SORBONNE UNIVERSITÉ

ÉCOLE DOCTORALE V (433)

Laboratoire de recherche SND et *Cancer Biology and Therapeutics* (CRSA)

T H È S E

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ SORBONNE UNIVERSITÉ

Discipline : Philosophie

Présentée et soutenue par :

Sarah YVONNET

le : 28 septembre 2021

Une approche épistémologique du microenvironnement tumoral

Sous la direction de :

Anouk BARBEROUSSE – Professeure des Universités, Sorbonne Université

et Alexandre ESCARGUEIL - Professeur des Universités, Sorbonne Université

Membres du jury :

M. Maël LEMOINE – Professeur des Université, Université de Bordeaux

Mme Marta BERTOLASO – Professeure des Universités, Université de Rome

M. Alberto CAMBROSIO – Professeur des Universités, Université McGill

Mme Lucie LAPLANE – Chargée de Recherche, Institut Gustave Roussy / IHPST

M. Philippe POURQUIER – Directeur de Recherche, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpelliers

Remerciements

Une thèse en philosophie peut souvent s'avérer être un exercice solitaire. En ce qui me concerne, j'ai pu bénéficier durant tout mon doctorat (y compris pendant la période de la crise sanitaire) d'un entourage bienveillant que je ne saurais remercier suffisamment.

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement mon directeur et ma directrice de thèse, Anouk Barberousse et Alexandre Escargueil. Leur disponibilité, leur soutien et leurs conseils, toujours justes et avisés, m'ont permis de réaliser cette thèse dans un cadre à la fois épanouissant et stimulant. Je leur suis extrêmement reconnaissante pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée ainsi que pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

Je remercie Marta Bertolaso, Alberto Cambrosio, Lucie Laplane, Maël Lemoine et Philippe Pourquier d'avoir accepté la tâche d'évaluer mon travail et de faire partie de mon jury de thèse. Je remercie tout particulièrement Maël Lemoine et Philippe Pourquier d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi et de m'avoir accompagnée dans le développement de ma thèse.

Je remercie toute l'équipe de SND. D'abord les enseignants que j'ai pu rencontrer durant mes années de Master que j'ai réalisé au Lophisc et qui m'ont par la suite accueillie pour mon doctorat dans un environnement de travail riche, dynamique et bienveillant. Ensuite, les autres doctorant.es et post-doctorant.es de SND pour avoir partagé des moments d'entraide et d'amitié. Je remercie également toute l'équipe du CRSA pour leur accueil et pour les différents moments d'échange dont j'ai pu bénéficier

Je remercie chaleureusement l'équipe de Philo'Doctes, et plus particulièrement Samuel, Tim, Julien et Victor. Les séminaires de Philo'Doctes ont à la fois représenté des moments passionnants d'un point de vue philosophique mais également d'amitié et d'entraide qui m'ont été indispensables. Je les remercie plus particulièrement pour les différentes relectures et conseils qu'ils ont pu m'apporter durant ma thèse.

Je remercie toutes les personnes interrogées au cours de ma thèse qui m'ont permis d'observer et de mieux connaître les pratiques scientifiques et médicales. Je les remercie de m'avoir accordé de leur temps et de m'avoir aidée à orienter et à affiner mes analyses. Je remercie également Jean-Pierre Lotz et Marc Sanson de m'avoir donné l'opportunité d'échanger avec des médecins et de mieux connaître la pratique médicale en oncologie.

Je remercie l'Institut PhilInBioMed pour avoir organisé plusieurs rencontres sur la philosophie du cancer qui ont toujours été pour moi tout à fait passionnantes. Je tiens plus particulièrement à remercier Maël Lemoine et Lucie Laplane pour leur aide constante dans les différents moments et les différentes étapes de ma thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à Thomas Pradeu pour m'avoir donné l'opportunité dès la Licence de découvrir la philosophie de la biologie et de m'avoir aidée tout au long de mon parcours.

Mes ami.es, pour certain.es très proches et d'autres plus éloigné.es, ont été une source de soutien et de joie pendant ces trois années de thèse. Je tiens particulièrement à remercier Victor, Marie-Lou, Loïc, Clémence, Axelle, Sofia, Pilar et Eugénie, qui sont à mes côtés depuis plusieurs années déjà et qui m'apportent une affection indéfectible.

Je suis infiniment reconnaissante envers mes parents pour m'avoir toujours encouragée et accompagnée dans mes choix. Il en va de même pour Zaza qui a toujours été présente, à chaque étape de ma vie. Ces quelques lignes ne sauraient témoigner de la reconnaissance que je vous porte. Je remercie Tristan pour chaque instant de complicité et pour son soutien qui m'est absolument indispensable. Je remercie également Justinien et Léopoldine pour leur affection et leur présence tout au long de ces années.
Enfin, je tiens à remercier Thibault pour avoir été à mes côtés à chaque instant, dans les moments difficiles et dans les moments heureux. Sa présence a illuminé ces trois années de travail.

Sommaire

Remerciements **3**

Introduction **9**

1. Une thèse à l'interface de la philosophie des sciences, de la philosophie de la biologie et de la philosophie de la médecine 9

2. Etat des lieux de la philosophie du cancer 17

3. La mise en évidence d'une évolution du domaine de l'oncologie 20

4. Une thèse de philosophie des sciences qui a pour ambition d'être utile au domaine biomédical 26

5. Comment étudier l'évolution du domaine de l'oncologie ? Nos deux hypothèses épistémologiques 33

6. Comment a été réalisée cette thèse ? 37

7. Organisation de la thèse 40

8. Bibliographie 42

Chapitre 1 - L'influence du TME sur les théories explicatives du cancer et les stratégies thérapeutiques : l'étude de l'opposition SMT et TOFT **51**

1. Introduction 51

2. How do changes in the theory of cancer etiology impact the development of therapeutic strategies ? 57

Résumé 57

Abstract 58

2.1. Introduction 58

2.2. Cancer: "a disease of the genes" 59

2.3. The concept of tumor microenvironment 61

2.4. The formulation of new hypotheses about cancer etiology 63

2.5. The influence of new hypotheses on therapeutic strategies against cancers 66

2.6. Conclusion 68

3. Bibliographie 68

Chapitre 2 - De l'opposition SMT/ TOFT vers une interprétation continuiste et une interprétation discontinuiste de l'influence du TME **73**

1. Introduction 73
2. Tumor Microenvironment: does it make a difference in cancer research ? 81
Abstract 81
2.1. Introduction 81
2.2. Bibliometric analysis: The TME Turn 82
2.3. Two interpretations of the ongoing change within cancer research 88
2.4. Other competing interpretations 93
2.5. Brief comparison between TME-research and evolutionary approaches of cancer with respect to novelty claims 97
2.6. Conclusion 100
3. Bibliographie 100
Chapitre 3 - Le phénomène de résistance : un enjeu majeur de la recherche sur le cancer et sur le TME 109
1. Introduction 109
2. Plasticity the enemy of the good 114
Abstract 114
Perspective 115
3. Bibliographie 119
Chapitre 4 - TME, complexité et stratégies thérapeutiques 125
1. Introduction 125
2. Dealing with cancer complexity in the therapeutic field 130
2.1. Introduction 130
2.2. Cancer as a complex disease: what does it mean? 131
2.3. Explaining cancer development 133
2.4. A brief overview of immunotherapies 136
2.5. Therapies that deal with cancer causal complexity 140
2.6. Dealing with cancer dynamic complexity 141
2.7. Conclusion 145
3. Bibliographie 146
Chapitre 5 - Le TME et la question de la translation entre la recherche et la pratique clinique 151
1. Introduction 151

2. Une analyse de la prise de décision médicale lors des réunions de concertations pluridisciplinaires 158
Résumé 158
Abstract 159
2.1. Introduction 160
2.2. L'instauration de la prise de décision collective en oncologie 162
2.3. Les analyses SHS sur la collaboration pluridisciplinaire et la délibération scientifiques 165
2.4. Méthodologie 168
2.5. Analyse de la prise de décision médicale dans les RCP 170
2.5.1. La pluridisciplinarité 170
2.5.2. La délibération 173
2.6. Comment prendre « la meilleure décision possible » au sein des RCP ? 175
2.6.1. Les limites 176
2.6.2. Nouveaux éléments 177
Conclusion 181
3. Bibliographie 182
Conclusion **187**
Bibliographie **193**
Index des notions **219**
Index des noms propres **223**

Introduction

Cette thèse de philosophie des sciences a pour but de proposer une analyse de l'évolution du domaine de l'oncologie à partir de l'introduction du domaine d'étude du microenvironnement tumoral (TME). Elle a pour vocation non seulement de contribuer à la littérature en philosophie des sciences concernant le cancer, mais également d'être utile à la communauté scientifique travaillant sur cette maladie. Pour cela, nous avons adopté deux hypothèses épistémologiques : premièrement, notre analyse devra porter à la fois sur la communauté scientifique et sur la communauté médicale et deuxièmement nous avons fait le choix de mener cette analyse philosophique non pas seulement d'un point de vue théorique mais également au plus près des pratiques, des comportements, des méthodes, des organisations de recherche qui participent à ce changement scientifique en oncologie. Pour cela, nous avons eu recours à des méthodes peu utilisées en philosophie comme celles des entretiens semi-directifs ou des observations de terrain. Avec cette introduction, nous proposons de situer le travail de notre thèse dans le contexte plus large de la philosophie des sciences et de la philosophie du cancer, afin de mieux rendre compte de l'originalité de notre travail et de mieux justifier nos choix épistémologiques.

1. Une thèse à l'interface de la philosophie des sciences, de la philosophie de la biologie et de la philosophie de la médecine

Notre travail de thèse est avant tout une analyse qui relève du domaine de la philosophie des sciences. La philosophie des sciences a pour objectif de comprendre le fonctionnement de la science :

> « Dans la mesure où la science et la philosophie des sciences peuvent être distinguées dans la pratique, les scientifiques nous disent à quoi ressemble le monde, et les philosophes des sciences nous disent à quoi ressemble la science. » (Hull, 2002, p. 117)

Afin de mieux comprendre le fonctionnement des sciences, la philosophie s'intéresse à différentes questions soulevées par l'activité scientifique comme par exemple les

objectifs de la science et de chacune des branches disciplinaires qui la constituent ; la manière et les moyens mis en place pour atteindre ces objectifs ; les relations existant entre les différentes disciplines scientifiques ou encore le lien entre sciences et réalité, autrement dit est-ce que la science nous dit quelque chose sur le monde, et si oui, dans quelle mesure est-ce justifié (Barberousse et al., 2018).

Deux grandes approches coexistent au sein de la philosophie des sciences : d'une part la philosophie générale des sciences et d'autre part la philosophie disciplinaire des sciences (Barberousse et al., 2018). Dans cette thèse, nous avons décidé de mobiliser et d'articuler ces deux grandes approches afin d'analyser l'évolution du domaine de l'oncologie. D'une part, la philosophie générale des sciences a représenté la majorité de l'activité philosophique du domaine jusqu'au milieu du XXème siècle. Elle s'intéresse principalement aux problèmes génériques soulevés par l'activité scientifique. Nous pouvons regrouper en sept thématiques différentes (même si la liste n'est pas exhaustive) les problèmes philosophiques étudiés par la philosophie générale des sciences : l'explication scientifique, la confirmation, la causalité, le réalisme scientifique, la nature des théories et des modèles, la diachronicité de l'activité scientifique (notamment à partir de l'ouvrage de la Structure des Révolutions scientifiques de Kuhn) et le réductionnisme (Barberousse et al., 2018). Dans le cadre de notre thèse, nous nous intéressons à l'évolution de la recherche sur le cancer. Cet objet d'étude relève de l'analyse du changement scientifique, qui occupe une place importante dans la littérature de philosophie générale des sciences. La littérature concernant le changement scientifique issue de la philosophie générale des sciences est une ressource importante dans le cadre de notre thèse, notamment parce qu'elle représente un outil indispensable pour comprendre des objets d'étude plus spécifiques comme nous proposons de le faire avec l'étude d'un domaine scientifique particulier (Barberousse et al., 2018). Nous verrons au cours de notre introduction comment nous nous positionnons par rapport à cette littérature déjà existante notamment en soulignant ses apports, mais également ses limites pour ainsi justifier la pertinence et l'originalité de l'approche adoptée dans cette thèse.

En outre, la thématique du cancer pose la question du changement scientifique dans des branches disciplinaires scientifiques particulières (la biologie et la médecine) mais elle fait également apparaître des questions philosophiques propres à l'étude de l'objet

scientifique que représente le cancer. En ce sens, notre travail relève également d'une approche disciplinaire de la philosophie des sciences pour deux raisons : 1) certains problèmes philosophiques étudiés sont des cas d'application ou d'instanciation de problèmes traités par la philosophie générale des sciences 2) certains problèmes émergent à partir des concepts et des méthodes mobilisés dans un domaine scientifique particulier (Barberousse et al., 2018).

D'un point de vue disciplinaire, le domaine de l'oncologie se trouve à l'interface de nombreuses disciplines dont la biologie (le cancer est un processus biologique) et la médecine (le cancer est une maladie). Nous avons donc décidé dans cette thèse de mobiliser deux branches distinctes de la philosophie disciplinaire des sciences, la philosophie de la biologie et la philosophie de la médecine, afin de pouvoir étudier l'ensemble de la communauté scientifique et médicale travaillant sur le cancer.

Tout d'abord, notre thèse mobilise le domaine de la philosophie de la biologie. La philosophie de la biologie a principalement été initiée par des auteurs anglo-saxons tels que David Hull, Elliott Sober ou encore Michael Ruse. Elle est devenue un domaine particulièrement actif au cours des dix dernières années :

> « La philosophie de la biologie est devenue un domaine extrêmement actif, de sorte qu'il n'y a probablement aucun autre domaine de la philosophie des sciences spéciales dont l'importance s'est accrue au cours des deux dernières décennies. » (Barberousse et al., 2018, p. x)

Elle se définit comme « l'examen critique des fondements conceptuels, théoriques et méthodologiques des sciences de la vie actuelles » (Thomas Pradeu, 2018, p. 430) et s'institutionnalise principalement grâce à un journal fondé en 1968 par Michael Ruse, *Biology and Philosophy.*

Nous souhaitons que notre thèse contribue à la littérature en philosophie de la biologie, et dans cet objectif, nous assumons une double volonté : 1) instancier les problèmes traditionnels de la philosophie des sciences au sein de la philosophie de la biologie tout en incluant les questions propres au domaine scientifique étudié ; 2) proposer une analyse philosophique d'une des thématiques dominantes dans le domaine de la biologie. Cette double volonté nous permet de nous positionner par

rapport à deux débats : l'un concernant la relation entre philosophie générale des sciences et philosophie de la biologie et l'autre concernant les thématiques abordées par cette dernière.

Premièrement, le domaine de la philosophie de la biologie entretient un rapport ambigu avec la philosophie générale des sciences. Le développement de la philosophie de la biologie repose à la fois sur une continuité avec la philosophie générale des sciences mais également sur une opposition par rapport à cette dernière. D'un côté, le philosophe Michael Ruse considère la philosophie de la biologie comme un domaine d'application des problèmes traditionnels de la philosophie des sciences. D'un autre côté, David Hull considère que la philosophie de la biologie doit se constituer en opposition à la philosophie générale des sciences, perçue alors comme dominée par une science (la physique) et par certains problèmes philosophiques trouvant leur source dans l'empirisme logique (Pradeu, 2018). Finalement, durant son évolution, la philosophie de la biologie n'a eu de cesse de s'éloigner de la philosophie générale des sciences pour se rapprocher de la biologie, semblant ainsi rejoindre les ambitions de Hull :

> « (...) Au cours des années 1990, l'arrivée régulière de spécialistes en philosophie de la biologie a commencé à apparaître, ils se sont distancés de la philosophie générale des sciences et de ses questions tout en se rapprochant des biologistes. » (Pradeu, 2018, p. 430)

Notre travail de thèse propose donc de dépasser cette opposition entre philosophie générale des sciences et philosophie disciplinaire des sciences et de mobiliser les deux approches dans le but de proposer l'analyse la plus pertinente possible du changement scientifique dans le domaine biomédical de l'oncologie.

Deuxièmement, la thématique dominante en philosophie de la biologie est indéniablement celle de l'évolution (Pradeu, 2018). Cette nette prédominance est due d'une part aux thématiques de prédilection étudiées par les fondateurs de la philosophie de la biologie :

> « Témoin de l'influence de ses fondateurs, la philosophie de la biologie a été dominée par les questions d'évolution, ce qui est encore vrai aujourd'hui, comme

> en témoigne notamment le contenu des principaux manuels du domaine. » (Pradeu, 2018, p. 430)

D'autre part, au fait que la biologie évolutive soulève de nombreuses questions philosophiques :

> « Cette focalisation sur l'évolution est facile à comprendre, car l'évolution soulève des questions philosophiques fondamentales sur la nature des espèces, le statut des êtres humains dans le monde vivant, l'essentialisme, l'individualité, etc. » (Pradeu, 2018, p. 453)

Par exemple, le statut de la théorie de l'évolution (Mayr, 1982 ; Gayon, 1998 ; Pradeu, 2018), la clarification conceptuelle et définitionnelle du terme d'adaptation (Gould et Lewontin, 1979 ; Sober, 2014 ; Pradeu, 2018) et de fonction en biologie (ainsi que l'aspect téléologique qui lui est associé) ou encore le débat concernant l'unité de sélection (Dawkins, 1976 ; Hull, 1988 ; Sterelny, 2001 ; Godfrey Smith, 2013 ; Pradeu, 2018) sont des questions qui ont été la source d'une importante littérature philosophique. Cette prépondérance de la philosophie de la biologie évolutive est nettement visible dans les publications : « Une illustration significative de ce fait est que, de 2008 à 2012, 64% des articles publiés dans la revue Philosophy and Biology concernaient l'évolution (Pradeu, 2017). » (Pradeu, 2018, p. 453)

Néanmoins, il existe un écart entre les thématiques abordées dans la majorité des articles publiés en biologie et ceux publiés en philosophie de la biologie. En biologie, la thématique de l'évolution est loin de représenter la thématique dominante :

> « Au cours de la même période (2008-2012) pendant laquelle 64% des publications dans *Biologie et Philosophie* étaient sur l'évolution, les Actes de l'Académie nationale des sciences des États-Unis (PNAS), l'une des principales revues scientifiques au monde, comptaient 6% de ses articles biologiques mis dans la section évolution. » (Pradeu, 2018, p. 453)

Les sujets les plus abordés en biologie concernent plutôt les domaines de la neurobiologie, de la cancérologie, de l'immunologie, de la microbiologie (et plus précisément la virologie) ou encore les domaines des omics dans le domaine de la biologie moléculaire (génomique, protéomique, métabolique). Tous ces domaines ont été presque entièrement ignorés par la philosophie de la biologie (Pradeu, 2018). Il

est important de souligner que bien que la biologie évolutive reste encore très importante en philosophie de la biologie, cette tendance tend à évoluer dans la mesure où les thèmes de la biologie moléculaire (Rosenberg, 2007 ; Griffiths and Stotz, 2013 ; Pradeu, 2018), développementale (Brigandt, 2002) ou encore de l'immunologie (Tauber, 1998 ; Pradeu, 2012) soulèvent de plus en plus d'intérêt (Pradeu, 2018). Cette thèse participe à cette volonté de rapprocher la philosophie de la biologie des thématiques dominantes et des pratiques scientifiques dans le domaine de la biologie en se concentrant sur le domaine de la cancérologie.

La deuxième branche de la philosophie disciplinaire des sciences que nous mobilisons dans cette thèse est celle de la philosophie de la médecine. En effet, les questions portant sur le domaine biomédical et les maladies (comme c'est le cas pour le cancer) se trouvent à l'interface de la biologie et de la médecine. C'est pourquoi nous avons décidé dans cette thèse d'articuler les deux branches distinctes que sont la philosophie de la biologie et la philosophie de la médecine. La philosophie de la médecine est un domaine qui étudie les problèmes rencontrés dans la théorie, la recherche et la pratique des sciences de la santé, principalement d'un point de vue épistémologique ou métaphysique (Reiss et Ankeny, 2016).

