



**HAL**  
open science

# Le cancer comme désorganisation localisée du plan corporel

Jean Clairambault

► **To cite this version:**

Jean Clairambault. Le cancer comme désorganisation localisée du plan corporel. Revue Française de Psychosomatique, 2024, 66, pp.83-98. hal-04837273

**HAL Id: hal-04837273**

**<https://inria.hal.science/hal-04837273v1>**

Submitted on 13 Dec 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

# Le cancer comme désorganisation localisée du plan corporel

Jean CLAIRAMBAULT\*

Laboratoire Jacques-Louis Lions, Sorbonne Université & Inria Paris, [jean.clairambault@sorbonne-universite.fr](mailto:jean.clairambault@sorbonne-universite.fr)

TITLE: Cancer as a localised disorganisation of the body plan

ABSTRACT : Disorganisation presupposes a pre-existent organisation. I propose that in the case of cancer, such organisation is the one implemented by the body plan (Bauplan), programme of the physiological and anatomical construction animal multicellular organisms are made of, a programme present for each species in each cell from the initial zygote, the fecundated egg, until the 200 to 400 totally differentiated cell types in Man, that constitute a coherent and functional organism. Such organisation, output of this programme, which is efficient, as shown by its flawless realisation, specific to each species, in the course of the development of the individual-animal, has no known molecular identification. It fails with respect to its coherence in any anatomically located emergence of the cancerous disease, which is due to a loss of control on cell differentiations and proliferations. Lastly, within this perspective, may anything like a 'cancer psychosomatics' take place?

KEYWORDS: Cancer, Organisation, Multicellularity, Body plan, Differentiation

\* Directeur de recherche Inria émérite, mathématicien, docteur en médecine, auteur d'articles de modélisation en mathématiques appliquées à la biologie et à la médecine, voir (en libre accès) <https://who.paris.inria.fr/Jean.Clairambault/>  
*Article publié dans la Revue Française de Psychosomatique 66:83-98, novembre 2024*

Le cancer est une maladie des organismes multicellulaires uniquement, et dans la catégorie des multicellulaires obligatoires (ce qui exclut les multicellulaires facultatifs tels que *Dictyostelium discoideum*), seulement des animaux. Contrairement à ces derniers, les plantes s'en défendent efficacement en formant une capsule étanche autour de toute population cellulaire néoformée, empêchant ainsi sa généralisation et n'en faisant pas une maladie létale. Qu'est-ce donc qui différencie fonctionnellement les animaux des autres organismes multicellulaires ? Essentiellement deux caractéristiques : la motilité, capacité facultative de se mouvoir dans l'espace - pour les cellules, de se mouvoir dans l'organisme - et l'hétérotrophie obligatoire, soit la nécessité de se nourrir de contributions organiques du milieu extérieur, en l'absence d'organelles telles que les chloroplastes intracellulaires des végétaux. Le cancer peut affecter tous les animaux, et il a été retrouvé chez la plupart d'entre eux, y compris les moins évolués (*Domazet-Lozo et al. 2014*).

## *Une vision dynamique de la constitution d'un individu-animal*

Parler de désorganisation suppose de définir d'abord ce qu'est l'organisation préexistante qui est perturbée, et quel est le sujet de cette organisation, toujours dans le cas du cancer d'un animal multicellulaire. Plutôt qu'une description statique, figée, des instances ou parties qui le constituent et de leurs rapports, je m'attacherai à en proposer une vision dynamique – c'est-à-dire en prenant en compte le temps de cette constitution – dans une tentative de la décrypter autant que possible sous plusieurs angles, dont celui de la modélisation mathématique. Cette vision dynamique que je tenterai d'esquisser pour représenter la constitution d'un individu-animal vise à identifier des règles ou des principes qui guident cette constitution en devenir depuis le zygote, l'œuf fécondé (*Wolpert & Szathmáry 2002*), jusqu'à l'individu-animal organisé en types cellulaires totalement différenciés (200 à 400 chez l'Homme), construction stable au cours du temps, reconnaissable d'un œil extérieur comme ayant une existence propre. La question : « Qu'est-ce qu'un individu-animal ? » appelle ainsi pour moi la réponse initiale : « Il est défini par l'histoire de son ontogenèse depuis le zygote », ce qui ne préjuge en rien de son développement postnatal. Je ne prétends aucunement relever de façon exhaustive tout ce qui a pu être écrit, et par beaucoup d'auteurs, sur le sujet de la désorganisation dans le cancer, et je sollicite l'indulgence du lecteur pour une présentation qui pourra sembler parfois naïve et trop imagée des idées que je développe ici.

