vaccarella, et al. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer.
- Kenny, Paraic A., et Mina J. Bissell. 2003. « Tumor Reversion: Correction of Malignant Behavior by Microenvironmental Cues ». *International Journal of Cancer* 107(5):688-95. doi: [10.1002/ijc.11491](https://doi.org/10.1002/ijc.11491).
- Kenny, Paraic A., et al. 2007. « The Morphologies of Breast Cancer Cell Lines in Three-Dimensional Assays Correlate with Their Profiles of Gene Expression ». *Molecular Oncology* 1(1):84-96. doi: [10.1016/j.molonc.2007.02.004](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.02.004).
- Kerr, Anne. 2000. « (Re)Constructing Genetic Disease: The Clinical Continuum between Cystic Fibrosis and Male Infertility ». *Social Studies of Science* 30(6):847-94. doi: [10.1177/030631200030006002](https://doi.org/10.1177/030631200030006002).
- Kerr, Anne. 2004. « Giving up on Geneticization: A Comment on Hedgecoe's "Expansion and Uncertainty: Cystic Fibrosis, Classification and Genetics" ». *Sociology of Health & Illness* 26(1):102-6; discussion 107-109. doi: [10.1111/j.1467-9566.2004.00380.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2004.00380.x).
- Kerr, Anne. 2005. « Understanding Genetic Disease in a Socio-Historical Context: A Case Study of Cystic Fibrosis ». *Sociology of Health & Illness* 27(7):873-96. doi: [10.1111/j.1467-9566.2005.00462.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2005.00462.x).
- Kerr, Anne, Emily Ross, Gwen Jacques, et Sarah Cunningham-Burley. 2018. « The Sociology of Cancer: A Decade of Research ». *Sociology of Health & Illness* 40(3):552-76. doi: [10.1111/1467-9566.12662](https://doi.org/10.1111/1467-9566.12662).
- Kerr, Anne, Julia Swallow, Choon Key Chekar, et Sarah Cunningham-Burley. 2019. « Genomic Research and the Cancer Clinic: Uncertainty and Expectations in Professional Accounts ». *New Genetics and Society* 38(2):222-39. doi: [10.1080/14636778.2019.1586525](https://doi.org/10.1080/14636778.2019.1586525).
- Kerr, Anne, et al. 2021. *Personalised Cancer Medicine: Future Crafting in the Genomic Era*. 1er édition. Manchester: Manchester University Press.
- Kevles, Daniel J., et Leroy Hood, éd. 1992. *The code of codes: scientific and social issues in the human genome project*. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press.
- Khan, Razib, et David Mittelman. 2018. « Consumer genomics will change your life, whether you get tested or not ». *Genome Biology* 19:120. doi: [10.1186/s13059-018-1506-1](https://doi.org/10.1186/s13059-018-1506-1).

- Khayat, David, Antoine Spire, et Nicolas Martin. 2005. *La recherche sur le cancer a-t-elle échappée au tout génétique ?* Éditions Le Bord de l'eau.
- Khera, Amit V., et al. 2018. « Genome-Wide Polygenic Scores for Common Diseases Identify Individuals with Risk Equivalent to Monogenic Mutations ». *Nature Genetics* 50(9):1219-24. doi: [10.1038/s41588-018-0183-z](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z).
- Khoury, Muin J. 2003. « Genetics and Genomics in Practice: The Continuum from Genetic Disease to Genetic Information in Health and Disease ». *Genetics in Medicine* 5(4):261-68. doi: [10.1097/00125817-200307000-00002](https://doi.org/10.1097/00125817-200307000-00002).
- Kim, Jaegwon. 2006. *Trois essais sur l'Émergence*. Ithaque.
- Kincaid, Harold. 1990. « Molecular Biology and the Unity of Science ». *Philosophy of Science* 57(4):575-93. doi: [10.1086/289580](https://doi.org/10.1086/289580).
- Kincaid, Harold. 2008. « Do We Need Theory to Study Disease?: Lessons from Cancer Research and Their Implications for Mental Illness ». *Perspectives in Biology and Medicine* 51(3):367-78. doi: [10.1353/pbm.0.0019](https://doi.org/10.1353/pbm.0.0019).
- Kincaid, Harold, John Dupré, et Alison Wylie, éd. 2007. *Value-free science? ideals and illusions*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Kincaid, Harold, et Jennifer MacKitrick. 2007. *Establishing Medical Reality: Essays in the Metaphysics and Epistemology of Biomedical Science*. Dordrecht: Springer.
- Kindi, Vasō, et Theodore Arabatzis, éd. 2012. *Kuhn's The structure of scientific revolutions revisited*. New York: Routledge.
- King, Mary-Claire. 2014. « “The Race” to Clone *BRCA1* ». *Science* 343(6178):1462-65. doi: [10.1126/science.1251900](https://doi.org/10.1126/science.1251900).
- King, Mary-Claire, Ephrat Levy-Lahad, et Amnon Lahad. 2014. « Population-Based Screening for *BRCA1* and *BRCA2*: 2014 Lasker Award ». *JAMA* 312(11):1091-92. doi: [10.1001/jama.2014.12483](https://doi.org/10.1001/jama.2014.12483).
- Kinzler, Kenneth W., et Bert Vogelstein. 1997. « Gatekeepers and Caretakers ». *Nature* 386(6627):761-63. doi: [10.1038/386761a0](https://doi.org/10.1038/386761a0).
- Kistler, Max. 2007. « La réduction, l'émergence, l'unité de la science et les niveaux de réalité ». in *Matière Première. Émergence et réduction*. Vol. 2.
- Kitano, H. 2007. « The Theory of Biological Robustness and Its Implication in Cancer » in *Systems Biology*, édité par P. Bringmann, E. C. Butcher, G. Parry, et B. Weiss. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kitano, Hiroaki. 2001. *Foundations of Systems Biology*. Cambridge, Mass: MIT Press.
- Kitano, Hiroaki. 2003. « Cancer Robustness: Tumour Tactics ». *Nature* 426(6963):125-125. doi: [10.1038/426125a](https://doi.org/10.1038/426125a).
- Kitano, Hiroaki. 2004a. « Biological Robustness ». *Nature Reviews Genetics* 5(11):826-37. doi: [10.1038/nrg1471](https://doi.org/10.1038/nrg1471).
- Kitano, Hiroaki. 2004b. « Cancer as a Robust System: Implications for Anticancer Therapy ». *Nature Reviews Cancer* 4(3):227-35. doi: [10.1038/nrc1300](https://doi.org/10.1038/nrc1300).
- Kitano, Hiroaki. 2009. « The Theory of Biological Robustness and Its Implication to Cancer » in *Systems Biology and Synthetic Biology*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Kitano, Hiroaki. s. d. « Systems Biology: Toward System-level Understanding of Biological Systems ». in *Foundations of System Biology*. 2001.
- Kitcher, Philip. 1984. « 1953 and all That. A Tale of Two Sciences ». *The Philosophical Review* 93(3):335. doi: [10.2307/2184541](https://doi.org/10.2307/2184541).
- Kitcher, Philip. 1994. « Who's Afraid of the Human Genome Project? » *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association* 1994(2):312-21. doi: [10.1086/psa-procbienmeetp.1994.2.192941](https://doi.org/10.1086/psa-procbienmeetp.1994.2.192941).

- Kitcher, Philip. 1999. « The Hegemony of Molecular Biology ». *Biology & Philosophy* 14(2):195-210. doi: [10.1023/A:1006686417669](https://doi.org/10.1023/A:1006686417669).
- Kitchin, Rob. 2014. « Big Data, new epistemologies and paradigm shifts ». *Big Data & Society* 1(1):2053951714528481. doi: [10.1177/2053951714528481](https://doi.org/10.1177/2053951714528481).
- Klitzman, Robert. 2009. « “Am I My Genes?”: Questions of Identity among Individuals Confronting Genetic Disease ». *Genetics in Medicine* 11(12):880-89. doi: [10.1097/GIM.0b013e3181bfd212](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181bfd212).
- Kohl, P., E. J. Crampin, T. A. Quinn, et D. Noble. 2010. « Systems Biology: An Approach ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88(1):25-33. doi: [10.1038/clpt.2010.92](https://doi.org/10.1038/clpt.2010.92).
- Kohli-Laven, Nina, Pascale Bourret, Peter Keating, et Alberto Cambrosio. 2011. « Cancer Clinical Trials in the Era of Genomic Signatures: Biomedical Innovation, Clinical Utility, and Regulatory-Scientific Hybrids ». *Social Studies of Science* 41(4):487-513. doi: [10.1177/0306312711398741](https://doi.org/10.1177/0306312711398741).
- Korsunsky, Ilya, et al. 2014. « Systems Biology of Cancer: A Challenging Expedition for Clinical and Quantitative Biologists ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2. doi: [10.3389/fbioe.2014.00027](https://doi.org/10.3389/fbioe.2014.00027).
- Koutsogiannouli, Evangelia, et al. 2013. « Complexity in Cancer Biology: Is Systems Biology the Answer? » *Cancer Medicine* 2(2):164-77. doi: [10.1002/cam4.62](https://doi.org/10.1002/cam4.62).
- Kreeger, P. K., et D. A. Lauffenburger. 2010. « Cancer Systems Biology: A Network Modeling Perspective ». *Carcinogenesis* 31(1):2-8. doi: [10.1093/carcin/bgp261](https://doi.org/10.1093/carcin/bgp261).
- Krickel, Beate. 2017. « Making Sense of Interlevel Causation in Mechanisms from a Metaphysical Perspective ». *Journal for General Philosophy of Science* 48(3):453-68. doi: [10.1007/s10838-017-9373-0](https://doi.org/10.1007/s10838-017-9373-0).
- Krickel, Beate. 2019. *The Mechanical World: The Metaphysical Commitments of the New Mechanistic Approach*.
- Kuhn, Thomas S. 1982. « Commensurability, Comparability, Communicability ». *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association* 1982(2):669-88. doi: [10.1086/psaprocbienmeetp.1982.2.192452](https://doi.org/10.1086/psaprocbienmeetp.1982.2.192452).
- Kuhn, Thomas S. 1990. *La tension essentielle: Tradition et changement dans les sciences* (1977). Paris: Gallimard.
- Kuhn, Thomas S. 2000. *The Road Since Structure: Philosophical Essays, 1970-1993, With an Autobiographical Interview*. Chicago, Ill.: University of Chicago Press.
- Kuhn, Thomas S. 2018. *La structure des révolutions scientifiques* (1962). Paris: Flammarion.
- Kuleshov, Volodymyr, et al. 2019. « A Machine-Compiled Database of Genome-Wide Association Studies ». *Nature Communications* 10(1):3341. doi: [10.1038/s41467-019-11026-x](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11026-x).
- Künstler, Raphaël. 2022. *Métaphysique et Sciences: Nouveaux problèmes*. Paris: Hermann.
- Kupiec, Jean-Jacques. 2008. *L'origine des individus*. Paris: Fayard.
- Kupiec, Jean-Jacques. 2012. *L'ontophylogénèse: évolution des espèces et développement de l'individu*. Versailles: Éditions Quae.
- Kupiec, Jean-Jacques. 2014. « Comment le hasard intervient-il dans le débat entre holisme et réductionnisme?: Conclusion du dossier Cancer/Haredhol ». *Médecine/Sciences* 30(6-7):699-700. doi: [10.1051/medsci/20143006024](https://doi.org/10.1051/medsci/20143006024).
- Kupiec, Jean-Jacques, Olivier Gandrillon, Michel Morange, et Marc Silberstein. 2013. *Le hasard au cœur de la cellule: probabilités, déterminisme, génétique*. Matériologiques.
- Kurian, Allison W., et al. 2017. « Gaps in Incorporating Germline Genetic Testing Into Treatment Decision-Making for Early-Stage Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35(20):2232-39. doi: [10.1200/JCO.2016.71.6480](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6480).

- Laconi, Ezio. 2007. « The Evolving Concept of Tumor Microenvironments ». *BioEssays* 29(8):738-44. doi: [10.1002/bies.20606](https://doi.org/10.1002/bies.20606).
- Ladyman, J., et K. Wiesner. 2020. *What is a complex system?* New Haven: Yale University Press.
- Laforge, Bertrand, David Guez, Michael Martinez, et Jean-Jacques Kupiec. 2005. « Modeling Embryogenesis and Cancer: An Approach Based on an Equilibrium between the Autostabilization of Stochastic Gene Expression and the Interdependence of Cells for Proliferation ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 89(1):93-120. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2004.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.11.004).
- Lagasse, Eric. 2012. « Battling Cancer: In the End What Matters the Most? » *Disruptive Science and Technology* 1(2):108-9. doi: [10.1089/dst.2012.0018](https://doi.org/10.1089/dst.2012.0018).
- Lahad, John P., Gordon B. Mills, et Kevin R. Coombes. 2005. « Stem Cell–Ness: A “Magic Marker” for Cancer ». *The Journal of Clinical Investigation* 115(6):1463-67. doi: [10.1172/JCI25455](https://doi.org/10.1172/JCI25455).
- Lallemand-Breitenbach, Valérie, Jun Zhu, et Hugues de Thé. 2001. « La leucémie aiguë promyélocytaire: un paradigme des traitements ciblés sur l'oncogène? » *Médecine / Sciences* 17(1):14-22.
- Lambert, Arthur W., Diwakar R. Pattabiraman, et Robert A. Weinberg. 2017. « Emerging Biological Principles of Metastasis ». *Cell* 168(4):670-91. doi: [10.1016/j.cell.2016.11.037](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037).
- Land, Hartmut, Luis F. Parada, et Robert A. Weinberg. 1983a. « Cellular Oncogenes and Multistep Carcinogenesis ». *Science* 222(4625):771-78. doi: [10.1126/science.6356358](https://doi.org/10.1126/science.6356358).
- Land, Hartmut, Luis F. Parada, et Robert A. Weinberg. 1983b. « Tumorigenic Conversion of Primary Embryo Fibroblasts Requires at Least Two Cooperating Oncogenes ». *Nature* 304(5927):596-602. doi: [10.1038/304596a0](https://doi.org/10.1038/304596a0).
- Landau, Dan A., et al. 2014. « Locally Disordered Methylation Forms the Basis of Intratumor Methylation Variation in Chronic Lymphocytic Leukemia ». *Cancer Cell* 26(6):813-25. doi: [10.1016/j.ccell.2014.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.012).
- Langreth, R., et M. Waldholz. 1999. « New Era of Personalized Medicine: Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile ». *The Oncologist* 4(5):426-27.
- Laplane, L. 2016. « Cancer Stem Cells ». *Philosophy and Therapy*.
- Laplane, Lucie. 2009. « Cellule souche cancéreuse: réflexions épistémologiques ». *Sociétés* 105(3):45-55. doi: [10.3917/soc.105.0045](https://doi.org/10.3917/soc.105.0045).
- Laplane, Lucie. 2011. « Le mystère de la genèse des individus ». *Critique* 764-765(1-2):143-52. doi: [10.3917/criti.764.0143](https://doi.org/10.3917/criti.764.0143).
- Laplane, Lucie. 2014. « Identifying Some Theories in Developmental Biology: The Case of the Cancer Stem Cell Theory ». P. 246-59 in *Towards a Theory of Development*, édité par A. Minelli et T. Pradeu. Oxford University Press.
- Laplane, Lucie. 2015. « Stem Cell Epistemological Issues ». in *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. River Publishers.
- Laplane, Lucie. 2016. *Cancer stem cells: philosophy and therapies*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Laplane, Lucie. 2018. « Cancer Stem Cells Modulate Patterns and Processes of Evolution in Cancers ». *Biology & Philosophy* 33(3-4):18. doi: [10.1007/s10539-018-9629-z](https://doi.org/10.1007/s10539-018-9629-z).
- Laplane, Lucie. 2019. « Anya Plutynski, Explaining Cancer. Finding Order in Disorder » *History and Philosophy of the Life Sciences* 41(4):43, s40656-019-0284-88. doi: [10.1007/s40656-019-0284-8](https://doi.org/10.1007/s40656-019-0284-8).
- Laplane, Lucie, Dorothée Duluc, Andreas Bikfalvi, Nicolas Larmonier, et Thomas Pradeu. 2019. « Beyond the Tumour Microenvironment ». *International Journal of Cancer* 145(10):2611-18. doi: [10.1002/ijc.32343](https://doi.org/10.1002/ijc.32343).

- Laplane, Lucie, Dorothée Duluc, Nicolas Larmonier, Thomas Pradeu, et Andreas Bikfalvi. 2018. « The Multiple Layers of the Tumor Environment ». *Trends in Cancer* 4(12):802-9. doi: [10.1016/j.trecan.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.10.002).
- Laplane, Lucie, Paolo Mantovani, Ralph Adolphs, Hasok Chang, Alberto Mantovani, Margaret McFall-Ngai, Carlo Rovelli, Elliott Sober, et Thomas Pradeu. 2019. « Why Science Needs Philosophy ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116(10):3948-52. doi: [10.1073/pnas.1900357116](https://doi.org/10.1073/pnas.1900357116).
- Laplane, Lucie, et Éric Solary. 2017. « Identité des cellules souches normales et cancéreuses ». *Médecine/Sciences* 33(10):899-904. doi: [10.1051/medsci/20173310023](https://doi.org/10.1051/medsci/20173310023).
- Laplane, Lucie, et Eric Solary. 2019. « Towards a Classification of Stem Cells ». *eLife* 8:e46563. doi: [10.7554/eLife.46563](https://doi.org/10.7554/eLife.46563).
- Latour, Bruno. 1995. *La science en action*. Paris: Gallimard.
- Latour, Bruno. 2006. *Chroniques d'un amateur de sciences*. Paris: École des Mines
- Latour, Bruno. 2007. *L'espoir de Pandore: pour une version réaliste de l'activité scientifique*. Paris: Ed. la Découverte.
- Latour, Bruno, et Steve Woolgar. 2006. *La vie de laboratoire: La production des faits scientifiques [1979]*. Paris: La Découverte.
- Laubenbacher, Reinhard, et al. 2009. « A Systems Biology View of Cancer ». *Biochimica et biophysica acta* 1796(2):129-39. doi: [10.1016/j.bbcan.2009.06.001](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.06.001).
- Lavi, Orit. 2015. « Redundancy: A Critical Obstacle to Improving Cancer Therapy ». *Cancer Research* 75(5):808-12. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-3256](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3256).
- Lawrence, Michael S., et al. 2013. « Mutational Heterogeneity in Cancer and the Search for New Cancer-Associated Genes ». *Nature* 499(7457):214-18. doi: [10.1038/nature12213](https://doi.org/10.1038/nature12213).
- Lay, Jackson O., Rohana Liyanage, Sabine Borgmann, et Charles L. Wilkins. 2006. « Problems with the “Omics” ». *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 25(11):1046.
- Lazebnik, Yuri. 2010. « What Are the Hallmarks of Cancer? » *Nature Reviews Cancer* 10(4):232-33. doi: [10.1038/nrc2827](https://doi.org/10.1038/nrc2827).
- Le Bidan, Marion. 2013. « La généticisation des maladies : discours critiques et analyses historiques ». in *L'innéité aujourd'hui*. Editions Matériologiques.
- Le Tourneau, Christophe, Lisa Belin, Xavier Paoletti, Ivan Bièche, et Maud Kamal. 2015. « Precision Medicine: Lessons Learned from the SHIVA Trial – Authors' Reply ». *The Lancet Oncology* 16(16):e581-82. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00455-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00455-6).
- Le Tourneau, Christophe, Ivan Bièche, et Maud Kamal. 2022. « Premiers pas de l'intelligence artificielle pour guider les thérapies en oncologie ». *Médecine/Sciences* 38(1):21-22. doi: [10.1051/medsci/2021235](https://doi.org/10.1051/medsci/2021235).
- Le Tourneau, Christophe, et Razelle Kurzrock. 2016. « What Have We Learned from SHIVA? » *Nature Reviews Clinical Oncology* 13(12):719-20. doi: [10.1038/nrclinonc.2016.164](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.164).
- Leach, Fredrick S., et al.. 1993. « Mutations of a mutS Homolog in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer ». *Cell* 75(6):1215-25. doi: [10.1016/0092-8674\(93\)90330-S](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90330-S).
- Lean, Christopher, et Anya Plutynski. 2016. « The Evolution of Failure: Explaining Cancer as an Evolutionary Process ». *Biology & Philosophy* 31(1):39-57. doi: [10.1007/s10539-015-9511-1](https://doi.org/10.1007/s10539-015-9511-1).
- Ledford, Heidi. 2010. « Big Science: The Cancer Genome Challenge ». *Nature* 464(7291):972-74. doi: [10.1038/464972a](https://doi.org/10.1038/464972a).
- Ledford, Heidi. 2015. « End of Cancer Atlas Prompts Rethink: Geneticists Debate Whether Focus Should Shift from Sequencing Genomes to Analysing Function ». *Nature* 517(7533):128-30.
- Lee, Genee Y., Paraic A. Kenny, Eva H. Lee, et Mina J. Bissell. 2007. « Three-Dimensional Culture Models of Normal and Malignant Breast Epithelial Cells ». *Nature Methods* 4(4):359-65. doi: [10.1038/nmeth1015](https://doi.org/10.1038/nmeth1015).

- Lemoine, Maël. 2011. *La désunité de la médecine: essai sur les valeurs explicatives de la science médicale*. Paris: Hermann.
- Lemoine, Maël. 2013. « Defining Disease beyond Conceptual Analysis: An Analysis of Conceptual Analysis in Philosophy of Medicine ». *Theoretical Medicine and Bioethics* 34(4):309-25. doi: [10.1007/s11017-013-9261-5](https://doi.org/10.1007/s11017-013-9261-5).
- Lemoine, Maël. 2014. « Trois conceptions sémantiques des théories en médecine ». *Lato Sensus, Revue de la Société de philosophie des sciences* 1(1):1-11. doi: [10.20416/lrsrps.v1i1.3](https://doi.org/10.20416/lrsrps.v1i1.3).
- Lemoine, Maël. 2015. « The Naturalization of the Concept of Disease ». P. 19-41 in *Classification, Disease and Evidence*. Vol. 7, *History, Philosophy and Theory of the Life Sciences*, édité par P. Huneman, G. Lambert, et M. Silberstein. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Lemoine, Maël. 2017a. *Introduction à la philosophie des sciences médicales*. Paris: Hermann.
- Lemoine, Maël. 2017b. « Neither from words, nor from visions: understanding p-medicine from innovative treatments ». *Lato Sensus: Revue de la Société de philosophie des sciences* 4(2):12-23. doi: [10.20416/lrsrps.v4i2.793](https://doi.org/10.20416/lrsrps.v4i2.793).
- Lemoine, Maël. 2022. « Anya Plutynski's Explaining Cancer: Finding Order in Disorder ». *Philosophy of Medicine* 3(1). doi: [10.5195/pom.2022.120](https://doi.org/10.5195/pom.2022.120).
- Lengauer, C., K. W. Kinzler, et B. Vogelstein. 1997. « Genetic Instability in Colorectal Cancers ». *Nature* 386(6625):623-27. doi: [10.1038/386623a0](https://doi.org/10.1038/386623a0).
- Lengauer, Christoph, Kenneth W. Kinzler, et Bert Vogelstein. 1998. « Genetic Instabilities in Human Cancers ». *Nature* 396(6712):643-49. doi: [10.1038/25292](https://doi.org/10.1038/25292).
- Lenoir, Tim, et Eric Giannella. 2006. « The emergence and diffusion of DNA microarray technology ». *Journal of Biomedical Discovery and Collaboration* 1(1):11. doi: [10.1186/1747-5333-1-11](https://doi.org/10.1186/1747-5333-1-11).
- Leonelli, Sabina. 2012. « Introduction: Making Sense of Data-Driven Research in the Biological and Biomedical Sciences ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43(1):1-3. doi: [10.1016/j.shpsc.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.10.001).
- Leonelli, Sabina. 2014a. « Data Interpretation in the Digital Age ». *Perspectives on Science* 22(3):397-417. doi: [10.1162/POSC_a_00140](https://doi.org/10.1162/POSC_a_00140).
- Leonelli, Sabina. 2014b. « What Difference Does Quantity Make? On the Epistemology of Big Data in Biology ». *Big Data & Society* 1(1):205395171453439. doi: [10.1177/2053951714534395](https://doi.org/10.1177/2053951714534395).
- Leonelli, Sabina. 2015. « What Counts as Scientific Data? A Relational Framework ». *Philosophy of Science* 82(5):810-21. doi: [10.1086/684083](https://doi.org/10.1086/684083).
- Leonelli, Sabina. 2016. *Data-Centric Biology: A Philosophical Study*. University of Chicago Press.
- Leonelli, Sabina. 2019a. *La recherche scientifique à l'ère des big data: cinq façons dont les big data nuisent à la science et comment la sauver*.
- Leonelli, Sabina. 2019b. « The Challenges of Big Data Biology ». *eLife* 8:e47381. doi: [10.7554/eLife.47381](https://doi.org/10.7554/eLife.47381).
- Leonelli, Sabina. 2020. « Scientific Research and Big Data ». *Stanford Encyclopedia of Philosophy*.
- Leonelli, Sabina, et Rachel A. Ankeny. 2012. « Re-Thinking Organisms: The Impact of Databases on Model Organism Biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43(1):29-36. doi: [10.1016/j.shpsc.2011.10.003](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.10.003).
- Leonelli, Sabina, et Niccolò Tempini. 2018. « Genomics and Big Data in Biomedicine ». in *Routledge Handbook of Genomics, Health & Society*.
- Leonelli, Sabina, et Niccolò Tempini, éd. 2020. *Data Journeys in the Sciences*. Cham: Springer International Publishing.