Les relations entre philosophie et médecine sont très anciennes (nous pouvons mentionner par exemple les textes d'Hippocrate) (Crignon et Lefebvre, 2019). Ce n'est qu'à partir des années 1970 que la philosophie de la médecine s'émancipe peu à peu de la philosophie de la biologie et devient un domaine de recherche autonome. Cette émancipation passe notamment par l'émergence et la constitution d'un corpus de textes, de revues et d'organisations professionnelles dédiés à la philosophie de la médecine (Reiss et Ankeny, 2016 ; Lemoine et Giroux, 2018). Les principales thématiques abordées peuvent concerner divers problèmes philosophiques associés à des concepts médicaux, par exemple les concepts de santé, de maladie (*disease*), d'affection *(illness)*, ou encore la question de la nature scientifique de la maladie (est-ce que nos concepts de santé et de maladie appartiennent au domaine des faits biologiques ou à celui des valeurs humaines ?). Certains auteurs donnent ainsi une définition de la philosophie de la médecine comme une discipline indépendante de la philosophie générale des sciences (Pellegrino, 1976 ; Lemoine et Giroux, 2018). Par exemple, Pellegrino définit la philosophie de la médecine comme étant « la discipline

qui examine les fondements conceptuels de la rencontre clinique entre patient et médecin » (Lemoine et Giroux, 2018, p. 466). Engelhardt et Schaffner quant à eux définissent la philosophie de la médecine comme une enquête philosophique dans la médecine qui englobe « les questions d'épistémologie, d'axiologie, de logique, de méthodologie et de métaphysique générées par la médecine » (Lemoine et Giroux, p. 466). La médecine est donc un domaine d'intérêt pour les philosophes car elle génère de nombreuses questions philosophiques, encourageant le développement d'une approche disciplinaire de ce domaine.

Néanmoins, l'existence même d'une discipline de la philosophie de la médecine à part entière n'est pas aussi consensuelle que celle de la philosophie de la biologie (Reiss et Ankeny, 2016 ; Lemoine et Giroux, 2018). La raison principale vient de la difficulté à distinguer les limites de la philosophie de la médecine mais également à en donner une définition (Lemoine et Giroux, 2018). Premièrement, il est difficile de délimiter la philosophie de la médecine car elle regroupe de nombreuses branches différentes, comme par exemple les soins de santé (*healthcare*), la psychiatrie, ou encore les soins infirmiers (*nursing*), pour lesquelles il n'est pas toujours aisé de savoir si elles appartiennent au champ de la médecine (Lemoine et Giroux, 2018). Deuxièmement, et cela peut sembler paradoxal, il est également difficile d'établir le but de la médecine. L'activité médicale peut poursuivre de nombreux objectifs différents : soigner, promouvoir la santé ou encore prolonger la vie. Outre les difficultés dans l'identification des limites et des objectifs de la médecine, il est également possible de trouver des questions de philosophie générale des sciences qui se déploient dans le domaine de la philosophie de la médecine, comme par exemple la causalité et l'explication des maladies, la nature des théories biomédicales en sciences, le statut et la nature de la preuve en médecine ou encore la relation entre théorie et pratique médicale qui se trouve au coeur de l'*Evidence Based Medecine*. C'est pourquoi d'autres auteurs, comme Caplan, considèrent la philosophie de la médecine comme une sous-discipline de la philosophie des sciences (différente de la bioéthique) qui ne devrait se concentrer uniquement sur des questions d'ordre épistémologique (et non éthique, législatif, esthétique ou historique) (Lemoine et Giroux, 2018).

En outre, si l'activité médicale présente une nature scientifique, elle présente également des aspects liés aux sciences humaines et sociales (Lemoine et Giroux,

2018). L'activité médicale ne se cantonne pas au domaine de la médecine mais a également des conséquences sur de nombreux autres aspects de la vie du patient. Par exemple, le simple fait de poser un diagnostic sur une maladie permet à la fois d'expliquer les causes d'une maladie, d'identifier la discipline médicale la plus apte à soigner le patient, et de proposer un traitement. Mais il peut également avoir des conséquences sociales. Le fait de diagnostiquer une maladie chronique ou passagère peut avoir des conséquences importantes pour le patient conditionnant son accès à des assurances ou à certains emplois (Jutel, 2015). Un autre exemple de la dimension sociale de l'activité médicale serait pour un médecin de choisir une explication diagnostique différente pour la cause du décès en cas de suicide afin de permettre au défunt d'être enterré dans un lieu sacré et de protéger la famille de la stigmatisation associée (Jutel, 2015). La nature même de l'activité médicale oscille donc entre sciences humaines et sociales et sciences naturelles, ce qui complexifie encore la définition et la délimitation de ce domaine.

L'ambiguïté du statut de la philosophie de la médecine et la difficulté d'établir son indépendance vis-à-vis de la philosophie générale des sciences viennent donc de la difficulté à unifier et à identifier la finalité du domaine mais également à déterminer la nature même de la connaissance médicale (pratique, technique ou théorique).

Tout comme nous l'avons affirmé pour le cas de la philosophie de la biologie, nous proposons dans cette thèse d'adopter une perspective philosophique permettant d'analyser à la fois des questions issues de la philosophie générale des sciences instanciées dans le domaine médical mais également d'étudier les problèmes philosophiques propres à la médecine. C'est pourquoi nous avons décidé, dans le cadre de cette thèse, d'adopter la définition de philosophie de la médecine proposée par Gifford et également utilisée par Lemoine et Giroux (Lemoine et Giroux, 2018), à savoir que la philosophie de la médecine « englobe les sujets liés à la philosophie des sciences qui surgissent dans la réflexion sur la science médicale » (Gifford, 2011, p.1 ; Lemoine et Giroux, 2018). Nous proposons donc, comme dans le cas de la philosophie de la biologie, de dépasser les rapports ambigus pouvant exister entre philosophie disciplinaire des sciences et philosophie générale des sciences afin de pouvoir les articuler et les appliquer à notre objet d'étude : l'évolution de la recherche sur le cancer.

Maintenant que nous avons présenté le contexte général philosophique dans lequel prennent place les thématiques biomédicales que nous allons étudier dans cette thèse, nous allons présenter plus en détail la branche de la littérature philosophique concernant le cancer.

2. Etat des lieux de la philosophie du cancer

Notre thèse aborde un enjeu majeur du domaine de la santé publique dans de nombreux pays. Selon la Fondation de la Recherche sur le Cancer, 18,1 millions de nouveaux cas de cancer auraient été diagnostiqués dans le monde en 2018 et 9,6 millions de personnes sont décédées d'un cancer[1]. En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas par an s'élève à 382 000 et le nombre de décès à 157 400[2]. A ce titre, la recherche sur le cancer bénéficie de nombreux investissements financiers et scientifiques. En 2017, le montant pluriannuel des financements alloués à la recherche en cancérologie s'est élevé à 115,95 M d'euros. Le troisième plan Cancer (2014-2019) représente quant à lui un investissement de 1,5 milliard d'euros[3] [4].

La recherche sur le cancer mobilise les efforts de nombreuses personnes appartenant aussi bien au domaine scientifique qu'au domaine médical. De plus, la communauté des sciences humaines est également mobilisée (droit, économie, sociologie, psychologie). Par exemple, l'Institut National du Cancer (INCa) lance depuis 2011 un appel à projet libre couvrant tous les champs de la recherche en Sciences Humaines et Sociales (SHS), épidémiologie et santé publique. Il y a également régulièrement eu des appels à projets concernant le lien entre cancer et inégalités sociales (2010 et 2011[5]). Bien que le cancer soit de plus en plus un sujet étudié par les SHS, il est resté ignoré par les philosophes jusqu'à récemment (Plutynski, 2019). Néanmoins, le domaine de la philosophie du cancer (regroupant philosophie de la médecine et

[1] https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres (consulté le 15/07/21)
[2] https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles (consulté le 15/07/21)
[3] https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-le-cancer (consulté le 15/07/21)
[4] https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Paysage-de-la-recherche/Le-financement-de-la-recherche/Bilan-des-investissements-de-la-recherche (consulté le 15/07/21)
[5] https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-archives (consulté le 15/07/21)

philosophie de la biologie) tend petit à petit à prendre de l'ampleur (Laplane, 2016 ; Darrason et Giroux, 2017 ; Green, 2019 ; Plutynski, 2019). Notre thèse s'inscrit dans une littérature philosophique récente, qui représente une partie (très) restreinte de la littérature en philosophie de la biologie et en philosophie de la médecine mais qui tend à prendre de l'importance. Dans le but de mieux rendre compte de l'originalité et de la pertinence de notre travail, nous allons d'abord présenter les grandes thématiques abordées dans la philosophie du cancer.

Dans l'article sur le cancer de la *Stanford Encyclopedia of Philosophy,* Anya Plutynski identifie 4 grands thèmes que l'on trouve principalement présents dans la littérature philosophique traitant du cancer. Premièrement, la question de la classification des cancers représente une thématique importante. Cette question soulève des difficultés venant non seulement de la complexité du fait même de vouloir classer les maladies, mais également du fait qu'il existe des difficultés propres au cancer (Plutynski, 2019). La distinction entre différentes maladies s'appuie sur des symptômes et un développement communs ainsi qu'une cause commune (Plutynski, 2019; Carter, 2003). Or, dans le cas du cancer, il peut y avoir des patients asymptomatiques, l'évolution de la maladie peut être très différente d'un patient à l'autre et de plus, le cancer est une maladie multifactorielle. D'un point de vue médical le terme de cancer réfère donc à des maladies ayant des causes, des évolutions, et des symptômes très différents mais qui partagent également des points communs, notamment celui d'un dysfonctionnement cellulaire entraînant une prolifération incontrôlée, d'abord localement, puis dans les tissus voisins et enfin à distance. Une question sous-jacente à la classification du cancer est donc celle de l'unicité des cancers. Dans le cas des cancers, une classification possible repose sur l'identification du tissu ou de la cellule d'origine. Néanmoins, il semblerait que les tumeurs exhibent différents types cellulaires de différentes origines et que des cancers survenant dans un même tissu exhibent des caractéristiques très différentes (Plutynski, 2019). L'essor de l'approche génomique du cancer a apporté un regain à la question de la classification avec l'espoir de pouvoir aboutir à une taxonomie grâce aux sous-types moléculaires. Néanmoins, l'étude génomique toujours plus poussée de la maladie semble plutôt apporter une complexification de la classification des cancers en soulevant de nouvelles questions concernant la nature même de la maladie (Darrason 2014 ; Darrason et Giroux, 2017 ; Plutynski, 2019).

Le deuxième thème important dans le domaine de la philosophie du cancer mentionné par l'autrice concerne le travail des historiens et des philosophes des sciences pour essayer de caractériser non seulement les objectifs mais également la structure de la recherche sur le cancer. Par exemple, il n'est pas évident de savoir quelle est la caractérisation appropriée des unités d'analyse en oncologie : est-ce qu'il s'agit de « théories », ou plutôt de « modèles », de « cadres explicatifs », de « programmes de recherche », de « paradigmes », ou encore de « traditions expérimentales » (Plutynski, 2019) ? De plus, il n'est pas aisé de déterminer la cible explicative de la recherche sur le cancer : est-ce qu'il s'agit de la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse ? Du processus de carcinogenèse ? Du processus d'invasion et de métastases ? De l'émergence et du rôle de l'hétérogénéité tumorale ? (Plutynski, 2019) Toutes ces cibles explicatives semblent correspondre à des types d'enquête et des types d'explication très différents, rendant la pratique scientifique au sein même de l'oncologie très hétérogène et diversifiée. Cette diversité de points de vue et de pratiques en oncologie justifie l'intérêt croissant des philosophes et historiens des sciences pour mieux caractériser le but et les explications fournies par les scientifiques dans le domaine de l'oncologie (Bertolaso, 2016 ; Green et al., 2018 ; Rondeau et al., 2019).

Le troisième thème de la philosophie du cancer mentionné par Plutynski concerne les approches évolutionnistes du cancer. En effet, le cancer pouvant être considéré soit comme un corollaire de notre histoire développementale individuelle soit comme un corollaire de notre histoire évolutive en tant qu'organisme pluricellulaire, il soulève de nombreuses questions liées aux concepts de « développement », de « fonction », ou encore de « niveau de sélection » (Lean et Plutynski, 2016 ; Germain et Laplane, 2017 ; Plutynski, 2019).

Enfin, la recherche sur le cancer est également un cas d'étude pour les philosophes s'intéressant aux interactions entre sciences et politique notamment à travers la question de la nature des preuves scientifiques permettant de prendre des mesures réglementaires et préventives concernant certains produits cancérigènes. Il s'agit également d'un objet d'étude pertinent pour les questions concernant la nature de la

médecine translationnelle ou de la médecine de précision (Darrason et Giroux, 2017 ; Plutynski, 2019).

Ces quatre grandes thématiques identifiées par Plutynski ne sont pas les seules abordées dans la philosophie du cancer. Par exemple, une question également étudiée actuellement est celle du lien entre cancer et vieillissement (Lemoine, 2020). Néanmoins cette première analyse nous permet d'avoir une vision d'ensemble du domaine de la philosophie du cancer. Nous allons à présent situer notre travail de thèse par rapport à cette littérature déjà existante dans le domaine de la philosophie du cancer.

3. La mise en évidence d'une évolution du domaine de l'oncologie

Comme nous l'avons mentionné auparavant, l'objectif de notre thèse est de proposer une analyse de l'évolution du domaine de l'oncologie à partir de l'introduction du domaine d'étude du microenvironnement tumoral. Pour cela, nous souhaiterions revenir sur une des thématiques de la philosophie du cancer mentionnée précédemment, à savoir la caractérisation non seulement des objectifs mais également de la structure de la recherche sur le cancer.

Lors de nos travaux de master portant sur la biologie des systèmes appliquée au cancer et de la revue de la littérature nécessaire à la préparation de notre projet de thèse, nous avions pu remarquer que parmi les auteurs ayant contribué à l'histoire et à la philosophie des sciences en oncologie, la grande majorité, si ce n'est tous, s'accordent sur le fait que cette spécialité médicale a longtemps été guidée par un programme de recherche[6] dominant (le terme employé pour désigner ce programme de recherche varie selon les auteurs comme nous l'avons vu précédemment avec des termes comme « théorie », « perspective », « approche ») à savoir : la découverte des processus moléculaires et génétiques qui sous-tendent la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses (Knudson, 1985 ; Morange, 2014 ; Bertolaso, 2016).

[6] Dans cette introduction, nous avons décidé d'utiliser le terme de « programme de recherche » car celui-ci nous paraissait le plus neutre, et non associé à un ou des auteurs particuliers ayant travaillé sur le sujet.

Selon le philosophe des sciences Michel Morange, la mise au point et la démocratisation des outils génétiques suite à l'avènement de la biologie moléculaire (autour des années 1980-1990) a permis le développement et l'essor de théories explicatives du cancer principalement génétiques et moléculaires (Morange, 2001 ; Morange, 2014). Ce constat est également partagé par différents auteurs scientifiques. Parmi eux, nous pouvons citer Robert Weinberg :

> « C'était le monde dans lequel d'autres biologistes moléculaires et moi avons progressé avec confiance il y a 40 ans. Très vite, il est apparu que nous avions peut-être raison : la naissance d'une cellule maligne et sa propagation ultérieure pourraient en effet être le résultat de quelques événements moléculaires. » (Weinberg, 2014, p. 268)

Cette recherche à l'échelle génétique et moléculaire de la maladie a permis deux avancées majeures. Premièrement, une accumulation de connaissances croissantes concernant la maladie et ses mécanismes (Weinberg, 2014). Deuxièmement, ce programme de recherche, principalement centré sur les cellules tumorales et leurs mécanismes génétiques et moléculaires, a permis de nombreux succès thérapeutiques. Un des exemples les plus connus est le développement d'Herceptin. Le développement d'Herceptin repose sur l'identification d'une mutation survenant dans le gène HER2+/neu codant pour un récepteur impliqué dans les voies de signalisation favorisant la croissance et la prolifération cellulaires. Dans le cas de certains cancers du sein (mais également dans certains cancers du poumon, du côlon et certains gliomes), la sur-expression du récepteur HER2+ due à cette mutation favorise une stimulation importante des voies de croissance et de division cellulaires. L'identification et la compréhension du rôle du gène HER2/neu et du récepteur HER2+ dans la carcinogenèse a ainsi rendu possible le développement d'un inhibiteur de récepteur (ici un anticorps monoclonal) permettant de bloquer la prolifération cellulaire.

Néanmoins, la plupart des travaux de philosophie du cancer soulignent également qu'à partir des années 2000, plusieurs auteurs affirment l'insuffisance d'une recherche presque exclusivement génétique sur le cancer (Horrobin, 2001 ; Bhowmick, 2004 ; Hornberg, 2006). Plusieurs limites sont alors identifiées par les auteurs. D'une part, le programme de recherche génétique ne permet pas de comprendre l'ensemble des

étapes de la carcinogenèse (Barillot et al., 2009). Par exemple, il ne permet pas d'expliquer pourquoi les mutations dans certains gènes favorisent le développement de tumeurs dans certains tissus et pas dans d'autres (Schaefer and Serrano, 2016). Des études ont montré la présence de plusieurs mutations impliquées dans le développement de carcinomes épidermoïdes cutanés dans des tissus de la paupière conservant un fonctionnement physiologique sain (Martincorena et Campbell, 2015 ; Martincorena et al., 2015). Ou encore, ce programme de recherche ne permet pas de rendre compte du fait que les cellules cancéreuses présentent différents phénotypes aux différents stades de l'évolution de la tumeur (Barillot et al., 2009 ; Soto and Sonnenschein, 2011). Il présente donc des insuffisances d'une part d'un point de vue théorique avec l'incapacité de répondre à des questions cruciales concernant la compréhension de la maladie.

D'autre part, le programme de recherche génétique amène également à des insuffisances d'un point de vue thérapeutique. Un des grands succès de ce programme est le développement de la médecine de précision. La médecine de précision repose sur l'identification d'anomalies moléculaires spécifiques et la compréhension de leurs conséquences fonctionnelles afin de pouvoir développer de nouvelles cibles thérapeutiques (Calzone et al., 2014). La médecine de précision tend alors à simplifier la carcinogenèse par une compréhension génétique et moléculaire de la maladie en ignorant l'organe et le contexte biologique dans lequel les anomalies moléculaires prennent place. Un exemple de cette simplification et de ses limites est le cas du vémurafénib. Le vémurafénib est un traitement anticancéreux utilisé principalement chez les patients atteints de mélanome présentant la mutation V600E dans un gène appelé BRAF. Le vémurafénib agit en tant qu'inhibiteur spécifique de la protéine BRAF codée par le gène du même nom et impliquée dans la division et la prolifération cellulaires. Or, l'utilisation de cet inhibiteur de BRAF, dans les cas de cancers du côlon présentant la même mutation, s'est soldée par un échec thérapeutique. La raison de cet échec est une boucle de rétroaction négative. Hors contexte thérapeutique, l'activation de BRAF inhibe l'activité d'un autre récepteur de croissance cellulaire (*Endothelial Growth Factor Receptor* ou EGFR). Dans le cas du mélanome, l'inhibition de BRAF inactive cette inhibition et donc active cet autre récepteur de croissance (EGFR). Cette activation reste sans conséquence car l'expression du récepteur EGFR est très faible dans les tissus où se développent les

mélanomes. En revanche, dans le tissu du côlon, l'expression d'EGFR est beaucoup plus importante entraînant un mécanisme de compensation de l'inhibition de BRAF favorisant la prolifération et la croissance cellulaires (Calzone et al., 2014). Cet exemple met en évidence le fait qu'un même gène peut présenter des activités oncogéniques ou suppresseurs de tumeur en fonction du tissu ou de l'organe dans lequel cette mutation se situe (Calzone et al., 2014). Cet échec thérapeutique montre également la trop grande simplification opérée par un programme de recherche génétique qui ignore différents aspects de la maladie et souligne la nécessité de ne pas seulement considérer les mutations individuelles mais également le contexte dans lequel elles prennent place.