### *Le plan corporel*

Certains des animaux que peut affecter le cancer, et notamment parmi les plus primitifs (*Cnidaria* : 5 types cellulaires pour *Hydra*, *Porifera* : 20 types cellulaires pour une éponge contre 200 chez l'Homme) ne passent pas nécessairement par la reproduction sexuée pour proliférer, même si c'est toujours une option, et celle qui reste la plus riche en termes de capacité d'évolution de l'espèce et de son adaptation à un environnement changeant. Néanmoins, ceux qui nous intéressent ici, avec lesquels l'Homme présente suffisamment de parenté pour faire l'objet d'études en biologie expérimentale susceptibles d'avoir des conséquences en cancérologie, sont tous des organismes multicellulaires qui procèdent pour leur construction d'une cellule unique, le zygote ou œuf fécondé. Ce processus de construction à partir du zygote suit un programme, bien déterminé dans chaque espèce animale, celui du plan corporel (*Bauplan, body plan*). Cette vision fonctionnelle de la construction cohérente d'un organisme multicellulaire concerne aussi bien la physiologie que l'anatomie. Au-delà du principe (que l'on

peut contester) selon lequel « la fonction crée l'organe », l'embryogenèse précoce (notamment dans la gastrulation, puis la constitution de feuilletts embryologiques successifs) et tout le développement somatique ultérieur témoignent du fait que l'organisation anatomique cohésive des animaux est nécessaire à leur fonctionnement physiologique cohérent et, par là, que le plan corporel est un programme de développement physiologique et anatomique complètement déterministe.

Le plan corporel, dans cette vision, est un programme de développement qui caractérise une espèce et il est le sujet de l'évolution darwinienne des espèces. A la différence de l'évolution des espèces, qui procède par des mutations génétiques, contraintes par des modifications de l'environnement terrestre, dans le programme du plan corporel, le plan corporel lui-même est, pour un individu d'une espèce donnée, dans sa réalisation, complètement déterministe, reposant sur des différenciations cellulaires, qui sont des modifications épigénétiques successives d'un génome commun. Ces modifications épigénétiques (ou épimutations) sont dans leur principe au moins, totalement indépendantes de l'environnement terrestre à l'échelle limitée du développement d'un individu multicellulaire (et non de l'évolution des espèces). Les différenciations cellulaires qu'elles déterminent ne modifient pas le génome (la succession des paires de bases ATGC de l'ADN), mais seulement l'expression des gènes, et sont fixées dans leur succession par le programme déterministe du plan corporel. Elles sont théoriquement réversibles, notamment artificiellement par la manipulation de gènes (*Yamanaka 2006*), mais surtout physiologiquement sous l'action d'enzymes épigénétiques qui affectent l'ADN ou les histones<sup>1</sup>. Ceci revient à dire que la *plasticité* des cellules, capacité à changer leur phénotype, autrement dit leur potentiel de différenciation, est augmentée ; c'est le cas pathologiquement dans le cancer, mais aussi physiologiquement dans le cadre très strictement contrôlé à l'âge adulte de la cicatrisation et de la réparation tissulaire<sup>2</sup>. Plasticité et caractère différencié, correspondant à un phénotype caractérisé et stable d'une cellule, sont ainsi complètement en opposition.

Au-delà de la constitution anatomo-physiologique d'un organisme multicellulaire au cours du développement précoce de l'individu qu'il constitue, c'est ainsi la maintenance de sa cohésion à l'état adulte, porteuse des types cellulaires totalement différenciés mentionnés plus

---

<sup>1</sup> En particulier il peut y avoir réversion de la différenciation cellulaire, par dédifférenciation ou transdifférenciation (*Shen & Clairambault 2020*).

<sup>2</sup> Ce phénomène n'est pas forcément le fait d'un tissu isolé (peau ou os), puisque l'axolotl, variété de salamandre aquatique (*Voss et al. 2009*), peut faire repousser complètement un de ses membres dans toute la diversité des tissus qui le constituent, lorsqu'il a été sectionné.

haut, fixés, de leur compatibilité et de leurs coopérations, qui fait l'objet de l'ensemble des mécanismes de contrôle de la cohésion de l'individu, ensemble que je nomme la *garde de cohésion*. Ce sont ces mécanismes qui sont pris en défaut dans le cancer, maladie de la multicellularité, « *désunification de l'individu* » (Pradeu 2019). La perte de ces mécanismes de contrôle, localement au niveau des cellules cancéreuses, résulte en une plasticité cellulaire qui peut trouver une explication dans la théorie atavique du cancer.