- Leong, Stanley P., Athena Aktipis, et Carlo Maley. 2018. « Cancer Initiation and Progression within the Cancer Microenvironment ». *Clinical & Experimental Metastasis* 35(5-6):361-67. doi: [10.1007/s10585-018-9921-y](https://doi.org/10.1007/s10585-018-9921-y).
- Le Roux, Ronan. 2020. « Développements instrumentaux en contexte de sous-détermination théorique. Cas du diagnostic moléculaire » in *Science, philosophie, société : 4e congrès de la Société de Philosophie des Sciences, Sciences : concepts et problèmes*, édité par A. Guay et S. Ruphy. Besançon: Presses universitaires de Franche-Comté.
- Lesne, Annick. 2008a. « Complexité du vivant, sélection naturelle et évolution ». *Natures Sciences Sociétés* 16(2):150-53.
- Lesne, Annick. 2008b. « Robustness: Confronting Lessons from Physics and Biology ». *Biological Reviews*. doi: [10.1111/j.1469-185X.2008.00052.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2008.00052.x).
- Lesne, Annick. 2009. « Biologie des systèmes: L'organisation multiéchelle des systèmes vivants ». *Médecine/Sciences* 25(6-7):585-87. doi: [10.1051/medsci/2009256-7585](https://doi.org/10.1051/medsci/2009256-7585).
- Levine, Arnold J. 1997. « P53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division ». *Cell* 88(3):323-31. doi: [10.1016/S0092-8674\(00\)81871-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81871-1).
- Lewontin. 2000. « The dream of the human genome (1992) ». in *It ain't necessarily so: the dream of the human genome and other illusions*.
- Lewontin, R. C. 1974. « The analysis of variance and the analysis of causes. » *American Journal of Human Genetics* 26(3):400-411.
- Lewontin, Richard C. 2000. *It ain't necessarily so: the dream of the human genome and other illusions*. New York: New York Review of Books.
- Lewontin, Richard C. 2003. *La triple hélice: les gènes, l'organisme, l'environnement*. Paris: Seuil.
- Lewontin, Richard C., Steven P. R. Rose, et Leon J. Kamin. 1985. *Nous ne sommes pas programmés: génétique, hérédité, idéologie*. Paris: Éditions La Découverte.
- Li, Jingjing, Xiao Li, Sai Zhang, et Michael Snyder. 2019. « Gene-Environment Interaction in the Era of Precision Medicine ». *Cell* 177(1):38-44. doi: [10.1016/j.cell.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.004).
- Lieberman-Aiden, et al. 2009. « Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals Folding Principles of the Human Genome ». *Science* 326(5950):289-93. doi: [10.1126/science.1181369](https://doi.org/10.1126/science.1181369).
- Lindee, M. Susan. 2008. *Moments of Truth in Genetic Medicine*. Baltimore, Md.: Johns Hopkins Univ. Press.
- Lindee, M. Susan, et Dorothy Nelkin. 1998. *La Mystique de l'ADN: pourquoi sommes-nous fascinés par le gène?* Paris: Belin.
- Lipsick, Joseph. 2019. « A History of Cancer Research: Tyrosine Kinases ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 11(2):a035592. doi: [10.1101/cshperspect.a035592](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035592).
- Lipsick, Joseph. 2020. « A History of Cancer Research: Tumor Suppressor Genes ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 12(2):a035907. doi: [10.1101/cshperspect.a035907](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035907).
- Lipsick, Joseph. 2022. « A History of Cancer Research: Retroviral Oncogenes ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 12(4):a035865. doi: [10.1101/cshperspect.a035865](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035865).
- Liu, Simin, et Yiqing Song. 2010. « Building Genetic Scores to Predict Risk of Complex Diseases in Humans: Is It Possible? » *Diabetes* 59(11):2729-31. doi: [10.2337/db10-1081](https://doi.org/10.2337/db10-1081).
- Liu, Yang, et Xuetao Cao. 2016. « Characteristics and Significance of the Pre-Metastatic Niche ». *Cancer Cell* 30(5):668-81. doi: [10.1016/j.ccell.2016.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.011).
- Llyod, Mark, Robert Gatenby, et Joel Brown. 2017. « Ecology of the Metastatic Process ». in *Ecology and Evolution of Cancer*, édité par B. Ujvari, B. Roche, et F. Thomas.
- Lock, Margaret, et al. 2007. « Susceptibility Genes and the Question of Embodied Identity ». *Medical Anthropology Quarterly* 21(3):256-76. doi: [10.1525/maq.2007.21.3.256](https://doi.org/10.1525/maq.2007.21.3.256).

- Loeb, Lawrence A. 1997. « Cancer Cells Exhibit a Mutator Phenotype » in *Advances in Cancer Research*. Vol. 72, édité par G. F. Vande Woude et G. Klein. Academic Press.
- Loeb, Lawrence A. 2001. « A Mutator Phenotype in Cancer ». *Cancer Research* 61(8):3230-39.
- Loeb, Lawrence A. 2016. « Human Cancers Express a Mutator Phenotype: Hypothesis, Origin, and Consequences ». *Cancer Research* 76(8):2057-59. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-16-0794](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0794).
- Loeb, Lawrence A., Jason H. Bielas, et Robert A. Beckman. 2008. « Cancers Exhibit a Mutator Phenotype: Clinical Implications ». *Cancer Research* 68(10):3551-57. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-5835](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5835).
- Loison, Laurent. 2016a. « Forms of Presentism in the History of Science. Rethinking the Project of Historical Epistemology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 60:29-37. doi: [10.1016/j.shpsa.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2016.09.002).
- Loison, Laurent. 2016b. « The Microscope against Cell Theory: Cancer Research in Nineteenth-Century Parisian Anatomical Pathology ». *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 71(3):271-92. doi: [10.1093/jhmas/jrv057](https://doi.org/10.1093/jhmas/jrv057).
- Loison, Laurent. 2017. « Cellule cancéreuse ou théorie cellulaire ? Sur la réception de la théorie cellulaire à Strasbourg au XIXe siècle ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie* Volume 24(1):27. doi: [10.3917/bhesv.241.0027](https://doi.org/10.3917/bhesv.241.0027).
- Loison, Laurent. 2018. « Un enthousiasme paradoxal ? Georges Canguilhem et la biologie moléculaire (1966-1973) ». *Revue d'histoire des sciences* 71(2):271. doi: [10.3917/rhs.712.0271](https://doi.org/10.3917/rhs.712.0271).
- Loison, Laurent. 2019. « Ce que change la prise en compte du présent. Comment écrire l'histoire du concept de cellule cancéreuse ? » P. 259-68 in *L'épistémologie historique*, édité par J.-F. Braustein, I. Moya Diez, et M. Vagelli. Éditions de la Sorbonne.
- Longino, Helen. 1990. *Science as social knowledge: values and objectivity in scientific inquiry*. Princeton, N.J: Princeton University Press.
- Longino, Helen. 1992. « Essential tensions—phase two: Feminist, philosophical, and social studies of science ». in *The Social Dimension of Science*.
- Longino, Helen. 1996. « Cognitive and Non-Cognitive Values in Science: Rethinking the Dichotomy ». P. 39-58 in *Feminism, Science, and the Philosophy of Science*, édité par L. H. Nelson et J. Nelson. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Longino, Helen. 2000. « Toward an Epistemology for Biological Pluralism ». in *Biology and Epistemology*, édité par J. Maienschein et R. Creath. Cambridge University Press.
- Longino, Helen. 2002. *The fate of knowledge*. Princeton, N.J: Princeton University Press.
- Longino, Helen. 2004 « How values can be good for science? » in *Science, Values, and Objectivity*, édité par Machamer, Peter, et Gereon Wolters.
- Longino, Helen. 2005. « Complexity And Diversity All The Way ». *Metascience* 14(2):185-94. doi: [10.1007/s11016-005-3290-2](https://doi.org/10.1007/s11016-005-3290-2).
- Longino, Helen. 2006. « Philosophy of Science after the Social Turn » in *Cambridge and Vienna*, édité par M. C. Galavotti. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Longino, Helen. 2012. « Knowledge for What? Monist, Pluralist, Pragmatist Approaches to the Sciences of Behavior ». P. 25-40 in *Philosophy of Behavioral Biology, Boston Studies in the Philosophy of Science*, édité par K. S. Plaisance et T. A. C. Reydon. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Longino, Helen. 2013. *Studying human behavior: how scientists investigate aggression and sexuality*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Longino, Helen. 2016. « Foregrounding the Background ». *Philosophy of Science* 83(5):647-61. doi: [10.1086/687990](https://doi.org/10.1086/687990).
- Longino, Helen. 2019a. « The Social Dimensions of Scientific Knowledge » édité par E. N. Zalta. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*.

- Longino, Helen. 2019b. « Scaling up; Scaling down: What's Missing? » *Synthese*. doi: [10.1007/s11229-019-02249-y](https://doi.org/10.1007/s11229-019-02249-y).
- Longino, Helen. 2020. « Interaction: A Case for Ontological Pluralism ». *Interdisciplinary Science Reviews* 45(3):432-45. doi: [10.1080/03080188.2020.1794385](https://doi.org/10.1080/03080188.2020.1794385).
- Longo, Giuseppe, Maël Montévil, Carlos Sonnenschein, et Ana M. Soto. 2015. « In Search of Principles for a Theory of Organisms ». *Journal of Biosciences* 40(5):955-68. doi: [10.1007/s12038-015-9574-9](https://doi.org/10.1007/s12038-015-9574-9).
- Longtin, R. 2005. « An Integrated Approach: Systems Biology Seeks Order in Complexity ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 97(7):476-78. doi: [10.1093/jnci/97.7.476](https://doi.org/10.1093/jnci/97.7.476).
- López-Rubio, Ezequiel, et Emanuele Ratti. 2021. « Data Science and Molecular Biology: Prediction and Mechanistic Explanation ». *Synthese* 198(4):3131-56. doi: [10.1007/s11229-019-02271-0](https://doi.org/10.1007/s11229-019-02271-0).
- Loscalzo, J. 2011. « Systems Biology and Personalized Medicine: A Network Approach to Human Disease ». *Proceedings of the American Thoracic Society* 8(2):196-98. doi: [10.1513/pats.201006-041MS](https://doi.org/10.1513/pats.201006-041MS).
- Loscalzo, Joseph, et Albert-Laszlo Barabasi. 2011. « Systems Biology and the Future of Medicine ». *WIREs Systems Biology and Medicine* 3(6):619-27. doi: [10.1002/wsbm.144](https://doi.org/10.1002/wsbm.144).
- Loscalzo, Joseph, Isaac Kohane, et Albert-Laszlo Barabasi. 2007. « Human Disease Classification in the Postgenomic Era: A Complex Systems Approach to Human Pathobiology ». *Molecular Systems Biology* 3(1):124. doi: [10.1038/msb4100163](https://doi.org/10.1038/msb4100163).
- Louro, Javier, et al. 2019. « A Systematic Review and Quality Assessment of Individualised Breast Cancer Risk Prediction Models ». *British Journal of Cancer* 121(1):76-85. doi: [10.1038/s41416-019-0476-8](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0476-8).
- Lowe, James, et al. 2022. « Across and within Networks: Thickening the History of Genomics ». *Historical Studies in the Natural Sciences* 52(3):443-75. doi: [10.1525/hsns.2022.52.3.443](https://doi.org/10.1525/hsns.2022.52.3.443).
- Lowe, James W. E. 2018. « Sequencing through Thick and Thin: Historiographical and Philosophical Implications ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 72:10-27. doi: [10.1016/j.shpsc.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2018.10.007).
- Löwy, Ilana. 2002. *Cancer de chercheurs, cancer de cliniciens: trajectoire d'une innovation thérapeutique*. Paris: Editions des archives contemporaines.
- Löwy, Ilana. 2005. « Le féminisme a-t-il changé la recherche biomédicale ? : Le Women Health Movement et les transformations de la médecine aux États-Unis ». *Travail, genre et sociétés* N° 14(2):89-108. doi: [10.3917/tgs.014.0089](https://doi.org/10.3917/tgs.014.0089).
- Löwy, Ilana. 2010. *Preventive strikes: women, precancer, and prophylactic surgery*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Löwy, Ilana. 2011. *A woman's disease: the history of cervical cancer*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Löwy, Ilana. 2018. *Tangled Diagnoses: Prenatal Testing, Women, and Risk*. University of Chicago Press.
- Löwy, Ilana. 2022. « Precision Medicine: Historiography of Life Sciences and the Geneticization of the Clinics ». *Berichte Zur Wissenschaftsgeschichte* 45(3):487-98. doi: [10.1002/bewi.202200023](https://doi.org/10.1002/bewi.202200023).
- Löwy, Ilana, et Jean Paul Gaudillière. 2008. « Localizing the Global: Testing for Hereditary Risks of Breast Cancer ». *Science, Technology, & Human Values* 33(3):299-325. doi: [10.1177/0162243907306855](https://doi.org/10.1177/0162243907306855).
- Lu, Yi, et al. 2014a. « Most common 'sporadic' cancers have a significant germline genetic component ». *Human Molecular Genetics* 23(22):6112-18. doi: [10.1093/hmg/ddu312](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu312).
- Ludwig, David, et Stéphanie Ruphy. 2021. « Scientific Pluralism » édité par E. N. Zalta. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*.

- Lund, E., et V. Dumeaux. 2008. « Systems Epidemiology in Cancer ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 17(11):2954-57. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-08-0519](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0519).
- Lupton, Deborah. 2013. *Risk*. 2nd ed. London ; New York: Routledge.
- Lynch, Henry T., Trudy G. Shaw, et Jane F. Lynch. 2004. « Inherited Predisposition to Cancer: A Historical Overview ». *American Journal of Medical Genetics* 129C(1):5-22. doi: [10.1002/ajmg.c.30026](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30026).
- Lynch, Henry T., et Thomas Smyrk. 1996. « Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome): An Updated Review ». *Cancer* 78(6):1149-67. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960915\)78:6<1149::AID-CNCR1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1149::AID-CNCR1>3.0.CO;2-5).
- Lynch, Kate E., Emily C. Parke, et Maureen A. O'Malley. 2019. « How Causal Are Microbiomes? A Comparison with the Helicobacter Pylori Explanation of Ulcers ». *Biology & Philosophy* 34(6):62. doi: [10.1007/s10539-019-9702-2](https://doi.org/10.1007/s10539-019-9702-2).
- Lynch, Michael E., et Steve Woolgar. 1990. *Representation in Scientific Practice*. Cambridge, Mass: MIT Press.
- Lyne, Anne-Marie, Lucie Laplane, et Leïla Perié. 2021. « To Portray Clonal Evolution in Blood Cancer, Count Your Stem Cells ». *Blood* 137(14):1862-70. doi: [10.1182/blood.2020008407](https://doi.org/10.1182/blood.2020008407).
- MacConaill, Laura E. 2013. « Existing and Emerging Technologies for Tumor Genomic Profiling ». *Journal of Clinical Oncology* 31(15):1815-24. doi: [10.1200/JCO.2012.46.5948](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5948).
- Machamer, Peter, et Gereon Wolters. 2004. *Science, Values, and Objectivity*. University of Pittsburgh Press.
- Maehle, Andreas-Holger. 2011. « Ambiguous Cells: The Emergence of the Stem Cell Concept in the Nineteenth and Twentieth Centuries ». *Notes and Records of the Royal Society* 65(4):359-78. doi: [10.1098/rsnr.2011.0023](https://doi.org/10.1098/rsnr.2011.0023).
- Maffini, Maricel V., Ana M. Soto, Janine M. Calabro, Angelo A. Ucci, et Carlos Sonnenschein. 2004. « The Stroma as a Crucial Target in Rat Mammary Gland Carcinogenesis ». *Journal of Cell Science* 117(8):1495-1502. doi: [10.1242/jcs.01000](https://doi.org/10.1242/jcs.01000).
- Magnus. 2012. « Le concept de maladie génétique ». in Giroux et Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*.
- Maher, Brendan. 2008. « Personal Genomes: The Case of the Missing Heritability ». *Nature* 456(7218):18-21. doi: [10.1038/456018a](https://doi.org/10.1038/456018a).
- Malaterre, Christophe. 2007. « Organicism and Reductionism in Cancer Research: Towards a Systemic Approach ». *International Studies in the Philosophy of Science* 21(1):57-73. doi: [10.1080/02698590701305792](https://doi.org/10.1080/02698590701305792).
- Malaterre, Christophe. 2011. « Making Sense of Downward Causation in Manipulationism: Illustrations from Cancer Research ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 33(4):537-61.
- Maley, Carlo C., et al. 2017. « Classifying the Evolutionary and Ecological Features of Neoplasms ». *Nature Reviews Cancer* 17(10):605-19. doi: [10.1038/nrc.2017.69](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.69).
- Maley, Carlo C., Brian J. Reid, et Stephanie Forrest. 2004. « Cancer Prevention Strategies That Address the Evolutionary Dynamics of Neoplastic Cells: Simulating Benign Cell Boosters and Selection for Chemosensitivity ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 13(8):1375-84. doi: [10.1158/1055-9965.1375.13.8](https://doi.org/10.1158/1055-9965.1375.13.8).
- Malkin, D. 2011. « Li-Fraumeni Syndrome ». *Genes & Cancer* 2(4):475-84. doi: [10.1177/1947601911413466](https://doi.org/10.1177/1947601911413466).
- Malkin, David, et al. 1990. « Germ Line p53 Mutations in a Familial Syndrome of Breast Cancer, Sarcomas, and Other Neoplasms ». *Science* 250(4985):1233-38. doi: [10.1126/science.1978757](https://doi.org/10.1126/science.1978757).
- Mannette, Ruel. 2021. « Navigating a World of Genes: A Conceptual Analysis of Gene Fetishism, Geneticization, Genetic Exceptionalism and Genetic Essentialism ». *European Journal of Medical Genetics* 64(8):104232. doi: [10.1016/j.ejmg.2021.104232](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104232).

- Manolio, Teri A. 2010. « Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease ». *The New England Journal of Medicine* 363(2):166-76. doi: [10.1056/NEJMra0905980](https://doi.org/10.1056/NEJMra0905980).
- Manolio, Teri A., Lisa D. Brooks, et Francis S. Collins. 2008. « A HapMap Harvest of Insights into the Genetics of Common Disease ». *Journal of Clinical Investigation* 118(5):1590-1605. doi: [10.1172/JCI34772](https://doi.org/10.1172/JCI34772).
- Manolio, Teri A., et al. 2013. « Implementing Genomic Medicine in the Clinic: The Future Is Here ». *Genetics in Medicine* 15(4):258-67. doi: [10.1038/gim.2012.157](https://doi.org/10.1038/gim.2012.157).
- Manolio, Teri A., et Francis S. Collins. 2007. « Genes, Environment, Health, and Disease: Facing up to Complexity ». *Human Heredity* 63(2):63-66. doi: [10.1159/000099178](https://doi.org/10.1159/000099178).
- Manolio, Teri A., et al. 2009. « Finding the Missing Heritability of Complex Diseases ». *Nature* 461(7265):747-53. doi: [10.1038/nature08494](https://doi.org/10.1038/nature08494).
- Mansoura, Monique K., et Francis S. Collins. 1998. « Medical Implications of the Genetic Revolution ». *Journal of Health Care Law & Policy* 1:329.
- Mara, Miriam O'Kane. 2019. *Globalism and Gendering Cancer: Tracking the Trope of Oncogenic Women from the US to Kenya*. 1er édition. Routledge.
- Marchionni, Caterina. 2008. « Explanatory Pluralism and Complementarity: From Autonomy to Integration ». *Philosophy of the Social Sciences* 38(3):314-33. doi: [10.1177/0048393108319399](https://doi.org/10.1177/0048393108319399).
- Marcum, James A. 2005. « Metaphysical Presuppositions and Scientific Practices: Reductionism and Organicism in Cancer Research ». *International Studies in the Philosophy of Science* 19(1):31-45. doi: [10.1080/02698590500051076](https://doi.org/10.1080/02698590500051076).
- Marcum, James A. 2008. « Does Systems Biology Represent a Kuhnian Paradigm Shift? » *New Phytologist* 179(3):587-89. doi: [10.1111/j.1469-8137.2008.02486.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2008.02486.x).
- Marcum, James A. 2009. *The conceptual foundations of systems biology: an introduction*. New York: Nova Science Publishers.
- Marcum, James A. 2010. « Cancer : complexity, causation, and systems biology ». in *Matière Première. Revue d'épistémologie (n° 1/2010): Epistémologie de la médecine et de la santé*.
- Mardani, Rajab, et al. 2019. « MicroRNA in Leukemia: Tumor Suppressors and Oncogenes with Prognostic Potential ». *Journal of Cellular Physiology* 234(6):8465-86. doi: [10.1002/jcp.27776](https://doi.org/10.1002/jcp.27776).
- Margulies, Marcel, et al. 2005. « Genome Sequencing in Microfabricated High-Density Picolitre Reactors ». *Nature* 437(7057):376-80. doi: [10.1038/nature03959](https://doi.org/10.1038/nature03959).
- Markey, Caroline M., Beverly S. Rubin, Ana M. Soto, et Carlos Sonnenschein. 2002. « Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 83(1):235-44. doi: [10.1016/S0960-0760\(02\)00272-8](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00272-8).
- Martin, G. Steven. 2001. « The Hunting of the Src ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2(6):467-75. doi: [10.1038/35073094](https://doi.org/10.1038/35073094).
- Martin, G. Steven. 2004. « The Road to Src ». *Oncogene* 23(48):7910-17. doi: [10.1038/sj.onc.1208077](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208077).
- Martincorena, I., et P. J. Campbell. 2015. « Somatic Mutation in Cancer and Normal Cells ». *Science* 349(6255):1483-89. doi: [10.1126/science.aab4082](https://doi.org/10.1126/science.aab4082).
- Martincorena, I., et al. 2015. « High Burden and Pervasive Positive Selection of Somatic Mutations in Normal Human Skin ». *Science* 348(6237):880-86. doi: [10.1126/science.aaa6806](https://doi.org/10.1126/science.aaa6806).
- Martincorena, Iñigo, et al. 2017. « Universal Patterns of Selection in Cancer and Somatic Tissues ». *Cell* 171(5):1029-1041.e21. doi: [10.1016/j.cell.2017.09.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.042).
- Martincorena, Iñigo, et al. 2018. « Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age ». *Science (New York, N.Y.)* 362(6417):911-17. doi: [10.1126/science.aau3879](https://doi.org/10.1126/science.aau3879).
- Martínez-Jiménez, Francisco, et al. 2023. « Pan-Cancer Whole-Genome Comparison of Primary and Metastatic Solid Tumours ». *Nature* 618(7964):333-41. doi: [10.1038/s41586-023-06054-z](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06054-z).