Selon certains auteurs (Hornberg et al., 2005 ; Baker, 2014 ; Weinberg, 2014), les insuffisances du programme de recherche centré sur la génétique aboutit à un paradoxe. Malgré une accumulation d'informations et de connaissances croissantes concernant les mécanismes moléculaires du cancer, il demeure un écart important entre ce que les scientifiques savent de la maladie et de ses mécanismes et leur capacité à prédire l'évolution de la maladie ainsi que la réponse aux stratégies thérapeutiques chez les patients :

> « Bien que les connaissances concernant la biologie cellulaire et moléculaire du cancer soient énormes, en même temps, la complexité émergente de l'ensemble du « système du cancer » nous submerge, laissant un énorme vide dans notre compréhension et notre pouvoir prédictif. » (Hornberg et al., 2005, p. 82)

En d'autres termes, sur l'ensemble des connaissances acquises sur la maladie, peu sont en réalité mobilisables d'un point de vue thérapeutique. Ce paradoxe entre une accumulation d'informations concernant le développement et la dissémination du cancer et l'impossibilité d'agir thérapeutiquement de façon efficace met en avant les limites d'un programme de recherche génétique face à la complexité du cancer :

> « Ceux qui ont participé à la recherche sur le cancer au cours de cette période ont été témoins de fluctuations importantes, passant de périodes où les phénomènes inexplicables régnaient en maître à des périodes de triomphalisme réductionniste et, ces dernières années, à un retour à la confrontation avec l'infinie complexité de cette maladie. » (Weinberg, 2014, p. 267)

Ce constat est à la fois partagé par des auteurs issus de disciplines scientifiques (comme le montrent les citations précédentes) mais également par des auteurs issus du champ de la philosophie du cancer. C'est notamment le cas de la philosophe Marta Bertolaso qui décrit l'évolution du programme de recherche génétique comme se heurtant à un « mur de complications » dû à l'augmentation du nombre de gènes et de voies de signalisations impliqués dans le cancer et à la diversité des mécanismes en cause dans la progression de la maladie, ou encore à l'importance des communications intracellulaires et au rôle du tissu (notamment les cellules stromales) dans le développement et la progression de la maladie.

Par ailleurs, concomitamment aux difficultés rencontrées par le programme de recherche génétique, de plus en plus de données expérimentales mettent en lumière l'importance de prendre en compte l'environnement proche qui interagit avec les cellules tumorales (système immunitaire, vaisseaux sanguins, fibroblasts, etc), également appelé microenvironnement tumoral (TME). Nous avons ainsi pu constater que le domaine d'étude du microenvironnement tumoral tend, depuis les années 2000-2005, à prendre de plus en plus d'ampleur et devient un domaine de recherche extrêmement productif, avec une littérature abondante et de nombreuses promesses concernant le développement de stratégies thérapeutiques. La question du rôle du TME dans l'apparition, le développement et la dissémination de la maladie apparaît comme un domaine de recherche primordial pour mieux comprendre et soigner le cancer : « Par conséquent, la compréhension des interactions cellulaires et moléculaires opérant dans le microenvironnement tumoral est d'une importance cruciale. » (Whiteside, 2008, p. 5909)

C'est dans ce contexte à la fois de remise en question d'une approche presque exclusivement génétique et moléculaire du cancer et de production d'un nombre d'études de plus en plus important soulignant l'importance du rôle du microenvironnement tumoral dans le développement, le maintien et la dissémination de la maladie, que notre thèse prend place. Dans ce contexte, nous avons pu identifier dans la littérature différentes affirmations concernant l'influence du microenvironnement tumoral sur le domaine de l'oncologie : son étude serait une opportunité d'améliorer les thérapies actuelles (Jain, 2013) ou au contraire de développer de nouveaux types de thérapies (Liotta and Kohn, 2001) ; elle permettrait

d'enrichir notre compréhension de la maladie (Hanahan and Coussens 2013) ou représenterait un nouveau « paradigme » (Maman and Witz, 2018). Ces affirmations, tout comme les constats énoncés plus haut, proviennent aussi bien du domaine de la littérature scientifique (comme le montrent les références précédemment citées) que de la littérature philosophique (Soto and Sonnenschein, 2011 ; Baker, 2014 ; Bizzari and Cucina, 2014 ; Morange, 2014 ; Bertolaso, 2016).

Le contexte de notre thèse est donc celui d'un foisonnement de la littérature à la fois scientifique et philosophique concernant l'évolution de la recherche sur le cancer. Une analyse philosophique nous semble pertinente et nécessaire dans la mesure où une tension semble apparaître dans la littérature scientifique. D'une part, notre première revue de la littérature scientifique semble indiquer que l'accumulation de données soulignant l'importance du TME et l'insuffisance d'un programme de recherche génétique favorise une diversification de ce que nous appelons les communautés de recherche (avec des objets d'étude, des techniques expérimentales, des objectifs différents) qui revendiquent des approches différentes de la maladie. D'autre part, un certain nombre de revendications et de pratiques communes semblent persister. Par exemple, l'utilisation des données omiques reste un outil majeur, mobilisé par de nombreuses équipes de recherche, y compris celles revendiquant des approches systémiques (Chakraborty et al., 2018 ; Das et al., 2020). Il s'agit également d'un outil régulièrement valorisé par les différentes institutions de la recherche sur le cancer, comme par exemple le projet SeqOIA qui a pour objectif la mise en place d'une plateforme nationale de séquençage génomique très haut débit grâce à la collaboration entre l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Gustave Roussy et l'Institut Curie[7]. Le troisième plan Cancer souligne lui aussi l'importance du développement des outils bio-informatiques omiques et à haut débit, comme cela est indiqué par le Canceropôle Ile-de-France[8]. Nous pouvons également mentionner le projet européen Immunomark qui a pour objectif l'utilisation des outils omiques pour l'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux immunothérapies[9] (2018-2020). De même, la valorisation et la revendication d'une approche interdisciplinaire

[7] https://www.aphp.fr/actualite/plan-france-medecine-genomique-2025-selection-du-projet-seqoia (consulté le 15/07/21)
[8] https://www.canceropole-idf.fr/gt-bioinfo/ (consulté le 15/07/21)
[9] https://cordis.europa.eu/project/id/799818/fr (consulté le 15/07/21)

semble être un point commun à l'ensemble du domaine de recherche sur le cancer à la fois dans la littérature mais également dans les appels à projets. C'est notamment le cas avec l'appel à projet publié le 08/04/21 par l'INCa intitulé « Recherche en cancérologie pédiatrique : les apports des approches interdisciplinaires » qui a pour objectif de faire collaborer des équipes venant de différentes disciplines comme par exemple les mathématiques, la physique, la biologie du développement, l'immunologie ou encore les sciences humaines et sociales[10]. D'un point de vue international, l'Institut National du Cancer américain possède des groupes de recherche interdisciplinaires qui travaillent sur différentes thématiques comme par exemple le cancer du sein (en combinant épidémiologie et génétique) ou encore le *data science* (biologie des systèmes, biologie computationnelle et intelligence artificielle)[11]. La question de la continuité ou de la rupture au sein de la recherche en oncologie, suite à l'essor de l'étude du microenvironnement tumoral, semble donc être un objet philosophique particulièrement pertinent.

L'objectif de notre thèse est de proposer une analyse philosophique du changement qui s'opère dans le domaine de l'oncologie. Nous proposons avec cette thèse d'explorer différents aspects de la recherche sur l'oncologie (à la fois scientifiques et médicaux) afin de parvenir à analyser et à pondérer les différentes affirmations présentes dans la littérature scientifique concernant le rôle du microenvironnement tumoral dans l'évolution de la recherche sur le cancer.

4. Une thèse de philosophie des sciences qui a pour ambition d'être utile au domaine biomédical

Dès la première page de notre introduction, nous avons mentionné que notre thèse était un travail de philosophie des sciences qui a pour ambition non seulement de participer à la littérature philosophique mais également d'être utile à la communauté biomédicale travaillant sur le cancer. Nous allons donc nous efforcer dans les paragraphes qui suivent de répondre aux deux questions suivantes : 1) En quoi une analyse philosophique de l'évolution du domaine de l'oncologie nous semble être

[10] https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/INTERPEDIA21 (consulté le 15/07/21)
[11] https://dceg.cancer.gov/research/how-we-study/dceg-working-groups (consulté le 15/07/21)

nécessaire pour le domaine de la philosophie du cancer et 2) en quoi celle-ci peut-elle être utile au domaine biomédical ?

Tout d'abord, nous avons mentionné précédemment le fait que plusieurs philosophes proposent un éclairage de l'évolution de la dynamique de recherche en oncologie. Il nous semble donc important de préciser pourquoi ces analyses appellent à être complétées et par conséquent pourquoi il nous a semblé qu'une thèse sur ce sujet était un travail pertinent.

Comme nous l'avons indiqué auparavant, une revue de la littérature scientifique nous a permis de constater que le microenvironnement tumoral (et les différents résultats expérimentaux soulignant son rôle dans le développement, le maintien et la dissémination de la maladie) représente une thématique centrale dans la littérature scientifique sur le cancer. Pourtant, une étude plus approfondie de la littérature philosophique nous a révélé que le TME n'est que partiellement au cœur des analyses philosophiques sur l'évolution de la dynamique de la recherche en oncologie.

Dans la première section de cette introduction, nous avons mentionné l'article de Plutynski soulignant la diversité des unités d'analyse (modèles, théories, programme de recherche) et des cibles explicatives (processus de carcinogenèse, transformation de la cellule saine en cellule cancéreuse) présentes dans la littérature scientifique (Plutynski, 2019). Il nous a alors semblé que la contribution de la littérature philosophique a principalement consisté à identifier et analyser les évolutions possibles des théories explicatives de la maladie suite à l'accumulation de données expérimentales soulignant le rôle du TME dans la maladie. En d'autres termes, les analyses philosophiques ont essentiellement porté (à notre connaissance) sur la formulation de nouvelles théories explicatives du cancer (et leurs conséquences dans le milieu thérapeutique). Par exemple, dans son livre publié en 2016 et intitulé *Philosophy of Cancer,* Marta Bertolaso décrit les différents changements théoriques qui se sont opérés dans le domaine de l'oncologie. Elle oppose ainsi une vue dominante, appelée la *Cell Centered Perspective* (ce que nous avons appelé le programme de recherche génétique) à une nouvelle théorie de la carcinogenèse centrée sur le tissu et ses interactions : la *Tissue Organization Field Theory* (TOFT) proposée par Soto et Sonnenschein (Soto and Sonnenschein, 2011 ; Bizzarri and

Cucina, 2014). Marta Bertolaso dépasse par la suite cette opposition en proposant ce qu'elle appelle une Vue Dynamique et Relationnelle du Cancer. Outre la présentation des limites du programme de recherche génétique et des théories alternatives, l'autrice propose donc également une nouvelle orientation possible pour le domaine de la recherche scientifique (et donc un nouveau programme de recherche). L'identification et la justification d'un nouveau cadre théorique, qui serait plus pertinent pour comprendre la carcinogenèse et développer des stratégies thérapeutiques, sont au cœur de son analyse philosophique. La description et l'analyse de l'influence du microenvironnement tumoral n'est pas en lui-même l'enjeu de la recherche philosophique de Marta Bertolaso (ni des travaux des philosophes qu'elle présente par ailleurs). Dans le livre *Philosophy of Cancer*, la majeure partie de l'analyse se concentre plutôt sur la TOFT ou d'autres théories connexes à l'idée de TME (comme la Vue Dynamique et Relationnelle du Cancer), et non sur les changements directement induits sur la communauté scientifique par le domaine d'étude du microenvironnement tumoral. L'évolution de la dynamique de la recherche en oncologie à partir de la remise en question du programme de recherche génétique a bien été analysée par différents philosophes, néanmoins cette analyse n'a pas été directement menée à partir du microenvironnement tumoral mais plutôt à partir d'hypothèses qui lui sont associées.

Il nous a alors semblé identifier un certain décalage entre d'une part la littérature scientifique présentant une accumulation de résultats expérimentaux soulignant le rôle du TME dans la maladie, mais sans théorie explicative forte, et d'autre part, la littérature d'histoire et de philosophie des sciences s'intéressant presque exclusivement à la formulation de théories explicatives de la maladie à partir de résultats expérimentaux sur le TME. Or, comme nous l'avons mentionné précédemment, cette thèse s'inscrit dans une volonté de développer une philosophie des sciences au plus proche des intérêts et des productions scientifiques. Ce type de travail philosophique semble ne pas avoir encore été réalisé dans le cadre de l'étude du microenvironnement tumoral. C'est pourquoi il nous a semblé pertinent de proposer avec cette thèse une analyse épistémologique de l'évolution du domaine de l'oncologie suite à l'influence du domaine de recherche du microenvironnement tumoral en étant le plus fidèle possible aux éléments rencontrés dans la littérature et la pratique scientifiques et médicales.

La deuxième question posée dans cette section est celle de l'utilité d'une thèse de philosophie pour le domaine biomédical. Deux types d'analyse nous ont semblé alors pertinents pour parvenir à nos objectifs : d'une part la clarification conceptuelle du terme de microenvironnement tumoral et d'autre part l'identification et l'analyse des présupposés qui accompagnent son utilisation.

Dans un article publié en 2019 par Lucie Laplane et ses collègues, les auteurs affirment que les clarifications conceptuelles peuvent servir non seulement à augmenter la précision et l'utilité de certains termes scientifiques, mais également à amener au développement de nouvelles approches expérimentales, notamment parce que le choix d'un certain cadre conceptuel influence fortement la manière dont les protocoles expérimentaux sont élaborés (Laplane et al., 2019). Néanmoins, au fur et à mesure de nos recherches, il nous est apparu que l'intérêt principal de notre travail pour les scientifiques et les médecins ne sera pas une proposition définitionnelle mais plutôt une caractérisation des différents emplois du terme de TME ainsi qu'une explicitation et une analyse des hypothèses, des méthodes expérimentales et des développements thérapeutiques qui leur sont associés.

Une des raisons principales de ce choix est que bien qu'il n'y ait pas de consensus scientifique sur cette question, nous estimons que des contributions philosophiques importantes ont déjà été réalisées sur ce sujet. Le plus souvent la littérature scientifique se contente, pour définir le TME, d'une liste d'éléments, plus ou moins hétérogènes et plus ou moins proches de la tumeur (variant ainsi d'un auteur à l'autre) comme par exemple : les fibroblastes, le système immunitaire, les vaisseaux sanguins, etc (Jain, 2013). Néanmoins, un article publié en 2019 propose une autre manière de définir le TME. Il est alors défini comme un ensemble de différentes couches d'interactions avec la tumeur. L'article identifie six couches différentes (Laplane et al., 2019) : 1) l'environnement cellule tumorale-cellule tumorale (TCTCE) ; 2) La niche ; 3) le microenvironnement tumoral confiné ; 4) le microenvironnement tumoral proximal ; 5) le microenvironnement tumoral périphérique ; 6) l'environnement tumoral étendu à l'échelle de l'organisme (TOE). Néanmoins, dans le cadre de notre thèse nous allons principalement nous concentrer sur trois d'entre elles car ce sont celles qui sont les plus mobilisées dans la littérature scientifique. Ce sont donc

principalement à ces trois couches que la littérature scientifique se réfère lorsqu'elle évoque le microenvironnement tumoral. Tout d'abord, l'environnement confiné de la tumeur désigne l'organisation locale de la matrice extra-cellulaire, la vasculature intra-tumorale, l'inflammation et les cellules immunitaires présentes. Ensuite vient l'environnement tumoral proximal qui contribue au confinement de la biomasse tumorale et assure le maintien d'apport en nutriments et du gradient de croissance tumoral. Enfin, l'environnement périphérique qui est caractérisé par les communications à longue distance entre les nœuds lymphatiques (Laplane et al., 2019). Bien que cet article ne permette pas à lui seul de résoudre les nombreuses questions philosophiques relatives à la définition du microenvironnement tumoral, il présente déjà de nombreux éclairages et est une avancée importante sur cette question.

D'autres travaux philosophiques relatifs à la clarification conceptuelle dans le domaine de l'oncologie méritent d'être mentionnés. Un exemple particulièrement éclairant de ce genre de contribution dans la philosophie du cancer vient de la philosophe Lucie Laplane. Elle s'intéresse notamment au concept de cellules souches cancéreuses. Dans son livre *Cancer Stem Cells: Philosophy and Therapy* (Laplane, 2016), l'autrice distingue au moins quatre types de propriétés souches pour les cellules. La première est une propriété catégorique, c'est-à-dire que la propriété « souche » d'une cellule est intrinsèque et autonome à cette cellule. La deuxième est une propriété dispositionnelle, c'est-à-dire que la propriété « souche » est intrinsèque mais que son expression dépend du microenvironnement tumoral. La troisième est une propriété relationnelle, qui est extrinsèque et déterminée par le TME. En d'autres termes, c'est une propriété qui émerge de la relation entre au moins deux éléments distincts. Enfin, la dernière propriété est une propriété systémique, c'est-à-dire que la propriété souche est régulée et déterminée à l'échelle d'une population de cellules, indépendamment du microenvironnement tumoral. Lucie Laplane souligne alors l'importance de la distinction entre ces quatre types de propriétés d'un point de vue thérapeutique et clinique. En effet, la chercheuse met alors en lumière l'importance du choix thérapeutique en fonction de la propriété souche des cellules visées : une thérapie ciblant le microenvironnement tumoral sera inefficace si les cellules exhibent une propriété souche catégorique mais elle peut être utile si la propriété souche est dispositionnelle (Lucie Laplane, 2016).

Notre décision de ne pas choisir la clarification conceptuelle de terme scientifique comme le cœur de notre travail de thèse ne vient donc pas d'une remise en question de l'utilité ou de la pertinence de ces travaux philosophiques mais plutôt de la reconnaissance de contributions déjà majeures dans le domaine de l'oncologie. Ce choix philosophique est également vrai pour des termes autres que celui de microenvironnement tumoral rencontrés dans le domaine de l'oncologie. Ce sera notamment le cas dans le chapitre 4 de notre thèse qui s'intéresse à la notion de complexité. La notion de complexité est un concept très étudié en philosophie, et plus particulièrement en philosophie des sciences (Mitchell, 2003 ; Mitchell, 2008 ; Huneman and Humphreys, 2008 ; Green, 2018). De nombreuses questions et débats sont encore ouverts (Qu'est-ce que la complexité ? Comment la mesurer ? Quelle place accorder au phénomène d'émergence ?). Par opposition, dans le domaine de l'oncologie ce terme est principalement employé dans son sens commun à savoir pour désigner un ensemble d'éléments dont il est difficile de comprendre les interactions. Cet écart entre l'utilisation d'un même terme dans le domaine philosophique et dans le domaine scientifique nous semble inhérent à l'approche interdisciplinaire d'un sujet. Le choix que nous avons fait pour notre thèse est d'utiliser comme point de départ de notre analyse les termes employés dans la littérature scientifique et médicale dans le but d'en expliciter les différents sens et usages, pour que les lecteurs scientifiques puissent voir leurs différents aspects et les conséquences de leur utilisation.

L'autre apport de la philosophie dans le domaine des sciences est le fait d'expliciter et d'analyser les présupposés implicites des scientifiques (Laplane et al., 2019). Plusieurs exemples ont déjà été réalisés en philosophie des sciences, notamment dans le cas de l'étude du système immunitaire. La critique de la théorie immunologique du « soi - non soi » a permis deux contributions. En premier lieu, elle a favorisé l'émergence d'un nouveau cadre conceptuel complétant la théorie préexistante du « soi-non soi » en proposant que le système immunitaire réagit aux changements soudains dans l'expression des motifs antigéniques. De plus, cette critique philosophique a permis de développer la théorie selon laquelle chaque organisme, loin d'être un tout génétiquement homogène, est une communauté symbiotique arborant et tolérant de multiples éléments étrangers (incluant bactéries et virus) qui

sont reconnus, mais pas éliminés par le système immunitaire (Pradeu et al., 2013 ; Laplane et al., 2019).

C'est au sein de ce deuxième type d'analyse philosophique que se situe la grande majorité de notre travail. Il s'agira ainsi d'identifier les différents usages du terme de microenvironnement tumoral afin d'expliciter les présupposés qui les accompagnent et leurs implications. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la littérature scientifique (et philosophique) regorge de nombreuses affirmations différentes concernant l'influence de la prise en compte du TME sur la recherche sur le cancer, aussi bien d'un point de vue théorique que thérapeutique. L'objectif de cette thèse est ainsi de réduire le manque de littérature philosophique concernant l'influence du TME sur l'évolution de la recherche (et contribuer ainsi à une réflexion sur le changement scientifique) mais également de présenter aux biologistes et aux médecins une analyse différente de celle produite dans la littérature scientifique. Avec notre thèse, nous proposons d'intégrer les points de vue des acteurs du domaine de recherche de l'oncologie tout en proposant une analyse extérieure au domaine, c'est-à-dire indépendante des obligations auxquelles est soumise la littérature scientifique (réponse à des projets fléchés, mise en valeur de certaines thématiques de recherche, etc). Il s'agira donc de faire un état des lieux du domaine de recherche en oncologie qui, nous l'espérons, permettra aux scientifiques d'avoir une autre perspective sur l'état actuel de la recherche et de la pratique scientifiques. Cette analyse devra également permettre de situer les différentes communautés de recherche qui coexistent actuellement en oncologie et proposer une analyse des différentes opportunités qui semblent s'ouvrir en oncologie.