### *Plasticité cellulaire et théorie atavique du cancer*

Cette théorie propose que les cellules des organismes multicellulaires proviennent de l'évolution sur 3 à 4 milliards d'années de cellules isolées conservant dans leur génome les mécanismes de défense qui ont permis, au fur et à mesure de l'évolution, aux organismes unicellulaires de s'adapter rapidement, en modifiant leur phénotype, à des conditions de vie très hostiles telles que les rayonnements ultraviolets, l'hypoxie (après l'endosymbiose mitochondriale pour les eucaryotes), l'hyperacidité ou la présence de molécules toxiques variées. Seules les cellules qui ont pu intégrer dans leur génome une grande quantité de ces mécanismes adaptatifs auraient survécu à de telles tempêtes environnementales. Mais quand sont apparus des organismes multicellulaires stables, fondés en particulier sur une division du travail reposant sur une spécialisation fixée de leurs divers types cellulaires, une telle plasticité individuelle devait absolument être réprimée, sous peine de voir l'organisme se dissoudre dans l'incohérence, d'où la nécessité de ces lois (la garde de cohésion) pour maintenir un édifice stable. La théorie atavique du cancer a d'abord postulé que lorsque ces lois ne peuvent plus être respectées, l'organisme bascule dans un programme de sauvegarde que les auteurs de la théorie (Davies & Lineweaver 2011), par analogie avec le développement d'un programme informatique, nomment *Metazoa 1.0*, les métazoaires (animaux) stables étant des *Metazoa 2.0*. Puis, dans les publications les plus récentes des mêmes auteurs (Lineweaver & Davies 2020), il n'est plus question du retour à une version bêta d'un programme, et d'ailleurs on n'en a pas besoin pour faire l'hypothèse de mécanismes ancestraux revivifiés dans le cancer. La théorie atavique peut tout à fait se passer du programme d'organisation multicellulaire de secours *Metazoa 1.0* proposé dans la publication initiale de 2011 ; d'ailleurs ses auteurs relèvent dans (Lineweaver, Davies & Vincent 2014) l'idée d'une réponse atavique au cancer chez d'autres auteurs, en particulier (Israel 1996), qui évoque un *programme de réponse intégrée de survie au stress cellulaire*, programme de contrôle ancestral d'origine unicellulaire, ce qui est différent du retour à une tentative inachevée d'organisation multicellulaire. Au contraire de cette vision

du programme de secours *Metazoa 1.0*, l'existence physiologique du programme du plan corporel maintenu, mais devenu localement déficient, déficience que je propose comme mécanisme générateur fondamental du cancer, est compatible avec l'histoire de la maladie cancéreuse comme émergeant toujours initialement d'un organe.

La théorie atavique ne propose pas de facteur déclenchant ni de mécanisme pour un tel recrutement de mécanismes ancestraux. Elle s'oppose néanmoins, quelle que soit sa forme, à la théorie de la mutation somatique (*somatic mutation theory, SMT*), qui est encore le paradigme dominant qui sous-tend (dans un impensé radical) les recherches de nombreux biologistes du cancer. La SMT postule que le cancer n'est que le résultat d'une succession de mutations aléatoires dans le génome des cellules concernées. Cette opposition n'est toutefois pas frontale, car les pertes du contrôle local des différenciations cellulaires à l'origine du cancer (*Bertolaso 2016*) peuvent être provoquées par des mutations dans des gènes nécessaires à la synthèse<sup>3</sup> des molécules responsables de ces contrôles intercellulaires locaux.

Une autre théorie, qui, elle, s'est opposée frontalement à la SMT, est la théorie des champs organisationnels tissulaires (*tissue organisational field theory, TOFT, Soto & Sonnenschein 2004*). Selon la TOFT, le cancer est d'abord toujours une maladie de l'environnement tissulaire, et dans un environnement d'organe, des déterminants défectueux de l'organisation des tissus dans et autour de ces organes. La théorie atavique est en accord avec la TOFT, à ceci près qu'elle va plus loin et lui propose une suite logique : la plasticité originelle recouvrée des cellules de l'organisme, ce qui n'est autre chose que la perte de contrôle des différenciations (*Bertolaso 2016*). Secondairement (ou simultanément ? sur ce point, Marta Bertolaso ne tranche pas), la perte du contrôle local du cycle de division cellulaire qui l'accompagne entraîne mécaniquement par transgression des points de contrôle<sup>4</sup> du cycle cellulaire l'amplification de la prolifération et la multiplication de mutations, dans lesquelles les partisans de la SMT voient la signature des cancers, ce qu'elles sont en vérité, mais pour la théorie atavique n'en sont pas la cause. La théorie atavique donne au moins, par l'implication du recrutement de mécanismes ancestraux présents depuis les organismes unicellulaires à l'origine des multicellulaires, une explication aux comportements variés mais stéréotypés des cellules cancéreuses : capacité de migration par acquisition d'un phénotype mésenchymateux et d'autres formes de transdifférenciation, capacité de résistance par dédifférenciation à l'hypoxie, à l'hyperacidité,

---

<sup>3</sup> Synthèse réalisée où dans l'organisme ? Cela reste à déterminer. Dans les cellules du tissu conjonctif ?

<sup>4</sup> G1/S, intra-S et G2/M.

aux rayonnements ionisants, et d'autres encore (*Hanahan & Weinberg 2000, Hanahan 2022*), accompagnées d'une insensibilité aux facteurs locaux ou de l'organisme entier de régulation de la prolifération, capacités que relève la SMT sans leur donner un sens général. La SMT est une théorie centrée sur *la* cellule cancéreuse, qui ne prend pas en compte l'organisation multicellulaire de l'hôte.

La théorie atavique a recueilli de nombreux indices en sa faveur par la comparaison, par des analyses phylostratigraphiques génomiques<sup>5</sup> (*Domazet-Loso & Tautz 2008, 2010*) et par des études de paléogéomique (*Trigos et al. 2017, 2018, 2019, 2023*) des « gènes de la multicellularité » et de ceux qui sont altérés dans le cancer : ce sont largement les mêmes, et d'autre part on retrouve dans les cellules cancéreuses une surexpression des « gènes de l'unicellularité » et une expression affaiblie des « gènes de la multicellularité », ce qui est au moins compatible avec l'idée d'une désorganisation de la multicellularité et d'un retour partiel vers une forme d'organisation en colonies cellulaires faiblement coopérantes qui est celle des tumeurs.