- Masayeva, *et al.* 2004. « Gene Expression Alterations over Large Chromosomal Regions in Cancers Include Multiple Genes Unrelated to Malignant Progression ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(23):8715-20. doi: [10.1073/pnas.0400027101](https://doi.org/10.1073/pnas.0400027101).
- Massagué, Joan, et Anna C. Obenauf. 2016. « Metastatic Colonization ». *Nature* 529(7586):298-306. doi: [10.1038/nature17038](https://doi.org/10.1038/nature17038).
- Masson, A. 2006. « Le risque génétique comme nouveau paradigme de la pensée médicale: Enjeux épistémologiques et éthiques de l'oncogénétique ». *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 5(1):19-26. doi: [10.1007/s10332-006-0112-8](https://doi.org/10.1007/s10332-006-0112-8).
- Masterman, Margaret. 1970. « The Nature of a Paradigm ». in *Criticism and the Growth of Knowledge*, édité par Lakatos et Musgrave. Cambridge.
- McCain, Jack. 2006. « The Cancer Genome Atlas: New Weapon in Old War? » *Biotechnology Healthcare* 3(2):46-51B.
- McCormick, Frank. 2011. « Cancer Therapy Based on Oncogene Addiction: Cancer Therapy Based on Oncogene Addiction ». *Journal of Surgical Oncology* 103(6):464-67. doi: [10.1002/jso.21749](https://doi.org/10.1002/jso.21749).
- McCullough, Karen D., *et al.* « Plasticity of the Neoplastic Phenotype in Vivo Is Regulated by Epigenetic Factors ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95(26):15333-38. doi: [10.1073/pnas.95.26.15333](https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15333).
- McElheny, Victor K. 2012. *Drawing the map of life: inside the Human Genome Project*. New York, NY: Basic Books.
- McFarland, Christopher D., Leonid A. Mirny, et Kirill S. Korolev. 2014. « Tug-of-War between Driver and Passenger Mutations in Cancer and Other Adaptive Processes ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(42):15138-43. doi: [10.1073/pnas.1404341111](https://doi.org/10.1073/pnas.1404341111).
- McKusick, Victor A. 2007. « Mendelian Inheritance in Man and Its Online Version, OMIM ». *The American Journal of Human Genetics* 80(4):588-604. doi: [10.1086/514346](https://doi.org/10.1086/514346).
- McMullin, Ernan. 1992. *The Social Dimensions of Science*. University of Notre Dame Press.
- Medina, Daniel, et Frances Kittrell. 2005. « Stroma Is Not a Major Target in DMBA-Mediated Tumorigenesis of Mouse Mammary Preneoplasia ». *Journal of Cell Science* 118(1):123-27. doi: [10.1242/jcs.01597](https://doi.org/10.1242/jcs.01597).
- Meloni, Maurizio, et Giuseppe Testa. 2014. « Scrutinizing the Epigenetics Revolution ». *BioSocieties* 9(4):431-56. doi: [10.1057/biosoc.2014.22](https://doi.org/10.1057/biosoc.2014.22).
- Mendelaar, Pauline A. J., *et al.* 2021. « Whole Genome Sequencing of Metastatic Colorectal Cancer Reveals Prior Treatment Effects and Specific Metastasis Features ». *Nature Communications* 12(1):574. doi: [10.1038/s41467-020-20887-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20887-6).
- Mendoza, Martin, et Chand Khanna. 2009. « Revisiting the Seed and Soil in Cancer Metastasis ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41(7):1452-62. doi: [10.1016/j.bio-cel.2009.01.015](https://doi.org/10.1016/j.bio-cel.2009.01.015).
- Ménoret, M. 2007. « Le risque de cancer du sein en France : un mode unique de prévention ». *Sociologie et sociétés* 39(1).
- Ménoret, Marie. 2006. « Prévention du cancer du sein : cachez ce politique que je ne saurais voir ». *Nouvelles Questions Féministes* 25(2):32-47. doi: [10.3917/nqf.252.0032](https://doi.org/10.3917/nqf.252.0032).
- Ménoret, Marie. 2008. « Le risque de cancer du sein en France : un mode unique de prévention ». *Sociologie et sociétés* 39(1):145-60. doi: [10.7202/016936ar](https://doi.org/10.7202/016936ar).
- Merlo, Lauren M. F., et Carlo C. Maley. 2010. « The Role of Genetic Diversity in Cancer ». *Journal of Clinical Investigation* 120(2):401-3. doi: [10.1172/JCI42088](https://doi.org/10.1172/JCI42088).
- Merlo, Lauren M. F., John W. Pepper, Brian J. Reid, et Carlo C. Maley. 2006. « Cancer as an Evolutionary and Ecological Process ». *Nature Reviews Cancer* 6(12):924-35. doi: [10.1038/nrc2013](https://doi.org/10.1038/nrc2013).
- Merz, Valeria, *et al.* 2021. « Targeting KRAS: The Elephant in the Room of Epithelial Cancers ». *Frontiers in Oncology* 11.

- Méthot, Pierre-Olivier. 2011. « Darwin et la médecine : intérêt et limites des explications évolutionnaires en médecine ». in *Les mondes darwiniens, Sciences & philosophie*. Paris: Éditions Matériologiques.
- Méthot, Pierre-Olivier. 2016. « La médecine (évolutive) entre individu et population : l'apport de la microbiologie au problème de l'individualité biologique ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie* Volume 23(1):55-82. doi: [10.3917/bhesv.231.0055](https://doi.org/10.3917/bhesv.231.0055).
- Mias, George I., et Michael Snyder. 2013. « Personal Genomes, Quantitative Dynamic Omics and Personalized Medicine ». *Quantitative Biology* 1(1):71-90. doi: [10.1007/s40484-013-0005-3](https://doi.org/10.1007/s40484-013-0005-3).
- Michailidou, Kyriaki, et al. 2015. « Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer ». *Nature Genetics* 47(4):373-80. doi: [10.1038/ng.3242](https://doi.org/10.1038/ng.3242).
- Miklos, George. 2005. « The Human Cancer Genome Project – one more misstep in the war on cancer ». *Nature biotechnology* 23:535-37. doi: [10.1038/nbt0505-535](https://doi.org/10.1038/nbt0505-535).
- Miller, Fiona Alice, Megan E. Begbie, Mita Giacomini, Catherine Ahern, et Erin A. Harvey. 2006. « Redefining Disease? The Nosologic Implications of Molecular Genetic Knowledge ». *Perspectives in Biology and Medicine* 49(1):99-114. doi: [10.1353/pbm.2006.0012](https://doi.org/10.1353/pbm.2006.0012).
- Minelli, Alessandro, et Thomas Pradeu. 2014. *Towards a Theory of Development*. Oxford University Press.
- Ming, Chang, et al. 2019. « Machine learning techniques for personalized breast cancer risk prediction: comparison with the BCRAT and BOADICEA models ». *Breast Cancer Research* 21(1):75. doi: [10.1186/s13058-019-1158-4](https://doi.org/10.1186/s13058-019-1158-4).
- Mintz, B., et K. Illmensee. 1975. « Normal Genetically Mosaic Mice Produced from Malignant Teratocarcinoma Cells. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 72(9):3585-89. doi: [10.1073/pnas.72.9.3585](https://doi.org/10.1073/pnas.72.9.3585).
- Miquel, Paul-Antoine. 2008. *Biologie du XXIe siècle : évolution des concepts fondateurs*. 1er édition. Bruxelles Paris: De Boeck Sup.
- Miquel P. A., Soto, A. M. et C. Sonnenschein. 2008. « On Physicalism and Downward Causation in Developmental and Cancer Biology ». *Acta Biotheoretica* 56(4):257-74. doi: [10.1007/s10441-008-9052-y](https://doi.org/10.1007/s10441-008-9052-y).
- Mitchell, Sandra D. 2003. *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. 1^{re} éd. Cambridge University Press.
- Mitchell, Sandra D. 2012. *Unsimple Truths: Science, Complexity, and Policy*. Chicago: University of Chicago Press.
- Moatti, Jean-Paul. 2014. « Médecine personnalisée : chimère ou révolution ? » *Médecine/Sciences* 30:4-7. doi: [10.1051/medsci/201430s201](https://doi.org/10.1051/medsci/201430s201).
- Montévil, Maël, Giuseppe Longo, et Ana Soto. 2017. « « Du siècle du gène à celui de l'organisme : introduction à de nouvelles perspectives théoriques ». In : *Sciences de la vie, sciences de l'information*. Sous la dir. de T. Gaudin, D. Lacroix, M.-C. Maurel et al. Paris : ISTE-Editions.
- Montévil, Maël, et Arnaud Pocheville. 2017. « The Hitchhiker's Guide to the Cancer Galaxy. How Two Critics Missed Their Destination ». *Organisms Journal of Biological Sciences* 1(2):37-47. doi: [10.13133/2532-5876_2.9](https://doi.org/10.13133/2532-5876_2.9).
- de Montgolfier, Sandrine. 2015. « La médecine prédictive en oncologie, une discipline en construction : quels changements dans les questions éthiques, quel regard sur la vie des individus concernés » édité par M. dell'Angelo, et al. *SHS Web of Conferences* 21:02003. doi: [10.1051/shsconf/20152102003](https://doi.org/10.1051/shsconf/20152102003).
- Monti, Noemi, Roberto Verna, Aurora Piombarolo, Alessandro Querqui, Mariano Bizzarri, et Valeria Fedeli. 2022. « Paradoxical Behavior of Oncogenes Undermines the Somatic Mutation Theory ». *Biomolecules* 12(5):662. doi: [10.3390/biom12050662](https://doi.org/10.3390/biom12050662).

- Montpetit, Alexandre, et Fanny Chagnon. 2006. « La Carte d'Haplotype du génome humain: Une révolution en génétique des maladies à hérédité complexe ». *Médecine/Sciences* 22(12):1061-68. doi: [10.1051/medsci/200622121061](https://doi.org/10.1051/medsci/200622121061).
- Morange, Michel. 1993. « The Discovery of Cellular Oncogenes ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 15(1):45-58.
- Morange, Michel. 1994. *Histoire de la biologie moléculaire*. Paris : La découverte.
- Morange, Michel. 1997. « From the Regulatory Vision of Cancer to the Oncogene Paradigm, 1975–1985 ». *Journal of the History of Biology* 30(1):1-29. doi: [10.1023/A:1004255309721](https://doi.org/10.1023/A:1004255309721).
- Morange, Michel. 2003. « History of Cancer Research ». in *eLS*, édité par John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Morange, Michel. 2004. « Déconstruction de la notion de gène ». *Médecine/Sciences* 20(10):835-36. doi: [10.1051/medsci/20042010835](https://doi.org/10.1051/medsci/20042010835).
- Morange, Michel. 2005. *Les secrets du vivant*. Paris : La découverte.
- Morange, Michel. 2008. *A quoi sert l'histoire des sciences ?* Versailles: Quae.
- Morange, Michel. 2009. « A New Revolution?: The Place of Systems Biology and Synthetic Biology in the History of Biology ». *EMBO Reports* 10(S1). doi: [10.1038/embor.2009.156](https://doi.org/10.1038/embor.2009.156).
- Morange, Michel. 2011. « History of Cancer Research » édité par John Wiley & Sons, Ltd. *Encyclopedia of Life Science* a0003088.pub2.
- Morange, Michel. 2012. *Les secrets du vivant: contre la pensée unique en biologie*. Paris: La Découverte.
- Morange, Michel. 2014a. « From Genes to Gene Regulatory Networks: The Progressive Historical Construction of a Genetic Theory of Development and Evolution ». in *Towards a Theory of Development*.
- Morange, Michel. 2014b. « Les modèles explicatifs du cancer: Aspects historiques ». *Médecine/Sciences* 30(6-7):679-82. doi: [10.1051/medsci/20143006020](https://doi.org/10.1051/medsci/20143006020).
- Morange, Michel. 2015. « Is There an Explanation for ... the Diversity of Explanations in Biological Studies? » in *Explanation in Biology*. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Morange, Michel. 2020. *The Black Box of Biology: A History of the Molecular Revolution*. Cambridge, Massachusetts ; London, England: Harvard University Press.
- Moreno, Alvaro, et Javier Suárez. 2020. « Plurality of Explanatory Strategies in Biology: Mechanisms and Networks ». P. 141-65 in *Methodological Prospects for Scientific Research*. Vol. 430, *Synthese Library*, édité par W. J. Gonzalez. Cham: Springer International Publishing.
- Moretta, Jessica, et al. 2018. « Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire ». *Bulletin du Cancer* 105(10):907-17. doi: [10.1016/j.bulcan.2018.08.003](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.003).
- Moulin. 2007. « Prédiction, prévention, précaution. Perspectives historiques et épistémologiques ». in *Prévoir et prédire la maladie: De la divination au pronostic*, édité par Rossi.
- Mozersky, Jessica. 2013. *Risky genes: genetics, breast cancer, and Jewish identity*. Abingdon, Oxon ; New York, NY: Routledge.
- Mukherjee, Siddhartha. 2016. *L'empereur de toutes les maladies: une biographie du cancer*. Paris: Flammarion.
- Murthy, Pooja, et Franco Muggia. 2019. « Women's cancers: how the discovery of BRCA genes is driving current concepts of cancer biology and therapeutics ». *ecancermedicalscience* 13:904. doi: [10.3332/ecancer.2019.904](https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.904).
- Muszynski, Eric, et Christophe Malaterre. 2020. « A Roadmap to Explanatory Pluralism: Introduction to the Topical Collection The Biology of Behaviour ». *Synthese* s11229-020-02856-0. doi: [10.1007/s11229-020-02856-0](https://doi.org/10.1007/s11229-020-02856-0).

- Muzny, Donna M., *et al.* 2012. « Comprehensive Molecular Characterization of Human Colon and Rectal Cancer ». *Nature* 487(7407):330-37. doi: [10.1038/nature11252](https://doi.org/10.1038/nature11252).
- Nachmanson, Daniela, *et al.* 2022. « The Breast Pre-Cancer Atlas Illustrates the Molecular and Micro-Environmental Diversity of Ductal Carcinoma in Situ ». *Npj Breast Cancer* 8(1):1-13. doi: [10.1038/s41523-021-00365-y](https://doi.org/10.1038/s41523-021-00365-y).
- Nagasawa, Satoi, *et al.* 2021. « Genomic Profiling Reveals Heterogeneous Populations of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast ». *Communications Biology* 4(1):1-13. doi: [10.1038/s42003-021-01959-9](https://doi.org/10.1038/s42003-021-01959-9).
- Ndugga-Kabuye, Mesaki K., et Rachel B. Issaka. 2019. « Inequities in Multi-Gene Hereditary Cancer Testing: Lower Diagnostic Yield and Higher VUS Rate in Individuals Who Identify as Hispanic, African or Asian and Pacific Islander as Compared to European ». *Familial Cancer* 18(4):465-69. doi: [10.1007/s10689-019-00144-6](https://doi.org/10.1007/s10689-019-00144-6).
- Negrini, Simona, Vassilis G. Gorgoulis, et Thanos D. Halazonetis. 2010. « Genomic Instability — an Evolving Hallmark of Cancer ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 11(3):220-28. doi: [10.1038/nrm2858](https://doi.org/10.1038/nrm2858).
- Nelkin, Dorothy, et Laurence Tancredi. 1989. *Dangerous diagnostics: the social power of biological information*. New York: Basic Books.
- Nelson, Celeste M., et Mina J. Bissell. 2006. « Of Extracellular Matrix, Scaffolds, and Signaling: Tissue Architecture Regulates Development, Homeostasis, and Cancer ». *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 22(1):287-309. doi: [10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104315](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104315).
- Nelson, Nicole C., Peter Keating, et Alberto Cambrosio. 2013. « On Being “Actionable”: Clinical Sequencing and the Emerging Contours of a Regime of Genomic Medicine in Oncology ». *New Genetics and Society* 32(4):405-28. doi: [10.1080/14636778.2013.852010](https://doi.org/10.1080/14636778.2013.852010).
- Nelson, Nicole C., Peter Keating, Alberto Cambrosio, Adriana Aguilar-Mahecha, et Mark Basik. 2014. « Testing Devices or Experimental Systems? Cancer Clinical Trials Take the Genomic Turn ». *Social Science & Medicine* 111:74-83. doi: [10.1016/j.socscimed.2014.04.008](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.04.008).
- Nesse, Randolph. 2012. « A propos de la difficulté de définir la maladie: une perspective darwinienne ». in *Textes-clés de philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie.*, édité par E. Giroux et M. Lemoine.
- Nesse, Randolph M., et George Christopher Williams. 1994. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Vintage Books.
- Neufcourt, Lola, *et al.* 2022. « Assessing How Social Exposures Are Integrated in Exposome Research: A Scoping Review ». *Environmental Health Perspectives* 130(11):116001. doi: [10.1289/EHP11015](https://doi.org/10.1289/EHP11015).
- Nguyen, Don X., Paula D. Bos, et Joan Massagué. 2009. « Metastasis: From Dissemination to Organ-Specific Colonization ». *Nature Reviews Cancer* 9(4):274-84. doi: [10.1038/nrc2622](https://doi.org/10.1038/nrc2622).
- Nguyen, Don X., et Joan Massagué. 2007. « Genetic Determinants of Cancer Metastasis ». *Nature Reviews Genetics* 8(5):341-52. doi: [10.1038/nrg2101](https://doi.org/10.1038/nrg2101).
- Nicholson, Daniel J. 2014. « The Return of the Organism as a Fundamental Explanatory Concept in Biology: The Return of the Organism ». *Philosophy Compass* 9(5):347-59. doi: [10.1111/phc3.12128](https://doi.org/10.1111/phc3.12128).
- Nicholson, Daniel J., et John Dupré, éd. 2018. *Everything Flows: Towards a Processual Philosophy of Biology*. First edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- Nicholson, Daniel J., et Richard Gawne. 2015. « Neither Logical Empiricism nor Vitalism, but Organicism: What the Philosophy of Biology Was ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 37(4):345-81. doi: [10.1007/s40656-015-0085-7](https://doi.org/10.1007/s40656-015-0085-7).
- Nicholson, Jeremy K. 2006. « Global Systems Biology, Personalized Medicine and Molecular Epidemiology ». *Molecular Systems Biology* 2:52-52. doi: [10.1038/msb4100095](https://doi.org/10.1038/msb4100095).

- Nicholson, Joshua M. 2013. « Will We Cure Cancer by Sequencing Thousands of Genomes? » *Molecular Cytogenetics* 6(1):57-57. doi: [10.1186/1755-8166-6-57](https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-57).
- Nicholson, Joshua M., et Peter Duesberg. 2009. « On the Karyotypic Origin and Evolution of Cancer Cells ». *Cancer Genetics and Cytogenetics* 194(2):96-110. doi: [10.1016/j.cancergencyto.2009.06.008](https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2009.06.008).
- Nickles, Thomas. 2002. *Thomas Kuhn*. New York: Cambridge University Press.
- Niewöhner, Jörg. 2011. « Epigenetics: Embedded Bodies and the Molecularisation of Biography and Milieu ». *BioSocieties* 6(3):279-98. doi: [10.1057/biosoc.2011.4](https://doi.org/10.1057/biosoc.2011.4).
- Nigro, Janice M., et al. 1989. « Mutations in the P53 Gene Occur in Diverse Human Tumour Types ». *Nature* 342(6250):705-8. doi: [10.1038/342705a0](https://doi.org/10.1038/342705a0).
- Nik-Zainal, Serena, et al. 2016. « Landscape of Somatic Mutations in 560 Breast Cancer Whole-Genome Sequences ». *Nature* 534(7605):47-54. doi: [10.1038/nature17676](https://doi.org/10.1038/nature17676).
- Noble, Denis. 2006. *The Music of Life: Biology Beyond the Genome*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Noble, Denis. 2012. « A Theory of Biological Relativity: No Privileged Level of Causation ». *Interface Focus* 2(1):55-64. doi: [10.1098/rsfs.2011.0067](https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0067).
- Noble, Denis. 2015. « Conrad Waddington and the Origin of Epigenetics ». *Journal of Experimental Biology* 218(6):816-18. doi: [10.1242/jeb.120071](https://doi.org/10.1242/jeb.120071).
- Noble, Denis. 2016. *Dance to the Tune of Life: Biological Relativity*. Cambridge, United Kingdom New York: Cambridge University Press.
- Noble, Raymond, Kazuyo Tasaki, Penelope J. Noble, et Denis Noble. 2019. « Biological Relativity Requires Circular Causality but Not Symmetry of Causation: So, Where, What and When Are the Boundaries? » *Frontiers in Physiology* 10:827. doi: [10.3389/fphys.2019.00827](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00827).
- Noble, Robert, Oliver Kaltz, et Michael E. Hochberg. 2015. « Peto's paradox and human cancers ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1673):20150104. doi: [10.1098/rstb.2015.0104](https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0104).
- Noda, M., Z. Selinger, E. M. Scolnick, et R. H. Bassin. 1983. « Flat revertants isolated from Kirsten sarcoma virus-transformed cells are resistant to the action of specific oncogenes. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 80(18):5602-6. doi: [10.1073/pnas.80.18.5602](https://doi.org/10.1073/pnas.80.18.5602).
- Noda, M., et al. 1989. « Detection of Genes with a Potential for Suppressing the Transformed Phenotype Associated with Activated Ras Genes. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86(1):162-66. doi: [10.1073/pnas.86.1.162](https://doi.org/10.1073/pnas.86.1.162).
- Noda, Makoto. 1993. « Mechanisms of Reversion ». *The FASEB Journal* 7(10):834-40. doi: [10.1096/fasebj.7.10.8344483](https://doi.org/10.1096/fasebj.7.10.8344483).
- Noguès, C. 2015. « Les défis de l'oncogénétique et ses applications médicales : nouvelles problématiques psycho-oncologiques ? Le modèle des prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire ». *Psycho-Oncologie* 9(4):221-29. doi: [10.1007/s11839-015-0549-8](https://doi.org/10.1007/s11839-015-0549-8).
- Norris, Alexis L., et al. 2015. « Familial and Sporadic Pancreatic Cancer Share the Same Molecular Pathogenesis ». *Familial Cancer* 14(1):95-103. doi: [10.1007/s10689-014-9755-y](https://doi.org/10.1007/s10689-014-9755-y).
- Novas, Carlos, et Nikolas Rose. 2000. « Genetic Risk and the Birth of the Somatic Individual ». *Economy and Society* 29(4):485-513. doi: [10.1080/03085140050174750](https://doi.org/10.1080/03085140050174750).
- November, Joseph A. 2012. *Biomedical Computing: Digitizing Life in the United States*. Johns Hopkins University Press.
- Nowak, Martin A., Franziska Michor, et Yoh Iwasa. 2003. « The Linear Process of Somatic Evolution ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(25):14966-69. doi: [10.1073/pnas.2535419100](https://doi.org/10.1073/pnas.2535419100).
- Nowell, Peter C. 1976. « The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations ». *Science* 194(4260):23-28.