Pour parvenir à nos objectifs, nous formulons deux hypothèses épistémologiques : premièrement, notre analyse devra se faire au plus près des théories, des pratiques et des acteurs de la recherche en oncologie et deuxièmement, elle devra rendre compte d'une analyse à la fois de la communauté scientifique et de la communauté médicale. Les outils mis en œuvre pour respecter ces deux conditions seront développés plus en détail dans une des sections suivantes (méthodologie). Mais avant, nous voudrions détailler ce qui nous a amené à prendre ce parti pris.

5. Comment étudier l'évolution du domaine de l'oncologie ? Nos deux hypothèses épistémologiques

Tout d'abord, nous avons mentionné dès le début de cette introduction que certaines thématiques, comme celles issues du domaine biomédical, se trouvent à l'interface de la biologie et de la médecine. Dans le cas du cancer, ces deux communautés (scientifique et médicale) sont fortement mobilisées et très actives dans la recherche et la lutte contre le cancer. Notre première hypothèse est qu'il est indispensable d'étudier ces deux communautés ensemble afin de respecter le continuum de la recherche sur le cancer, depuis la recherche fondamentale en biologie jusqu'à la prise en charge clinique. L'analyse simultanée de ces deux communautés nous semble ainsi être un autre nouvel apport à la littérature philosophique sur ce sujet puisqu'elle nous amène à articuler à la fois le domaine de la philosophie de la biologie (en nous interrogeant sur des concepts comme ceux de complexité biologique ou de résistance) et celui de la philosophie de la médecine (notamment en nous intéressant à la prise de décision médicale ou encore à la définition du cancer comme maladie génétique).

A notre connaissance, les principaux travaux du domaine de la philosophie du cancer ont étudié les questions épistémologiques rencontrées dans ce domaine soit du point de vue de la philosophie de la biologie soit du point de vue de la philosophie de la médecine. La question de la translation entre les deux domaines, depuis la production de nouvelles connaissances scientifiques jusqu'à la prise en charge clinique (regroupant à la fois le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et les évolutions de la pratique médicale) n'a, à notre connaissance, pas encore été étudiée. C'est donc une vision d'ensemble du domaine de l'oncologie, reposant sur une analyse des problèmes épistémologiques en biologie et en médecine, que nous tâcherons de présenter dans cette thèse qui se situe ainsi à l'interface de la philosophie de la biologie et de la philosophie de la médecine.

Notre deuxième hypothèse de travail est que notre recherche doit être menée au plus près des théories, des pratiques et des acteurs de la recherche en oncologie (aussi bien en biologie qu'en médecine). Nous souhaitons que notre analyse du changement scientifique, qui a peut-être lieu dans le domaine de l'oncologie corresponde au mieux

aux réalités théoriques, techniques et institutionnelles rencontrées par les biologistes et les médecins, afin qu'elle puisse leur être utile et vienne compléter un aspect qui nous semble manquer actuellement dans la littérature de la philosophie du cancer.

Or, comme nous l'avons mentionné précédemment, la question du changement scientifique est une question très présente dans la littérature de la philosophie des sciences (Barberousse et al., 2018). Cependant, un point commun à de nombreux auteurs en philosophie des sciences est de considérer que le changement scientifique se situe principalement au niveau théorique (Ankeny et Leonelli, 2016) :

> « Pour eux, la dynamique de la science est régie par le changement théorique, les théories se succédant les unes aux autres. La connaissance scientifique réside dans ses théories, et le changement scientifique est l'histoire du passage d'une théorie à une autre ; la plupart des historiens et sociologues des sciences, en revanche, ne partagent pas ces positions. » (Barberousse et Vorms, 2018, p. 225)

La philosophie des sciences, contrairement à d'autres disciplines des Sciences Humaines et Sociales (comme l'histoire ou la sociologie des sciences), semblent alors principalement adopter une analyse fondée exclusivement sur les critères épistémiques scientifiques (théorie et méthodes) et écarter d'autres critères comme par exemple des critères sociaux, historiques, économiques ou politiques.

Le domaine de la philosophie du cancer ne semble pas faire exception à ce constat. A notre connaissance, la plupart des études philosophiques qui ont eu pour objet l'analyse du changement scientifique en oncologie se sont principalement intéressées aux changements théoriques (tout en soulignant les implications thérapeutiques qui pouvaient en découler), comme nous l'avons vu dans la section précédente. Pour reprendre un exemple déjà cité dans cette introduction, Marta Bertolaso précise que l'objectif principal de son ouvrage est le suivant :

> « Outre la biologie du cancer, l'enjeu semble être une nouvelle compréhension du fonctionnement de la science dans la pratique lorsqu'il s'agit de systèmes biologiques ou de processus biologiques à plusieurs niveaux. Le résultat le plus pertinent concerne la possibilité d'un véritable pluralisme des récits descriptifs et explicatifs de systèmes biologiques complexes (...). » (Bertolaso, 2016, p. xii)

Le livre de Marta Bertolaso se propose donc d'analyser l'évolution du domaine de recherche en oncologie et les différentes positions qui peuvent exister au sein de la communauté scientifique en se concentrant sur l'analyse des différents modèles théoriques (explicatifs et descriptifs) de la carcinogenèse.

Or, dans le but de pouvoir contribuer à la fois à la littérature philosophique et être utile à la recherche biomédicale, il nous semble que notre analyse ne pouvait se restreindre à des analyses conceptuelles ou théoriques. Notre thèse affiche ainsi la volonté de prendre en compte non pas uniquement les modèles théoriques et les concepts mobilisés dans la recherche en oncologie, mais également les pratiques, les organisations et les techniques qui participent à cette recherche. En ce sens, elle propose une approche originale de la question du changement scientifique qui, a notre connaissance, n'a pour l'instant pas été réalisé en philosophie du cancer.

Dans cette perspective, nous nous appuyons notamment sur le concept de répertoire développé par Ankeny et Leonelli. Dans leur article publié en 2016, les autrices proposent le concept de répertoire comme outil pour analyser la notion de changement scientifique. Un répertoire est défini comme :

> « L'assemblage bien coordonné des compétences, des comportements et du matériel, des composantes sociales et épistémiques qu'un groupe peut utiliser pour pratiquer un certain type de science, et dont les mises en acte affectent les méthodes et les résultats de la recherche, y compris la façon dont les groupes pratiquent et gèrent la recherche et forment les nouveaux arrivants. » (Ankeny and Leonelli, 2016, p. 18)

Selon Ankeny et Leonelli, la plupart des études philosophiques se concentrant sur les changements scientifiques soit se sont limitées aux changements théoriques et conceptuels, soit ont été trop attachées à la notion de changement paradigmatique. Elles soulignent alors la nécessité de prendre également en compte le rôle de facteurs économiques, sociologiques et politiques :

> « Plus important encore pour notre propos, ils ne tiennent pas non plus compte du rôle critique joué par les facteurs sociaux, politiques et économiques dans le développement et les résultats des pratiques de recherche, et de l'observation (souvent faite dans les études historiques et sociales de la science) qui montre que les innovations scientifiques peuvent prendre de nombreuses formes autres

> que l'avancement de nouvelles théories ou concepts, et ne sont pas nécessairement liées à des changements paradigmatique. » (Ankeny and Leonelli, 2016, p. 19)

La notion de répertoire permet de rendre compte de deux dimensions différentes participant au changement scientifique : d'un côté il est important de considérer les éléments matériels, conceptuels, comme les technologies, les méthodes, et les théories ; d'un autre côté, il ne faut pas non plus négliger ce qui assure aux scientifiques une manière efficace et pertinente de travailler avec ces idées et ce matériel en groupe. Cette deuxième dimension implique donc de penser également les éléments qui structurent la recherche (comment distribuer le travail, les aptitudes, les comportements) :

> « En revanche, nous soutenons que la prise en compte de ce qui résulte de la recherche doit englober un éventail beaucoup plus large de phénomènes, notamment les innovations technologiques, la production de données, la production de nouveaux modèles et de techniques de visualisation, ainsi que de nouvelles façons d'organiser, de gérer et de soutenir les communautés de recherche. Ainsi, les décisions et les stratégies concernant le financement ainsi que la gestion et la diffusion des ressources et des résultats (entre autres facteurs) sont aussi importantes sur le plan scientifique et épistémologique que les décisions et les raisonnements concernant la théorie, les méthodes, l'instrumentation, les technologies et les modèles, ainsi que les types d'expertise et la composition des groupes chargés d'effectuer la recherche. » (Ankeny and Leonelli, 2016, p. 19)

L'apport principal de l'approche proposée par Ankeny et Leonelli est qu'elle permet de penser la collaboration scientifique à la fois d'un point de vue épistémique mais également social et institutionnel, c'est-à-dire la manière dont les individus vont s'organiser afin de parvenir à atteindre certains objectifs scientifiques communs. Elle permet donc de rendre compte de la structuration et de l'organisation des collaborations scientifiques dans le but de réaliser des projets. Or, comme nous avons pu le mentionner précédemment, l'état actuel de l'oncologie est caractérisé par un ensemble de nouvelles communautés scientifiques qui émergent et qui partagent certaines pratiques, notamment le fait de promouvoir des approches interdisciplinaires, et donc de faire collaborer différents groupes de recherche. Le cadre d'analyse proposé par Ankeny et Leonelli semble alors particulièrement pertinent pour comprendre l'organisation de cette pratique interdisciplinaire nouvelle en oncologie.

Avec cette thèse de philosophie des sciences nous proposons, dans le but d'être au plus près de l'état actuel et des pratiques de la recherche en oncologie, d'enrichir l'analyse de la notion de changement scientifique grâce à la prise en compte de nouveaux paramètres, comme ceux suggérés par Ankeny et Leonelli. Plus précisément, nous proposons d'utiliser l'analyse faite par Ankeny et Leonelli (qui se situe à une échelle générale de l'analyse du changement scientifique), et de l'appliquer de façon ponctuelle et circonstanciée sur certaines équipes travaillant dans le domaine de l'oncologie, pour essayer d'identifier des paramètres qui soient pertinents pour analyser l'influence du domaine de recherche du TME sur l'évolution de la recherche en oncologie. Il s'agira donc d'utiliser le cadre d'analyse proposé par les autrices de façon plus restreinte et en tenant compte des spécificités des terrains d'application. L'intérêt de cette focalisation à une échelle moindre est de parvenir à proposer une analyse fine des différentes perspectives qui s'offrent aux biologistes et aux médecins travaillant dans le domaine de l'oncologie et de décrire le plus fidèlement possible les différents facteurs qui entrent en jeu dans l'évolution de la recherche sur le cancer et qui entourent la prise en compte du microenvironnement tumoral.

Avec cette thèse, nous décidons donc d'étudier la notion de changement scientifique dans le contexte de l'oncologie non plus seulement d'un point de vue théorique mais également de regarder l'influence d'autres facteurs sur l'avancée de la recherche (accessibilité à certaines techniques expérimentales ou à certains matériels, modalités d'interactions entre les différents groupes de recherche, structuration de la recherche, etc). Il s'agit donc de conserver une analyse théorique classique en philosophie des sciences mais de la compléter par une approche différente.

6. Comment a été réalisée cette thèse ?

Cette approche philosophique originale du thème du changement scientifique nous a amenée à employer des méthodes peu utilisées en philosophie. Nous avons considéré que le meilleur moyen de parvenir à proposer une analyse de l'état actuel de la recherche, au plus près des pratiques actuelles dans le milieu biomédical,

incorporant à la fois des facteurs théoriques et d'autres types de facteurs, était non seulement de recourir à une revue de la littérature scientifique et philosophique sur le sujet, mais également de réaliser des entretiens avec les différents acteurs ainsi que des observations de terrain.

Les entretiens ont été réalisés avec deux objectifs différents en fonction de l'avancée de notre travail de recherche. La première série d'entretiens a été réalisée au cours de la phase exploratoire (donc au début de notre travail de thèse) dans le but d'identifier de nouvelles hypothèses et de nouvelles pistes de recherche, ou de confirmer et d'affiner celles qui avaient été émises suite à une revue de la littérature scientifique. Ces entretiens ont pris la forme d'entretiens semi-directifs réalisés avec des médecins et des biologistes. Les interlocuteurs choisis pour ces entretiens ont été sélectionnés soit sur les recommandations des directeurs de thèse, soit sur celles des personnes déjà interrogées (après leur avoir demandé s'ils ou elles avaient des recommandations). Ces dix entretiens semi-directifs avec des chercheurs du milieu scientifique se sont accompagnés d'un entretien avec un historien des sciences, Michel Morange, afin d'évaluer et d'établir des hypothèses historiques concernant l'évolution de la recherche sur le cancer.

La difficulté majeure dans la réalisation de ces entretiens a été la rédaction et la réalisation des questionnaires. En effet, il a été parfois difficile de parvenir à poser des questions ou de relancer la discussion sans induire ou orienter la réponse de la personne interrogée, tout en parvenant à obtenir les informations attendues. Néanmoins, ces entretiens ont représenté une réelle source d'informations pour notre thèse car certaines thématiques n'étaient pas ou très peu présentes dans la littérature scientifique analysée. Ils ont ainsi permis de prendre en compte le décalage qu'il peut y avoir entre les informations publiées dans la littérature et les pratiques et conceptions partagées dans les laboratoires. Ces entretiens ont été tout particulièrement mobilisés dans la réalisation des chapitres 2 et 5 de cette thèse, même s'ils ont contribué à la rédaction et à la mise en perspective de l'ensemble des chapitres.

La seconde série comporte trois entretiens, également semi-directifs, et a eu lieu plus tard dans la réalisation de notre thèse, lors de travaux menés sur des thématiques plus spécifiques (notamment celles traitées dans le chapitre 5). Ils nous ont servi de

complément pour l'analyse des observations de terrain concernant les réunions de concertations pluridisciplinaires (que nous détaillerons dans le prochain paragraphe). Ces entretiens ont permis de replacer dans un contexte plus général les observations menées dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires. En effet, les observations ont été menées sous un angle précis, qu'il convenait de re-contextualiser. Ces éléments nous ont grandement aidée à rédiger et à contextualiser les propos rapportés dans le chapitre 5.

Les observations de terrain ont été menées dans le cadre d'une analyse de la pratique médicale en oncologie. Plus précisément, notre objectif était de comprendre la translation entre le domaine de recherche fondamental en biologie (où le microenvironnement tumoral occupe une place importante) et la prise de décision médicale (où le microenvironnement tumoral n'est que très rarement, voire jamais mentionné). Autrement dit, la question qui sous-tend la mise en place de ces observations est : Quelles sont les connaissances qui sont mobilisées lors de la prise de décision médicale ? Pour cela, nous avons observé plusieurs réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP). Ce sont des réunions qui regroupent des médecins de différentes spécialités afin de prendre une décision collective diagnostique et/ou thérapeutique. Nous avons choisi d'observer de façon régulière, durant 4 RCP, une équipe qui présentait des types de cancers avec des pronostics et des options thérapeutiques très hétérogènes. Nous souhaitons préciser que lors de ces observations, une seule personne (celle nous ayant permis d'observer les RCP) était au courant du fait que nous étions présente dans le but d'observer les pratiques médicales dans le cadre d'une thèse de philosophie des sciences. Les RCP étant un lieu réunissant beaucoup de personnes, et n'ayant pas eu le besoin de nous présenter devant l'ensemble des participants, ni de donner nos thématiques de recherche, la présence d'une observatrice n'a probablement eu qu'un impact mineur sur le comportement des participants à la RCP, si il y en a eu un. Ces observations ont ensuite été utilisées pour mener l'analyse présentée dans le chapitre 5.

Les principales difficultés rencontrées pour ces observations de terrain ont été de se familiariser en amont avec les guides de bonnes pratiques médicales mais également de parvenir à retranscrire fidèlement les observations. De plus, la préservation de l'anonymat des praticiens observés et des différents dossiers de patients lors de la

rédaction du chapitre 5, tout en conservant les observations le plus intactes possible a également été un défi. Enfin, nous nous sommes très rapidement rendue compte que de nombreux facteurs (autres que le rapport aux connaissances scientifiques les mieux établies et les plus récentes) intervenaient dans la prise de décision médicale sans pour autant toujours être capable de déterminer ce dont il s'agissait, justifiant le recours à la série d'entretiens que nous avons décrits précédemment afin de mieux comprendre le contexte dans lequel prennent place les RCP.

La volonté de prendre en compte dans notre thèse les changements de pratiques et les changements de comportements nous a amenée à développer de nouvelles compétences méthodologiques peu communes en philosophie (comme faire des entretiens et des observations de terrain) afin de proposer une analyse originale de la question du changement scientifique.

7. Organisation de la thèse

Cette thèse de philosophie des sciences est constituée de 5 chapitres, chacun comportant une introduction et un article. Le premier chapitre correspond au point de départ de notre enquête philosophique et repose principalement sur les hypothèses rencontrées dans la philosophie du cancer, que nous avons déjà mentionnées au cours de cette introduction, à savoir : l'opposition entre d'une part une perspective centrée sur la cellule, et d'autre part des hypothèses théoriques concurrentes à savoir la TOFT ou encore celle de la « tumeur-organe ». Ce premier chapitre a pour objectif de mettre en évidence le lien entre présupposés théoriques et développements thérapeutiques dans le milieu de l'oncologie. En ce sens, il s'inscrit dans une approche classique de la philosophie des sciences en interrogeant principalement les changements théoriques et leurs conséquences à partir d'une revue de la littérature. Ce chapitre met donc en évidence le lien existant entre d'une part la recherche fondamentale et d'autre part le développement de stratégies thérapeutiques. L'analyse de la translation entre ces deux domaines sera par la suite déclinée dans l'ensemble des chapitres, chacun d'entre eux présentant un aspect nouveau ou une évolution de cette analyse initiale.

Le deuxième chapitre a été rédigé à la suite d'un important travail de bibliographie et de la première série d'entretiens réalisée durant la phase exploratoire. Il a pour objectif de souligner la nécessité de prendre de la distance par rapport à l'analyse actuelle en philosophie du cancer concernant l'évolution du domaine, pour se rapprocher de la littérature et de la communauté des chercheurs du domaine de l'oncologie. Il permet de mettre en évidence le décalage existant entre la manière dont les philosophes des sciences s'intéressent à la recherche sur le cancer et la décrivent, et la littérature et le travail des biologistes et des médecins. C'est donc une nouvelle interprétation du changement en oncologie, à l'aune de nouvelles données (autres que celles principalement mobilisées par la littérature philosophique) qui est formulée dans ce chapitre.

Le troisième chapitre s'intéresse à l'un des moteurs de l'évolution et des changements identifiés dans le chapitre 2. Pour cela, il introduit un élément qui nous semble majeur pour comprendre l'évolution et la dynamique de la recherche en oncologie, à savoir le concept de résistance.

Le chapitre 4 prolongera notre réflexion sur le concept de résistance avec son corollaire rencontré dans la littérature scientifique : le concept de complexité. Nous nous intéresserons à nouveau à la question de la translation entre recherche fondamentale et développement thérapeutique mais cette fois-ci à partir de ces notions de complexité et de résistance rencontrées dans la littérature scientifique. Nous partirons de l'analyse d'une stratégie largement adoptée dans le domaine biomédical, à savoir la réduction de la complexité des maladies multi-causales par le processus de sélection causale dans le but de développer des stratégies thérapeutiques. Nous étudierons les conséquences de ce processus dans le cas de maladies multi-causales comme le cancer, et nous exposerons en quoi le TME est présenté dans la littérature scientifique comme une opportunité pour repenser le lien entre sélection causale et stratégies thérapeutiques.

Enfin, le dernier chapitre prolongera notre réflexion sur la translation entre recherche fondamentale et médecine, mais cette fois-ci non pas en étudiant les développements thérapeutiques mais plutôt en se concentrant sur l'évolution des pratiques cliniques,

et notamment la réorganisation de la prise de décision médicale avec l'instauration des réunions de concertations pluridisciplinaires.