### *Plan corporel, développement individuel et évolution des espèces*

Si l'on veut bien admettre que l'objet de l'évolution des espèces est, dans le règne animal multicellulaire, le plan corporel, on peut aussi admettre que les lentes adaptations – génétiques, irréversibles, fixées par la pression de sélection mais qu'on peut raisonnablement supposer être initialement épigénétiques et réversibles – des espèces à un environnement terrestre changeant, donc d'ordre aléatoire tout en étant soumises à des pressions d'environnement déterministes, sont récapitulées de façon déterministe – épigénétique, en principe réversible, mais sur une base génétiquement fixée, le zygote – en un programme de développement corporel de chaque individu, isogénique par construction. Ce programme est aussi un programme de maintenance fonctionnelle et anatomique cohésive du résultat final de ce processus de développement, propre à chaque espèce ; ce programme déterministe est ce que j'entends par le plan corporel. C'est en ce sens uniquement que je reprends à mon compte l'argument de Haeckel (*Haeckel 1866*) selon lequel « *l'ontogenèse* », entendu comme programme déterministe de développement d'un individu représentatif d'une espèce, à l'échelle temporelle d'une vie animale, « *récapitule la phylogenèse* », comme processus aléatoire sous contraintes d'environnement successives appliquées à l'évolution du plan corporel de cette espèce, à

---

<sup>5</sup> Méthode statistique visant à dater l'origine des gènes homologues par comparaison entre les espèces

l'échelle temporelle de l'évolution darwinienne des espèces. Ceci n'exclut pas que des parties entières du programme aient pu être réécrites pour optimiser leur fonctionnement au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles capacités au cours de l'évolution, et qu'il puisse être difficile de trouver par exemple dans le plan corporel d'un mammifère la trace de celui d'une éponge (*Porifera*).

On peut néanmoins essayer de définir des caractéristiques anatomiques, physiologiques et fonctionnelles du plan corporel des animaux multicellulaires, qui sont responsables de leurs capacités élémentaires, comme l'a fait en particulier Werner Müller (*Müller 2001*) en explorant chez les espèces *Porifera*, en tant que représentantes des tout premiers métazoaires (*Urmetazoa*), les éléments fondamentaux du plan corporel d'un animal multicellulaire. Ce sont pour lui les molécules d'adhésion cellulaire, les réseaux de signalisation et de transduction cellulaire, les gradients de morphogènes et de facteurs de croissance, les éléments d'un système immunitaire fonctionnel, et un système primordial de communication nerveuse. A partir de là, il pourrait être possible, en comparant les molécules et les circuits de communication responsables de ces capacités élémentaires chez ces tout premiers métazoaires (qui possèdent seulement 20 types cellulaires distincts) et leurs possibles équivalents chez des animaux plus évolués, en particulier des mammifères, d'élucider des mécanismes de cohésion, de compatibilité et de coopération plus élaborés entre tissus et organes, dont ceux qui sont dérégulés dans le cancer. Une autre voie d'élucidation, à l'échelle de l'évolution des espèces, du plan corporel, consiste à étudier l'évolution moléculaire des réseaux régulateurs de gènes (*gene regulatory networks, GRNs*) responsables de son développement, tâche expérimentale et théorique entreprise de façon détaillée par Eric Davidson et ses continuateurs (cf. par exemple *Peter & Davidson 2011, 2017, Erkenbrack & Davidson 2015*).

### *Embryogenèse, développement et maintenance du plan corporel*

Dans le développement animal précoce, lors de l'embryogenèse, la matière cellulaire produite par divisions cellulaires successives est extrêmement plastique, et présente dans le cours de ce développement, sous l'influence de gradients morphogénétiques, des changements du phénotype des cellules qui la constituent. Mais elle perd de cette plasticité au fur et à mesure des différenciations cellulaires successives, cette perte intervenant de façon continue, avec néanmoins des sauts qualitatifs à type de branchement lors de l'apparition de spécialisations, par divergences phénotypiques dans un sens donné pour chaque lignée cellulaire aboutissant

aux types cellulaires terminaux. Un modèle géométrique métaphorique<sup>6</sup> abstrait de développement du plan corporel pourrait prendre la forme d'un panier d'osier fait de fibres issues d'un germe unique (le zygote), elles-mêmes constituées de cellules se différenciant et se divisant, croissant verticalement vers le haut en s'interconnectant, tout en étant maintenues transversalement par des mécanismes non cellulaires de cohésion pour produire un ensemble cohérent, de moins en moins plastique, jusqu'à une couronne terminale consistant en les divers types cellulaires de l'individu-organisme. Une question essentielle de cette représentation (que n'aborde pas le modèle de Waddington) est de donner un sens aux branchements qui déterminent les séparations (les spécialisations par divergence phénotypique) entre lignées cellulaires et aux mécanismes transversaux de cohésion entre fibres. On peut l'approcher en proposant un modèle déterministe de populations cellulaires structurées en un *phénotype continu* susceptible de s'adapter à un environnement changeant. En particulier, un modèle de réaction-advection-diffusion de populations cellulaires structurées en un phénotype continu tridimensionnel, qu'on propose d'imaginer représenter un triptyque viabilité-fécondité-plasticité (Alvarez et al. 2022, Alvarez & Clairambault 2024), a été utilisé pour représenter ces divergences phénotypiques, qui sont vraisemblablement guidées par l'optimisation de critères tels que la croissance de la population globale, soumise à des contraintes divergentes de l'environnement tissulaire.