- Nowell, Peter C. 2002. « Tumor Progression: A Brief Historical Perspective ». *Seminars in Cancer Biology* 12(4):261-66. doi: [10.1016/S1044-579X\(02\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S1044-579X(02)00012-3).
- Nowell, Peter C. 2007. « Discovery of the Philadelphia Chromosome: A Personal Perspective ». *Journal of Clinical Investigation* 117(8):2033-35. doi: [10.1172/JCI31771](https://doi.org/10.1172/JCI31771).
- Nowell, Peter C., et Hungerford. 1960. « A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia ». *Science* 132:1497.
- Nowotny, Helga, Peter Scott, Michael Gibbons, et Jean-Jacques Salomon. 2003. *Repenser la science: Savoir et société à l'ère de l'incertitude*. Paris: Belin.
- Ohlsson, Rolf, et al. 2003. « Epigenetic Variability and the Evolution of Human Cancer ». *Advances in Cancer Research* 88:145-68. doi: [10.1016/S0065-230X\(03\)88306-9](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(03)88306-9).
- Okasha, Samir. 2008. *Evolution and the levels of selection*. Oxford : Oxford ; New York: Clarendon Press ; Oxford University Press.
- Okasha, Samir. 2021. « Cancer and the Levels of Selection ». *The British Journal for the Philosophy of Science* 716178. doi: [10.1086/716178](https://doi.org/10.1086/716178).
- Olivier, Delphine. 2021. *Ausculter la santé: Généalogie d'une promesse médicale*. Paris: Editions Matériologiques.
- O'Malley, Maureen A. 2012. « Evolutionary Systems Biology: Historical and Philosophical Perspectives on an Emerging Synthesis ». P. 1-28 in *Evolutionary Systems Biology, Advances in Experimental Medicine and Biology*, édité par O. S. Soyer. New York, NY: Springer.
- O'Malley, Maureen A., Ingo Brigandt, Alan C. Love, John W. Crawford, Jack A. Gilbert, Rob Knight, Sandra D. Mitchell, et Forest Rohwer. 2014. « Multilevel Research Strategies and Biological Systems ». *Philosophy of Science* 81(5):811-28. doi: [10.1086/677889](https://doi.org/10.1086/677889).
- O'Malley, Maureen A., et John Dupré. 2005. « Fundamental Issues in Systems Biology ». *BioEssays* 27(12):1270-76. doi: [10.1002/bies.20323](https://doi.org/10.1002/bies.20323).
- O'Malley, Maureen A., Orkun S. Soyer, et Mark L. Siegal. 2015. « A Philosophical Perspective on Evolutionary Systems Biology ». *Biological Theory* 10:6-17. doi: [10.1007/s13752-015-0202-6](https://doi.org/10.1007/s13752-015-0202-6).
- O'Neal, Wanda K., et Michael R. Knowles. 2018. « Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease ». *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 19(1):201-22. doi: [10.1146/annurev-genom-083117-021329](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021329).
- Opitz, John M., et James F. Reynolds. 1985. « The Developmental Field Concept ». *American Journal of Medical Genetics* 21(1):1-11. doi: [10.1002/ajmg.1320210102](https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210102).
- Oppenheim, Paul, et Hilary Putnam. 1996. « L'unité de la science : une hypothèse de travail (1958) ». in *De Vienne à Cambridge*. Paris.
- Orgogozo, V., A. E. Peluffo, et B. Morizot. 2016. « The “Mendelian Gene” and the “Molecular Gene” ». P. 1-26 in *Current Topics in Developmental Biology*. Vol. 119. Elsevier.
- O'Rourke, Michael, Stephen Crowley, et Chad Gonnerman. 2016. « On the Nature of Cross-Disciplinary Integration: A Philosophical Framework ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 56:62-70. doi: [10.1016/j.shpsc.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2015.10.003).
- Orton, Richard J., et al. 2005. « Computational Modelling of the Receptor-Tyrosine-Kinase-Activated MAPK Pathway ». *Biochemical Journal* 392(2):249-61. doi: [10.1042/BJ20050908](https://doi.org/10.1042/BJ20050908).
- Oskarsson, Thordur, Eduard Batlle, et Joan Massagué. 2014. « Metastatic Stem Cells: Sources, Niches, and Vital Pathways ». *Cell Stem Cell* 14(3):306-21. doi: [10.1016/j.stem.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.02.002).
- Oyama, Susan. 2000a. « Causal Democracy and Causal Contributions in Developmental Systems Theory ». *Philosophy of Science* 67:S332-47. doi: [10.1086/392830](https://doi.org/10.1086/392830).
- Oyama, Susan. 2000b. *Evolution's eye: a systems view of the biology-culture divide*. Durham, N.C: Duke University Press.

- Oyama, Susan. 2000c. *The ontogeny of information: developmental systems and evolution* [1985]. 2nd ed., rev. and expanded. Durham, N.C.: Duke University Press.
- Oyama, Susan, Paul E. Griffiths, et Russell D. Gray. 2001. *Cycles of Contingency: Developmental Systems and Evolution*. Cambridge, Mass: MIT Press.
- Pagliarini, Raymond, Wenlin Shao, et William R. Sellers. 2015. « Oncogene addiction: pathways of therapeutic response, resistance, and road maps toward a cure ». *EMBO reports* 16(3):280-96. doi: [10.15252/embr.201439949](https://doi.org/10.15252/embr.201439949).
- Paldi, A. 2003. « Stochastic Gene Expression during Cell Differentiation: Order from Disorder? » *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 60(9):1775-78. doi: [10.1007/s00018-003-23147-z](https://doi.org/10.1007/s00018-003-23147-z).
- Panofsky, Aaron. 2014. *Misbehaving science: controversy and the development of behavior genetics*. Chicago ; London: The University of Chicago Press.
- Papadopoulos, Nickolas, et Annika Lindblom. 1997. « Molecular Basis of HNPCC: Mutations of MMR Genes ». *Human Mutation* 10(2):89-99. doi: [10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)10:2<89::AID-HUMU1>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:2<89::AID-HUMU1>3.0.CO;2-H).
- Parada, Luis F., et al. 1984. « Cooperation between Gene Encoding P53 Tumour Antigen and Ras in Cellular Transformation ». *Nature* 312(5995):649-51. doi: [10.1038/312649a0](https://doi.org/10.1038/312649a0).
- Parada, Luis F., Clifford J. Tabin, Chiaho Shih, et Robert A. Weinberg. 1982. « Human EJ Bladder Carcinoma Oncogene Is Homologue of Harvey Sarcoma Virus Ras Gene ». *Nature* 297(5866):474-78. doi: [10.1038/297474a0](https://doi.org/10.1038/297474a0).
- Park, Catherine C., Mina J. Bissell, et Mary Helen Barcellos-Hoff. 2000. « The Influence of the Microenvironment on the Malignant Phenotype ». *Molecular Medicine Today* 6(8):324-29. doi: [10.1016/S1357-4310\(00\)01756-1](https://doi.org/10.1016/S1357-4310(00)01756-1).
- Parthasarathy, Shobita. 2007. *Building Genetic Medicine: Breast Cancer, Technology, and the Comparative Politics of Health Care*. The MIT Press.
- Pascale Bourret, Dirk Stemerding, et Lene Koch. 1998. « L'oncogénétique : une activité nouvelle entre recherche et médecine ». *Bulletin du Cancer* 85(3):239-42.
- Pavlova, Natalya N., et Craig B. Thompson. 2016. « The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism ». *Cell Metabolism* 23(1):27-47. doi: [10.1016/j.cmet.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006).
- Pearl, Judea, et Dana Mackenzie. 2019. *The Book of Why: The New Science of Cause and Effect*. 1er édition. London: Penguin.
- Peinado, Héctor, et al. 2017. « Pre-Metastatic Niches: Organ-Specific Homes for Metastases ». *Nature Reviews Cancer* 17(5):302-17. doi: [10.1038/nrc.2017.6](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.6).
- Peltonen, Leena, et Victor A. McKusick. 2001. « Dissecting Human Disease in the Postgenomic Era ». *Science* 291(5507):1224-29. doi: [10.1126/science.291.5507.1224](https://doi.org/10.1126/science.291.5507.1224).
- Penault-Llorca, Frédérique, et Marie-Hélène Dauplat. 2011. « Les signatures moléculaires des cancers du sein : le point de vue du pathologiste ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2011(428):43-47. doi: [10.1016/S1773-035X\(11\)70860-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)70860-7).
- Pender, Kelly. 2018. *Being at genetic risk: toward a rhetoric of care*. The Pennsylvania State University Press.
- Pensotti, Andrea, Marta Bertolaso, et Mariano Bizzarri. 2023. « Is Cancer Reversible? Rethinking Carcinogenesis Models—A New Epistemological Tool ». *Biomolecules* 13(5):733. doi: [10.3390/biom13050733](https://doi.org/10.3390/biom13050733).
- Pepper, John W., C. Scott Findlay, Rees Kassen, Sabrina L. Spencer, et Carlo C. Maley. 2009. « Cancer Research Meets Evolutionary Biology ». *Evolutionary Applications* 2(1):62-70. doi: [10.1111/j.1752-4571.2008.00063.x](https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2008.00063.x).
- Perbal, Laurence. 2008. « La génétique des comportements, du génomique au post-génomique ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie* Volume 15(1):15. doi: [10.3917/bhesv.151.0015](https://doi.org/10.3917/bhesv.151.0015).

- Perbal, Laurence. 2011. *Gènes et comportements à l'ère post-génomique*. Paris: Vrin.
- Perbal, Laurence. 2013. « G×E Interaction and Pluralism in the Postgenomic Era ». *Biological Theory* 7(3):266-74. doi: [10.1007/s13752-012-0076-9](https://doi.org/10.1007/s13752-012-0076-9).
- Peretti-Watel, Patrick. 2003. *Sociologie du risque*. Paris: A. Colin.
- Peretti-Watel, Patrick. 2010. *La société du risque*. Paris: La Découverte.
- Peretti-Watel, Patrick, et J. P. Moatti. 2009. *Le principe de prévention: le culte de la santé et ses dérives*. Paris: Seuil : La République des idées.
- Pestre, Dominique. 2003. *Science, argent et politique: Un essai d'interprétation*. Paris: Editions Quae.
- Pestre, Dominique. 2006. *Introduction aux Sciences Studies*. Paris : La Découverte.
- Pestre, Dominique. 2013. *À contre-science: politiques et savoirs des sociétés contemporaines*. Paris: Éditions du Seuil.
- Pestre, Dominique, éd. 2016. *Le gouvernement des technosciences*. Paris : La Découverte.
- Petak, Istvan, et al. « A Computational Method for Prioritizing Targeted Therapies in Precision Oncology: Performance Analysis in the SHIVA01 Trial ». *Npj Precision Oncology* 5(1):59. doi: [10.1038/s41698-021-00191-2](https://doi.org/10.1038/s41698-021-00191-2).
- Peters, Gj. 2016. « Precision Medicine in Cancer: Beyond Wishful Thinking? » *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 1(1):1-3. doi: [10.1080/23808993.2016.1140555](https://doi.org/10.1080/23808993.2016.1140555).
- Petersen, A. 2001. *The New Genetics and the Public Health*. London; New York: Routledge.
- Petersen, Alan R., et Robin Bunton, éd. 2005. *Genetic governance: health, risk & ethics in a bio-tech age*. New York: Routledge.
- Petersen, Alan R., et Deborah Lupton. 2000. *The New Public Health: Health and Self in the Age of Risk*. Reprinted. London: Sage Publ.
- Petersen, Alan R., et Iain Wilkinson. 2008. *Health, Risk and Vulnerability*. London; New York: Routledge.
- Petitot, Jean. 2015. « Les premiers textes de René Thom sur la morphogenèse et la linguistique : 1966-1970. » [hal-01265180v2](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01265180v2)
- PGP-UK Consortium, et al. 2018. « Personal Genome Project UK (PGP-UK): A Research and Citizen Science Hybrid Project in Support of Personalized Medicine ». *BMC Medical Genomics* 11(1):108. doi: [10.1186/s12920-018-0423-1](https://doi.org/10.1186/s12920-018-0423-1).
- Picard, Jean-François, et Suzy Mouchet. 2009. *La métamorphose de la médecine: histoire de la recherche médicale dans la France du XXe siècle*. Paris : Presses universitaires de France.
- Pichot, A. 1999. *Histoire de la notion de gène*. Paris : Champs-Flammarion.
- Pichot, André. 2000. *La société pure: De Darwin à Hitler*. Paris : Champs-Flammarion.
- Pienta, Kenneth J., Natalie McGregor, Robert Axelrod, et David E. Axelrod. 2008. « Ecological Therapy for Cancer: Defining Tumors Using an Ecosystem Paradigm Suggests New Opportunities for Novel Cancer Treatments ». *Translational Oncology* 1(4):158-64. doi: [10.1593/tlo.08178](https://doi.org/10.1593/tlo.08178).
- Pienta, Kenneth J., Bruce A. Robertson, Donald S. Coffey, et Russell S. Taichman. 2013. « The Cancer Diaspora: Metastasis beyond the Seed and Soil Hypothesis ». *Clinical Cancer Research* 19(21):5849-55. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2158](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2158).
- Pierce, Benjamin A., et Raymond Cunin. 2012. *L'essentiel de la génétique*. Bruxelles : De Boeck Sup.
- Pierce, G. B. 1977. « Relationship between Differentiation and Carcinogenesis ». *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2(6):1335-42. doi: [10.1080/15287397709529534](https://doi.org/10.1080/15287397709529534).
- Pierce, G. B. 1983. « The cancer cell and its control by the embryo. Rous-Whipple Award lecture. » *The American Journal of Pathology* 113(1):117-24.

- Pierce, G. Barry. 1967. « Teratocarcinoma: Model for A Developmental Concept of Cancer ». P. 223-46 in *Current Topics in Developmental Biology*. Vol. 2. Elsevier.
- Pierce, G. Barry. 1974. « Neoplasms, Differentiations and Mutations ». *The American Journal of Pathology* 77(1):103-18.
- Pierce, G. Barry, et Carol Wallace. 1971. « Differentiation of Malignant to Benign Cells' ». 31:8.
- Pierce, Gordon Barry, Robert Shikes, et Louis Maier Fink. 1978. *Cancer: a problem of developmental biology*. Englewood Cliffs, N.J: Prentice-Hall.
- Pinell, P. 1992. *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*. Métaillé.
- Pitot, Henry C., et Charles Heidelberger. 1963. « Metabolic Regulatory Circuits and Carcinogenesis ». *Cancer Research* 7.
- Plummer, Martyn, et al. 2016. « Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis ». *The Lancet Global Health* 4(9):e609-16. doi: [10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7).
- Plutynski, Anya. 2013. « Cancer and the Goals of Integration ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 44(4):466-76. doi: [10.1016/j.shpsc.2013.03.019](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.03.019).
- Plutynski, Anya. 2016a. « Evolutionary Perspectives on Molecular Medicine: Cancer from an Evolutionary Perspective ». in *Philosophy of Molecular Medicine*, édité par G. Boniolo. Routledge.
- Plutynski, Anya. 2016b. « Explanatory Pluralism in the Life Sciences: Pierre-Alain Braillard and Christophe Malaterre (Eds) (2015) *Explanation in Biology: An Inquiry into the Diversity of Explanatory Patterns in the Life Sciences* ». *Science & Education* 25(5-6):681-89. doi: [10.1007/s11191-016-9843-5](https://doi.org/10.1007/s11191-016-9843-5).
- Plutynski, Anya. 2018a. *Explaining cancer: finding order in disorder*. Oxford University Press.
- Plutynski, Anya. 2018b. « The Origins of “Dynamic Reciprocity”: Mina Bissell’s Expansive Picture of Cancer Causation ». in *Dreamers, Visionaries, and Revolutionaries in the Life Sciences*. Chicago.
- Plutynski, Anya. 2018c. « Marta Bertolaso, *Philosophy of Cancer: A Dynamic and Relational View* » *History and Philosophy of the Life Sciences* 40(1):1, s40656-017-0165-y. doi: [10.1007/s40656-017-0165-y](https://doi.org/10.1007/s40656-017-0165-y).
- Plutynski, Anya. 2019a. « Cancer » édité par E. N. Zalta. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*.
- Plutynski, Anya. 2019b. « Cancer Modeling: The Advantages and Limitations of Multiple Perspectives ». in *Understanding Perspectivism*. Routledge.
- Plutynski, Anya. 2021a. « How Is Cancer Complex? » *European Journal for Philosophy of Science* 11(2):55. doi: [10.1007/s13194-021-00371-8](https://doi.org/10.1007/s13194-021-00371-8).
- Plutynski, Anya. 2021b. « Is Cancer a Matter of Luck? » *Biology & Philosophy* 36(1):3. doi: [10.1007/s10539-020-09778-8](https://doi.org/10.1007/s10539-020-09778-8).
- Plutynski, Anya. 2021c. « The Cancer Genome Atlas Project: Data-driven, Hypothesis-driven or Something InBetween? »
- Plutynski, Anya. 2022a. « A New Paradigm for Cancer?: B. Strauss, M. Bertolaso, I. Ernberg, and M.J. Bissell (Editors): *Rethinking Cancer: A New Paradigm for the Postgenomic Era* ». *Biological Theory* s13752-022-00398-x. doi: [10.1007/s13752-022-00398-x](https://doi.org/10.1007/s13752-022-00398-x).
- Plutynski, Anya. 2022b. « Malignant: How Bad Policy and Bad Evidence Harm People with Cancer, by Vinay Prasad » *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 31(2):275-78. doi: [10.1017/S0963180121000669](https://doi.org/10.1017/S0963180121000669).
- Plutynski, Anya. 2022c. « Why Precision Oncology Is Not Very Precise (and Why This Should Not Surprise Us) » in *Personalized Medicine in the Making*, édité par C. Beneduce et M. Bertolaso. Cham: Springer International Publishing.

- Plutynski, Anya, et Marta Bertolaso. 2018. « What and How Do Cancer Systems Biologists Explain? » *Philosophy of Science* 85(5):942-54. doi: [10.1086/699716](https://doi.org/10.1086/699716).
- Pocheville, Arnaud. à paraître. « Petite histoire de l'épigénétique ». in *Explique-moi l'épigénétique*, édité par C. Grunau et Joly.
- Podsypanina, Katrina, *et al.* 2008. « Oncogene Cooperation in Tumor Maintenance and Tumor Recurrence in Mouse Mammary Tumors Induced by *Myc* and Mutant *Kras* ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(13):5242-47. doi: [10.1073/pnas.0801197105](https://doi.org/10.1073/pnas.0801197105).
- Pokorska-Bocci, Anna, Alison Stewart, Gurdeep S. Sagoo, Alison Hall, Mark Kroese, et Hilary Burton. 2014. « “Personalized Medicine”: What’s in a Name? » *Personalized Medicine* 11(2):197-210. doi: [10.2217/pme.13.107](https://doi.org/10.2217/pme.13.107).
- Port, Dina Roth. 2010. *Previvors: facing the breast cancer gene and making life-changing decisions*. New York: Avery.
- Potochnik, Angela. 2013. « Biological Explanation » in *The Philosophy of Biology: A Companion for Educators, History, Philosophy and Theory of the Life Sciences*, édité par K. Kampourakis. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Potter, John D. 1992. « Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer ». *Jama* 268-1573.
- Potter, John D. 2001. « At the Interfaces of Epidemiology, Genetics and Genomics ». *Nature Reviews Genetics* 2(2):142-47. doi: [10.1038/35052575](https://doi.org/10.1038/35052575).
- Potter, John D. 2001. « Morphostats: A Missing Concept in Cancer Biology ». *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention* 10(3):11.
- Potter, John D. 2007. « Morphogens, Morphostats, Microarchitecture and Malignancy ». *Nature Reviews Cancer* 7(6):464-74. doi: [10.1038/nrc2146](https://doi.org/10.1038/nrc2146).
- Potter, John D. 2011. « Development and the Environment: Clues to Carcinogenesis ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 20(4):574-77. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-11-0185](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0185).
- Potter, Michelle, Emma Newport, et Karl J. Morten. 2016. « The Warburg effect: 80 years on ». *Biochemical Society Transactions* 44(5):1499-1505. doi: [10.1042/BST20160094](https://doi.org/10.1042/BST20160094).
- Powell, Alexander, et John Dupré. 2009. « From Molecules to Systems: The Importance of Looking Both Ways ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40(1):54-64. doi: [10.1016/j.shpsc.2008.12.007](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2008.12.007).
- Powell, Alexander, Maureen A. O'Malley, Staffan Müller-Wille, Jane Calvert, et John Dupré. 2007. « Disciplinary Baptisms: A Comparison of the Naming Stories of Genetics, Molecular Biology, Genomics, and Systems Biology ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 29(1):5-32.
- Powers, Scott, et Robert E. Pollack. 2016. « Inducing Stable Reversion to Achieve Cancer Control ». *Nature Reviews Cancer* 16(4):266-70. doi: [10.1038/nrc.2016.12](https://doi.org/10.1038/nrc.2016.12).
- Pradeu, Thomas. 2010a. *Les limites du soi. Immunologie et identité biologique*. Montréal (Québec) Paris: Vrin / Presses Universitaires de Montréal.
- Pradeu, Thomas. 2010b. « The Organism in Developmental Systems Theory ». *Biological Theory* 5(3):216-22. doi: [10.1162/BIOT_a_00042](https://doi.org/10.1162/BIOT_a_00042).
- Pradeu, Thomas. 2011. « A Mixed Self: The Role of Symbiosis in Development ». *Biological Theory* 6(1):80-88. doi: [10.1007/s13752-011-0011-5](https://doi.org/10.1007/s13752-011-0011-5).
- Pradeu, Thomas. 2016a. « Mutualistic Viruses and the Heteronomy of Life ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59:80-88. doi: [10.1016/j.shpsc.2016.02.007](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.02.007).
- Pradeu, Thomas. 2016b. « Organisms or Biological Individuals? Combining Physiological and Evolutionary Individuality ». *Biology & Philosophy* 31(6):797-817. doi: [10.1007/s10539-016-9551-1](https://doi.org/10.1007/s10539-016-9551-1).