Chacun des chapitres présentés est une instanciation non seulement des objectifs évoqués dans la section concernant la contribution de notre thèse, mais également de la méthodologie que nous avons décidé d'adopter.

8. Bibliographie

Ankeny, R. A., & Leonelli, S. (2016). Repertoires : A post-Kuhnian perspective on scientific change and collaborative research. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *60*, 18-28.

Ankeny, R. A., Leonelli, S., Matlin, K., & Maienschein, J. (2020). Using repertoires to explore changing practices in recent coral research. *From the Beach to the Bench: Why Marine Biological Studies*, 249-270.

Assistance Publique Hôpitaux de Paris. (s. d.). *Plan France Médecine Génomique 2025 : Sélection du projet SeqOIA*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.aphp.fr/actualite/plan-france-medecine-genomique-2025-selection-du-projet-seqoia

Baker, S. G. (2014). Recognizing paradigm instability in theories of carcinogenesis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1149-1163.

Barberousse, A., Bonnay, D., & Cozic, M. (2018). *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press.

Barberousse, A., & Vorms, M. (2018). Scientific change. In *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press.

Barillot, E., Calzone, L., & Zinovyev, A. (2009). Biologie des systèmes appliqués aux cancers. *médecine/sciences*, *25*(6-7), 601-607.

Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of cancer*. Springer.

Bizzarri, M., & Cucina, A. (2014). Tumor and the microenvironment : A chance to reframe the paradigm of carcinogenesis? *BioMed Research International*, *2014*, 934038. https://doi.org/10.1155/2014/934038

Brigandt, I. (2002). Homology and the origin of correspondence. *Biology and Philosophy*, *17*(3), 389-407.

Calzone, L., Kuperstein, I., Cohen, D., Grieco, L., Bonnet, E., Servant, N., Hupé, P., Zinovyev, A., & Barillot, E. (2014). Biological network modelling and precision medicine in oncology. *Bulletin du cancer*, *101*, S18-21.

Carter, K. C. (2017). *The rise of causal concepts of disease : Case histories*. Routledge.

Castel, P., Juven, P.-A., & Vézian, A. (2019). *Les politiques de lutte contre le cancer en France. Regards sur les pratiques et les innovations médicales*. EHESP.

Chakraborty, S., Hosen, M., Ahmed, M., & Shekhar, H. U. (2018). Onco-multi-OMICS approach : A new frontier in cancer research. *BioMed research international*, *2018*.

Crignon, C., & Lefebvre, D. (2019). *Médecins Et Philosophes, Une Histoire*. CNRS éditions.

Darrason, M. (2014). *Y a-t-il une théorie génétique de la maladie?* [PhD Thesis]. Paris 1.

Darrason, M., & Giroux, É. (2017). Éditorial/Editorial Numéro spécial sur la médecine personnalisée/Special issues on personalized medecin. *Lato Sensu, revue de la Société de philosophie des sciences*, *4*(2), 1-4.

Das, T., Andrieux, G., Ahmed, M., & Chakraborty, S. (2020). Integration of online omics-data resources for cancer research. *Frontiers in Genetics*, *11*.

Dawkins, R., & Davis, N. (2017). *The selfish gene*. Macat Library.

Dennett, D. C. (1978). Beliefs about beliefs. *Behavioral and Brain sciences*, *1*(4), 568-570.

European Commission. (s. d.). *Omics integration for precision cancer immunotherapy | IMMUNOMARK Project | H2020 | CORDIS* |. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://cordis.europa.eu/project/id/799818/fr

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. (s. d.). *Le cancer en chiffres*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres

Gayon, J. (1998). *Darwinism's struggle for survival : Heredity and the hypothesis of natural selection*. Cambridge University Press.

Germain, P.-L., & Laplane, L. (2017). Metastasis as supra-cellular selection? A reply to Lean and Plutynski. *Biology & Philosophy*, *32*(2), 281-287. https://doi.org/10.1007/s10539-016-9555-x

Gifford, F. (2011). Philosophy of medicine : Introduction. In *Philosophy of Medicine* (p. 1-12). Elsevier.

Giroux, É., & Lemoine, M. (2018). Philosophy of medicine. In *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press.

Godfrey-Smith, P. (2013). Darwinian individuals. *From groups to individuals: evolution and emerging individuality*, *16*, 17.

Gould, S. J., & Lewontin, R. C. (1979). 5 The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm : A Critique of the Adaptationist Programme. *Conceptual Issues in Evolutionary Biology*, *205*, 79.

Green, S. (2019). *Cancer beyond genetics : On the practical implications of downward causation*.

Green, S., Şerban, M., Scholl, R., Jones, N., Brigandt, I., & Bechtel, W. (2018). Network analyses in systems biology : New strategies for dealing with biological complexity. *Synthese*, *195*(4), 1751-1777.

Griffiths, P., & Stotz, K. (2013). *Genetics and philosophy : An introduction*. Cambridge University Press.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, *100*(1), 57-70.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer : The next generation. *cell*, *144*(5), 646-674.

Hornberg, J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J. (2006). Cancer : A Systems Biology disease. *Biosystems*, *83*(2), 81-90. https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2005.05.014

Horrobin, D. F. (2001). Realism in drug discovery—Could Cassandra be right? *Nature biotechnology*, *19*(12), 1099-1100.

Hull, D. L. (2002). Recent philosophy of biology : A review. *Acta Biotheoretica*, *50*(2), 117-128.

Hull, D. L. (2010). *Science as a process : An evolutionary account of the social and conceptual development of science*. University of Chicago Press.

Huneman, P., & Humphreys, P. (2008). Dynamical Emergence and Computation : An Introduction. *Minds and Machines*, *18*(4), 425-430. https://doi.org/10.1007/s11023-008-9124-4

Institut National du Cancer. (s. d.-a). *Appels à projets—Archives*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-archives

Institut National du Cancer. (s. d.-b). *Bilan des investissements de la recherche—Le financement de la recherche*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Paysage-de-la-recherche/Le-financement-de-la-recherche/Bilan-des-investissements-de-la-recherche

Institut National du Cancer. (s. d.-c). *Cancers : Les chiffres clés—Qu'est-ce qu'un cancer ?* Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles

Institut National du Cancer. (s. d.-d). *Recherche en cancérologie pédiatrique : Apports des approches interdisciplinaires—Appels à projets—En cours professionnels*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/INTERPEDIA21

Jain, R. K. (2013). Normalizing Tumor Microenvironment to Treat Cancer : Bench to Bedside to Biomarkers. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(17), 2205-2218. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.3653

Jutel, A. (2015). Editor's Introduction : The Diagnosis Issue. *Perspectives in biology and medicine*, *58*(1), 1-8.

Knudson, A. G. (1985). Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Research*, *45*(4), 1437-1443.

Laplane, L. (2015). Stem cell epistemological issues. *Stem cell biology and regenerative medicine*, 693-712.

Laplane, L. (2016). *Cancer Stem Cells : Philosophy and Therapies*. Harvard University Press.

Laplane, L., Duluc, D., Bikfalvi, A., Larmonier, N., & Pradeu, T. (2019). Beyond the tumour microenvironment. *International journal of cancer*, *145*(10), 2611-2618.

Laplane, L., Duluc, D., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2018). The multiple layers of the tumor environment. *Trends in cancer*, *4*(12), 802-809.

Laplane, L., Mantovani, P., Adolphs, R., Chang, H., Mantovani, A., McFall-Ngai, M., Rovelli, C., Sober, E., & Pradeu, T. (2019). Opinion : Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(10), 3948-3952.

Le plan contre le cancer. (s. d.). Gouvernement.fr. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-le-cancer

Lean, C., & Plutynski, A. (2016). The evolution of failure : Explaining cancer as an evolutionary process. *Biology & Philosophy*, *31*(1), 39-57. https://doi.org/10.1007/s10539-015-9511-1

Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, *35*(5), 1-30.

Leonelli, S., & Ankeny, R. A. (2015). Repertoires : How to transform a project into a research community. *BioScience*, *65*(7), 701-708.

Martincorena, I., & Campbell, P. J. (2015). Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, *349*(6255), 1483-1489.

Martincorena, I., Roshan, A., Gerstung, M., Ellis, P., Van Loo, P., McLaren, S., Wedge, D. C., Fullam, A., Alexandrov, L. B., & Tubio, J. M. (2015). High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*, *348*(6237), 880-886.

Mayr, E. (1982). *The growth of biological thought : Diversity, evolution, and inheritance*. Harvard University Press.

Mission Interministérielle pour la lutte contre le cancer—Plan Cancer 2003-2007. (2003).

Mitchell, S. D. (2003). *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. Cambridge University Press.

Mitchell, S. D. (2008). Exporting Causal Knowledge in Evolutionary and Developmental Biology. *Philosophy of Science*, *75*(5), 697-706. https://doi.org/10.1086/594515

Morange, M. (2001). *The misunderstood gene*. Harvard University Press.

Morange, M. (2014). Les modèles explicatifs du cancer-Aspects historiques. *médecine/sciences*, *30*(6-7), 679-682.

National Cancer Institute. (2012, mai 17). *Interdisciplinary Working Groups in DCEG* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. https://dceg.cancer.gov/research/how-we-study/dceg-working-groups

Pellegrino, E. D. (1998). What the philosophy of medicine is. *Theoretical medicine and bioethics*, *19*(4), 315-336.

Plutynski, A. (2019). Cancer. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2019). Metaphysics Research Lab, Stanford University. https://plato.stanford.edu/archives/sum2019/entries/cancer/

Pradeu, T. (2018). Philosophy of biology. In *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press; Oxford University Press.

Pradeu, T., & Cooper, E. L. (2012). The danger theory : 20 years later. *Frontiers in immunology*, *3*, 287.

Pradeu, T., Jaeger, S., & Vivier, E. (2013). The speed of change : Towards a discontinuity theory of immunity? *Nature Reviews Immunology*, *13*(10), 764-769.

Reiss, J., & Ankeny, R. A. (2016). Philosophy of Medicine. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2016). Metaphysics Research Lab, Stanford University. https://plato.stanford.edu/archives/sum2016/entries/medicine/

Rondeau, E., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2019). Philosophy of Biology : Characterizing causality in cancer. *Elife*, *8*, e53755.

Rosenberg, A. (2007). Reductionism (and Antireductionism) in Biology. In D. L. Hull & M. Ruse (Éds.), *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology* (p. 120-138). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CCOL9780521851282.007

Schaefer, M. H., & Serrano, L. (2016). Cell type-specific properties and environment shape tissue specificity of cancer genes. *Scientific reports*, *6*(1), 1-14.

Site pédagogique NGS & Cancer. (s. d.). *Cancéropôle Île-de-France*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.canceropole-idf.fr/gt-bioinfo/

Sober, E. (2014). *The nature of selection : Evolutionary theory in philosophical focus*. University of Chicago Press.

Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer : A testable replacement for the somatic mutation theory. *Bioessays*, *33*(5), 332-340.

Sterelny, K. (2001). Niche construction, developmental systems, and the extended replicator. *Cycles of contingency: developmental systems and evolution*, 333-350.

Tauber, A. I. (1998). Conceptual shifts in immunology : Comments on the 'two-way paradigm'. *Theoretical Medicine and Bioethics*, *19*(5), 457-473.

Weinberg, R. A. (2014). Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again. *Cell*, *157*(1), 267-271. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004

Whiteside, T. L. (2008). The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, *27*(45), 5904-5912.

Chapitre 1 - L'influence du TME sur les théories explicatives du cancer et les stratégies thérapeutiques : l'étude de l'opposition SMT et TOFT

1. Introduction

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction de notre thèse, le domaine de la recherche sur le cancer est un domaine dynamique, qui évolue rapidement, et qui présente de nombreux modèles explicatifs de la carcinogenèse. Ce foisonnement de modèles explicatifs a suscité l'intérêt de plusieurs philosophes et représente une part importante de la littérature sur la philosophie du cancer. Notre thèse étant avant tout une thèse de philosophie, nous avons décidé de commencer par une revue de la littérature philosophique sur cette thématique dans le but de mieux comprendre les analyses déjà existantes.

Nous avons alors pu constater que selon certains auteurs (Bizzari and Cucina, 2014 ; Weinberg, 2014), cette diversité dans les modèles explicatifs du cancer reflète une abondance et une accumulation de données expérimentales (parfois contradictoires) générant une confusion ainsi que des difficultés pour le développement de stratégies thérapeutiques (Soto and Sonnenschein, 2011 ; Bizzari and Cucina, 2014 ; Weinberg, 2014). Deux causes principales pour ce constat sont alors avancées : d'une part le manque de théorie biologique unificatrice de la maladie et d'autre part, l'utilisation de techniques expérimentales inappropriées :

> « La confusion et les contradictions qui caractérisent l'état actuel de la recherche sur le cancer peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, dont l'absence d'une véritable théorie biologique, le niveau inapproprié auquel les expériences et les observations sont effectuées, et les biais méthodologiques associés. » (Bizzari and Cucina, 2014, p. 2)

D’après ces auteurs, le succès du domaine de l’oncologie et le développement de stratégies thérapeutiques reste limité par l’absence de formulation d’une théorie biologique unificatrice qui permettrait d’identifier le niveau d’organisation biologique le plus pertinent (gène, cellule, tissu) ainsi que les outils expérimentaux les plus appropriés.

Cette analyse nous a semblé particulièrement intéressante car elle souligne une continuité entre la formulation de théories explicatives de la maladie, le choix du développement et de l’utilisation de techniques expérimentales et enfin, le développement de stratégies thérapeutiques. En ce sens, elle pose un continuum entre les différentes activités scientifiques qui constituent la recherche sur le cancer. Un des objectifs des chercheurs en oncologie serait donc de fournir une explication de la carcinogenèse jugée comme satisfaisante dans la mesure où elle permettrait de développer des stratégies thérapeutiques : « L'un des objectifs de la recherche sur le cancer est de comprendre l'étiologie de la malignité, avec pour objectif à long terme de réduire l'incidence du cancer. » (Hollstein et al., 1991, p. 51)

Notre étude de la littérature philosophique nous a amené à identifier une autre hypothèse qui semble également être partagée par plusieurs auteurs. Il existerait d’une part une théorie de la carcinogenèse dominante dans la recherche sur le cancer, appelée la Théorie des Mutations Somatiques (SMT), et d’autre part une théorie alternative appelée la *Tissue Organization Field Theory* (TOFT). La raison principale de l’attention portée à ces deux théories est que d’après certains auteurs (Soto and Sonnenschein, 2011 ; Baker, 2014 ; Bizzarri and Cucina, 2014), le domaine de recherche sur le cancer est structuré ou polarisé autour de ces deux théories opposées et concurrentes.

En raison du succès de l’hypothèse d’une distinction et d’une polarité entre SMT et TOFT, nous avons donc décidé d’analyser plus en détail la question du lien entre théories explicatives, outils expérimentaux et développements thérapeutiques à l’aune de cette distinction. Comme nous l’avons mentionné, la SMT est présentée dans la littérature philosophique (et parfois également scientifique) comme la théorie dominante en oncologie. Elle a pour conséquence l’instauration d’un programme de recherche et d’une explication de la maladie centrés sur les gènes impliqués dans la

prolifération cellulaire et leurs mutations. Par opposition, la TOFT propose un programme de recherche et une explication de la maladie centrés sur la dérégulation des interactions à l'échelle tissulaire. Sa formulation repose notamment sur les données expérimentales soulignant le rôle du microenvironnement tumoral dans la carcinogenèse. Nous ne nous concentrons pas exclusivement sur l'opposition SMT/TOFT puisque nous étendons notre analyse à une autre théorie liée au microenvironnement tumoral, distincte mais proche de la TOFT : la théorie de la tumeur-organe.

La question abordée dans ce chapitre est donc la suivante : Quelles sont les conséquences des changements théoriques sur le développement de stratégies thérapeutiques en oncologie ? Pour chacune des théories mentionnées nous tenterons donc de déterminer : 1) quels sont leurs apports et leurs limites dans la compréhension de la maladie ; 2) quelles sont ou peuvent être les perspectives thérapeutiques qui leurs sont associées.

Nous verrons que la distinction majeure entre SMT et TOFT (ou la théorie de la tumeur-organe) est qu'elles fournissent des explications différentes de la carcinogenèse. Plus précisément, ces théories reposent sur des présupposés différents et identifient des « cibles explicatives » (c'est-à-dire des éléments décisifs pour l'explication de la carcinogenèse) différentes : pour la SMT il s'agit des gènes et de leurs mutations et pour la TOFT et la tumeur-organe il s'agit de la perte d'organisation et d'intégrité tissulaires. Nous analyserons par la suite les conséquences de ces différences sur le développement de stratégies thérapeutiques.

Ce chapitre portera principalement sur le lien entre changements théoriques et développements thérapeutiques. Néanmoins, l'hypothèse de départ que nous avons mentionnée concernant un continuum entre théories explicatives de la maladie et développements de stratégies thérapeutiques inclut également les techniques et méthodes expérimentales. Nous voudrions donc consacrer la fin de cette introduction à la place que peuvent occuper les techniques expérimentales dans cette relation. L'hypothèse d'une continuité entre les théories explicatives de la maladie (identifiant un niveau d'étude comme étant le plus pertinent), les techniques expérimentales mobilisées et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, implique que

dans le cas de l'opposition entre TOFT et SMT, l'identification de cibles explicatives différentes conduirait à l'utilisation et au développement de techniques expérimentales différentes permettant le développement de stratégies thérapeutiques différentes. C'est ce que nous voudrions mettre en avant dans la fin de cette introduction.

Dans la recherche scientifique, le développement de techniques expérimentales permettant d'étudier les objets considérés comme les plus pertinents représente un enjeu crucial. La formulation de théories concernant l'étiologie du cancer et l'identification de cibles explicatives nécessitent l'existence et l'utilisation de techniques expérimentales permettant de tester les hypothèses qui sous-tendent ces explications, d'étudier les cibles explicatives, et par la suite, de tester les approches thérapeutiques pouvant en découler avant de pouvoir passer aux tests cliniques :

> « Il ne faut pas oublier que ce parallélisme entre les transformations de la biologie et les nouvelles théories explicatives du cancer trouve aussi son origine dans les développements techniques et technologiques qui ont accompagné ces progrès et ouvert aux chercheurs de nouvelles approches expérimentales du cancer. » (Michel Morange, 2014, p. 680)

La théorie des mutations somatiques a pour objet d'étude principal les mutations qui induisent la transformation de cellules saines en cellules malades. Dans cette approche, une des techniques expérimentales clef est l'étude de lignées cellulaires en culture 2D (Soto and Sonnenschein, 2011). Les cultures cellulaires 2D sont des cultures cellulaires monocouches, sur des substrats plats et rigides. Cet outil a notamment permis de nombreuses avancées dans la découverte de gènes, l'étude des mutations ou encore le test de certains agents thérapeutiques (Bissell and Radisky, 2011 ; Edmonson et al., 2014). Pour ces raisons, la culture cellulaire 2D est devenue l'outil par excellence pour étudier le rôle des gènes du cancer et ainsi permettre la formulation d'une théorie du cancer ayant comme cible explicative les gènes et les mutations impliqués dans la carcinogenèse :

> « Cette vision du cancer a en partie évolué à partir de la dépendance expérimentale à une population cellulaire homogène vivant en culture 2D, considérée comme le modèle par excellence pour l'étude de la carcinogenèse (la transformation cellulaire). » (Soto and Sonnenschein, 2011, p. 333)

Cependant, la technique de la lignée cellulaire 2D présente plusieurs limites expérimentales. Les lignées cellulaires 2D sont cultivées dans des conditions très différentes de celles rencontrées in vivo, notamment car les lignées cancéreuses sont isolées de leur microenvironnement. De plus, les conditions de culture 2D ont une influence sur la morphologie des cellules, leur prolifération, le cycle cellulaire, l'expression des gènes ou encore la sensibilité aux différents agents thérapeutiques (Edmonson et al., 2014). Les conséquences de ces différences entre des cellules cultivées *in vitro* et *in vivo* (dans le cas de la culture 2D) sont importantes puisqu'elles engendrent notamment des résultats très différents entre les tests expérimentaux pré-cliniques réalisés sur des cultures cellulaires 2D et les résultats obtenus lors des essais cliniques *in vivo*. Autrement dit, la culture cellulaire 2D ne permet pas d'obtenir des résultats prédictifs de ceux qui seront obtenus *in vivo*, y compris lors de tests d'agents thérapeutiques. Or, les tests sur des cultures cellulaires 2D représentent la première étape de découverte des stratégies thérapeutiques et seulement 10% des agents testés parviennent avec succès jusqu'au développement clinique car la plupart d'entre eux échouent lors des essais cliniques en phase III (la plus coûteuse) (Edmonson et al., 2014). Une partie de ces échecs est attribuée aux résultats obtenus lors de tests sur des cultures cellulaires 2D dans lesquels la réponse cellulaire aux traitements est altérée à cause de leurs conditions de culture (Edmonson et al., 2014). Si la culture cellulaire 2D paraît parfaitement adaptée pour formuler et tester une théorie explicative centrée sur les gènes, comme celle proposée par la SMT, elle semble présenter certaines limites en ce qui concerne le développement de stratégies thérapeutiques.