Un point de vue de biologie théorique et expérimentale, qui vise à décrire ce qu'on connaît des principes de cette morphogénèse, est exposé dans les travaux récents de l'équipe de Thomas Lecuit (Collinet & Lecuit 2020). Associant génétique et biophysique dans des observations de biologie du développement précoce, et en reprenant notamment le concept d'information de position introduit par Lewis Wolpert dans un article princeps très cité (Wolpert 1969, revisité dans Wolpert 2011), ces travaux distinguent ce qui dans la dynamique de l'embryogenèse et de l'ontogenèse relève du programme (ce que je nomme plan corporel) et ce qui relève de l'auto-organisation, obéissant aux lois de la mécanique des fluides observées dans des vidéos in vivo (Fleury 2022) de la morphogénèse dans cette *dynamique du vivant*<sup>7</sup>. A l'âge adulte et en bout de chaque lignée cellulaire, les cellules matures ont cessé de se différencier, mais à l'intérieur de chaque lignée, de la cellule souche à la cellule complètement mature, les différenciations sont continues.

---

<sup>6</sup> Dans une perspective inversée du paysage épigénétique de Waddington (Waddington 1957).

<sup>7</sup> Voir aussi <https://www.college-de-france.fr/fr/chaire/thomas-lecuit-dynamiques-du-vivant-chaire-statutaire>.

La cohésion des organismes multicellulaires qui nous constituent comme individus nécessite ainsi pour la maintenance cohésive d'un individu à l'âge adulte un contrôle strict de ces différenciations successives, à l'intérieur d'une même lignée et par la suite d'un même tissu (tel que le sang lors de l'hématopoïèse), mais surtout entre les lignées cellulaires et les tissus, pour assurer leur compatibilité et leurs coopérations fonctionnelles éventuelles. La production des différentes lignées cellulaires qui aboutiront à la diversité des types cellulaires d'un même organisme implique des branchements successifs, déterminés par des spécialisations fonctionnelles qui reposent sur des divergences phénotypiques qui sont l'essence de la construction de la multicellularité. J'aborderai ici uniquement la question de la création des lignées cellulaires isogéniques (toutes les cellules étant porteuses du même génome) par différenciations et branchements, dont résulte tout organisme multicellulaire animal à partir du zygote.

### *Deux métaphores de la cohésion de l'individu*

Comme préalable à mes arguments, dans le but de justifier l'intérêt que présente une tentative de compréhension de l'émergence et du développement du plan corporel dans l'organisation d'un animal multicellulaire et de ce qu'est le cancer comme désorganisation *initialement localisée* du plan corporel, je poserai deux métaphores : celle, classique et d'inspiration sociologique, du cancer comme organisation mafieuse au sein d'une société policée, et une autre, sans doute moins classique, mais davantage propre à des ouvertures vers des aspects psychosomatiques de l'organisation résultant de l'achèvement du plan corporel, de l'individu comme maison habitée.

Il est classique de considérer une tumeur comme un ensemble organisé de cellules tricheuses, qui ne répondent plus aux mécanismes de l'organisme régissant différenciations et proliférations cellulaires dans l'intérêt de l'organisme entier, plus exactement de l'ensemble des cellules du *soma* par opposition au *germen* (les cellules germinales, c'est-à-dire les gamètes), dont la préservation en vue de la reproduction de l'individu donne tout son sens au soma (toutes les cellules qui ne sont pas germinales) conçu comme entièrement au service du *germen*. Tricheuses par rapport à quelles lois ? Ces lois ne peuvent être autres que des mécanismes de contrôle que j'ai nommés plus haut la garde de cohésion et dont l'identification biologique est peu connue, reposant sur des messagers non cellulaires, molécules de signalisation intercellulaire (ce pourraient être notamment des ARN messagers contrôlés par le système