- Pradeu, Thomas. 2016c. « The Many Faces of Biological Individuality ». *Biology & Philosophy* 31(6):761-73. doi: [10.1007/s10539-016-9553-z](https://doi.org/10.1007/s10539-016-9553-z).
- Pradeu, Thomas. 2019. « Immunology and Individuality ». *eLife* 8:e47384. doi: [10.7554/eLife.47384](https://doi.org/10.7554/eLife.47384).
- Pradeu, Thomas. 2022. « What Is An Organism? An Immunological Answer ». 22.
- Pradeu, Thomas, et al. 2023. « Reuniting Philosophy and Science to Advance Cancer Research ». *Biological Reviews* 98(5). doi: [10.1111/brv.12971](https://doi.org/10.1111/brv.12971).
- Pradeu, Thomas, Gladys Kostyrka, et John Dupré. 2016. « Understanding Viruses: Philosophical Investigations ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59:57-63. doi: [10.1016/j.shpsc.2016.02.008](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.02.008).
- Pradeu, Thomas, Lucie Laplane, Michel Morange, Antonine Nicoglou, et Michel Vervoort. 2011. « The Boundaries of Development ». *Biological Theory* 6(1):1-3. doi: [10.1007/s13752-011-0001-7](https://doi.org/10.1007/s13752-011-0001-7).
- Pradeu, Thomas, Mael Lemoine, Mahdi Khelfaoui, et Yves Gingras. 2021. « Philosophy in Science: Can Philosophers of Science Permeate through Science and Produce Scientific Knowledge? » *The British Journal for the Philosophy of Science* 71:5518. doi: [10.1086/715518](https://doi.org/10.1086/715518).
- Prainsack, Barbara. 2015. « Through Thick and Big: Data-Rich Medicine in the Era of Personalisation ». in *The Ethics of Personalised Medicine*. Routledge.
- Prainsack, Barbara. 2017. *Personalized medicine: empowered patients in the 21st century*. New York: New York University Press.
- Prainsack, Barbara. 2018a. « Personalised and Precision Medicine: What Kind of Society Does It Take? » P. 683-701 in *The Palgrave Handbook of Biology and Society*, édité par M. Meloni, J. Cromby, D. Fitzgerald, et S. Lloyd. London: Palgrave Macmillan UK.
- Prainsack, Barbara. 2018b. « The “We” in the “Me”: Solidarity and Health Care in the Era of Personalized Medicine ». *Science, Technology, & Human Values* 43(1):21-44. doi: [10.1177/0162243917736139](https://doi.org/10.1177/0162243917736139).
- Prainsack, Barbara, Silke Schicktanz, et Gabriele Werner-Felmayer, éd. 2014. *Genetics as social practice: transdisciplinary views on science and culture*. Farnham, Surrey, England ; Burlington, VT, USA: Ashgate Publishing.
- Prasad, Vinay. 2016. « Perspective: The Precision-Oncology Illusion ». *Nature* 537(7619):S63-S63. doi: [10.1038/537S63a](https://doi.org/10.1038/537S63a).
- Prasad, Vinayak K. 2020. *Malignant: How Bad Policy and Bad Evidence Harm People With Cancer*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Prawira, A., T. J. Pugh, T. L. Stockley, et L. L. Siu. 2017. « Data Resources for the Identification and Interpretation of Actionable Mutations by Clinicians ». *Annals of Oncology* 28(5):946-57. doi: [10.1093/annonc/mdx023](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx023).
- Prehn, Richmond T. 1968. « Tumor-specific Antigens of Putatively Nonviral Tumors1 ». *Cancer Research* 28(7):1326-30.
- Prehn, Richmond T. 1972. « The Immune Reaction as a Stimulator of Tumor Growth ». *Science* 176(4031):170-71. doi: [10.1126/science.176.4031.170](https://doi.org/10.1126/science.176.4031.170).
- Prehn, Richmond T. 1991. « The Inhibition of Tumor Growth by Tumor Mass ». *Cancer Research* 51(1):2-4.
- Prehn, Richmond T. 1993. « Two Competing Influences That May Explain Concomitant Tumor Resistance ». *Cancer Research* 53(14):3266-69.
- Prehn, Richmond T. 1994. « Cancers Beget Mutations versus Mutations Beget Cancers ». *Cancer Research* 54(20):5296-5300.
- Prehn, Richmond T. 2005. « The Role of Mutation in the New Cancer Paradigm ». *Cancer Cell International* 5(1):9. doi: [10.1186/1475-2867-5-9](https://doi.org/10.1186/1475-2867-5-9).

- Prehn, Richmond T., et Liisa M. Prehn. 1987. « The Autoimmune Nature of Cancer ». *Cancer Research* 47(4):927-32.
- Prehn, Richmond T., et Liisa M. Prehn. 2012. « Is an Immune Reaction Required for Malignant Transformation and Cancer Growth? » *Cancer Immunology, Immunotherapy* 61(7):963-66. doi: [10.1007/s00262-012-1233-5](https://doi.org/10.1007/s00262-012-1233-5).
- Prehn, Richmond T., et Liisa M. Prehn. 2013. « A new kink in an old theory of carcinogenesis ». *Theoretical Biology and Medical Modelling* 10(1):12. doi: [10.1186/1742-4682-10-12](https://doi.org/10.1186/1742-4682-10-12).
- Pribluda, Ariel, Cecile C. de la Cruz, et Erica L. Jackson. 2015. « Intratumoral Heterogeneity: From Diversity Comes Resistance ». *Clinical Cancer Research* 21(13):2916-23. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1213](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1213).
- Priestley, Peter, et al. 2019. « Pan-Cancer Whole-Genome Analyses of Metastatic Solid Tumours ». *Nature* 575(7781):210-16. doi: [10.1038/s41586-019-1689-y](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1689-y).
- Proctor, Robert N. 1991. *Value-Free Science?: Purity and Power in Modern Knowledge*. Harvard University Press.
- Proctor, Robert N. 1995. *The Cancer Wars: How Politics Shapes What We Know And Don't Know About Cancer*. New York: Basic Books.
- Proctor, Robert N. 2014. *Golden Holocaust - La conspiration des industriels du tabac*. Paris: Des Equateurs.
- Proietti, et al. 2019. « Active Fraction from Embryo Fish Extracts Induces Reversion of the Malignant Invasive Phenotype in Breast Cancer through Down-Regulation of TCTP and Modulation of E-Cadherin/ β -Catenin Pathway ». *International Journal of Molecular Sciences* 20(9):2151. doi: [10.3390/ijms20092151](https://doi.org/10.3390/ijms20092151).
- Proietti, Sara, et al. 2022. « Tumor Reversion and Embryo Morphogenetic Factors ». *Seminars in Cancer Biology* 79:83-90. doi: [10.1016/j.semcancer.2020.09.005](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.09.005).
- Psaila, Bethan, et David Lyden. 2009. « The Metastatic Niche: Adapting the Foreign Soil ». *Nature reviews. Cancer* 9(4):285-93. doi: [10.1038/nrc2621](https://doi.org/10.1038/nrc2621).
- Pujadas, Elisabet, et Andrew P. Feinberg. 2012. « Regulated Noise in the Epigenetic Landscape of Development and Disease ». *Cell* 148(6):1123-31. doi: [10.1016/j.cell.2012.02.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.045).
- Pujol, Pascal. 2019. *Voulez-vous savoir ? ce que nos gènes disent de notre santé*. Paris: Éditions humenSciences.
- Pujol, Pascal. 2022. *Dépasser la chimio*. Paris: Éditions humenSciences.
- Quirke, Viviane, et Jean-Paul Gaudillière. 2008. « The Era of Biomedicine: Science, Medicine, and Public Health in Britain and France after the Second World War ». *Medical History* 52(4):441-52. doi: [10.1017/S002572730000017X](https://doi.org/10.1017/S002572730000017X).
- Rabeharisoa, Vololona. 2009. « De la médecine à la biomédecine: les multiples figures du patient ». *Mines. Revue des Ingénieurs* 4.
- Rabinow, Paul. 2010. « L'artifice et les Lumières : de la sociobiologie à la biosocialité ». *Politix* n° 90(2):21. doi: [10.3917/pox.090.0021](https://doi.org/10.3917/pox.090.0021).
- Racine Jonathan. 2022. « Réfléchir sur la science et la métaphysique à partir du cancer » in *Méta-physique et sciences*, édité par R. Künstler.
- Rader, Karen. 2004. *Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955 by Karen Rader*. Princeton University Press.
- Radisky, Derek C., et Mina J. Bissell. 2006. « Matrix Metalloproteinase-Induced Genomic Instability ». *Current Opinion in Genetics & Development* 16(1):45-50. doi: [10.1016/j.gde.2005.12.011](https://doi.org/10.1016/j.gde.2005.12.011).
- Raja Arul, et al. 2022. « Ecoevolutionary biology of pancreatic ductal adenocarcinoma ». *Pancreatology* 22(6):730-40. doi: [10.1016/j.pan.2022.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.06.005).

- Rajan, Kaushik Sunder, et Sabina Leonelli. 2013. « Introduction: Biomedical Trans-Actions, Post-genomics, and Knowledge/Value ». *Public Culture* 25(3):463-75. doi: [10.1215/08992363-2144607](https://doi.org/10.1215/08992363-2144607).
- Rakha, Emad A., et al. 2010. « Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade ». *Breast Cancer Research* 12(4):207. doi: [10.1186/bcr2607](https://doi.org/10.1186/bcr2607).
- Ramus, Susan J., et Simon A. Gayther. 2009. « The Contribution of BRCA1 and BRCA2 to Ovarian Cancer ». *Molecular Oncology* 3(2):138-50. doi: [10.1016/j.molonc.2009.02.001](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.001).
- Ratajczak, Mariusz Z., Gabriela Schneider, et Zachariah Payne Sellers. 2014. « The Embryonic Rest Hypothesis of Cancer Development – an Old XIX Century Theory Revisited ». *Journal of Cancer Stem Cell Research* 1(1):1. doi: [10.14343/JCSCR.2014.2e1001](https://doi.org/10.14343/JCSCR.2014.2e1001).
- Rather, L. J. 1978. *The genesis of cancer: a study in the history of ideas*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Ratti, Emanuele. 2015. « Big Data Biology: Between Eliminative Inferences and Exploratory Experiments ». *Philosophy of Science* 82(2):198-218. doi: [10.1086/680332](https://doi.org/10.1086/680332).
- Ratti, Emanuele. 2016. « The End of ‘Small Biology’? Some Thoughts about Biomedicine and Big Science ». *Big Data & Society* 3(2):2053951716678430. doi: [10.1177/2053951716678430](https://doi.org/10.1177/2053951716678430).
- Ratti, Emanuele. 2020. « What Kind of Novelties Can Machine Learning Possibly Generate? The Case of Genomics ». *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 83:86-96. doi: [10.1016/j.shpsa.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2020.04.001).
- Ratti, Emanuele, et Thomas Stoeger. 2021. « Large-Scale Biology: Philosophical, Historical and Computational Perspectives ».
- Razungles, Julie, Vincent Cavaillès, Stéphan Jalaguier, et Catherine Teyssier. 2013. « L’effet Warburg - De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie ». *Médecine/Sciences* 29(11):1026-33. doi: [10.1051/medsci/20132911020](https://doi.org/10.1051/medsci/20132911020).
- Reid, Lynette. 2017. « Truth or Spin? Disease Definition in Cancer Screening ». *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine* 42(4):385-404. doi: [10.1093/jmp/jhx006](https://doi.org/10.1093/jmp/jhx006).
- Revel, Judith. 2009. *Le vocabulaire de Foucault*. Ellipses.
- Reya, Tannishtha, Sean J. Morrison, Michael F. Clarke, et Irving L. Weissman. 2001. « Stem Cells, Cancer, and Cancer Stem Cells ». *Nature* 414(6859):105-11. doi: [10.1038/35102167](https://doi.org/10.1038/35102167).
- Reydon, Thomas AC, Kostas Kampourakis, et George P. Patrinos. 2012. « Genetics, Genomics and Society: The Responsibilities of Scientists for Science Communication and Education ». *Personalized Medicine* 9(6):633-43. doi: [10.2217/pme.12.69](https://doi.org/10.2217/pme.12.69).
- Reyes-Baez, Fiorella E., Simone Garzon, et Andrea Mariani. 2021. « Lumping and Splitting: The Need for Precision Medicine and “Personomics” in Endometrial Cancer ». *Journal of Gynecologic Oncology* 32(2):e38. doi: [10.3802/jgo.2021.32.e38](https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e38).
- Reznek, Lawrie. 2022. *The Nature of Disease*. Routledge.
- Rheinberger, Hans-Jörg. 1995. « Beyond Nature and Culture: A Note on Medicine in the Age of Molecular Biology ». *Science in Context* 8(1):249-63. doi: [10.1017/S0269889700001988](https://doi.org/10.1017/S0269889700001988).
- Rheinberger, Hans-Jörg, et Staffan Müller-Wille. 2017. *The Gene: From Genetics to Postgenomics*. German edition. Chicago: The University of Chicago Press.
- Rheinberger, Jean-Paul Gaudillière, Hans-Jörg, éd. 2004. *Classical Genetic Research and its Legacy: The Mapping Cultures of Twentieth-Century Genetics*. London: Routledge.
- Rial-Sebbag, Emmanuelle. 2014. « Médecine personnalisée, médecine privatisée?: Enjeux juridiques et de santé publique ». *Médecine/Sciences* 30:36-40. doi: [10.1051/medsci/201430s208](https://doi.org/10.1051/medsci/201430s208).
- Richards, Robert J., et Lorraine Daston. 2016. *Kuhn’s « Structure of Scientific Revolutions » at Fifty: Reflections on a Science Classic*. University of Chicago Press.

- Richardson, Sarah S., et Hallam Stevens, éd. 2015. *Postgenomics: perspectives on biology after the genome*. Duke University Press.
- Roberts, Nicholas J., et al. 2016. « Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer ». *Cancer Discovery* 6(2):166-75. doi: [10.1158/2159-8290.CD-15-0402](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0402).
- Roberts, Nicholas J., Joshua T. Vogelstein, Giovanni Parmigiani, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein, et Victor E. Velculescu. 2012. « The Predictive Capacity of Personal Genome Sequencing ». *Science translational medicine* 4(133):133ra58. doi: [10.1126/scitranslmed.3003380](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003380).
- Roche, Benjamin, Beata Ujvari, et Frédéric Thomas. 2015. « Bad luck and cancer: Does evolution spin the wheel of fortune? » *BioEssays* 37(6):586-87. doi: [10.1002/bies.201500012](https://doi.org/10.1002/bies.201500012).
- Rodriguez-Meira, Alba, et al. 2019. « Unravelling Intratumoral Heterogeneity through High-Sensitivity Single-Cell Mutational Analysis and Parallel RNA Sequencing ». *Molecular Cell* 73(6):1292-1305.e8. doi: [10.1016/j.molcel.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.01.009).
- Rogers, Susan, et Alberto Cambrosio. 2007. « Making a New Technology Work: The Standardization and Regulation of Microarrays ». *The Yale Journal of Biology and Medicine* 80(4):165-78.
- Rogers, Yu-Hui, et J. Craig Venter. 2005. « Massively Parallel Sequencing ». *Nature* 437(7057):326-27. doi: [10.1038/437326a](https://doi.org/10.1038/437326a).
- Rondeau, Elena, Nicolas Larmonier, Thomas Pradeu, et Andreas Bikfalvi. 2019. « Characterizing Causality in Cancer ». *eLife* 8:e53755. doi: [10.7554/eLife.53755](https://doi.org/10.7554/eLife.53755).
- Rood, Jennifer E., et Aviv Regev. 2021. « The Legacy of the Human Genome Project ». *Science* 373(6562):1442-43. doi: [10.1126/science.abc5403](https://doi.org/10.1126/science.abc5403).
- Rose, Nikolas. 2007. *Politics of life itself: biomedicine, power, and subjectivity in the twenty-first century*. Princeton: Princeton University Press.
- Rose, Nikolas. 2009. « Normality and Pathology in a Biomedical Age ». *The Sociological Review* 57(2_suppl):66-83. doi: [10.1111/j.1467-954X.2010.01886.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-954X.2010.01886.x).
- Rose, Nikolas. 2013. « Personalized Medicine: Promises, Problems and Perils of a New Paradigm for Healthcare ». *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 77:341-52. doi: [10.1016/j.sbspro.2013.03.092](https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.03.092).
- Rose, Nikolas, et Carlos Novas. 2005. « biological citizenship ». in *Global assemblages: Technology, politics and ethics as anthropological problems*, édité par Ong et Collier.
- Rosenberg, Alex. 1994. « Subversive Reflections on the Human Genome Project ». *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association* 1994:329-35.
- Rosenberg, Alexander. 2011. *Darwinian Reductionism: Or, How to Stop Worrying and Love Molecular Biology*. University of Chicago Press.
- Rossi, Ilario, éd. 2007. *Prévoir et prédire la maladie: de la divination au pronostic*. Montreuil: Aux lieux d'être.
- Rous, Peyton. 1967. « The Challenge to Man of the Neoplastic Cell ». *Science* 157(3784):24-28.
- Rouvroy, Antoinette. 2008. « Généticisation et responsabilité : les habits neufs de la gouvernance néolibérale ». in *Généticisation et responsabilités*, édité par Ch. Hervé.
- Rouvroy, Antoinette. 2010. *Human Genes and Neoliberal Governance. A Foucauldian Critique*. Cavendish Pub Ltd.
- Roux, Wilhelm. 2018. *La lutte des parties dans l'organisme: Un essai d'embryologie (1881)*. Éditions Matériologiques.
- Rozhok, Andrii, et James DeGregori. 2019. « A Generalized Theory of Age-Dependent Carcinogenesis ». *eLife* 8:e39950. doi: [10.7554/eLife.39950](https://doi.org/10.7554/eLife.39950).
- Rozhok, Andrii I., et James DeGregori. 2015. « Toward an Evolutionary Model of Cancer: Considering the Mechanisms That Govern the Fate of Somatic Mutations ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(29):8914-21. doi: [10.1073/pnas.1501713112](https://doi.org/10.1073/pnas.1501713112).

- Rozhok, Andrii I., et James DeGregori. 2016. « The Evolution of Lifespan and Age-Dependent Cancer Risk ». *Trends in Cancer* 2(10):552-60. doi: [10.1016/j.trecan.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.09.004).
- Rozhok, Andrii I., Jennifer L. Salstrom, et James DeGregori. 2016. « Stochastic Modeling Reveals an Evolutionary Mechanism Underlying Elevated Rates of Childhood Leukemia ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(4):1050-55. doi: [10.1073/pnas.1509333113](https://doi.org/10.1073/pnas.1509333113).
- Rozhok, Andrii I., Geoffrey M. Wahl, et James DeGregori. 2015. « A Critical Examination of the “Bad Luck” Explanation of Cancer Risk ». *Cancer Prevention Research* 8(9):762-64. doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-15-0229](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0229).
- Rubbi, Carlos P., et Jo Milner. 2005. « P53: Gatekeeper, Caretaker or Both? » P. 233-53 in *25 Years of p53 Research*, édité par P. Hainaut et K. G. Wiman. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Rubin, H. 1990. « On the Nature of Enduring Modifications Induced in Cells and Organisms ». *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 258(2):L19-24. doi: [10.1152/ajplung.1990.258.2.L19](https://doi.org/10.1152/ajplung.1990.258.2.L19).
- Rubin, Harry. 1985. « Cancer as a Dynamic Developmental Disorder ». *Cancer Research* 45(7):2935.
- Rubin, Harry. 1993. « ‘Spontaneous’ Transformation as Aberrant Epigenesis ». *Differentiation* 53(2):123-37. doi: [10.1111/j.1432-0436.1993.tb00652.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.1993.tb00652.x).
- Rubin, Harry. 2006. « What Keeps Cells in Tissues Behaving Normally in the Face of Myriad Mutations? » *BioEssays* 28(5):515-24. doi: [10.1002/bies.20403](https://doi.org/10.1002/bies.20403).
- Rubin, Harry. 2007. « Ordered Heterogeneity and Its Decline in Cancer and Aging ». P. 117-47 in *Advances in Cancer Research*. Vol. 98. Elsevier.
- Rubin, Harry. 2008. « Cell–cell contact interactions conditionally determine suppression and selection of the neoplastic phenotype ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(17):6215-21. doi: [10.1073/pnas.0800747105](https://doi.org/10.1073/pnas.0800747105).
- Rubin, Harry. 2009. « Rethinking “Cancer as a Dynamic Developmental Disorder” a Quarter Century Later ». *Cancer Research* 69(6):2171-75. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-4213](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4213).
- Rubin, Harry. 2011. « Fields and Field Cancerization: The Preneoplastic Origins of Cancer: Asymptomatic Hyperplastic Fields Are Precursors of Neoplasia, and Their Progression to Tumors Can Be Tracked by Saturation Density in Culture ». *BioEssays* 33(3):224-31. doi: [10.1002/bies.201000067](https://doi.org/10.1002/bies.201000067).
- Rubin, Harry, et Andrew L. Rubin. 2018. « Phenotypic selection as the biological mode of epigenetic conversion and reversion in cell transformation ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(4):E725-32. doi: [10.1073/pnas.1717299115](https://doi.org/10.1073/pnas.1717299115).
- Rubin, Stephen C., M. Anne Blackwood, Christina Bandera, Kian Behbakht, Ivor Benjamin, Timothy R. Rebbeck, et Jeff Boyd. 1998. « BRCA1, BRCA2, and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Gene Mutations in an Unselected Ovarian Cancer Population: Relationship to Family History and Implications for Genetic Testing ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178(4):670-77. doi: [10.1016/S0002-9378\(98\)70476-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70476-4).
- Rudner, Richard. 1953. « The Scientist Qua Scientist Makes Value Judgments ». *Philosophy of Science* 20(1):1-6.
- Ruphy, Stéphanie. 2003. « Is the World Really “Dappled”? A Response to Cartwright’s Charge against “Cross-Wise Reduction” ». *Philosophy of Science* 70(1):57-67. doi: [10.1086/367869](https://doi.org/10.1086/367869).
- Ruphy, Stéphanie. 2005. « Why Metaphysical Abstinence Should Prevail in the Debate on Reductionism ». *International Studies in the Philosophy of Science* 19(2):105-21. doi: [10.1080/02698590500249415](https://doi.org/10.1080/02698590500249415).
- Ruphy, Stéphanie. 2013. *Pluralismes scientifiques: enjeux épistémiques et métaphysiques*. Paris: Hermann.
- Ruse, Michael E. 1970. « Are There Laws in Biology? » *Australasian Journal of Philosophy* 48(2):234-46. doi: [10.1080/00048407012341201](https://doi.org/10.1080/00048407012341201).

- Saatsi, Juha, éd. 2018. *The Routledge handbook of scientific realism*. New York: Routledge/Taylor & Francis Group.
- Saetzler, K., C. Sonnenschein, et A. M. Soto. 2011. « Systems Biology beyond Networks: Generating Order from Disorder through Self-Organization ». *Seminars in Cancer Biology* 21(3):165-74. doi: [10.1016/j.semcancer.2011.04.004](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.04.004).
- Salvadores, Marina, David Mas-Ponte, et Fran Supek. 2019. « Passenger Mutations Accurately Classify Human Tumors ». *PLOS Computational Biology* 15(4):e1006953. doi: [10.1371/journal.pcbi.1006953](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006953).
- Sanchez-Vega, Francisco, et al. 2018. « Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas ». *Cell* 173(2):321-337.e10. doi: [10.1016/j.cell.2018.03.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035).
- Sankey, Howard. 2019. *The Incommensurability Thesis*. Abingdon New York: Routledge.
- Schadt, E. E., S. Turner, et A. Kasarskis. 2010. « A Window into Third-Generation Sequencing ». *Human Molecular Genetics* 19(R2):R227-40. doi: [10.1093/hmg/ddq416](https://doi.org/10.1093/hmg/ddq416).
- Schaffner, Kenneth F. 2016. *Behaving: What's Genetic, What's Not, and Why Should We Care?* Oxford University Press.
- Schapira, Georges. 1994. *Le malade moléculaire - Un nouveau regard sur la médecine*. Paris : Presses Universitaires de France.
- Scharovsky, O. G., L. E. Mainetti, et V. R. Rozados. 2009. « Metronomic Chemotherapy: Changing the Paradigm That More Is Better ». *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 16(2):7-15. doi: [10.3747/co.v16i2.420](https://doi.org/10.3747/co.v16i2.420).
- Scheffler, Robin Wolfe. 2019. *A contagious cause: the American hunt for cancer viruses and the rise of molecular medicine*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Schleidgen, Sebastian, Corinna Klingler, Teresa Bertram, Wolf H. Rogowski, et Georg Marckmann. 2013. « What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review ». *BMC Medical Ethics* 14(1):55. doi: [10.1186/1472-6939-14-55](https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-55).
- Schlünder, Martina. 2014. « Middleword I: Historicizing biomedicine: toward a history of the present of BRCA ». in *Breast Cancer Gene Research and Medical Practices*. Routledge.
- Schmeichel, Karen L., et Mina J. Bissell. 2003. « Modeling Tissue-Specific Signaling and Organ Function in Three Dimensions ». *Journal of Cell Science* 116(12):2377-88. doi: [10.1242/jcs.00503](https://doi.org/10.1242/jcs.00503).
- Schork, Nicholas J. 2015. « Personalized Medicine: Time for One-Person Trials ». *Nature* 520(7549):609-11. doi: [10.1038/520609a](https://doi.org/10.1038/520609a).
- Schuster, Stephan C. 2008. « Next-Generation Sequencing Transforms Today's Biology ». *Nature Methods* 5(1):16-18. doi: [10.1038/nmeth1156](https://doi.org/10.1038/nmeth1156).
- Senier, Laura, Phil Brown, Sara Shostak, et Bridget Hanna. 2017. « The Socio-Exposome: Advancing Exposure Science and Environmental Justice in a Postgenomic Era ». *Environmental Sociology* 3(2):107-21. doi: [10.1080/23251042.2016.1220848](https://doi.org/10.1080/23251042.2016.1220848).
- Sepich-Poore, Gregory D., Caitlin Guccione, Lucie Laplane, Thomas Pradeu, Kit Curtius, et Rob Knight. 2022. « Cancer's Second Genome: Microbial Cancer Diagnostics and Redefining Clonal Evolution as a Multispecies Process ». *BioEssays* 44(5):2100252. doi: [10.1002/bies.202100252](https://doi.org/10.1002/bies.202100252).
- Sevilla, Christine, et al. 2002. « Testing for BRCA1 Mutations: A Cost-Effectiveness Analysis ». *European Journal of Human Genetics* 10(10):599-606. doi: [10.1038/sj.ejhg.5200854](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200854).
- Sevilla, Christine, et al. 2004. « L'offre de tests de prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire en France ». *Médecine/Sciences* 20(8-9):788-92. doi: [10.1051/medsci/2004208-9788](https://doi.org/10.1051/medsci/2004208-9788).
- Seyfried, Thomas N., et Laura M. Shelton. 2010. « Cancer as a metabolic disease ». *Nutrition & Metabolism* 7(1):7. doi: [10.1186/1743-7075-7-7](https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7).