En outre, la culture cellulaire 2D apparaît également comme inappropriée pour des personnes s'intéressant au rôle de l'organisation tissulaire dans le développement de la maladie (notamment car elle ne permet pas de reproduire les conditions physiques, la structure 3D et la polarisation des cellules présentes dans les conditions in vivo). Elle ne serait donc pas la technique expérimentale la plus adaptée pour des personnes s'intéressant soit à la TOFT soit à la tumeur-organe.

Par opposition, la culture cellulaire 3D semble être un outil plus pertinent pour l'étude de l'influence des tissus dans le développement de la maladie. Les lignées de culture cellulaire 3D sont définies comme un environnement artificiel où les cellules peuvent

croître et interagir avec leur environnement dans les trois dimensions (Edmonson et al., 2014). Les conditions de culture en situation 3D sont ainsi beaucoup plus proches des conditions rencontrées *in vivo*. Elles permettent notamment de reconstituer une organisation cellulaire en sphéroïdes ou en agrégats, un accès différencié aux nutriments en fonction des différentes couches cellulaires (les cellules des couches extérieures ayant plus accès aux nutriments que les cellules situées dans les couches intérieures), ou encore des états prolifératifs cellulaires différenciés (prolifératif, quiescent, apoptotique ou nécrotique, également liés à l'accès aux nutriments). La culture cellulaire 3D représente un outil crucial pour la formulation et l'expérimentation de théories explicatives du cancer s'intéressant au rôle des tissus dans son étiologie, comme cela est le cas pour la TOFT ou la tumeur-organe. D'autres outils sont d'ailleurs développés pour essayer de se rapprocher encore des conditions tissulaires et de l'influence du microenvironnement tumoral présents *in vivo*, comme par exemple les xénogreffes ou encore les organoïdes (Murayama et Gotoh, 2019 ; Fan et al., 2019).

Il s'avère que la formulation de théories explicatives de la maladie identifiant des cibles explicatives à des niveaux différents (tissulaire pour la TOFT et la tumeur-organe ou génétique pour la SMT) nécessite l'adoption de techniques expérimentales adaptées et différentes afin de pouvoir étudier ces théories et espérer un développement thérapeutique qui leur soit lié. Il est donc important de garder à l'esprit durant la lecture de la suite de ce chapitre que les changements théoriques et thérapeutiques opérés par la distinction entre d'une part SMT et d'autre part TOFT et tumeur-organe reposent et impliquent également le développement et l'utilisation de techniques expérimentales différentes.

L'objectif général de ce premier chapitre tend donc à montrer que la description dans la littérature philosophique d'une polarisation entre d'une part, la TOFT et la tumeur-organe et d'autre part la SMT, repose sur des changements théoriques dus à la fois à l'identification de différentes cibles explicatives mais également à des changements de techniques expérimentales (permettant à la fois d'identifier et de tester expérimentalement la pertinence de ces nouvelles cibles explicatives). Enfin, ces changements influencent également le développement de stratégies thérapeutiques, tendant à illustrer le continuum entre théories explicatives de la maladie, techniques

expérimentales et stratégies thérapeutiques tel que mentionné au début de cette introduction.

2. How do changes in the theory of cancer etiology impact the development of therapeutic strategies ?

Sarah Yvonnet [1] [2]

[1] *Sorbonne Université, Laboratory Sciences, Normes et Démocratie (SND)*

[2] *Laboratory Cancer Biology and Therapeutics, Centre de recherche Saint-Antoine.*

This article was published in 2020 in Bulletin d'Histoire et d'Épistémologie des Sciences de la Vie with the following reference:

Yvonnet, S. (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*, 27, 51-65. https://doi.org/10.3917/bhesv.271.0051

Résumé

La principale théorie étiologique du cancer est génétique. Cependant, cette théorie présente d'importantes limites : elle ne permet pas de comprendre l'apparition et la progression de la maladie et les succès cliniques restent limités. Face à ces limites, certains biologistes ont plaidé en faveur d'un changement de théorie. L'objectif de cet article est d'analyser les conséquences des modifications de la théorie étiologique du cancer dans le domaine thérapeutique. Nous analyserons d'abord la manière dont le concept de microenvironnement tumoral permet de formuler au moins deux nouvelles théories sur l'étiologie du cancer pour lesquelles les événements génétiques ne sont plus considérés comme la principale et unique cause de la carcinogenèse. Puis, grâce à l'analyse de deux exemples, nous démontrerons que ne plus considérer la maladie comme le résultat uniquement de mutations génétiques modifie son explication causale et permet de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Abstract

The main theory of cancer etiology is genetic. However, this theory presents important downsides: no clear insights about how the disease begins and progresses, and the clinical successes are limited. Facing those shortcomings, some biologists have argued in favor of a change in the theory of carcinogenesis. The objective of this article is to analyze the consequences of changes in the theory of cancer etiology in the therapeutic field. Firstly, we will analyze how the concept of tumor microenvironment (TME) allows for the formulation of at least two new theories of cancer etiology. In both theories, genetic events are no longer regarded as the unique and primary cause of carcinogenesis. Secondly, we will analyze two examples of strategies based on those hypotheses that include TME in cancer development and demonstrate that no longer considering the disease as the result of only genetic mutations modifies its causal explanation and the justification of new therapeutic strategies.

2.1. Introduction

One of the main goals for biologists in cancer research is to produce a theory explaining carcinogenesis in order to develop therapeutic strategies: “One aim of cancer research is to understand the etiology of malignancy, with the long-term objective of reducing cancer incidence.” (Hollstein et al., 1991, p. 51) The main theory of cancer etiology is genetic (Hanahan and Weinberg, 2011; Weinberg, 2014). For instance, the National Cancer Institutes in both France[12] and the United States[13] identify mutations as the main cause of cancerous development. This theory has led to important clinical successes such as targeted therapies. However, the genetic theory of carcinogenesis does not completely fulfill the two aforementioned goals. Robert Weinberg, a biologist who has contributed the most to the diffusion of the genetic theory of carcinogenesis has also underlined its downsides: firstly, there is no clear insight into how the disease begins and progresses, and secondly, the

[12] https://www.e-cancer.fr/ (Las consulted the 07/14/21)
[13] https://www.cancer.gov/ (Last consulted the 07/14/21)

successes in the therapeutic field are limited (Hanahan and Weinberg, 2011). Facing those shortcomings, some biologists have argued in favor of a change in the theory of carcinogenesis (Baker, 2014; Bizzarri and Cucina, 2014; Maman and Witz, 2018).

The objective of this work is to analyze the consequences of changes in the theory of cancer etiology in the therapeutic field. The introduction of a new concept, the tumor microenvironment, modifies the way in which we understand the etiology of cancer allowing the development of new therapeutic strategies.

2.2. Cancer: "a disease of the genes"

The main theory of cancer etiology is genetic. The scientific community recognizes cancer as a "disease of the genes". This means "cancer is caused by changes to genes that control the way our cells function, especially how they grow and divide[14]." According to this view, cancer is the result of the accumulation of genetic alterations that lead cells to grow out of control, become invasive and lose their specialization[15] [16]. In this causal theory, cancer is the result of one necessary factor (mutations) and the variability of the factors that influence tumor formation relies on the different oncogenic drivers that can be found in different tissues (Rondeau et al., 2019). This theory is supported by experimental results. The identification of oncogenes and tumor suppressor genes allowed for the understanding of how mutations in genes controlling growth regulation, proliferation, or signal transduction (such as HER2/neu or p53) allow cancer to arise (Slamon et al., 1987; Kastan et al., 2011; Bertolaso, 2016). Based on this theory, the pharmaceutical industry has developed therapeutic strategies. One example of the development of a therapeutic strategy based on genetic analysis is the identification of the HER2+ mutation involved in breast cancer and the development of a corresponding therapeutic tool. HER2+ is a cell membrane receptor involved in the signaling of epidermal growth factor. It helps to regulate a protein involved in cellular growth. In breast cancer, biologists have observed an amplification of the gene

[14] «What is Cancer?» was originally produced by the National Cancer Institute of United states (https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer) (Last consulted the 07/14/21)
[15] https://www.e-cancer.fr/ (Last consulted the 07/14/21)
[16] https://www.cancer.gov/ (Last consulted the 07/14/21)

coding for HER2+. The amplification of this gene results in the increased expression of HER2+ receptor and the stimulation of cellular growth promoting tumor development. Those discoveries allowed for the development of a highly targeted drug called Herceptin, based on a monoclonal antibody that helps to block the HER2+ receptor (Slamon et al., 1987; Slamon et al., 1989; Gschwind et al., 2004). Therapeutic strategies based on a genetic etiology of cancer therefore have led to important clinical successes.

However, some downsides in the development of therapeutic strategies based on a genetic theory of carcinogenesis have also been underlined. In the case of solid cancers, for all types of treatments, resistance to them appears to be an inevitable phenomenon. For many patients who received treatments such as chemotherapy or targeted therapies (anti-angiogenic or checkpoints inhibitors), the overall survival remains modest as resistance arises (Kitano, 2003; Baker, 2014; Shin et al., 2017; Ma et al., 2018). Those disappointments in the clinical field are accompanied by unanswered questions in the domain of fundamental biology regarding cancer etiology:

> "Half of a century of cancer research had generated an enormous body of observations about the behavior of the disease, but there were essentially no insights into how the disease begins and progresses to its life threatening conclusion." (Hanahan and Weinberg, 2011, p. 267)

The genetic theory does not allow for the explanation of why mutations in specific genes cause cancer only in some human tissues and not in others (Schaefer and Serrano, 2016). For instance, sequencing studies in human normal eyelid skin have shown the presence of multiple cancer mutations, including most of the key drivers mutations of cutaneous squamous cell carcinomas (Martincorena et al., 2015; Martincorena and Campbell, 2015). Another unexplained phenomenon is the fact that cancer cells undergo various phenotypes at different stages of tumor evolution (Barillot et al., 2009; Soto and Sonnenschein, 2011). Therefore, not only are the clinical successes limited, but there are also gaps remaining in the etiological theory.

The theory of the genetic etiology of cancer presents some difficulties in fully reaching the two main goals of cancer research mentioned earlier (“understanding the etiology of malignancy” and “developing targeted therapies”) and seems to feed the need for a different theory:

> “The more one thinks that modifications to a theory move us closer to a full explanation but fails to achieve that, the greater the strength of the argument that some effort should go into setting off in a different direction.” (Baker, 2014, p. 1150)

Indeed, even if the genetic theory of cancer etiology is completed with new data, such as the recognition of the importance of epigenetic phenomena in combination with mutations in oncogenes and tumor suppressor genes (Feinberg et al., 2006; Kanwal and Gupta, 2010), looking for a genetic cause of cancer development seems to have limited successes and should push toward a different theory of cancer etiology.

2.3. The concept of tumor microenvironment

Another element has been identified as having a role in cancer development and dissemination. Different biologists recognize Paget as the father of the “seed and soil theory” in 1889 (Fidler et al., 2002; Ribatti et al., 2006; Witz, 2009), according to which metastasis depends on crosstalk between tumor cells with a metastatic activity (seeds) and a specific medium that promotes their growth within a specific organ (the soil, i.e. an organ with advantages for seed growth) and not on stochastic events (Fidler et al., 2002; Ribatti et al., 2006). Thus, metastases can develop only in cases where "seeds" and "soil" are compatible and cancer cells are dependent on the affected tissue (Bissell and Radisky, 2001; Ribatti et al., 2006; Hu and Polyak, 2008). With this theory, Paget stresses the importance of taking into account not only the cancer cells but also the tumor microenvironment (TME) in interaction with them. Usually, the TME is defined as a long list of heterogeneous components (such as fibroblasts, the extracellular matrix, immune and inflammatory cells, microbiata and surrounding blood vessels) that can be located within the tumor or more distantly, raising the question of the spatial delimitation of the TME (Witz, 2009; Swartz et al., 2012). It has been proposed recently to define the TME as different layers of environmental interactions with the tumor

(Laplane et al., 2018). Within this perspective, one layer seems to be particularly important in the scientific literature: the confined tumor environment, which is characterized by the local organization of the extracellular matrix, the intra-tumor vasculature or the infiltration of immune cells. Other layers can also be present such as the proximal tumor environment (that contributes to the confinement of tumor mass and maintains nutrients supply and tumor growth gradient) and the peripheral environment (characterized by the long range communication with lymph nodes) (Laplane et al., 2018; Laplane et al., 2019). In addition to the spatial delimitation of the TME, there is also a temporal ambiguity between regarding the TME as the site that promotes the tumor development, or the site that is induced by the tumor (Laconi, 2007). Despite those definitional difficulties, the increasing importance of interactions between the tumor microenvironment and cancer cells has led to a dynamic and nowadays very active field of research: “Thus, in the past decade, the TME and its constituents “stromal” cells have collectively risen in prominence, now embracing a broad field of investigation.” (Hanahan and Coussens, 2012, p. 309)

The study of the TME has been accompanied by the development of a new vocabulary to describe cancer disease. Some biologists, such as Bissell and Radisky, describe the microenvironment and the tumor as a “new organ,” meaning that the tumor and the microenvironment become an entity with its own homeostasis (homeostasis is here defined as a dynamic equilibrium between essential parameters) (Cannon, 1929; Lemoine and Pradeu, 2018; Bissell and Radisky, 2001). This new organ forms “a distinct context that now defines all its cellular response.” (Bissell and Radisky, 2001, p. 46) The key feature of this description is the strength of dependency of the interactions between the tumor and its microenvironment that allows for the formation of an entity with its own homeostasis and a common evolution. In this sense, the expression “tumor-organ” allows for the description of the whole tumor and the microenvironment as the cause of the disease (rather than considering the cause as the relatively homogeneous set of mutated cells)[17]. Indeed, the tumor influences and shapes the microenvironment. For instance, it was discovered in 2001 that the tumor

[17] Another way to understand the expression « tumor-organ » (that we are not discussing in this article) is to take it more literally, therefore proposing a completely different definition about the nature of the tumor.

can hijack the chemokine-chemokine receptor axes to promote metastasis by acting directly on tumor cell migration and invasion (Müller et al., 2001). The tumor also regulates the immune system of its microenvironment by releasing small extracellular vesicles called tumor-derived exosomes (TEXs). TEXs carry immunosuppressive molecules and factors that interfere with immune cell function, leading to immune suppression in the microenvironment (Whiteside, 2016). In return, the tumor microenvironment also influences the tumor. Cancer associated fibroblasts secrete various active molecules (such as growth factors or cytokines) that promote the proliferation and the transformation of epithelial cells into malignant cells (Qiao et al., 2016; Maman and Witz, 2018). Tumor-associated macrophages (TAMs) also influence tumor behavior. TAMs promote the invasion of carcinoma cells through the secretion of colony stimulating factor-1 and the epidermal growth factor paracrine loop (Goswami et al., 2005; Quail and Joyce, 2013).

For all these reasons, cancerous cells are no longer regarded as isolated cells but cells that are constantly interacting with their tumor microenvironment and cancer arising is the product of molecular and cellular interactions between the tumor and the microenvironment. Thus, the tumor must be understood as belonging to a dynamic, changing system.

2.4. The formulation of new hypotheses about cancer etiology

The growing evidence about the crucial interactions between cancerous cells and their microenvironment has led to new hypotheses of cancer etiology. As we said earlier, numerous studies have been conducted on the tumor microenvironment (Bissell and Hines, 2011; Bissell and Radisky, 2001) and it was found that the TME influences not only metastasis but also earlier steps of carcinogenesis such as the formation and the persistence of cancer (Bhowmick et al., 2004; Shiao et al., 2016). Biologists then started attributing a causal role in carcinogenesis to the tumor microenvironment: “It is now clear that cancer progression and metastasis is controlled by the TME and does not depend solely on cancer cell autonomous defects” (Kalluri, 2016); “Previous studies focused on cancer cells, but an increasing number of recent studies have

analyzed the contribution of cancer microenvironment to the initiation and progression of breast cancer." (Qiao et al., 2016, p. 33) The etiology of the disease consists then in both genetic alterations and microenvironment or tumor-organ disturbance (Bhowmick et al., 2004; Hanahan and Coussens, 2012), as we mentioned in the previous section. Cancer is no longer defined as only a disease of the genes but also as a disease of the tissue, resulting from tissue disorganization (Liotta and Kohn, 2001; Bhowmick et al., 2004).

But some biologists (Bizzarri and Cucina, 2014; Soto and Sonnenschein, 2011) go even further by postulating that "neoplasia arises from a problem of three dimensional organization of a tissue, not from a normal cell gone awry by mutations or by other mechanisms." (Bertolaso, 2016, p. 61) This theory is called the Tissue Organization Field Theory (TOFT) and according to it, cancer etiology is only due to the perturbation of the three dimensional organization of a tissue:

> "Carcinogenesis does not necessarily require genetic mutations: aberrant stimuli comprising the coordination and the structure of the hierarchical organization of cellular systems in metazoans are sufficient to produce cancer." (Bertolaso, 2016, p. 61)

The TOFT proposes a radically new and different etiology for cancer disease, first because it rejects mutations as the main causes, and second because it identifies another causal process to explain carcinogenesis. It postulates that abnormal chronic interactions between the mesenchyme (supporting tissue) and the parenchyma (tissues constituting the functional parts of an organ), within an organ, are sufficient for cancer to arise (Soto and Sonnenschein, 2011). The tenants of the TOFT consider the "mutational etiology" (also called Theory of Somatic Mutations) and the "tissular etiology" (or TOFT) as incompatible (even if this assertion has been discussed in the philosophical literature[18]) and therefore study cancer etiology only at the tissue level and compare carcinogenesis with morphogenesis. In morphogenesis, the interactions among different components of a tissue cannot be reduced to events within the cells.

[18] B. Bedessem, S. Ruphy, «SMT or TOFT? How the two main theories of carcinogenesis are made (artificially) incompatible», *Acta Biotheoretica*, 2015, 3, p. 257-267.

Indeed, a single cell isolated from a tissue fails to produce the tissue that would normally arise from reciprocal interactions between different cells. Moreover, the structure of an organ depends on the biomechanical forces that are generated by the different elements of its tissues. Just as morphogenesis cannot be explained by cellular events, carcinogenesis cannot be explained by cellular events and results from reciprocal interactions and biochemical forces (Soto and Sonnenschein, 2011).

Taking into account the tumor microenvironment in the etiology overcomes some of the shortcomings of the genetic hypothesis. The existence of various phenotypes between different stages of tumor evolution becomes understandable if we consider carcinogenesis as the product of both mutations and microenvironment (or the product of microenvironment disturbance only, as proposed by the TOFT) (Barillot et al., 2009; Soto and Sonnenschein, 2011). Moreover, the comparison between morphogenesis and carcinogenesis made by the TOFT allows explaining the reversibility of oncogenic processes previously mentioned. If carcinogenesis, just like morphogenesis, results from interactions and biochemical forces, then neoplastic tissues brought into contact with normal tissues (or with their components) could thus be normalized, meaning that they could display a normal phenotype again, allowing scientists to postulate the reversibility of oncogenic processes (Bissell and Radisky, 2001; Soto and Sonnenschein, 2011). This last point is particularly relevant and we will come back to it in the next section.

Including the tumor microenvironment in cancer etiology allows for the formulation of at least two new causal hypotheses of carcinogenesis. Cancer is the consequence of the whole molecular and cellular disruptions in the tumor and the TME or, according to the tissue organization field theory, only structural disturbance of the tissue organization within the TME is necessary for cancer to arise. In both cases, genetic events are no longer regarded as the unique and primary cause of carcinogenesis (Smith, 2007). TME implies studying cancer etiology at the tissue level and not only at the intracellular level.