nerveux central, *Pastuzyn et al. 2018*) qui régulent les facteurs de transcription responsables des différenciations au niveau cellulaire, molécules et influx nerveux assurant ainsi la compatibilité entre tissus spatialement proches, empêchant une prolifération excessive des uns aux dépens des autres, régulant aussi les coopérations à distance entre organes. Un garde-fou, véritable police des cellules, en charge de faire respecter cette garde de cohésion, capable de reconnaître chez les tricheuses des éléments de non-soi (*non-self*), est le système immunitaire, élément fondamental de ce qu'est dans ses constituants cellulaires un individu au sein d'une espèce et entre les espèces, et qui existe chez tous les animaux, même les plus primitifs tels que les éponges *Porifera* (*Müller & Müller 2003*) comme condition indispensable de l'existence d'un individu multicellulaire animal (un *métazoaire*). Mais la police n'est que la police, son action peut être invalidée (immunoédition) par les cellules cancéreuses, et si de plus la loi est défaillante, c'est-à-dire si les mécanismes extracellulaires de contrôle local du plan corporel n'assurent plus leur rôle de guide de la différenciation des cellules et secondairement de leur prolifération, de cette carence résulte une *plasticité des cellules* qui peuvent se dédifférencier (aller vers un état de cellule souche dans leur lignée) ou se transdifférencier, acquérant des caractéristiques qui les éloignent de leur niche d'origine (par exemple la membrane basale de l'épithélium cœlique pour les cellules épithéliales transformées dans le cancer colorectal). Ce dernier cas est en particulier illustré par la transition épithélio-mésenchymateuse (*epitheliomesenchymal transition, EMT*) qui permet à des cellules épithéliales d'acquérir des caractéristiques de motilité mésenchymateuse, phénomène qui est à la base des métastases. Ce ne sont pas des cellules différentes, ce sont les mêmes cellules qui modifient complètement leur phénotype de manière transitoire, d'épithélial à mésenchymateux, pour réacquérir ensuite un phénotype épithélial par la transformation inverse (*MET*) en créant à distance une nouvelle niche, émergence d'une métastase. Il faut noter que l'EMT est un processus qui n'est pas propre au cancer, mais qui est à l'œuvre de façon très contrôlée en physiologie, en particulier dans les processus de cicatrisation, et qui est détourné par les cellules cancéreuses, s'affranchissant de tout contrôle de leur différenciation, selon les besoins de leur adaptation à l'environnement de l'hôte en changeant leur phénotype. Je suis ici Marta Bertolaso (*Bertolaso 2016*) qui recense au premier chapitre de son livre de nombreux auteurs et leurs arguments pour avancer que le cancer est d'abord une maladie du contrôle de la différenciation. La loi commune de l'organisme multicellulaire qui est transgressée localement dans l'émergence de chaque cancer d'organe est celle de la régulation en un tout cohérent et fonctionnel des différenciations et des proliférations cellulaires, assurant la maintenance de l'organisme entier, telle qu'elle est portée par le plan corporel dans chaque espèce animale.

L'autre métaphore que je pose, celle de la maison, consiste à voir un individu-animal multicellulaire constitué comme une maison destinée à être habitée, dont le gros œuvre (fondations, murs, couverture) représente l'anatomie vue comme une construction statique (mais entretenue, c'est-à-dire dire rénovée fréquemment, particulièrement dans les tissus les plus sujets au cancer, et notamment les cellules de l'épithélium intestinal, dont le temps de remplacement complet est de 2 à 3 jours), dans un environnement favorable obtenu par sa viabilisation (tout-à-l'égout, fournitures en eau, gaz, électricité, internet à haut débit) sur laquelle viennent se greffer la plomberie interne (le système circulatoire), le circuit électrique (le système nerveux interne) et la wifi (les communications en réseau par les sens avec d'autres individus). Les pièces sont organisées en vue de leurs diverses fonctions, et l'une d'elles est privilégiée pour devenir le centre de commande du circuit électrique (le système nerveux central). Dans cette représentation simpliste de l'organisation d'un individu, on peut facilement identifier les désorganisations que sont les pathologies cardio-vasculaires, neurologiques, psychiatriques, qui ne tiennent pas au gros œuvre. Le cancer, à l'opposé, peut être représenté par une attaque du gros œuvre, murs non entretenus ou soumis à un environnement changeant, qui s'effritent et menacent de faire s'effondrer tout l'édifice. Cette métaphore sans prétention est là pour éclairer le caractère de la maladie cancéreuse comme désorganisation fondamentale, touchant à l'existence même de l'individu, et potentiellement létale à court terme au moins pour certains cancers très agressifs, caractère que revêtent moins souvent la plupart des autres désorganisations pathologiques qui nous affectent.

### *Où intervient la psyché dans le processus de maintenance de la cohésion du soma ?*

N'ayant pas d'expérience théorico-clinique en psychosomatique, je me bornerai ici à avouer mon ignorance tout en renvoyant le lecteur à des publications nombreuses sur le sujet du cancer dans une perspective psychosomatique (*Marty 2001, Karamanou et al. 2016, Balenci 2019, Rondeau et al. 2019*), et je me contenterai d'esquisser une extrapolation spéculative à l'organisation de la psyché de ce que j'ai décrit pour la désorganisation somatique qu'est le cancer.

Pour reprendre la métaphore de la maison comme cadre anatomophysiologique de l'existence d'un individu, celle-ci n'a de sens pour un individu-animal que si elle est habitée, c'est-à-dire pour les organismes les plus évolués, par une conscience, et pour l'Homme par un inconscient