- Seyfried, Thomas N., *et al.* 2014. « Cancer as a Metabolic Disease: Implications for Novel Therapeutics ». *Carcinogenesis* 35(3):515-27. doi: [10.1093/carcin/bgt480](https://doi.org/10.1093/carcin/bgt480).
- Shaheen, Montaser, Christopher Allen, Jac A. Nickoloff, et Robert Hromas. 2011. « Synthetic Lethality: Exploiting the Addiction of Cancer to DNA Repair ». *Blood* 117(23):6074-82. doi: [10.1182/blood-2011-01-313734](https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-313734).
- Shapin, Steven. 2015. « Kuhn's Structure: A Moment in Modern Naturalism ». P. 11-21 in *Kuhn's Structure of Scientific Revolutions - 50 Years On, Boston Studies in the Philosophy and History of Science*, édité par W. J. Devlin et A. Bokulich. Cham: Springer International Publishing.
- Shen, Libing, Qili Shi, et Wenyuan Wang. 2018. « Double Agents: Genes with Both Oncogenic and Tumor-Suppressor Functions ». *Oncogenesis* 7(3):1-14. doi: [10.1038/s41389-018-0034-x](https://doi.org/10.1038/s41389-018-0034-x).
- Shendure, Jay. 2008. « The Beginning of the End for Microarrays? » *Nature Methods* 5(7):585-87. doi: [10.1038/nmeth0708-585](https://doi.org/10.1038/nmeth0708-585).
- Shendure, Jay, Shankar Balasubramanian, George M. Church, Walter Gilbert, Jane Rogers, Jeffery A. Schloss, et Robert H. Waterston. 2017. « DNA Sequencing at 40: Past, Present and Future ». *Nature* 550(7676):345-53. doi: [10.1038/nature24286](https://doi.org/10.1038/nature24286).
- Shendure, Jay, Gregory M. Findlay, et Matthew W. Snyder. 2019. « Genomic Medicine—Progress, Pitfalls, and Promise ». *Cell* 177(1):45-57. doi: [10.1016/j.cell.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.003).
- Shendure, Jay, et Hanlee Ji. 2008. « Next-Generation DNA Sequencing ». *Nature Biotechnology* 26(10):1135-45. doi: [10.1038/nbt1486](https://doi.org/10.1038/nbt1486).
- Shenouda, Sylvia K., et Suresh K. Alahari. 2009. « MicroRNA Function in Cancer: Oncogene or a Tumor Suppressor? » *Cancer and Metastasis Reviews* 28(3):369-78. doi: [10.1007/s10555-009-9188-5](https://doi.org/10.1007/s10555-009-9188-5).
- Sholl, Jonathan. 2016. « Contextualizing Medical Norms: Georges Canguilhem's Surnaturalism » in *Naturalism in the Philosophy of Health, History, Philosophy and Theory of the Life Sciences*, édité par É. Giroux. Cham: Springer International Publishing.
- Sholl, Jonathan. 2017. « The Muddle of Medicalization: Pathologizing or Medicalizing? » *Theoretical Medicine and Bioethics* 38(4):265-78. doi: [10.1007/s11017-017-9414-z](https://doi.org/10.1007/s11017-017-9414-z).
- Sholl, Jonathan. 2019. « Pour en finir avec l'analyse conceptuelle : Les mécanismes pathologiques et la philosophie biologique chez Canguilhem » in *L'épistémologie historique : Histoire et méthodes, Philosophie*, édité par J.-F. Braunstein, M. Vagelli, et I. Moya Diez. Paris: Éditions de la Sorbonne.
- Sholl, Jonathan, et Suresh I. S. Rattan, éd. 2020. *Explaining Health across the Sciences*. Cham: Springer.
- Sholl, Jonathan, Gregory D. Sepich-Poore, Rob Knight, et Thomas Pradeu. 2022. « Redrawing Therapeutic Boundaries: Microbiota and Cancer ». *Trends in Cancer* 8(2):87-97. doi: [10.1016/j.trecan.2021.10.008](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.10.008).
- Short, Ben. 2009. « Mina Bissell: Context Is Everything ». *The Journal of Cell Biology* 185(3):374-75. doi: [10.1083/jcb.1853pi](https://doi.org/10.1083/jcb.1853pi).
- Shpak, Max, et Jie Lu. 2016. « An Evolutionary Genetic Perspective on Cancer Biology ». *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 47(1):25-49. doi: [10.1146/annurev-ecolsys-121415-032109](https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-121415-032109).
- Sider, Theodore. 2020. *The Tools of Metaphysics and the Metaphysics of Science*. 1^{re} éd. Oxford University Press.
- Sigston, Elizabeth A. W., et Bryan R. G. Williams. 2017. « An Emergence Framework of Carcinogenesis ». *Frontiers in Oncology* 7:198. doi: [10.3389/fonc.2017.00198](https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00198).
- Silverstein, Arthur M. 1999. « Paul Ehrlich's Passion: The Origins of His Receptor Immunology ». *Cellular Immunology* 194(2):213-21. doi: [10.1006/cimm.1999.1505](https://doi.org/10.1006/cimm.1999.1505).

- Silverstein, Arthur M. 2011. *Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obsession*. Academic Press.
- Simons, Andrew M. 2011. « Modes of Response to Environmental Change and the Elusive Empirical Evidence for Bet Hedging ». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278(1712):1601-9. doi: [10.1098/rspb.2011.0176](https://doi.org/10.1098/rspb.2011.0176).
- Singh, Krishna, Jenny Lester, Beth Karlan, Catherine Bresee, Tali Geva, et Ora Gordon. 2013. « Impact of Family History on Choosing Risk-Reducing Surgery among BRCA Mutation Carriers ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 208(4):329.e1-329.e6. doi: [10.1016/j.ajog.2013.01.026](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.026).
- Singh, Rama S. 2023. « A Law of Redundancy Compounds the Problem of Cancer and Precision Medicine ». *Journal of Molecular Evolution* 91(5):711-20. doi: [10.1007/s00239-023-10131-2](https://doi.org/10.1007/s00239-023-10131-2).
- Sjöblom, Tobias. 2008. « Systematic Analyses of the Cancer Genome: Lessons Learned from Sequencing Most of the Annotated Human Protein-Coding Genes ». *Current Opinion in Oncology* 20(1):66-71. doi: [10.1097/CCO.0b013e3282f31108](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3282f31108).
- Sjöblom, Tobias, *et al.* 2006. « The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers ». *Science, New Series* 314(5797):268-74.
- Slamon, Dennis J., *et al.* 1987. « Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene ». *Science* 235(4785):177-82. doi: [10.1126/science.3798106](https://doi.org/10.1126/science.3798106).
- Slater, Matthew H., et Zanja Yudell, éd. 2017. *Metaphysics and the philosophy of science: new essays*. Oxford University Press.
- Slaughter, Danely P., Harry W. Southwick, et Walter Smejkal. 1953. « "Field Cancerization" in Oral Stratified Squamous Epithelium. Clinical Implications of Multicentric Origin ». *Cancer* 6(5):963-68. doi: [10.1002/1097-0142\(195309\)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q).
- Smith, Kelly C. 2001. « A disease by any other name: Musings on the concept of a genetic disease ». *Medicine, Health Care and Philosophy* 4(1):19-30. doi: [10.1023/A:1009930312079](https://doi.org/10.1023/A:1009930312079).
- Snyder, M., J. Du, et M. Gerstein. 2010. « Personal Genome Sequencing: Current Approaches and Challenges ». *Genes & Development* 24(5):423-31. doi: [10.1101/gad.1864110](https://doi.org/10.1101/gad.1864110).
- Snyder, Michael P., *et al.* 2020. « Perspectives on ENCODE ». *Nature* 583(7818):693-98. doi: [10.1038/s41586-020-2449-8](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2449-8).
- Solary, Éric, et Lucie Laplane. 2016. « Vers une vision holistique du cancer ». *Médecine/Sciences* 32(4):315-16. doi: [10.1051/medsci/20163204001](https://doi.org/10.1051/medsci/20163204001).
- Solary, Eric, et Lucie Laplane. 2020. « The Role of Host Environment in Cancer Evolution ». *Evolutionary Applications* 13(7):1756-70. doi: [10.1111/eva.13039](https://doi.org/10.1111/eva.13039).
- Soler, Léna. 2006. « Contingence ou inévitabilité des résultats de notre science? » *Philosophiques* 33(2):363. doi: [10.7202/013887ar](https://doi.org/10.7202/013887ar).
- Soler, Lena, Emiliano Trizio, et Andrew Pickering, éd. 2015. *Science as it could have been: discussing the contingency/inevitability problem*. Pittsburgh, Pa: University of Pittsburgh Press.
- Soler, Lena, Trizio, Nickles, et William C. Wimsatt, éd. 2012. *Characterizing the robustness of science: after the practice turn in philosophy of science*. Dordrecht ; New York: Springer Verlag.
- Solomon, Miriam, Jeremy R. Simon, et Harold Kincaid, éd. 2017. *The Routledge companion to philosophy of medicine*. New York: Routledge, Taylor & Francis Group.
- Sondka, Zbyslaw, *et al.* 2018. « The COSMIC Cancer Gene Census: describing genetic dysfunction across all human cancers ». *Nature reviews. Cancer* 18(11):696-705. doi: [10.1038/s41568-018-0060-1](https://doi.org/10.1038/s41568-018-0060-1).
- Sonnenschein, Carlos, Barbara Davis, et Ana M. Soto. 2014. « A Novel Pathogenic Classification of Cancers ». *Cancer Cell International* 14(1):113. doi: [10.1186/s12935-014-0113-9](https://doi.org/10.1186/s12935-014-0113-9).

- Sonnenschein, Carlos, et Ana Soto. 2016. « Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms ». *Progress in biophysics and molecular biology* 122(1):70-76. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004).
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2013. « The Aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer Reviews: A Critique ». *Journal of Biosciences* 38(3):651-63. doi: [10.1007/s12038-013-9335-6](https://doi.org/10.1007/s12038-013-9335-6).
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2015. « Cancer Metastases: So Close and So Far ». *Journal of the National Cancer Institute* 107(11):djv236. doi: [10.1093/jnci/djv236](https://doi.org/10.1093/jnci/djv236).
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2017a. « Misperceptions in Cell and Cancer Biology. What Pioneers and Followers of Cell Culture Bestowed on These Fields ». 366 KB, 10 pages. doi: [10.13133/2532-5876_2.12](https://doi.org/10.13133/2532-5876_2.12).
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2017b. « Why Is It That despite Signed Capitulations, the War on Cancer Is Still On? » *Organisms. Journal of Biological Sciences* 1(1):45-52. doi: [10.13133/2532-5876/13879](https://doi.org/10.13133/2532-5876/13879).
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2018a. « An Integrative Approach Toward Biology, Organisms, and Cancer ». P. 15-26 in *Systems Biology*. Vol. 1702, édité par M. Bizzarri. New York, NY: Springer New York.
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2018b. « Cancer-Causing Somatic Mutations: They Are Neither Necessary nor Sufficient ». *Organisms. Journal of Biological Sciences* 2(1):55-62. doi: [10.13133/2532-5876_3.12](https://doi.org/10.13133/2532-5876_3.12).
- Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2020. « Over a Century of Cancer Research: Inconvenient Truths and Promising Leads ». *PLOS Biology* 18(4):e3000670. doi: [10.1371/journal.pbio.3000670](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000670).
- Sosinsky, A., et al. 2019. « 100,000 Genomes Project: Integrating Whole Genome Sequencing (WGS) Data into Clinical Practice ». *Annals of Oncology* 30:vii1. doi: [10.1093/annonc/mdz413.006](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz413.006).
- Soto, Ana M., et Giuseppe Longo. 2016. « From the century of the genome to the century of the organism: New theoretical approaches ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 122(1).
- Soto, Ana M., et al. 2016. « Toward a Theory of Organisms: Three Founding Principles in Search of a Useful Integration ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 122(1):77-82. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.006](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.006).
- Soto, Ana M., Giuseppe Longo, Maël Montévil, et Carlos Sonnenschein. 2016. « The Biological Default State of Cell Proliferation with Variation and Motility, a Fundamental Principle for a Theory of Organisms ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 122(1):16-23. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.06.006).
- Soto, Ana M., Giuseppe Longo, et Denis Noble. 2016. « Preface to “From the century of the genome to the century of the organism: New theoretical approaches” ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 122(1):1-3. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2016.09.011](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.09.011).
- Soto, Ana M., Maricel V. Maffini, et Carlos Sonnenschein. 2008. « Neoplasia as Development Gone Awry: The Role of Endocrine Disruptors ». *International Journal of Andrology* 31(2):288-93. doi: [10.1111/j.1365-2605.2007.00834.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00834.x).
- Soto, Ana M., Beverly S. Rubin, et Carlos Sonnenschein. 2009. « Interpreting Endocrine Disruption from an Integrative Biology Perspective ». *Molecular and cellular endocrinology* 304(0):3-7. doi: [10.1016/j.mce.2009.02.020](https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.020).
- Soto, Ana M., et Carlos Sonnenschein. 2005. « Response to Coffman ». *BioEssays* 27(4):460-61. doi: [10.1002/bies.20217](https://doi.org/10.1002/bies.20217).
- Soto, Ana M., et Carlos Sonnenschein. 2010. « Environmental Causes of Cancer: Endocrine Disruptors as Carcinogens ». *Nature Reviews Endocrinology* 6(7):363-70. doi: [10.1038/nrendo.2010.87](https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.87).

- Soto, Ana M., et Carlos Sonnenschein. 2012. « Is Systems Biology a Promising Approach to Resolve Controversies in Cancer Research? » *Cancer Cell International* 12(1):12. doi: [10.1186/1475-2867-12-12](https://doi.org/10.1186/1475-2867-12-12).
- Soto, Ana M., et Carlos Sonnenschein. 2014. « Le cancer et ses gènes insaisissables ». *Médecine/Sciences* 30(6-7):688-92. doi: [10.1051/medsci/20143006022](https://doi.org/10.1051/medsci/20143006022).
- Soto, Ana M., et Carlos Sonnenschein. 2015. « DDT, endocrine disruption and breast cancer ». *Nature reviews. Endocrinology* 11(9):507-8. doi: [10.1038/nrendo.2015.125](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.125).
- Soto, Ana M., et Carlos Sonnenschein. 2021. « The Cancer Puzzle: Welcome to Organicism ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 165:114-19. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2021.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2021.07.001).
- Soto, Ana M., Carlos Sonnenschein, Philip K. Maini, et Denis Noble. 2011. « Systems Biology and Cancer ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 106(2):337-39. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.009](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.009).
- Soto, Ana, et Carlos Sonnenschein. 2011a. « The death of the cancer cell ». *Cancer research* 71(13):4334-37. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-11-0639](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0639).
- Soto, Ana, et Carlos Sonnenschein. 2011b. « The tissue organization field theory of cancer: A testable replacement for the somatic mutation theory ». *Bioessays* 33:332-40.
- Soto, Ana, et Carlos Sonnenschein. 2023. « Georges Canguilhem, the Health-Disease Transition and the Return of Organicism ». *Organisms. Journal of Biological Sciences* 6(1):41-48. doi: [10.13133/2532-5876/17792](https://doi.org/10.13133/2532-5876/17792).
- Soulier, Alexandra, Hélène Colineaux, et Michelle Kelly-Irving. 2021. « Intersectionnalité et incorporation: expliquer la genèse des inégalités sociales de santé. Commentaire ». *Sciences sociales et santé* 39(1):43.
- Soyer, Orkun S., et Maureen A. O'Malley. 2013. « Evolutionary Systems Biology: What It Is and Why It Matters ». *BioEssays* 35(8):696-705. doi: [10.1002/bies.201300029](https://doi.org/10.1002/bies.201300029).
- Spandidos, A., et N. M. Wilkie. 1988. « The normal human H-ras1 gene can act as an onco-suppressor. » *The British Journal of Cancer. Supplement* 9:67-71.
- Spandidos, Demetrios A. 2004. « The Cancer Story ». *Cancer Biology & Therapy* 3(11):1184-86. doi: [10.4161/cbt.3.11.1260](https://doi.org/10.4161/cbt.3.11.1260).
- Sporn, Michael B. 2006. « Dichotomies in Cancer Research: Some Suggestions for a New Synthesis ». *Nature Clinical Practice Oncology* 3(7):364-73. doi: [10.1038/ncponc0536](https://doi.org/10.1038/ncponc0536).
- Squier, Susan Merrill. 2017. *Epigenetic landscapes: drawings as metaphor*. Durham: Duke University Press.
- Stearns, S. C. 1989. « Trade-Offs in Life-History Evolution ». *Functional Ecology* 3(3):259. doi: [10.2307/2389364](https://doi.org/10.2307/2389364).
- Stearns, Stephen C. 2012. « Evolutionary Medicine: Its Scope, Interest and Potential ». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 279(1746):4305-21. doi: [10.1098/rspb.2012.1326](https://doi.org/10.1098/rspb.2012.1326).
- Stefansson, Vilhjalmur. 2021. *Cancer: disease of civilization?* David De Angelis.
- Stegenga, Jacob. 2018. *Care and cure: an introduction to philosophy of medicine*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Stegmann, Ulrich E. 2012. « Varieties of Parity ». *Biology & Philosophy* 27(6):903-18. doi: [10.1007/s10539-012-9331-5](https://doi.org/10.1007/s10539-012-9331-5).
- Stehelin, D., H. E. Varmus, J. M. Bishop, et P. K. Vogt. 1976. « DNA Related to the Transforming Gene(s) of Avian Sarcoma Viruses Is Present in Normal Avian DNA ». *Nature* 260(5547):170-73. doi: [10.1038/260170a0](https://doi.org/10.1038/260170a0).
- Sterelny, Kim. 1996. « Explanatory Pluralism in Evolutionary Biology ». *Biology & Philosophy* 11(2):193-214. doi: [10.1007/BF00128919](https://doi.org/10.1007/BF00128919).

- Stern, Florian, Kostas Kampourakis, et Andreas Müller. 2023. « “Genes for a Role,” “Genes as Essences”: Secondary Students’ Explicit and Implicit Intuitions about Genetic Essentialism and Teleology ». *Journal of Research in Science Teaching* 60(2):237-67. doi: [10.1002/tea.21796](https://doi.org/10.1002/tea.21796).
- Sternlicht, Mark D., et al. 1999. « The Stromal Proteinase MMP3/Stromelysin-1 Promotes Mammary Carcinogenesis ». *Cell* 98(2):137-46. doi: [10.1016/S0092-8674\(00\)81009-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81009-0).
- Sternlicht, Mark D., Mina J. Bissell, et Zena Werb. 2000. « The matrix metalloproteinase stromelysin-1 acts as a natural mammary tumor promoter ». *Oncogene* 19(8):1102-13. doi: [10.1038/sj.onc.1203347](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203347).
- Stevens, Hallam. 2011a. « Coding Sequences: A History of Sequence Comparison Algorithms as a Scientific Instrument ». *Perspectives on Science* 19:37.
- Stevens, Hallam. 2011b. « On the Means of Bio-Production: Bioinformatics and How to Make Knowledge in a High-Throughput Genomics Laboratory ». *BioSocieties* 6(2):217-42. doi: [10.1057/biosoc.2010.38](https://doi.org/10.1057/biosoc.2010.38).
- Stevens, Hallam. 2012. « Dr. Sanger, Meet Mr. Moore: Next-Generation Sequencing Is Driving New Questions and New Modes of Research ». *BioEssays* 34(2):103-5. doi: [10.1002/bies.201100146](https://doi.org/10.1002/bies.201100146).
- Stevens, Hallam. 2013. *Life Out of Sequence: A Data-Driven History of Bioinformatics*. University of Chicago Press.
- Stevens, Hallam. 2016a. *Biotechnology and society: an introduction*. Chicago: University of Chicago Press.
- Stevens, Hallam. 2016b. « Hadooping the Genome: The Impact of Big Data Tools on Biology ». *BioSocieties* 11(3):352-71. doi: [10.1057/s41292-016-0003-6](https://doi.org/10.1057/s41292-016-0003-6).
- Stevens, Hallam. 2017. « A Feeling for the Algorithm: Working Knowledge and Big Data in Biology ». *Osiris* 32(1):151-74. doi: [10.1086/693516](https://doi.org/10.1086/693516).
- Stewart, Timothy A., Paul K. Pattengale, et Philip Leder. 1984. « Spontaneous Mammary Adenocarcinomas in Transgenic Mice That Carry and Express MTV/Myc Fusion Genes ». *Cell* 38(3):627-37. doi: [10.1016/0092-8674\(84\)90257-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90257-5).
- Stoppa-Lyonnet, D. 2003. « Myriad Genetics et tests de prédisposition aux cancers du sein : où en sommes-nous depuis 1999 ? » *La lettre du sénologue* (19):2.
- Stoppa-Lyonnet, Dominique, et al. 2009. « Comment prendre en compte le risque génétique de cancer du sein ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés ». *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine* 193(9):2063-85. doi: [10.1016/S0001-4079\(19\)32379-9](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32379-9).
- Stoppa-Lyonnet, Dominique, et Claude Houdayer. 2012. « Séquençage de nouvelle génération en génétique médicale: Du génotype au phénotype, un défi majeur ». *Médecine/Sciences* 28(2):123-24. doi: [10.1051/medsci/2012282001](https://doi.org/10.1051/medsci/2012282001).
- Stoppa-Lyonnet, Dominique, et Gilbert Lenoir. 2005. « Prédispositions génétiques aux cancers : Actualités et perspectives en 2005 ». *Médecine/Sciences* 21(11):962-68. doi: [10.1051/medsci/20052111962](https://doi.org/10.1051/medsci/20052111962).
- Stotz, Karola. 2006. « With ‘Genes’ Like That, Who Needs an Environment? Postgenomics’s Argument for the ‘Ontogeny of Information’ ». *Philosophy of Science* 73(5):905-17. doi: [10.1086/518748](https://doi.org/10.1086/518748).
- Stotz, Karola. 2008. « The Ingredients for a Postgenomic Synthesis of Nature and Nurture ». *Philosophical Psychology* 21(3):359-81. doi: [10.1080/09515080802200981](https://doi.org/10.1080/09515080802200981).
- Stotz, Karola C., Adam Bostanci, et Paul E. Griffiths. 2006. « Tracking the Shift to ‘Postgenomics’ ». *Public Health Genomics* 9(3):190-96. doi: [10.1159/000092656](https://doi.org/10.1159/000092656).
- Strasser, Bruno J. 2011. « The Experimenter’s Museum: GenBank, Natural History, and the Moral Economies of Biomedicine ». *Isis* 102(1):60-96. doi: [10.1086/658657](https://doi.org/10.1086/658657).