2.5. The influence of new hypotheses on therapeutic strategies against cancers

In the previous sections we demonstrated how and why the TME appeared as a major cause of carcinogenesis and was included in cancer etiology. The identification of elements as the cause of a disease makes it possible to rationally justify the therapeutic strategies targeting those elements specifically. Consequently, no longer considering the disease as the result of only the accumulation of genetic mutations modifies its causal explanation and the justification of new therapeutic and clinical protocols (Lineweaver et al., 2014; Vincent, 2017):

> “The TME is being increasingly recognized as a key factor in multiple stages of disease progression, particularly local resistance, immune escaping, and distant metastasis, thereby substantially impacting the future development of frontline interventions in clinical oncology.” (Chen et al., 2015, p. 1)

Therefore, we will focus on two examples of strategies based on the hypotheses including the tumor microenvironment in cancer development.

The first example of therapy comes from the fact that some biologists qualify the tumor and its microenvironment as a new organ (as said in section 2). Considering the whole tumor-microenvironment as an organ allows for the consideration of new therapeutic perspectives, as is the case with clinical trials for liver cancer (Bissell and Radisky, 2001). Liver cancer is often accompanied by a reaction in which certain hepatocytes proliferate uncontrollably, the extracellular matrix is degraded, and the expression of certain chemical elements of the microenvironment (such as cytokines and retinoids) is reduced. Studies have shown that chemotherapy for hepatocytes may be more effective if it is accompanied by therapies that specifically target areas where liver tissues have been degraded (Bissell and Radisky, 2001). This approach tends to treat the whole tumor-affected tissue and not just the cancer cells and could be potentially applied to other types of cancers:

> "Growing evidence from the literature highlights the critical role of the tumor cell microenvironment in the pathogenesis of cancer diseases. Thus, targeting the

> microenvironment, particularly the crosstalk between tumor cells and stroma cells, has emerged as a promising therapeutic strategy. This is particularly relevant for liver cancer which frequently develops in a context of chronic inflammation and microenvironment remodeling associated with hepatic fibrosis and cirrhosis, processes to which hepatic stellate cells greatly contribute." (Coulouarn, 2014, p. 1306)

The microenvironment offers promising perspectives for the development of new therapeutic strategies through the identification of new agents involved in the development of the tumor.

In the previous section, we mentioned the comparison between carcinogenesis and morphogenesis made by the tissue organization field theory and its corollary, the reversibility of oncogenic processes. The identification of this characteristic of oncogenic processes represents an interesting opportunity for therapeutic strategies. An article published in 2013, and based on the experiments of Weaver and colleagues published in 1997, studied two different cell lines in 3D cell culture (Vidi et al., 2013). The normal cell line formed growth arrested aciniar-like structures, with normal apico-basal polarity. Cells were similar to the ones found in human breast. The cancerous cell line formed disorganized colonies that exhibited continuous growth and a lack of apico-basal polarity. One of the reasons identified to explain the differences between the two cell lines was a hyper activation of EGFR, integrin and aerobic glycolysis signaling in malignant cells. Vidi and colleagues demonstrated that a combination of EGFR inhibitors and other signaling pathways inhibitors could induce a return to the cellular organization, basal polarity, and growth arrested colony without any change in the genotype of the malignant cells. They thus presented morphology similar to the colonies formed by the normal cell line (Weaver et al., 1997; Vidi et al., 2013). This is an example of the reversibility property of oncogenic processes. More recently, these studies have been used to test if 10-gingerol is able to revert the phenotype of cancer cells also in 3D cell culture. The result established that 10-gingerol could selectively have an impact on malignant cells and did not interfere with non-malignant cells. It could revert malignant phenotypes and induce apoptosis. These results indicate that 10 gingerol may be an effective compound to be used as an adjuvant therapy in breast cancer treatment (Fuzer et al., 2017).

The inclusion of the microenvironment in the etiology of cancer offers promising perspectives for the identification of new therapeutic targets through the identification of agents involved in the development of the tumor (such as in the example of the liver cancer) or through the identification of new characteristics of carcinogenesis (such as reversibility).

2.6. Conclusion

The main theory of cancer development and dissemination is genetic. However, facing the shortcomings of this theory, some biologists have proposed the inclusion of a new concept in cancer etiology: the tumor microenvironment. The inclusion of the TME involves looking at cancer not only as a disease of the genes but also as a disease of the tissue. Causes of cancer are either a combination of mutations and TME disturbance, or tissue disorganization. Considering that genetic events are no longer the unique and primary causes of carcinogenesis favors the development of new therapeutic strategies by identifying new targets such as agents involved in tumor development or new characteristics of carcinogenesis. Thus, including the tumor microenvironment in cancer etiology lets scientists answer some of the questions about cancer development and persistence, and also identify new therapeutic targets that will hopefully help to solve the problem of therapeutic resistance.

3. Bibliographie

Baker, S. G. (2014). Recognizing paradigm instability in theories of carcinogenesis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1149-1163.

Barillot, E., Calzone, L., & Zinovyev, A. (2009). Biologie des systèmes appliqués aux cancers. *médecine/sciences*, *25*(6-7), 601-607.

Bedessem, B., & Ruphy, S. (2015). SMT or TOFT? How the Two Main Theories of Carcinogenesis are Made (Artificially) Incompatible. *Acta Biotheoretica*, *63*(3), 257-267. https://doi.org/10.1007/s10441-015-9252-1

Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of cancer*. Springer.

Bhowmick, N. A., Neilson, E. G., & Moses, H. L. (2004). Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*, *432*(7015), 332-337.

Bissell, M. J., & Hines, W. C. (2011). Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature medicine*, *17*(3), 320-329.

Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. *Nature Reviews Cancer*, *1*(1), 46-54.

Bizzarri, M., & Cucina, A. (2014). Tumor and the microenvironment : A chance to reframe the paradigm of carcinogenesis? *BioMed Research International*, *2014*, 934038. https://doi.org/10.1155/2014/934038

Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiological reviews*, *9*(3), 399-431.

Chen, F., Zhuang, X., Lin, L., Yu, P., Wang, Y., Shi, Y., Hu, G., & Sun, Y. (2015). New horizons in tumor microenvironment biology : Challenges and opportunities. *BMC medicine*, *13*(1), 1-14.

Comprehensive Cancer Information—National Cancer Institute (nciglobal,ncienterprise). (1980, janvier 1). [CgvHomeLanding]. https://www.cancer.gov/

Coulouarn, C., & Clément, B. (2014). Stellate cells and the development of liver cancer : Therapeutic potential of targeting the stroma. *Journal of hepatology*, *60*(6), 1306-1309.

Edmondson, R., Broglie, J. J., Adcock, A. F., & Yang, L. (2014). Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay and drug development technologies*, *12*(4), 207-218.

Fan, H., Demirci, U., & Chen, P. (2019). Emerging organoid models : Leaping forward in cancer research. *Journal of Hematology & Oncology*, *12*(1), 142. https://doi.org/10.1186/s13045-019-0832-4

Feinberg, A. P., Ohlsson, R., & Henikoff, S. (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature reviews genetics*, *7*(1), 21-33.

Fidler, I. J., Yano, S., Zhang, R., Fujimaki, T., & Bucana, C. D. (2002). The seed and soil hypothesis : Vascularisation and brain metastases. *The lancet oncology*, *3*(1), 53-57.

Fuzer, A. M., Lee, S.-Y., Mott, J. D., & Cominetti, M. R. (2017). [10]-Gingerol Reverts Malignant Phenotype of Breast Cancer Cells in 3D Culture. *Journal of cellular biochemistry*, *118*(9), 2693-2699.

Goswami, S., Sahai, E., Wyckoff, J. B., Cammer, M., Cox, D., Pixley, F. J., Stanley, E. R., Segall, J. E., & Condeelis, J. S. (2005). Macrophages promote the invasion of

breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer research*, *65*(12), 5278-5283.

Gschwind, A., Fischer, O. M., & Ullrich, A. (2004). The discovery of receptor tyrosine kinases : Targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, *4*(5), 361-370.

Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the Crime : Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, *21*(3), 309-322. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer : The next generation. *cell*, *144*(5), 646-674.

Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Harris, C. C. (1991). P53 mutations in human cancers. *Science*, *253*(5015), 49-53.

Hu, M., & Polyak, K. (2008). Molecular characterisation of the tumour microenvironment in breast cancer. *European journal of cancer*, *44*(18), 2760-2765.

Institut National Du Cancer—Accueil. (s. d.). Consulté 14 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/

Kalluri, R. (2016). The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, *16*(9), 582-598.

Kanwal, R., & Gupta, S. (2010). Epigenetics and cancer. *Journal of applied physiology*, *109*(2), 598-605.

Kastan, M. B., Onyekwere, O., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Craig, R. W. (1991). Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer research*, *51*(23 Part 1), 6304-6311.

Kitano, H. (2003). Cancer robustness : Tumour tactics. *Nature*, *426*(6963), 125-125.

Laconi, E. (2007). The evolving concept of tumor microenvironments. *BioEssays*, *29*(8), 738-744. https://doi.org/10.1002/bies.20606

Laplane, L., Duluc, D., Bikfalvi, A., Larmonier, N., & Pradeu, T. (2019). Beyond the tumour microenvironment. *International journal of cancer*, *145*(10), 2611-2618.

Laplane, L., Duluc, D., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2018). The multiple layers of the tumor environment. *Trends in cancer*, *4*(12), 802-809.

Lemoine, M., & Pradeu, T. (2018). *Dissecting the meanings of "Physiology" to assess the vitality of the discipline*. American Physiological Society Bethesda, MD.

Lineweaver, C. H., Davies, P. C., & Vincent, M. D. (2014). Targeting cancer's weaknesses (not its strengths) : Therapeutic strategies suggested by the atavistic model. *BioEssays*, *36*(9), 827-835.

Liotta, L. A., & Kohn, E. C. (2001). The microenvironment of the tumour–host interface. *Nature*, *411*(6835), 375-379.

Ma, S., Pradeep, S., Hu, W., Zhang, D., Coleman, R., & Sood, A. (2018). The role of tumor microenvironment in resistance to anti-angiogenic therapy. *F1000Research*, *7*.

Maman, S., & Witz, I. P. (2018). A history of exploring cancer in context. *Nature Reviews Drug Discovery*, *17*(3), 13-30.

Martincorena, I., & Campbell, P. J. (2015). Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, *349*(6255), 1483-1489.

Martincorena, I., Roshan, A., Gerstung, M., Ellis, P., Van Loo, P., McLaren, S., Wedge, D. C., Fullam, A., Alexandrov, L. B., & Tubio, J. M. (2015). High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*, *348*(6237), 880-886.

Morange, M. (2014). Les modèles explicatifs du cancer-Aspects historiques. *médecine/sciences*, *30*(6-7), 679-682.

Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M. E., McClanahan, T., Murphy, E., Yuan, W., & Wagner, S. N. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *nature*, *410*(6824), 50-56.

Murayama, T., & Gotoh, N. (2019). Patient-Derived Xenograft Models of Breast Cancer and Their Application. *Cells*, *8*(6), 621. https://doi.org/10.3390/cells8060621

National Cancer Institute. (2007, septembre 17). *What Is Cancer?* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

Qiao, A., Gu, F., Guo, X., Zhang, X., & Fu, L. (2016). Breast cancer-associated fibroblasts : Their roles in tumor initiation, progression and clinical applications. *Frontiers of Medicine*, *10*(1), 33-40.

Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature medicine*, *19*(11), 1423-1437.

Ribatti, D., Mangialardi, G., & Vacca, A. (2006). Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clinical and Experimental Medicine*, *6*(4), 145-149. https://doi.org/10.1007/s10238-006-0117-4

Rondeau, E., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2019). Philosophy of Biology : Characterizing causality in cancer. *Elife*, *8*, e53755.

Schaefer, M. H., & Serrano, L. (2016). Cell type-specific properties and environment shape tissue specificity of cancer genes. *Scientific reports*, *6*(1), 1-14.

Shiao, S. L., Chu, G. C.-Y., & Chung, L. W. (2016). Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment. *Cancer letters*, *380*(1), 340-348.

Shin, D. S., Zaretsky, J. M., Escuin-Ordinas, H., Garcia-Diaz, A., Hu-Lieskovan, S., Kalbasi, A., Grasso, C. S., Hugo, W., Sandoval, S., & Torrejon, D. Y. (2017). Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer discovery*, *7*(2), 188-201.

Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer : Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*, *235*(4785), 177-182.

Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., Levin, W. J., Stuart, S. G., Udove, J., & Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, *244*(4905), 707-712.

Smith, K. C. (2007). Towards an adequate account of genetic disease. In *Establishing Medical Reality* (p. 83-110). Springer.

Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer : A testable replacement for the somatic mutation theory. *Bioessays*, *33*(5), 332-340.

Swartz, M. A., Iida, N., Roberts, E. W., Sangaletti, S., Wong, M. H., Yull, F. E., Coussens, L. M., & DeClerck, Y. A. (2012). *Tumor microenvironment complexity : Emerging roles in cancer therapy*. AACR.

Vidi, P.-A., Bissell, M. J., & Lelièvre, S. A. (2013). Three-Dimensional Culture of Human Breast Epithelial Cells : The How and the Why. In S. H. Randell & M. L. Fulcher (Éds.), *Epithelial Cell Culture Protocols : Second Edition* (p. 193-219). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-125-7_13

Vincent, M. D. (2017). *Cancer : Towards a general theory of the target*.

Weaver, V. M., Petersen, O. W., Wang, F., Larabell, C. A., Briand, P., Damsky, C., & Bissell, M. J. (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), 231-245.

Weinberg, R. A. (2014). Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again. *Cell*, *157*(1), 267-271. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004

Whiteside, T. L. (2016). Tumor-derived exosomes and their role in tumor-induced immune suppression. *Vaccines*, *4*(4), 35.

Witz, I. P. (2009). The tumor microenvironment : The making of a paradigm. *Cancer Microenvironment*, *2*(1), 9-17.

Chapitre 2 - De l'opposition SMT/ TOFT vers une interprétation continuiste et une interprétation discontinuiste de l'influence du TME

1. Introduction

Notre premier chapitre reposait sur l'analyse de deux hypothèses très présentes au sein de la philosophie du cancer (Soto and Sonnenschein, 2011 ; Baker, 2014 ; Bizzarri and Cucina, 2014 ; Bertolaso, 2016) : 1) il existe un continuum entre la théorie explicative de la maladie, l'utilisation de techniques expérimentales adaptées et le développement de stratégies thérapeutiques ; 2) la recherche sur le cancer est polarisée autour de deux théories opposées et concurrentes, la TOFT et la SMT (certains auteurs, comme Soto et Sonnenschein affirment même que la recherche sur le cancer doit se détourner de la SMT et s'orienter vers la TOFT). Cependant, lorsque nous avons complété cette revue de la littérature philosophique avec une revue de la littérature scientifique, nous nous sommes aperçue que cette dernière ne correspondait pas à la description rencontrée dans le domaine de la philosophie du cancer. La théorie de la SMT et *a fortiori* celle de la TOFT sont en fait très peu, si ce n'est jamais, mentionnées dans la littérature scientifique. Il nous a ainsi semblé qu'il y avait un écart entre ce qui était le centre de l'attention dans le domaine de la philosophie du cancer et ce qui l'était dans la littérature scientifique.

Face à ce constat, et sachant que notre thèse a pour objectif de s'adresser aussi bien aux philosophes des sciences qu'aux biologistes et aux médecins (comme annoncé dans l'introduction générale), il nous a semblé crucial d'entamer une analyse bibliographique de la littérature sur le cancer, d'une part pour comprendre l'essor du domaine de recherche sur le TME mais également pour identifier plus précisément l'influence de la recherche sur le TME et les hypothèses qui lui sont associées (autres donc que la TOFT).

Dès la première analyse de la littérature biomédicale, il nous a semblé que le domaine de recherche sur le cancer est en réalité un domaine hétérogène, avec des communautés de chercheurs ayant des questionnements, des objets d'études, des outils et des objectifs différents. C'est cette hétérogénéité dans les pratiques de recherche en oncologie qui nous a intéressée et que nous allons tâcher de décrire dans ce chapitre.

Pour étudier cette diversité, nous avons décidé de compléter notre revue de la littérature scientifique par des entretiens semi-directifs avec des biologistes et des médecins. 18 personnes ont été sollicitées et nous avons pu mener 10 entretiens. Nous avons ainsi pu interroger 3 médecins et 7 biologistes. Les personnes interrogées travaillent dans des domaines très différents au sein de l'oncologie : médecins travaillant sur des tumeurs rares, ou au contraire sur des tumeurs très fréquentes, une personne faisant de la génétique, une autre travaillant sur le microenvironnement tumoral, sur la résistance, sur les micro ARNs circulant ou encore sur l'endocytose. De même, ils occupent des fonctions différentes : Professeur des Universités Praticien Hospitalier (PUPH), enseignant chercheur ou encore chercheur. Les entretiens ont été réalisés en présentiel avec des personnes travaillant à l'Institut Gustave Roussy, à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), ou en distanciel (skype ou appel téléphonique) avec des personnes travaillant à l'Institut du Cancer de Milan ou à l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier. Ils ont été enregistrés après accord des différentes personnes interrogées et ont duré entre 40 minutes et 1h15. Durant ces entretiens plusieurs thématiques ont été abordées : parcours universitaire et professionnel, poste et fonctions actuellement occupés, questions définitionnelles (résistance, cancer, TME, biomarqueurs), les grands changements dans le domaine de l'oncologie (théoriques ou techniques), l'étiologie de la maladie ou encore les perspectives d'avenir pour la recherche sur le cancer. Les questions portant sur ces différentes thématiques avaient été préparées en amont, à partir de ce que nous avions identifié dans la littérature scientifique. Deux questionnaires différents (un à destination des biologistes et l'autre à destination des médecins) mais avec de nombreuses questions en commun avaient été réalisés. Par ailleurs, certaines thématiques ont émergé au fil des conversations sans que des questions aient été préalablement envisagées.

L'analyse des informations récoltées a principalement été réalisée par regroupement des informations autour des grands thèmes identifiés lors de la préparation des questionnaires. Ensuite, nous avons tenté d'identifier au sein de ces différents thèmes les problèmes et les exemples particuliers qui nous ont permis de corroborer, illustrer ou encore compléter certains éléments issus de notre revue de la littérature. Nous avons été particulièrement attentive aux points de vue divergents exprimés par les participants.

Par exemple, les questions définitionnelles ont permis de mettre en avant une grande diversité de points de vue concernant aussi bien la définition du cancer que celle du TME. Concernant la définition du cancer, un élément utilisé par l'ensemble des personnes interrogées pour définir la maladie et les caractéristiques des cellules cancéreuses, est la perte de régulation, notamment du point de vue prolifératif : « Le cancer c'est une prolifération incontrôlée de cellules. » Néanmoins, certaines personnes y ont associé la notion de perte de cadre spatial comme par exemple, « c'est une dérégulation du vivant et aussi une perte de cadre spatial » ou encore :

> « C'est une prolifération cellulaire ou un groupe de cellules qui échappe à l'homéostasie de l'organisme, donc sans égard pour les signaux régulateurs, et qui ne respecte pas les barrières de l'organisme. »

D'autres personnes ont plutôt insisté sur l'étiologie de la maladie pour définir le cancer, que ce soit d'un point de vue génétique ou tissulaire :

> « Alors normalement parce que je suis généticienne, je suis assez réductrice et j'ai tendance à tout baser sur le fait que ça part d'anomalies génétiques qui s'accumulent. Donc il en faut au moins une, maintenant est-ce qu'elle survient seule, il reste beaucoup de points d'interrogations là-dessus. Donc c'est une maladie des gènes même s'il faut prendre en compte tout ce qu'il y a autour, le microenvironnement tumoral, l'épigénétique, le tissu, etc. »

> « Ce n'est pas juste un problème de mutations car même des cellules normales ont des mutations. On n'est plus vraiment à une échelle cellulaire mais plutôt macroscopique, et sur le tissu constituant la tumeur. »

Ces premiers éléments soulignent la diversité des points de vue concernant l'étiologie de la maladie.