éventuellement structuré comme un langage, pour reprendre la formule de Lacan inspiré par Saussure. Les instances psychiques élémentaires établies par Freud, inspiré en partie par Jung et Groddeck (je prie encore une fois le lecteur de m'accorder son indulgence si je ne les utilise pas comme un professionnel, et de manière simpliste), ça, moi et surmoi, apparaissent au cours du développement tardif et sont liées aux interactions du sujet avec son environnement familial, social et culturel. Je propose simplement qu'à l'instar de l'organisation somatique émergée du zygote totipotent porteur du programme du plan corporel, la psyché indistincte initiale, riche de toutes ses potentialités de diversification, émanation du soma pour diriger l'individu-animal dans ses interactions sociales, a pu au fur et à mesure de ses échanges avec l'extérieur se structurer en se spécialisant en instances coopérant entre elles vers un but qu'on peut imaginer être la survie, l'autoconservation, de l'individu-hôte de cette psyché et la transmission de son patrimoine génétique (et ultérieurement culturel), voire à plus grande échelle la survivance de l'espèce et de la civilisation auxquelles appartient l'individu-hôte. Dans cette mesure, le moi est le système intégrateur, équivalent psychique de la garde de cohésion que j'ai introduite avec le plan corporel, dont l'unité doit être préservée puisque son rôle est de maintenir une survie agissante chez l'hôte. Le ça, ensemble inorganisé des pulsions, notamment somatiques, peut être considéré comme l'équivalent de l'ensemble des organes, orchestre symphonique inaudible sans un chef, dont le rôle est assumé par le moi. Le surmoi, responsable de la représentation par le moi des conduites à tenir en société, ne joue de rôle dans la désorganisation de la psyché que dans ses conflits (ce qui n'est pas rien) avec le moi, dont il peut perturber l'unité. En revanche, les conflits internes au ça que ne sait pas résoudre le moi peuvent conduire à désunir, voire à paralyser, le moi intégrateur, comme dans les cancers qui ne sont initialement que localisés, et de là, à laisser les instances psychiques en conflit se développer les unes contre les autres pour aboutir à une psychose constituée... ou à un cancer d'organe, si on admet qu'une désunification du moi peut avoir des conséquences somatiques. Rien de bien nouveau, j'imagine, dans cette représentation, si ce n'est peut-être le parallèle psychique vs. somatique entre le moi et la garde de cohésion dont je suppose l'existence nécessaire pour assurer l'intégrité de tout organisme animal multicellulaire. Le cancer comme pendant somatique de la désorganisation psychique, en somme. Les notions théoriques que j'ai développées ici autour de la construction et de la maintenance du soma, plan corporel et sa garde de cohésion, différenciation coopérative de ses constituants et plasticité contrôlée ou non, peuvent-elles avoir une efficacité pratique en « médecine psychosomatique » pour le cancer ou pour d'autres maladies concernées par une désorganisation du sujet ? Je ne saurais le dire, n'étant plus depuis longtemps impliqué dans la pratique de la médecine. Elles rejoignent néanmoins les préoccupations de chercheurs engagés

dans la *philosophie du cancer* (Pradeu 2019, Bertolaso 2016, entre autres), discipline émergente en philosophie des sciences. J'espère aussi que le point de vue, fortement lié à la théorie de l'évolution, sur le cancer que j'ai exposé ici puisse être considéré comme en résonance avec celui que développe Pierre Marty dans un article (Marty 2001) où le cancer et les concepts d'évolution au cours du développement psychique tiennent une place importante.

#### REMERCIEMENTS

Je remercie Laurent Chiche pour l'aide apportée à la préparation et à la révision du manuscrit.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alvarez F.E., Carrillo J.A., Clairambault J. (2022). Evolution of a structured cell population endowed with plasticity of traits under constraints on and between the traits. *J. Math. Biol.* 85(64) : 1-49.
- Alvarez F.E., Clairambault J. (2024). Phenotype divergence and cooperation in isogenic multicellularity and in cancer. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA.* 41(2):135-155.
- Balenci M. (2019). Historical-Clinical Pathways to a Cancer Holistic Perspective. *Madridge J. Cancer Stud. Res.* 3(1) : 85-96.
- Bertolaso M. (2016). *Philosophy of cancer: A Dynamic and Relational View.* Dordrecht, Springer.
- Collinet C., Lecuit T. (2021). Programmed and self-organized flow of information during morphogenesis. *Natural Rev. Mol. Cell Biol.* 22 : 245-265.
- Davies P.C.W., Lineweaver C.H. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Phys. Biol.* 8, 2011, 015001 : 1-7.
- Domazet-Lošo T., Tautz D. (2008). An Ancient Evolutionary Origin of Genes Associated with Human Genetic Diseases. *Mol. Biol. Evol.* 25(12) : 2699-2707.
- Domazet-Lošo T., Tautz D. (2010). Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. *BMC Biology* 8:66 : 1-10.
- Domazet-Lošo T., Klimovich A., Anokhin B., et al. (2014). Naturally occurring tumours in the basal metazoan *Hydra*. *Nature Comm.* 5:4222 : 1-8.
- Erkenbrack E.M., Davidson E.H. (2015). Evolutionary rewiring of gene regulatory network linkages at divergence of the echinoid subclasses. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 112(30) : E4075-E4084.
- Fleury V. (2022). *Morphogenèse animale. Physique de l'origine des vertébrés.* Conférence de Vincent Fleury avec vidéos. Repéré à : <https://www.youtube.com/watch?v=iFgGVdfcFrI>
- Haeckel E. (1806). *Generelle Morphologie der Organismen.* Berlin, Reimer.
- Hanahan D., Weinberg R.A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100 : 57-70.
- Hanahan D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery* 12 : 31-46.
- Israel L. (1996). Tumour Progression: Random Mutations or an Integrated Survival Response to Cellular Stress Conserved from Unicellular Organisms? *J. Theor. Biol.* 178 : 375-380.