- Strasser, Bruno J. 2012. « Data-Driven Sciences: From Wonder Cabinets to Electronic Databases ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43(1):85-87. doi: [10.1016/j.shpsc.2011.10.009](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.10.009).
- Strasser, Bruno J. 2019. *Collecting Experiments: Making Big Data Biology*. University of Chicago Press.
- Strasser, Bruno J., et Paul N. Edwards. 2017. « Big Data Is the Answer ... But What Is the Question? » *Osiris* 32(1):328-45. doi: [10.1086/694223](https://doi.org/10.1086/694223).
- Strauss, Bernhard, Marta Bertolaso, Ingemar Ernberg, et Mina J. Bissell. 2021. *Rethinking Cancer: A New Paradigm for the Postgenomics Era*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Strebhardt, Klaus, et Axel Ullrich. 2008. « Paul Ehrlich's Magic Bullet Concept: 100 Years of Progress ». *Nature Reviews Cancer* 8(6):473-80. doi: [10.1038/nrc2394](https://doi.org/10.1038/nrc2394).
- Stump. 1996. « From epistemology and metaphysics to concrete connections ». in *The Disunity of Science. Boundaries, Contexts and Power*, édité par Galison et Stump.
- Stump, David J. 2017. « Scientific Pluralism and Metaphysics ». *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 64:64-66. doi: [10.1016/j.shpsa.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2017.07.002).
- Suhail, Yasir, et al. 2019. « Systems Biology of Cancer Metastasis ». *Cell Systems* 9(2):109-27. doi: [10.1016/j.cels.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.003).
- Suppes, Patrick. 1978. « The Plurality of Science ». *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association* 15.
- Suppes, Patrick. 1985. *Probabilistic Metaphysics*. Oxford: B. Blackwell.
- Symons, John, et Ramón Alvarado. 2016. « Can We Trust Big Data? Applying Philosophy of Science to Software ». *Big Data & Society* 3(2):205395171666474. doi: [10.1177/2053951716664747](https://doi.org/10.1177/2053951716664747).
- Symons, John, et Jack Horner. 2014. « Software Intensive Science ». *Philosophy and Technology* 27. doi: [10.1007/s13347-014-0163-x](https://doi.org/10.1007/s13347-014-0163-x).
- Tabery, James. 2009. « Review of Neven Sesardic (2005), Making Sense of Heritability. Cambridge University Press, Cambridge ». *Biology & Philosophy* 24(5):711-23. doi: [10.1007/s10539-009-9152-3](https://doi.org/10.1007/s10539-009-9152-3).
- Tabery, James. 2014. *Beyond versus : The Struggle to Understand the Interaction of Nature and Nurture*. MIT Press.
- Tabery, James. 2023. *Tyranny of the Gene: Personalized Medicine and Its Threat to Public Health*. Knopf.
- Tabin, Clifford J., et al. 1982. « Mechanism of Activation of a Human Oncogene ». *Nature* 300(5888):143-49. doi: [10.1038/300143a0](https://doi.org/10.1038/300143a0).
- Tang, Seng Chuan, Udhaya Vijayakumar, Ying Zhang, et Melissa Jane Fullwood. 2022. « Super-Enhancers, Phase-Separated Condensates, and 3D Genome Organization in Cancer ». *Cancers* 14(12):2866. doi: [10.3390/cancers14122866](https://doi.org/10.3390/cancers14122866).
- Tauber, Alfred I., et Sahotra Sarkar. 1992. « The Human Genome Project: Has Blind Reductionism Gone Too Far? » *Perspectives in Biology and Medicine* 35(2):220-35. doi: [10.1353/pbm.1992.0015](https://doi.org/10.1353/pbm.1992.0015).
- Tauber, A. I., et S. Sarkar. 1993. « The ideology of the human genome project. » *Journal of the Royal Society of Medicine* 86(9):537-40.
- Taussig, Karen-Sue. 2009. *Ordinary genomes: science, citizenship, and genetic identities*. Duke University Press.
- Taylan, Ferhat. 2018. *Concepts et rationalités: Héritages de l'épistémologie historique, de Meyerson à Foucault*. Editions Matériologiques.
- Tebas, Pablo, et al. 2014. « Gene Editing of CCR5 in Autologous CD4 T Cells of Persons Infected with HIV ». *New England Journal of Medicine* 370(10):901-10. doi: [10.1056/NEJMoa1300662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300662).

- Teillaud, Jean-Luc. 2012. « Immunothérapie et anticorps monoclonaux: Quand les récepteurs Fc s'emmêlent ». *Médecine/Sciences* 28(1):11-13. doi: [10.1051/medsci/2012281003](https://doi.org/10.1051/medsci/2012281003).
- Teillaud, Jean-Luc, et Guido Kroemer. 2014. « Microenvironnements tumoraux: conflictuels et complémentaires ». *Médecine/Sciences* 30(4):343-44. doi: [10.1051/medsci/20143004001](https://doi.org/10.1051/medsci/20143004001).
- Telerman, Adam, et Robert Amson. 2009. « The Molecular Programme of Tumour Reversion: The Steps beyond Malignant Transformation ». *Nature Reviews Cancer* 9(3):206-16. doi: [10.1038/nrc2589](https://doi.org/10.1038/nrc2589).
- Telerman, Adam, Robert Amson, et Mary Hendrix. 2010. « Tumor reversion holds promise ». *Oncotarget* 1:233-34. doi: [10.18632/oncotarget.131](https://doi.org/10.18632/oncotarget.131).
- Tempini, Niccolò, et Sabina Leonelli. 2015. « Human Genome Project, Personalised Medicine and Future Health Care ». P. 1-5 in *eLS*, édité par John Wiley & Sons Ltd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Tempini, Niccolò, et Sabina Leonelli. 2021. « Actionable Data for Precision Oncology: Framing Trustworthy Evidence for Exploratory Research and Clinical Diagnostics ». *Social Science & Medicine* 113760. doi: [10.1016/j.socscimed.2021.113760](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.113760).
- de Thé, Hugues. 2018. « Differentiation Therapy Revisited ». *Nature Reviews Cancer* 18(2):117-27. doi: [10.1038/nrc.2017.103](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.103).
- de Thé, Hugues. 2022. « Oncologie cellulaire et moléculaire ». *L'annuaire du Collège de France. Cours et travaux* (119):173-80. doi: [10.4000/annuaire-cdf.16950](https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.16950).
- de Thé, Hugues, Christine Chomienne, Michel Lanotte, Laurent Degos, et Anne Dejean. 1990. « The t(15;17) Translocation of Acute Promyelocytic Leukaemia Fuses the Retinoic Acid Receptor α Gene to a Novel Transcribed Locus ». *Nature* 347(6293):558-61. doi: [10.1038/347558a0](https://doi.org/10.1038/347558a0).
- de Thé, Hugues, Catherine Lavau, Agnès Marchio, Christine Chomienne, Laurent Degos, et Anne Dejean. 1991. « The PML-RAR α Fusion mRNA Generated by the t(15;17) Translocation in Acute Promyelocytic Leukemia Encodes a Functionally Altered RAR ». *Cell* 66(4):675-84. doi: [10.1016/0092-8674\(91\)90113-D](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90113-D).
- de Thé, Hugues, Pier Paolo Pandolfi, et Zhu Chen. 2017. « Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure ». *Cancer Cell* 32(5):552-60. doi: [10.1016/j.ccell.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.002).
- Thebaud-Mony, Annie. 2014. *La science asservie*. Paris: La Découverte.
- Thom, René. 2017. « Une Théorie Dynamique de la Morphogenèse » in *The Origin of Life*. Routledge.
- Thomas, Frédéric. 2019. *L'Abominable secret du cancer*. HumenScience.
- Thomas, Frédéric, et al. 2013. « Applying Ecological and Evolutionary Theory to Cancer: A Long and Winding Road ». *Evolutionary Applications* 6(1):1-10. doi: [10.1111/eva.12021](https://doi.org/10.1111/eva.12021).
- Thomas, Frédéric, et al. 2016. « Evolutionary Ecology of Organs: A Missing Link in Cancer Development? » *Trends in Cancer* 2(8):409-15. doi: [10.1016/j.trecan.2016.06.009](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.06.009).
- Thomas, Frédéric, et al. 2017. « The Importance of Cancer Cells for Animal Evolutionary Ecology ». *Nature Ecology & Evolution* 1(11):1592-95. doi: [10.1038/s41559-017-0343-z](https://doi.org/10.1038/s41559-017-0343-z).
- Thomas, Frédéric, et al. 2018. « Is Adaptive Therapy Natural? » édité par S. Brown. *PLOS Biology* 16(10):e2007066. doi: [10.1371/journal.pbio.2007066](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2007066).
- Thomas, Frédéric, et al. 2020. « The Interface between Ecology, Evolution, and Cancer: More than Ever a Relevant Research Direction for Both Oncologists and Ecologists ». *Evolutionary Applications* 13(7):1545-49. doi: [10.1111/eva.13031](https://doi.org/10.1111/eva.13031).
- Thomson, J. Michael, et Scott M. Hammond. 2007. « Micro-RNAs as Oncogenes and Tumour Suppressors ». in *The Cancer Handbook*. John Wiley & Sons, Ltd.

- Tian, Q., N. D. Price, et L. Hood. 2012. « Systems Cancer Medicine: Towards Realization of Predictive, Preventive, Personalized and Participatory (P4) Medicine: Key Symposium: Systems Cancer Medicine ». *Journal of Internal Medicine* 271(2):111-21. doi: [10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x).
- Tian, Tianhai, Sarah Olson, James M. Whitacre, et Angus Harding. 2011. « The Origins of Cancer Robustness and Evolvability ». *Integr. Biol.* 3(1):17-30. doi: [10.1039/C0IB00046A](https://doi.org/10.1039/C0IB00046A).
- Tissot, Tazzio, François Massol, Beata Ujvari, Catherine Alix-Panabieres, Nicolas Loeuille, et Frédéric Thomas. 2019. « Metastasis and the Evolution of Dispersal ». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 286(1916):20192186. doi: [10.1098/rspb.2019.2186](https://doi.org/10.1098/rspb.2019.2186).
- Tollis, Marc, Amy M. Boddy, et Carlo C. Maley. 2017. « Peto's Paradox: How Has Evolution Solved the Problem of Cancer Prevention? » *BMC Biology* 15(1):60. doi: [10.1186/s12915-017-0401-7](https://doi.org/10.1186/s12915-017-0401-7).
- Tomasetti, Cristian, Bert Vogelstein, et Giovanni Parmigiani. 2013. « Half or More of the Somatic Mutations in Cancers of Self-Renewing Tissues Originate Prior to Tumor Initiation ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(6):1999-2004. doi: [10.1073/pnas.1221068110](https://doi.org/10.1073/pnas.1221068110).
- Tomasetti, Cristian, et Bert Vogelstein. 2015. « Variation in Cancer Risk among Tissues Can Be Explained by the Number of Stem Cell Divisions ». *Science* 347(6217):78-81. doi: [10.1126/science.1260825](https://doi.org/10.1126/science.1260825).
- Tomasetti, Cristian, Lu Li, et Bert Vogelstein. 2017. « Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention ». *Science (New York, N.Y.)* 355(6331):1330-34. doi: [10.1126/science.aaf9011](https://doi.org/10.1126/science.aaf9011).
- Tomasetti, Cristian, Luigi Marchionni, Martin A. Nowak, Giovanni Parmigiani, et Bert Vogelstein. 2015. « Only Three Driver Gene Mutations Are Required for the Development of Lung and Colorectal Cancers ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(1):118-23. doi: [10.1073/pnas.1421839112](https://doi.org/10.1073/pnas.1421839112).
- Tran, Audrey, Quiana Klossner, Tyler Crain, et Vinay Prasad. 2020. « Shifting, Overlapping and Expanding Use of "Precision Oncology" Terminology: A Retrospective Literature Analysis ». *BMJ Open* 10(6):e036357. doi: [10.1136/bmjopen-2019-036357](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036357).
- Turnbull, C. 2018. « Introducing Whole-Genome Sequencing into Routine Cancer Care: The Genomics England 100 000 Genomes Project ». *Annals of Oncology* 29(4):784-87. doi: [10.1093/annonc/mdy054](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy054).
- Turnbull, Clare, et al. 2018. « The 100 000 Genomes Project: Bringing Whole Genome Sequencing to the NHS ». *BMJ* k1687. doi: [10.1136/bmj.k1687](https://doi.org/10.1136/bmj.k1687).
- Turner, Nicholas, Andrew Tutt, et Alan Ashworth. 2004. « Hallmarks of "BRCAness" in Sporadic Cancers ». *Nature Reviews Cancer* 4(10):814-19. doi: [10.1038/nrc1457](https://doi.org/10.1038/nrc1457).
- Tursz, Thomas. 2013. *La Nouvelle Médecine du cancer: Histoire et espoir*. Paris: Odile Jacob.
- Tutton, Richard. 2014. *Genomics and the Reimagining of Personalized Medicine*. London New-York: Routledge.
- Tuynder, Marcel, et al. 2002. « Biological models and genes of tumor reversion: Cellular reprogramming through tpt1/TCTP and SIAH-1 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(23):14976-81. doi: [10.1073/pnas.222470799](https://doi.org/10.1073/pnas.222470799).
- Tuynder, Marcel, et al. 2004. « Translationally controlled tumor protein is a target of tumor reversion ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(43):15364-69. doi: [10.1073/pnas.0406776101](https://doi.org/10.1073/pnas.0406776101).
- Urry, Lisa, Michael Cain, Steven Wasserman, Peter Minorsky, et Jane Reece. 2017. *Campbell Biology*. 11e édition. Pearson.
- Vaidyanathan, Gayathri. 2012. « Redefining Clinical Trials: The Age of Personalized Medicine ». *Cell* 148(6):1079-80. doi: [10.1016/j.cell.2012.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.041).

- Valastyan, Scott, et Robert A. Weinberg. 2011. « Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms ». *Cell* 147(2):275-92. doi: [10.1016/j.cell.2011.09.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024).
- Valier, Helen. 2016. *A History of Prostate Cancer*. London: Palgrave Macmillan UK.
- Van Bouwel, Jeroen. 2014. « Pluralists About Pluralism? Different Versions of Explanatory Pluralism in Psychiatry ». P. 105-19 in.
- Vander Heiden, M. G., L. C. Cantley, et C. B. Thompson. 2009. « Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation ». *Science* 324(5930):1029-33. doi: [10.1126/science.1160809](https://doi.org/10.1126/science.1160809).
- Varenne, Franck. 2016. *Théorie, réalité, modèle: épistémologie des théories et des modèles face au réalisme dans les sciences*. Matériologiques.
- Varmus, Harold. 2002. « Getting Ready for Gene-Based Medicine ». *New England Journal of Medicine* 347(19):1526-27. doi: [10.1056/NEJMe020119](https://doi.org/10.1056/NEJMe020119).
- Varmus, Harold. 2006. « The New Era in Cancer Research ». *Science* 312(5777):1162-65. doi: [10.1126/science.1126758](https://doi.org/10.1126/science.1126758).
- Varmus, Harold. 2010. « Ten Years On — The Human Genome and Medicine ». *New England Journal of Medicine* 362(21):2028-29. doi: [10.1056/NEJMe0911933](https://doi.org/10.1056/NEJMe0911933).
- Varmus, Harold. 2017. « How Tumor Virology Evolved into Cancer Biology and Transformed Oncology ». *Annual Review of Cancer Biology* 1(1):1-18. doi: [10.1146/annurev-cancerbio-050216-034315](https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-050216-034315).
- Varmus, Harold E. 1989. « Retroviruses and Oncogenes I ». *Bioscience Reports* 10(5):413-30. doi: [10.1007/BF01152288](https://doi.org/10.1007/BF01152288).
- Varmus, Harold, et Robert A. Weinberg. 1993. *Genes and the Biology of Cancer*. Scientific American Library.
- Vaux, David L. 2011a. « In Defense of the Somatic Mutation Theory of Cancer ». *BioEssays* 33(5):341-43. doi: [10.1002/bies.201100022](https://doi.org/10.1002/bies.201100022).
- Vaux, David L. 2011b. « Response to “The Tissue Organization Field Theory of Cancer: A Testable Replacement for the Somatic Mutation Theory” ». *BioEssays* 33(5):660-61. doi: [10.1002/bies.201100025](https://doi.org/10.1002/bies.201100025).
- Vecchi, Davide, et Isaac Hernández. 2014. « The Epistemological Resilience of the Concept of Morphogenetic Field ». P. 79-94 in *Towards a Theory of Development*, édité par A. Minelli et T. Pradeu. Oxford University Press.
- Venet, David, Jacques E. Dumont, et Vincent Detours. 2011. « Most Random Gene Expression Signatures Are Significantly Associated with Breast Cancer Outcome ». *PLOS Computational Biology* 7(10):e1002240. doi: [10.1371/journal.pcbi.1002240](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002240).
- Verschuren, Emmy W. 2021. « Niche Reconstruction to Revert or Transcend the Cancer State ». in *Rethinking Cancer - a new paradigm for the postgenomics era*, Vienna series in theoretical biology, édité par B. Strauss, M. Bertolaso, I. Ernberg, et M. Bissell. MIT Press.
- Veyne, Paul. 1978. *Comment on écrit l'histoire*. Paris: Editions du Seuil.
- Viel, Erika, Elsa Curtit, Laura Mansi, et Stéphane Vignot. 2012. « EGFR/HER1 : histoire d'une cible thérapeutique ». *Bulletin du Cancer* 99(2):181-89. doi: [10.1684/bdc.2011.1385](https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1385).
- Vignola-Gagné, Etienne, Peter Keating, et Alberto Cambrosio. 2017. « Informing Materials: Drugs as Tools for Exploring Cancer Mechanisms and Pathways ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 39(2):10. doi: [10.1007/s40656-017-0135-4](https://doi.org/10.1007/s40656-017-0135-4).
- Vineis, P., A. Schatzkin, et J. D. Potter. 2010. « Models of Carcinogenesis: An Overview ». *Carcinogenesis* 31(10):1703-9. doi: [10.1093/carcin/bgq087](https://doi.org/10.1093/carcin/bgq087).
- Vineis, Paolo. 2003. « Causality in Epidemiology ». *Sozial- Und Präventivmedizin* 48(2):80-87. doi: [10.1007/s00038-003-1029-7](https://doi.org/10.1007/s00038-003-1029-7).

- Vineis, P., et al. 2017. « The Exposome in Practice: Design of the EXPOsOMICS Project ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220(2 Pt A):142-51. doi: [10.1016/j.ijheh.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.001).
- Vineis, Paolo, et al. 2020a. « What Is New in the Exposome? » *Environment International* 143:105887. doi: [10.1016/j.envint.2020.105887](https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105887).
- Vineis, Paolo, et al. 2020b. « The Biology of Inequalities in Health: The Lifepath Consortium ». *Frontiers in Public Health* 8.
- Vineis, Paolo, et Robert Barouki. 2022. « The Exposome as the Science of Social-to-Biological Transitions ». *Environment International* 165:107312. doi: [10.1016/j.envint.2022.107312](https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107312).
- Vineis, Paolo, et Marianne Berwick. 2006. « The Population Dynamics of Cancer: A Darwinian Perspective ». *International Journal of Epidemiology* 35(5):1151-59. doi: [10.1093/ije/dyl185](https://doi.org/10.1093/ije/dyl185).
- Vineis, Paolo, Phyllis Illari, et Federica Russo. 2017. « Causality in Cancer Research: A Journey through Models in Molecular Epidemiology and Their Philosophical Interpretation ». *Emerging Themes in Epidemiology* 14(1):7. doi: [10.1186/s12982-017-0061-7](https://doi.org/10.1186/s12982-017-0061-7).
- Vineis, Paolo, et Federica Russo. 2018. « Epigenetics and the Exposome: Environmental Exposure in Disease Etiology ». in *Oxford Research Encyclopedia of Environmental Science*. Oxford University Press.
- Vineis, Paolo, et Christopher P. Wild. 2014. « Global Cancer Patterns: Causes and Prevention ». *The Lancet* 383(9916):549-57. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2).
- Vineis, Paolo, et Christopher P. Wild. 2017. « The Science of Precision Prevention of Cancer ». *The Lancet Oncology* 18(8):997-98. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30331-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30331-5).
- Vogelstein, B., N. Papadopoulos, V. E. Velculescu, S. Zhou, L. A. Diaz, et K. W. Kinzler. 2013. « Cancer Genome Landscapes ». *Science* 339(6127):1546-58. doi: [10.1126/science.1235122](https://doi.org/10.1126/science.1235122).
- Vogelstein, Bert, et Kenneth Kinzler. 2002. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2e édition. New York: McGraw Hill Higher Education.
- Vogelstein, Bert, et Kenneth W. Kinzler, éd. 2002. *The genetic basis of human cancer*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
- Vogelstein, Bert, et Kenneth W. Kinzler. 2004. « Cancer Genes and the Pathways They Control ». *Nature Medicine* 10(8):789-99. doi: [10.1038/nm1087](https://doi.org/10.1038/nm1087).
- Vogelstein, Bert, et Kenneth W. Kinzler. 2015. « The Path to Cancer — Three Strikes and You're Out ». *New England Journal of Medicine* 373(20):1895-98. doi: [10.1056/NEJMp1508811](https://doi.org/10.1056/NEJMp1508811).
- Vogt, Henrik, Sara Green, Claus Thorn Ekstrøm, et John Brodersen. 2019. « How Precision Medicine and Screening with Big Data Could Increase Overdiagnosis ». *BMJ* l5270. doi: [10.1136/bmj.l5270](https://doi.org/10.1136/bmj.l5270).
- Vogt, Henrik, Bjørn Hofmann, et Linn Getz. 2016a. « Personalized Medicine: Evidence of Normativity in Its Quantitative Definition of Health ». *Theoretical Medicine and Bioethics* 37(5):401-16. doi: [10.1007/s11017-016-9379-3](https://doi.org/10.1007/s11017-016-9379-3).
- Vogt, Henrik, Bjørn Hofmann, et Linn Getz. 2016b. « The New Holism: P4 Systems Medicine and the Medicalization of Health and Life Itself ». *Medicine, Health Care and Philosophy* 19(2):307-23. doi: [10.1007/s11019-016-9683-8](https://doi.org/10.1007/s11019-016-9683-8).
- Vogt, Henrik, Elling Ulvestad, Thor Eirik Eriksen, et Linn Getz. 2014. « Getting Personal: Can Systems Medicine Integrate Scientific and Humanistic Conceptions of the Patient?: Systems Medicine and the Patient ». *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 20(6):942-52. doi: [10.1111/jep.12251](https://doi.org/10.1111/jep.12251).
- Vogt, Peter K. 2010. « Oncogenes and the Revolution in Cancer Research: Homage to Hidesaburo Hanafusa (1929-2009) ». *Genes & Cancer* 1(1):6-11. doi: [10.1177/1947601909356102](https://doi.org/10.1177/1947601909356102).

- Voit, Eberhard O., et Kenneth L. Brigham. 2008. « The Role of Systems Biology in Predictive Health and Personalized Medicine ». *The Open Pathology Journal* 2(1):68-70. doi: [10.2174/1874375700802010068](https://doi.org/10.2174/1874375700802010068).
- Vorms, Marion. 2011. *Qu'est-ce qu'une théorie scientifique ?* Vuibert.
- Waddington, C. H. 1935. « Cancer and the Theory of Organisers ». *Nature* 135(3416):606-8. doi: [10.1038/135606a0](https://doi.org/10.1038/135606a0).
- Waddington, C. H. 1968. « Towards a Theoretical Biology ». *Nature* 218(5141):525-27. doi: [10.1038/218525a0](https://doi.org/10.1038/218525a0).
- Waddington, C. H. 2009. *Sketching Theoretical Biology: Toward a Theoretical Biology (1968)*. Transaction Publishers.
- Wagner, Andreas. 2007. *Robustness and Evolvability in Living Systems*. 3. pr. and 1. paperback pr. Princeton, N.J. Oxford: Princeton University Press.
- Wailoo, Keith. 2011. *How cancer crossed the color line*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Wailoo, Keith, et Stephen Pemberton. 2008. *The Troubled Dream of Genetic Medicine Ethnicity and Innovation in Tay-Sachs, Cystic Fibrosis, and Sickle Cell Disease*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Wang, F., et al. 2002. « Phenotypic Reversion or Death of Cancer Cells by Altering Signaling Pathways in Three-Dimensional Contexts ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 94(19):1494-1503. doi: [10.1093/jnci/94.19.1494](https://doi.org/10.1093/jnci/94.19.1494).
- Wang, Jin, Kun Zhang, Li Xu, et Erkang Wang. 2011. « Quantifying the Waddington Landscape and Biological Paths for Development and Differentiation ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(20):8257-62. doi: [10.1073/pnas.1017017108](https://doi.org/10.1073/pnas.1017017108).
- Wang, X., N. Gulbahce, et H. Yu. 2011. « Network-Based Methods for Human Disease Gene Prediction ». *Briefings in Functional Genomics* 10(5):280-93. doi: [10.1093/bfgp/blr024](https://doi.org/10.1093/bfgp/blr024).
- Wang, Z. Y., J. Q. Mi, et J. M. Li. 2023. « Comment l'acide tout-trans rétinolique (ATRA) a été découvert et son utilisation dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 207(4):402-7. doi: [10.1016/j.banm.2023.02.004](https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.02.004).
- Wang, Zhihui, et Thomas S. Deisboeck. 2013. « Cancer Systems Biology ». P. 195-96 in *Encyclopedia of Systems Biology*, édité par W. Dubitzky, O. Wolkenhauer, K.-H. Cho, et H. Yokota. New York, NY: Springer New York.
- Wang, Zhong, Mark Gerstein, et Michael Snyder. 2009. « RNA-Seq: A Revolutionary Tool for Transcriptomics ». *Nature Reviews Genetics* 10(1):57-63. doi: [10.1038/nrg2484](https://doi.org/10.1038/nrg2484).
- Warburg. 1956. « On the Origin of Cancer Cells ». *Science* 123(3191).
- Warburg, O. 1925. « The Metabolism of Carcinoma Cells ». *The Journal of Cancer Research* 9(1):148-63. doi: [10.1158/jcr.1925.148](https://doi.org/10.1158/jcr.1925.148).
- Ward, Patrick S., et Craig B. Thompson. 2012. « Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate ». *Cancer Cell* 21(3):297-308. doi: [10.1016/j.ccr.2012.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.014).
- Waters, C. Kenneth. 2019. « An Epistemology of Scientific Practice ». *Philosophy of Science* 86(4):585-611. doi: [10.1086/704973](https://doi.org/10.1086/704973).
- Watson, James D. 1990. « The Human Genome Project: Past, Present, and Future ». *Science* 248(4951):44-49. doi: [10.1126/science.2181665](https://doi.org/10.1126/science.2181665).
- Weaver, V. M., et al. 1997. « Reversion of the Malignant Phenotype of Human Breast Cells in Three-Dimensional Culture and In Vivo by Integrin Blocking Antibodies ». *Journal of Cell Biology* 137(1):231-45. doi: [10.1083/jcb.137.1.231](https://doi.org/10.1083/jcb.137.1.231).
- Wei, W., Y. Cheng, et B. Wang. 2016. « Cancer and Genomic Instability » in *Genome Stability*, édité par I. Kovalchuk et O. Kovalchuk. Boston: Academic Press.

- Weinberg. 2006. *Biology of Cancer*. Garland Science.
- Weinberg. 2013. *The Renegade Cell*. Basic Books.
- Weinberg, Alvin M. 1961. « Impact of Large-Scale Science on the United States ». *Science* 134(3473):161-64. doi: [10.1126/science.134.3473.161](https://doi.org/10.1126/science.134.3473.161).
- Weinberg, C. R., et D. Zaykin. 2015. « Is Bad Luck the Main Cause of Cancer? » *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 107(7):djv125. doi: [10.1093/jnci/djv125](https://doi.org/10.1093/jnci/djv125).
- Weinberg, R. 1982. « Fewer and Fewer Oncogenes ». *Cell* 30(1):3-4. doi: [10.1016/0092-8674\(82\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90003-4).
- Weinberg, R. A. 1984. « Cellular Oncogenes ». *Trends in Biochemical Sciences* 9(4):131-33. doi: [10.1016/0968-0004\(84\)90117-8](https://doi.org/10.1016/0968-0004(84)90117-8).
- Weinberg, R. A. 1993. « The Discovery of Ras and Its Biological Importance ». P. 249-58 in *GT-Pases in Biology I, Handbook of Experimental Pharmacology*, édité par B. F. Dickey et L. Birnbaumer. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Weinberg, R. A. 2008. « Mechanisms of Malignant Progression ». *Carcinogenesis* 29(6):1092-95. doi: [10.1093/carcin/bgn104](https://doi.org/10.1093/carcin/bgn104).
- Weinberg, Robert. 2010. « Point: Hypotheses First ». *Nature* 464(7289):678-678. doi: [10.1038/464678a](https://doi.org/10.1038/464678a).
- Weinberg, Robert A. 1983. « A Molecular Basis of Cancer ». *Scientific American* 249(5):126-42. doi: [10.1038/scientificamerican1183-126](https://doi.org/10.1038/scientificamerican1183-126).
- Weinberg, Robert A. 1991. « Tumor Suppressor Genes ». *Science* 254(5035):1138-46. doi: [10.1126/science.1659741](https://doi.org/10.1126/science.1659741).
- Weinberg, Robert A. 1994. « Oncogenes and Tumor Suppressor Genes ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 44(3):160-70. doi: [10.3322/canjclin.44.3.160](https://doi.org/10.3322/canjclin.44.3.160).
- Weinberg, Robert A. 1996. « How Cancer Arises ». *Scientific American* 275(3):62-70. doi: [10.1038/scientificamerican0996-62](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0996-62).
- Weinberg, Robert A. 1998. *One Renegade Cell: The Quest for the Origins of Cancer*. London: Weidenfeld & Nicolson.
- Weinberg, Robert A. 2007. « Using Maths to Tackle Cancer ». *Nature* 449(7165):978-81. doi: [10.1038/449978a](https://doi.org/10.1038/449978a).
- Weinberg, Robert A. 2008. « Coevolution in the Tumor Microenvironment ». *Nature Genetics* 40(5):494-95. doi: [10.1038/ng0508-494](https://doi.org/10.1038/ng0508-494).
- Weinberg, Robert A. 2013. *The Biology of Cancer*. 2. ed. New York, NY: Garland Science.
- Weinberg, Robert A. 2014. « Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again ». *Cell* 157(1):267-71. doi: [10.1016/j.cell.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004).
- Weinstein, I. B. 2002. « Addiction to Oncogenes—the Achilles Heal of Cancer ». *Science* 297(5578):63-64. doi: [10.1126/science.1073096](https://doi.org/10.1126/science.1073096).
- Weinstein, I. B., et al. 1997. « Disorders in Cell Circuitry Associated with Multistage Carcinogenesis: Exploitable Targets for Cancer Prevention and Therapy ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 3(12 Pt 2):2696-2702.
- Weinstein, I. Bernard, et Andrew Joe. 2008. « Oncogene Addiction ». *Cancer Research* 68(9):3077-80. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-3293](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3293).
- Weinstein, I Bernard, et Andrew K. Joe. 2006. « Mechanisms of Disease: Oncogene Addiction—a Rationale for Molecular Targeting in Cancer Therapy ». *Nature Clinical Practice Oncology* 3(8):448-57. doi: [10.1038/ncponc0558](https://doi.org/10.1038/ncponc0558).
- Weinstein, I. Bernard, et Andrew K. Joe. 2006. « Multistage Carcinogenesis and the Concept of Oncogene Addiction ». *Nature* 3(8).

- Welch, Danny R., et Douglas R. Hurst. 2019. « Defining the Hallmarks of Metastasis ». *Cancer Research* 79(12):3011-27. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-19-0458](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458).
- Welch, G. 2006. *Dois-je me faire tester pour le cancer ? : Peut-être pas et voici pourquoi*. Presses de l'université de Laval.
- Welch, H. Gilbert, et William C. Black. 2010. « Overdiagnosis in Cancer ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 102(9):605-13. doi: [10.1093/jnci/djq099](https://doi.org/10.1093/jnci/djq099).
- Welsh, Jessemae L., et al. 2017. « Clinical Decision-Making in Patients with Variant of Uncertain Significance in BRCA1 or BRCA2 Genes ». *Annals of Surgical Oncology* 24(10):3067-72. doi: [10.1245/s10434-017-5959-3](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5959-3).
- Weston, Andrea D., et Leroy Hood. 2004. « Systems Biology, Proteomics, and the Future of Health Care: Toward Predictive, Preventative, and Personalized Medicine ». *Journal of Proteome Research* 3(2):179-96. doi: [10.1021/pr0499693](https://doi.org/10.1021/pr0499693).
- Wheeler, D. A., et L. Wang. 2013. « From Human Genome to Cancer Genome: The First Decade ». *Genome Research* 23(7):1054-62. doi: [10.1101/gr.157602.113](https://doi.org/10.1101/gr.157602.113).
- Wicha, M. S., S. Liu, et G. Dontu. 2008. « Cancer Stem Cells: An Old Idea--A Paradigm Shift ». *AACR Education Book* 2008(1):383-96. doi: [10.1158/AACR.EDB-CAN-05-3153](https://doi.org/10.1158/AACR.EDB-CAN-05-3153).
- Wiener, Francis, Alisfair Cochran, George Klein, et Henry Harris. 1972. « Genetic Determinants of Morphological Differentiation in Hybrid Tumors2 ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 48(2):465-86. doi: [10.1093/jnci/48.2.465](https://doi.org/10.1093/jnci/48.2.465).
- Wild, C. P. 2005. « Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14(8):1847-50. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0456](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456).
- Wild, Christopher P., Augustin Scalbert, et Zdenko Herceg. 2013. « Measuring the Exposome: A Powerful Basis for Evaluating Environmental Exposures and Cancer Risk: The Exposome and Cancer Risk ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 54(7):480-99. doi: [10.1002/em.21777](https://doi.org/10.1002/em.21777).
- Wild, Christopher Paul. 2012. « The Exposome: From Concept to Utility ». *International Journal of Epidemiology* 41(1):24-32. doi: [10.1093/ije/dyr236](https://doi.org/10.1093/ije/dyr236).
- Williams, George C., et Randolph M. Nesse. 1991. « The Dawn of Darwinian Medicine ». *The Quarterly Review of Biology* 66(1):1-22. doi: [10.1086/417048](https://doi.org/10.1086/417048).
- Williams, Redford B. 1965. « Cellular Control Mechanisms and Cancer ». *The Yale Journal of Biology and Medicine* 37(4):334-35.
- Wimsatt, William C. 1994. « The Ontology of Complex Systems: Levels of Organization, Perspectives, and Causal Thickets ». *Canadian Journal of Philosophy* 24(sup1):207-74. doi: [10.1080/00455091.1994.10717400](https://doi.org/10.1080/00455091.1994.10717400).
- Winther, Rasmus Grønfeldt. 2012. « Interweaving Categories: Styles, Paradigms, and Models ». *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 43(4):628-39. doi: [10.1016/j.shpsa.2012.07.005](https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2012.07.005).
- Wolkenhauer, Olaf, et al. 2010. « Systems biologists seek fuller integration of systems biology approaches in new cancer research programmes ». *Cancer research* 70(1):12-13. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-2676](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2676).
- Wolkenhauer, Olaf, Charles Auffray, Robert Jaster, Gustav Steinhoff, et Olaf Dammann. 2013. « The Road from Systems Biology to Systems Medicine ». *Pediatric Research* 73(2-4):502-7. doi: [10.1038/pr.2013.4](https://doi.org/10.1038/pr.2013.4).
- Wolkenhauer, Olaf, et Sara Green. 2013. « The Search for Organizing Principles as a Cure against Reductionism in Systems Medicine ». *FEBS Journal* 280(23):5938-48. doi: [10.1111/febs.12311](https://doi.org/10.1111/febs.12311).
- Wood, Laura D., et al. 2007. « The Genomic Landscapes of Human Breast and Colorectal Cancers ». *Science* 318(5853):1108-13. doi: [10.1126/science.1145720](https://doi.org/10.1126/science.1145720).

- Worthey, Elizabeth A., *et al.* 2011. « Making a Definitive Diagnosis: Successful Clinical Application of Whole Exome Sequencing in a Child with Intractable Inflammatory Bowel Disease ». *Genetics in Medicine* 13(3):255-62. doi: [10.1097/GIM.0b013e3182088158](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158).
- Wu, Si, Dijun Chen, et Michael P. Snyder. 2022. « Network Biology Bridges the Gaps between Quantitative Genetics and Multi-Omics to Map Complex Diseases ». *Current Opinion in Chemical Biology* 66:102101. doi: [10.1016/j.cbpa.2021.102101](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.102101).
- Wu, Song, Scott Powers, Wei Zhu, et Yusuf A. Hannun. 2016. « Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development ». *Nature* 529(7584):43-47. doi: [10.1038/nature16166](https://doi.org/10.1038/nature16166).
- Wunderlich, Volker. 2002. « Past and Present: Chromosomes and Cancer: Theodor Boveri's Predictions 100 Years Later ». *Journal of Molecular Medicine* 80(9):545-48. doi: [10.1007/s00109-002-0374-y](https://doi.org/10.1007/s00109-002-0374-y).
- Xu, Jia, *et al.* 2019. « Translating Cancer Genomics into Precision Medicine with Artificial Intelligence: Applications, Challenges and Future Perspectives ». *Human Genetics* 138(2):109-24. doi: [10.1007/s00439-019-01970-5](https://doi.org/10.1007/s00439-019-01970-5).
- Xu, Ren, Aaron Boudreau, et Mina J. Bissell. 2009. « Tissue Architecture and Function: Dynamic Reciprocity via Extra- and Intra-Cellular Matrices ». *Cancer and Metastasis Reviews* 28(1-2):167-76. doi: [10.1007/s10555-008-9178-z](https://doi.org/10.1007/s10555-008-9178-z).
- Yaffe, M. B. 2013. « The Scientific Drunk and the Lamppost: Massive Sequencing Efforts in Cancer Discovery and Treatment ». *Science Signaling* 6(269):pe13-pe13. doi: [10.1126/scisignal.2003684](https://doi.org/10.1126/scisignal.2003684).
- Yaffe, Michael B. 2019. « Why Geneticists Stole Cancer Research Even Though Cancer Is Primarily a Signaling Disease ». *Science Signaling* 12(565). doi: [10.1126/scisignal.aaw3483](https://doi.org/10.1126/scisignal.aaw3483).
- Ye, Christine J., Lukas Stilgenbauer, Amanda Moy, Guo Liu, et Henry H. Heng. 2019. « What Is Karyotype Coding and Why Is Genomic Topology Important for Cancer and Evolution? » *Frontiers in Genetics* 10.
- Ye, Ting, Jia Feng, Xue Wan, Dan Xie, et Jinbo Liu. 2020. « Double Agent: SPDEF Gene with Both Oncogenic and Tumor-Suppressor Functions in Breast Cancer ». *Cancer Management and Research* 12:3891-3902. doi: [10.2147/CMAR.S243748](https://doi.org/10.2147/CMAR.S243748).
- Yvonnet, Sarah. 2020. « How Do Changes in the Theory of Cancer Etiology Impact the Development of Therapeutic Strategies? » *Bulletin d'histoire et d'épistémologie Des Sciences de La Vie* Volum 27(1):51. doi: [10.3917/bhesv.271.0051](https://doi.org/10.3917/bhesv.271.0051).
- Yvonnet, Sarah. 2021. « Une approche épistémologique du micro-environnement tumoral ». Thèse, Sorbonne Université.
- Zehir, Ahmet, *et al.* 2017. « Mutational Landscape of Metastatic Cancer Revealed from Prospective Clinical Sequencing of 10,000 Patients ». *Nature Medicine* 23(6):703-13. doi: [10.1038/nm.4333](https://doi.org/10.1038/nm.4333).
- Zhang, Jing, *et al.* 2020. « An Integrative ENCODE Resource for Cancer Genomics ». *Nature Communications* 11(1):3696. doi: [10.1038/s41467-020-14743-w](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14743-w).
- Zhu, Hao, Sui Huang, et Pawan Dhar. 2004. « The next Step in Systems Biology: Simulating the Temporospacial Dynamics of Molecular Network ». *BioEssays* 26(1):68-72. doi: [10.1002/bies.10383](https://doi.org/10.1002/bies.10383).

Titre : Médecine personnalisée et oncogènes: un paradigme en question

Mots clés : oncogène, cancer, médecine personnalisée, paradigme, pluralisme scientifique

Résumé : La médecine est une pratique qui a toujours cherché à soigner un patient singulier. Or, ce regard médical sur la singularité est profondément transformé lorsque, au tournant des années 2000 émerge l'idée de 'médecine personnalisée'. Étroitement liée au Projet Génome Humain, cette médecine entend s'appuyer sur notre singularité génétique et ouvre l'ère du 'malade moléculaire'. Or, nous considérons qu'une telle médecine n'a pas pu se développer sans modifier profondément la notion de maladie génétique, et pour cela elle a eu besoin, c'est du moins la thèse que nous défendons, d'une maladie ayant subi une 'généticisation' exemplaire. C'est le cancer qui joue selon nous ce rôle, dans la mesure où dans les années 1980, un nouveau type d'explication du cancer a été élaboré, qui a vite été labellisé 'paradigme des oncogènes'.

Notre travail comporte une analyse approfondie de la naissance de ce paradigme en assumant que le concept kuhnien est ici approprié. Or, parler de paradigme, ce n'est pas seulement invoquer un moment révolutionnaire, mais c'est aussi pointer un certain fonctionnement de la science normale. Celle-ci est conservatrice, quitte à introduire des aménagements pour permettre au paradigme de se maintenir. Nous étudions un certain nombre de ces aménagements que le paradigme a dû intégrer en se développant en particulier depuis les années 2000.

Mais si la médecine personnalisée a eu besoin d'une 'généticisation' du cancer, elle n'est certainement pas une simple application du paradigme des oncogènes. La rencontre entre la médecine génomique et personnalisée et ce paradigme est une véritable interaction, de nature dialectique, dans la mesure où la médecine personnalisée, son idéal, ses valeurs, son imaginaire pourraient bien avoir exercé un effet en retour sur la manière dont le paradigme s'est développé. Le Cancer Genome Atlas et les thérapies ciblées de l'oncologie de précision nous ont semblé particulièrement représentatifs de cette relation complexe. Pour la préciser, nous avons eu recours à un concept emprunté à Foucault pour proposer une analyse du dispositif de la médecine personnalisée, un dispositif qui interagit avec le paradigme des oncogènes non seulement à travers des discours mais aussi des pratiques et des objets.

Décrire cette relation ne représente qu'une partie de notre travail. Selon nous, un des effets de la rencontre de la médecine personnalisée et du paradigme des oncogènes est d'avoir maintenu à la marge des positions concurrentes qui peuvent pourtant invoquer un certain nombre de difficultés au sein de l'explication génétique du cancer. Quelles sont ces difficultés, et s'agit-il d'anomalies qui pourraient motiver un changement de paradigme ? La seconde partie de notre travail tente de répondre à ces questions et, à partir de là, passe en revue les principales théories alternatives. Notre constat final est qu'il y a là une situation de pluralisme scientifique, mais un pluralisme qui ne peut se manifester qu'à la marge, ou dans l'ombre de l'alliance du paradigme des oncogènes et du dispositif de la médecine personnalisée. Dès lors, notre ambition est de proposer un cadre philosophique pour rouvrir l'espace des possibles en matière d'explication. Un tel cadre consiste notamment à rappeler quelques acquis fondamentaux de la philosophie de la biologie, et plus particulièrement à mettre en avant la nature profondément évolutive du vivant. Nous trouvons une confirmation de cette idée dans le fait que le renouveau d'une médecine évolutionniste offre de véritables pistes thérapeutiques crédibles face au cancer.

Title: personalized medicine and oncogenes: examining a paradigm

Key words: oncogenes, cancer, personalized medicine, paradigm, scientific pluralism

Abstract: Medicine has always sought to treat the individual patient. However, this medical view of singularity was deeply transformed when, at the turn of the 2000s, the idea of "personalized medicine" emerged. This medicine is closely linked to the Human Genome Project and aims to capitalize on our genetic singularity, ushering in the era of the 'molecular patient'. However, I argue that in order to develop, personalized medicine needed to redefine the notion of genetic disease and that to do so it required a specific disease that had undergone exemplary 'geneticization'. In my view, cancer fulfils precisely this function, insofar as in the 1980s, a new type of explanation for cancer was developed, which was quickly labelled the 'oncogene paradigm'.

My work includes an in-depth analysis of the birth of this paradigm, positing that the Kuhnian concept of 'paradigm' is appropriate here. The concept does not merely invoke a revolutionary moment ; it also means pointing to a certain way in which science normally operates. It operates in a conservative way, even if it will make some adjustments in order to allow the paradigm to maintain itself. I study a number of these adjustments which the paradigm has had to integrate as it has developed, particularly since the 2000s.

But if personalized medicine has needed to 'geneticize' cancer, it cannot be reduced to the mere application of the oncogene paradigm. The encounter between genomic, personalized medicine and the latter paradigm is a genuine, dialectical interaction, insofar as personalized medicine, its ideals, its values and its imaginary may well have had a feedback effect on the way in which the paradigm has developed. I argue that the Cancer Genome Atlas and the targeted therapies of precision oncology are apt illustrations of this complex relationship. To clarify it, I have used a concept borrowed from Foucault to analyse the 'apparatus' (dispositif) of personalized medicine, an apparatus interacting with the oncogene paradigm not only through discourse but also through practices and objects.

Yet the description of that relationship is only one aspect of this study. In my view, one of the effects of the encounter between personalized medicine and the oncogene paradigm is to have kept competing positions on the sidelines, despite the fact that they can invoke a number of difficulties within the genetic explanation of cancer. What are these difficulties ? And are these the kind of anomalies that could motivate a paradigm shift? The second part of this work attempts to answer these questions and, on this basis, it draws a survey of the main alternative theories. Our final conclusion is that there is a situation of scientific pluralism here, but a pluralism that can only manifest itself at the margins, or in the shadow of the alliance between the oncogene paradigm and the personalized medicine apparatus. My objective is to propose a philosophical framework that could re-open the space of possible explanations. This framework notably consists in recalling a number of fundamental achievements in the philosophy of biology ; more specifically, it consists in highlighting the radically evolutionary nature of living organisms. In my view, this is corroborated by the genuine, credible therapeutic avenues in the face of cancer which are offered by the revival of evolutionary medicine.