- Karamanou M., Tzavellas E., Laios K., Koutsilieris M., Androutsos G. (2016). Melancholy as a risk factor for cancer: a historical overview. *JBUON* 21(3) : 756-759.
- Lineweaver C.H., Davies P.C.W. (2020). Comparison of the Atavistic Model of Cancer to Somatic Mutation Theory: Phylostratigraphic Analyses Support the Atavistic Model. Dans *B. S. Gerstmann (dir.). The Physics of Cancer* : 243-261. Singapore, World Scientific.
- Lineweaver C.H., Davies P.C.W., Vincent M. (2014). Targeting cancer's weaknesses (not its strengths): Therapeutic strategies suggested by the atavistic model. *Bioessays* 36 : 827-835.
- Marty P. (2001). Les processus de somatisation. *Rev. fr. de psychosom.* 19 : 161-171.
- Müller W.E.G. (2001). Review: How was metazoan threshold crossed? The hypothetical Urmetazoa. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 129 : 433-460.
- Müller W.E.G., Müller I.M. (2003). Origin of the Metazoan Immune System: Identification of the Molecules and Their Functions in Sponges. *Integr. Comp. Biol.* 43 : 281-292.
- Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., et al. (2018). The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer. *Cell* 172 : 275-288.
- Peter I.S., Davidson E.H. (2011). Evolution of Gene Regulatory Networks Controlling Body Plan Development. *Cell* 144 : 970-985.
- Peter I.S., Davidson E.H. (2017). Assessing regulatory information in developmental gene regulatory networks. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 114(23) : 5862-5869.
- Pradeu T. (2019). *Philosophy of immunology*. Cambridge, UK, Cambridge University Press.
- Rondeau E., Larmonier N., Pradeu T., Bikfalvi A. (2019). Characterizing causality in cancer. *eLife* 8:e53755:1-6.
- Shen S., Clairambault J. (2020). Cell plasticity in cancer cell populations. *FI000 Research* 9:635 : 1-16.
- Soto A.M., Sonnenschein C. (2004). The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *Bioessays* 26 : 1097-1107.
- Trigos A.S, Pearson R.B., Papenfuss A.T., Goode D.L. (2017). Altered interactions between unicellular and multicellular genes drive hallmarks of transformation in a diverse range of solid tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 114(24) : 6406-6411.
- Trigos A.S, Pearson R.B., Papenfuss A.T., Goode D.L. (2018). How the evolution of multicellularity set the stage for cancer, *Br. J. Cancer* 118 : 145-152.
- Trigos A.S, Pearson R.B., Papenfuss A.T., Goode D.L. (2019). Somatic mutations in early metazoan genes disrupt regulatory links between unicellular and multicellular genes in cancer. *eLife* 8:e40947 : 1-28.
- Trigos A.S., Bongiovanni F., Zethoven M., Tothill R., Pearson R.B., Papenfuss A.T., Goode D.L. (2023). Disruption of metazoan gene regulatory networks in cancer alters the balance of co-expression between genes of unicellular and multicellular origins. *bioRxiv preprint*.
- Voss S.R., Epperlein H.H., Tanaka E.M. (2009). *Ambystoma mexicanum*, the Axolotl: A Versatile Amphibian Model for Regeneration, Development, and Evolution Studies. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2009 Aug;2009(8):pdb.emo128.
- Waddington C.H. (1957). *The strategies of the genes*. London, George Allen & Unwin.

Wolpert L. (1969). Positional Information and the Spatial Pattern of Cellular Differentiation. *J. Theor. Biol.* 25:1-47.

Wolpert L., Szathmáry E. (2002). Evolution and the egg. *Nature* 420 : 745.

Wolpert L. (2011). Positional information and patterning revisited. *J. Theor. Biol.* 269 : 359-365.

Takahashi K., Yamanaka S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126 : 663-676.

RESUME : Une désorganisation suppose une organisation préexistante. Dans le cas du cancer, il s'agit de celle qui est mise place par le plan corporel (Bauplan, body plan), programme de construction physiologique et anatomique qui constitue les organismes multicellulaires des animaux, présent pour chaque espèce dans chaque cellule depuis le zygote initial, l'œuf fécondé, jusqu'aux 200 à 400 types cellulaires différenciés chez l'Homme, qui constituent un organisme cohérent et fonctionnel. Cette organisation, résultat de ce programme efficace, comme le montre sa réalisation sans faille, propre à chaque espèce, au cours du développement physiologique de l'individu-animal, n'a pas d'identification moléculaire connue. Elle est prise en défaut dans sa cohérence lors de toute émergence anatomiquement localisée de la maladie cancéreuse, due à une perte de contrôle des différenciations et des proliférations cellulaires. Enfin, dans cette perspective, une « psychosomatique du cancer » a-t-elle sa place ?

MOTS-CLES : Cancer, Organisation, Multicellularité, Plan corporel, Différenciation