Néanmoins, un consensus a émergé lors des différents entretiens. L'ensemble des personnes interrogées considèrent que le cancer est une maladie multifactorielle, la plupart du temps impliquant à la fois des causes génétiques et d'autres types de causes. De plus, il semblerait que l'importance du rôle de certaines causes dans certains types de cancers par rapport à d'autres permette de catégoriser les cancers soulignant l'importance de parler « des cancers » (même si cette catégorisation varie selon les personnes interrogées) : « Alors pour moi le cancer n'existe pas, c'est les cancers au pluriel. » Une autre personne nous a également indiqué que :

> « Je pense qu'on peut avoir une dérégulation du comportement cellulaire qui est intrinsèque, c'est-à-dire les cancers héréditaires par exemple, ou extrinsèque liée au stress oncogénique comme le tabac par exemple dans le cancer du poumon. Ca je dirais que c'est pour les cancers simples. Et après il y a d'autres cancers, probablement plus complexes, où c'est une combinaison des deux facteurs. (...) Donc on a les cancers simples, et dans les cancers complexes comme dans le cas des gliomes, c'est probablement multifactoriel avec une susceptibilité génétique mais pas un facteur causal en soi sur lesquels vont se rajouter des risques ou des stress oncogéniques externes et possiblement qu'il y aussi un peu de hasard qui intervient. C'est assez compliqué pour les cancers sporadiques en tous cas. »

Enfin, un chercheur ayant travaillé sur les cancers viro-induits nous a expliqué que selon lui :

> « Ce qui est sous-estimé c'est qu'il y a quand même toujours une maladie pré-tumorale silencieuse. Cette maladie crée un contexte qui favorise l'émergence des cellules cancéreuses. Ces maladies peuvent être liées à des altérations épigénétiques, des phénotypes de méthylation, et souvent à une inflammation chronique, par exemple en cas de virus. »

Les hypothèses concernant l'étiologie de la maladie semblent donc varier d'une personne à une autre.

La question de la définition du microenvironnement tumoral a elle aussi suscité des réponses très différentes. Tout d'abord, il semble qu'il n'y ait pas de consensus concernant la délimitation spatiale du microenvironnement tumoral : « A mon sens, la question des limites du TME sont imposées par des aspects techniques ou pratiques et par des coûts. » Une autre personne indique également que :

> « C’est l’ensemble des cellules non tumorales avec lesquelles interagissent directement ou indirectement les cellules tumorales et aussi l’espace intercellulaire. Les limites spatiales sont assez floues. »

Deux personnes nous ont aussi parlé d’un gradient entre microenvironnement tumoral et macroenvironnement :

> « J’adhère totalement à l’idée d’une certaine continuité entre le microenvironnement tumoral et le macroenvironnement c’est-à-dire par exemple la cachexie, les anomalies et les altérations du tissu musculaire, tout ça. En fait, c’est un gradient avec par exemple la présence de biomarqueurs jusque dans le plasma mais on peut présumer que la concentration est beaucoup plus grande dans le microenvironnement. Et ça va avec l’idée que le cancer est une maladie systémique. »

De plus, la question de savoir si le microenvironnement tumoral est une partie de la tumeur (et de savoir s’il est sain ou pathologique) ou encore s’il a un rôle actif ou non dans la maladie ne semble pas faire consensus : « Le TME est une partie de la tumeur, mais qui est plutôt passive. Il n’a pas forcément de rôle causal, enfin on ne sait pas vraiment, ce n’est pas très clair. » ; « C’est l’environnement sain qui est à proximité immédiate du cancer et qui est un peu permissif, donc un peu pathologique puisqu’il permet à la tumeur de s’échapper. » Ainsi, la première difficulté que nous avons rencontrée pour rendre compte de l’état actuel de la recherche sur le cancer vient du fait que les termes qui semblent être au coeur même des préoccupations de la recherche en oncologie (tel que cancer ou microenvironnement tumoral) ne sont pas définis de la même manière par les différentes personnes interrogées (même s’il est possible de trouver des points communs).

La troisième thématique abordée a été l’évolution de la recherche sur le cancer et les éléments majeurs qui y ont participé (notamment d’un point de vue technique et technologique). Par exemple, l’utilisation de l’imagerie ou des outils bioinformatiques a été mentionnée par plusieurs personnes, mais pour des raisons différentes : « Pour moi, l'imagerie c’est indispensable mais c’est pas ce qui va guérir les patients. » D’autres personnes nous ont indiqué que :

> « Alors nous on utilise pas du tout la bio-informatique car on a assez peu de données à traiter, mais par contre on utilise énormément l'imagerie. On est très très dépendants de l'imagerie, je pense que 80% des manips qu'on fait voire 90 c'est de l'imagerie. Que ce soit sur des échantillons fixés mais aussi surtout sur des échantillons vivants. »

> « L'imagerie je pense que oui, elle a eu un rôle très important pour se rendre compte que la tumeur elle n'est pas posée là toute seule car la culture cellulaire ne suffisait pas. »

D'autres techniques permettant de mieux reproduire et étudier l'environnement proche des cellules tumorales ont également été mentionnées (notamment la culture cellulaire) mais encore une fois avec des points de vue différents, « après bon, les techniques de biologie cellulaire ce sont des petites avancées à chaque fois » ou encore :

> « Pour moi il y a eu une vraie bascule avec le passage de supports en verre pour la culture cellulaire vers des gels de d'acrylamide qui permettent de mieux reproduire la rigidité et la topologie. Il y a aussi la culture cellulaire 3D. »

Enfin, le micro-séquençage à cellule unique ou encore le séquençage à haut débit ont également été mentionnés :

> « Alors ça a changé la donne dans le sens où au lieu de se focaliser sur un gène, on faisait classiquement la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou le séquençage classique, là on pouvait regarder tous les gènes d'un coup. Et du coup qu'est-ce que ça a changé ? Alors je dirais qu'il y a deux niveaux. Le niveau test génétique vis-à-vis de l'activité de mon chef et des patients qu'il suit et puis notre niveau à nous en recherche. Au niveau test génétique maintenant mon chef il ne propose plus un test génétique sur un gène donné comme auparavant, il propose ce qu'on appelle un panel de gènes. Après je dirais que la NGS (Séquençage de Nouvelle Génération) a apporté de nouvelles pistes mais également de nouveaux doutes avec un risque quasi quotidien de se disperser. Donc là j'avoue que je peine, au milieu de toute cette masse de données et il y a cette confrontation à la masse de données qui représente un risque supplémentaire. »

> « Je pense qu'on connaît mieux les cancers grâce à l'avènement des technologies de la biologie moléculaire à haut débit qui ont permis d'éclairer en un seul temps expérimental l'ensemble des altérations génétiques donc ça effectivement ça a été un accélérateur. »

Enfin, les deux dernières thématiques abordées lors des entretiens ont concerné d'une part les perspectives pour le futur de la recherche sur le cancer et d'autre part l'organisation institutionnelle de la recherche et son influence sur le travail des chercheurs et des médecins. Cette dernière thématique n'avait pas été inclue lors de la préparation des entretiens mais a émergée dans plusieurs conversations et sera plus largement exploitée dans l'introduction du chapitre 5. Concernant l'évolution du domaine de recherche du cancer, le futur de l'approche moléculaire et génétique de la maladie a été évoqué en des termes très différents par exemple :

> « Sur un temps court, je pense qu'il faut continuer pour identifier tous les mécanismes cellulaires qui sont défaillants et je pense qu'effectivement, quand on les aura identifiés avec le séquençage haut débit et qu'on pourra identifier parfaitement toute la machinerie cellulaire, on pourra cibler en même temps plusieurs points pour ne laisser aucun répit aux cellules cancéreuses (...) parce que oui c'est ce qu'on sait faire, on sait où on va comme ça. »

Ou au contraire :

> « Il y a beaucoup à tirer des banques de données où il y a du big data mais on a besoin d'investissement en bio-informatique. (...) Il faudrait pouvoir en tirer quelque chose de concret (...). On a des superbes publications mais au bout du compte on ne sait pas quel gène est muté, ni à quel endroit. Ça donne juste des pistes et c'est beaucoup d'argent pour donner juste des pistes d'étude. Ces banques de données sont bien, mais elles n'ont rien donné au niveau prise en charge des patients, rien au niveau clinique et il faudra un moment avant d'arriver à ça. »

Pour certains, les perspectives les plus prometteuses pour le domaine de l'oncologie sont plutôt dans le développement de la prévention ou de la chronicisation de la maladie (inspiré du modèle thérapeutique du VIH) avec l'objectif de prolonger la vie du patient avec la maladie contenue (deux pistes que nous retrouvons dans le dernier Plan Cancer) : « Les grandes avancées pour moi c'est la prévention. Par exemple le vaccin HPV et la compréhension de tous les toxiques comme le tabac. » Ou encore :

> « Je crois plus à une chronicisation des pathologies cancéreuses, c'est-à-dire garantir un ralentissement de la croissance tumorale car il n'y a jamais de guérison en phase métastase. Une chronicisation de la maladie c'est-à-dire qu'on repousse, on gagne du temps, avec des fenêtres thérapeutiques ou avec des multiples traitements séquentiels qui combinent plein de choses, plus qu'une guérison par un traitement systémique. »

Enfin, une personne nous a fait part de son point de vue concernant le risque d'orienter trop fortement la recherche en identifiant et hiérarchisant les études les plus intéressantes et les plus prometteuses dans le futur :

> « Bien souvent, de plus en plus, il y a des visées finalistes. Clairement on veut que, on nous pousse de plus en plus à faire de la recherche appliquée. Et comme on prend toujours cet exemple-là, c'est pas en améliorant la chandelle qu'on a inventé l'électricité. Et les découvertes, ce qui fait vraiment avancer les choses en clinique, ça part toujours de découvertes fondamentales dont on pouvait pas prévoir à l'origine qu'elles auraient cette application-là plus tard. (...) Je pense que c'est important qu'il y ait de tout, à la fois des cliniciens qui essayent d'améliorer les traitements existants et l'utilisation de traitements existants, mais il faut surtout pas croire que ça y est maintenant on a les outils et qu'il faut juste améliorer ces outils et donc mettre tout le monde à travailler sur ces outils (...). Je pense que c'est indispensable de diversifier les domaines de recherche et de maintenir la recherche fondamentale. Et de pas chercher à l'orienter. A mon avis, mais ça c'est que mon avis, le pilotage de la recherche, c'est une erreur. Il faut laisser la recherche se faire, parce qu'il n'y a aucun moyen de prédire d'où viendra la prochaine innovation. »

Ces entretiens ont permis de récolter des avis personnels sur l'état actuel et l'évolution du domaine de l'oncologie qui ne sont pas présents dans la littérature publiée. Ces avis et expériences personnels ont concerné de nombreuses thématiques liées à la recherche sur le cancer : les difficultés scientifiques rencontrées lors des parcours de recherches (manque d'outils pour tester des hypothèses par exemple), les problèmes définitionnels de certains termes (cancer, microenvironnement, résistance), l'influence de l'organisation de la recherche en France ou des relations avec les industriels et le milieu pharmaceutique, les points forts de la recherche en oncologie en France ainsi que les perspectives d'amélioration, ou encore la compréhension de l'étiologie de la maladie. Ils ont également permis d'émettre des réserves quant à l'hypothèse étudiée dans le premier chapitre concernant une polarisation entre deux hypothèses concurrentes et opposées, à savoir la TOFT et la SMT. Bien qu'un programme de recherche génétique soit majoritaire en oncologie, il semblerait plutôt que la recherche sur le cancer regroupe des points de vue très divers en fonction du domaine de recherche, de l'activité de recherche ou clinique des personnes, ou encore de leur statut (chercheur à temps plein, enseignant chercheur, etc). Ces entretiens nous ont ainsi confirmé la pluralité et la diversité des questionnements et des pratiques qui

coexistent dans le domaine de recherche sur le cancer. Ce chapitre a donc pour ambition d'ordonner et d'évaluer la portée de ces différentes positions.

2. Tumor Microenvironment: does it make a difference in cancer research ?

Sarah Yvonnet [1 2] ; Anouk Barberousse [1] ; Alexandre Escargueil [2]

[1] *Sorbonne Université, Laboratory Sciences, Normes et Démocratie (SND)*
[2] *Laboratory Cancer Biology and Therapeutics, Centre de recherche Saint-Antoine.*

This article has been submitted to the Studies in History and Philosophy of Science and is currently under review in the

Abstract

According to the scientific literature, coming to consider the tumor microenvironment (TME) had a strong impact on cancer research, as several papers claim that broadening the focus beyond the tumor and considering its microenvironment will make a definite difference in understanding the disease and in offering new opportunities for treatment. In the present paper, we propose a historical and philosophical analysis to assess novelty claims with respect to the inclusion of tumor microenvironment within cancer research. First, we present a bibliometric study aiming at finding out the nature and the extent of the change. Following, we propose two interpretations of the change induced by TME : "the continuous interpretation" and "the discontinuous interpretation". We also discuss our interpretation with competing ones, especially those from Soto and Sonnenschein or Bertolaso. Finally, we compare TME-change with the change associated with evolutionary approaches of cancer. We conclude that the latter is of a more radical nature since it relies on a stronger theoretical framework.

2.1. Introduction

Most scientific papers contain claims about how much the results they contain will change the state of the art of their domain. This is indeed true for papers within cancer

research both with respect to understanding of the disease and treatment. These claims are however too numerous and too recurrent to be all true: not *every* paper claiming to revolutionize cancer research can reasonably be believed to do so. According to which assessment criteria are we to distinguish the claims that truly make a difference from others, especially with respect to treatment? Researchers of the domain have the capacity to perform this assessment as a routine component of their everyday research practice. However, cancer research is not only read by practitioners of the field, but also by people working in funding agencies, medicals, journalists, and patients, among others. It is important for these readers to be able to assess the novelty claims contained in research papers.

In the present paper, we put forward a historical and philosophical analysis aiming at assessing novelty claims with respect to the inclusion of Tumor MicroEnvironment (TME) within cancer research. "TME" refers to tumor cells, their neighboring non tumor cells, and their interactions (Balkwill et al., 2012; The International Tumor Microenvironment Society[19]). Researchers have been accumulating knowledge on the different aspects of TME during the last fifteen years (Maman and Witz, 2018). At first view, coming to consider TME had a strong effect on cancer research, as several papers claim that broadening the focus beyond the tumor and considering its microenvironment will make a definite difference in understanding the disease (Olumi et al., 2000; Muller et al., 2001; Bhowmick et al., 2004) and in offering new opportunities for treatment (Liotta and Kohn, 2001; Maman and Witz, 2018). In order to assess whether this is the case, we first perform a bibliometric study aiming at finding out the nature and extent of the change. Then we propose two interpretations of the change and discuss competing interpretations. At last, we compare TME-change with the change associated with evolutionary approaches of cancer.

2.2. Bibliometric analysis: The TME Turn

It is commonly recognized that TME has become an important topic in cancer research both with respect to understanding the nature and etiology of the disease and developing treatments (Bhowmick et al., 2004; Whiteside, 2008). Before presenting a bibliometric analysis of the change from a gene-centered view of cancer (prominent

[19] https://www.cancermicroenvironment.org/ (Last consulted the 10/15/2020)

since the 1950s) to a view in which TME is a major actor, we first have to better define “TME” and say a word about earlier views that seem, at first view, close to the modern one, which is nevertheless associated with novelty claims.

What does “TME" mean? It is first important to notice that there is no scientific consensus about the definition of the tumor microenvironment (Laplane et al., 2018). One way to tell what the TME is to enumerate the biological entities that constitute it, such as: blood and lymphatic vasculature, fibroblasts, immune cells, and extracellular matrix (Jain, 2013). Another way is to rather focus on interactions: for instance, Laplane and colleagues define the TME as different layers of environmental interactions with the tumor (Laplane et al., 2018). According to this definition, three layers seem to be particularly important. The main one is the “confined tumor environment”, characterized by the local organization of the extracellular matrix, the intra tumor vasculature, and the inflammation or immune cells. Other layers can also be present, such as the *“*proximal tumor environment*”* (that contributes to the confinement of tumor mass, maintains nutrients supply and tumor growth gradient) and the “peripheral environment*”* (characterized by the long range communication with lymph nodes) (Laplane et al., 2018; Laplane et al., 2019).

Besides the lack of conceptual unity and the difference between the “component” and the “interaction” views, uncertainty also impacts TME’s temporal nature: is it a pre-tumoral site or a local environment induced by the tumor? (Laconi, 2007; Laplane et al., 2018). In 2007, Laconi established a distinction between two entities: the microenvironment that preneoplastic cells find in the tissue where they reside, and the peculiar microenvironment inside the tumor that preneoplastic cells contribute to create (Laconi, 2007). Those two microenvironments act in sequence and have complementary roles. The first contributes to selective expansion of the altered cells, whereas the second provides a new biological milieu that sets the stage for tumor progression (Laconi, 2007). Because they have different roles, the two microenvironments have different pathogenic significance: on the one hand, the tissue environment promotes and contributes to tumor progression but does not necessarily imply qualitative change in the expanding cell population (the TME precedes the tumor), on the other, the focal proliferative lesion leads to the development of the tumor microenvironment (the TME appears with the tumor) (Laconi, 2007).

After having put forward that TME is not a well-defined concept, we now turn to another preliminary aspect relative to the assessment of the role of TME in current cancer research. In the introduction of the present paper, we emphasized that our study focuses on novelty claims associated with the inclusion of TME within cancer research. However, several researchers from the past have also claimed that the environment of the tumor should be taken into account in order to understand the disease. In 1863, Virchow noted the presence of leukocytes in neoplastic tissue. He also established a link between inflammation and cancer (Balkwill and Mantovani, 2001). A few years later, in 1889, Paget formulated his seed and soil theory, postulating that the site of metastasis depends on the affinity of tumor cells (the seeds) for the microenvironment (the soil) (Ribatti et al., 2006). More recently, Folkman emphasized the role of angiogenesis in cancer (Folkman, 1971). Consequently, we hypothesize that assumptions about the important role of the TME in understanding and treating cancer have been made for a long time; what is new is not the existence of these hypotheses but rather the importance they now have in the field.

In order to test the above-mentioned hypothesis, we have designed a bibliometric study aiming at determining the main features of the evolution of various fields in oncology: genetics, immunity, angiogenesis, etc. We also wanted to identify the most impactful papers. We conformed to the following method. Our first step was to identify keywords that would allow us to follow the evolution of each field in oncology (immunology, genetics, molecular and cellular biology, cell metabolism, angiogenesis etc.) We first focused on *Nature Reviews Cancer* because different opinions regarding the evolution of oncology are presented and debated therein. In addition, it offers papers both concerning biology and (sometimes) therapy of cancer. We tested different keywords in the “Title” section for each field: niche, hypoxia, p53, oncogene, chemokine, macrophages, fibroblasts, angiogenesis, etc. This allowed us to identify the most important keywords, i.e., those with most results or an interesting evolution through years, for example a peak in the most recent years. We were thus able to identify 6 key words corresponding to the different fields of cancer research: *p53* / *oncogene* (genetic and molecular biology of the tumor), *angiogenesis*, *resistance*, *immunotherapy / targeted therapy / macrophage* (immunology) allowing one to monitor the evolution of the most important fields in terms of publications in cancerology.

Our second step was to identify the major articles of each field using Web of Science. For each keyword identified in *Nature Reviews Cancer*, we searched in WOS and ranked the articles based on the number of citations. The limit was 1000 or 2000 citations quotes, depending on the number of results for each keyword. For the most recent years (2016-2018), the articles selected corresponded to what WOS identifies as “hot papers[20]". However, as we were aware of the limit of “the number of citations' criterion, we completed our analysis of the bibliography with Maman and Witz’ 2018 article, which provides a historical/retrospective synthesis of major advances in TME research. This allowed us to add articles by Mina Bissell and Hanahan and Weinberg in our database.

We present our results in Figure 2.1. The different branches of oncology are represented by different colors: orange for the genetics and molecular biology of tumor cells, green for microenvironment, blue for immunology, purple for tumor resistance, and red for angiogenesis. Between 1984 and 2000, the timeline is entirely orange. This represents a clear dominance in the literature of the terms “p53” and “oncogene” (which belong to the genetic and molecular biology field). Indeed, since the advent of molecular biology and until 2000-2005, the genetic approach was the dominant one.

The genetic and molecular approach to cancer has led to an associated definition of cancer. According to this approach, cancer is a genetic disease and the tumor is a set of proliferating, mutated cells. It is also associated with the etiological hypothesis that mutations in tumor suppressor genes or oncogenes are at the causal origin of the appearance and development of cancer. Lastly, the approach also resulted in setting up a research programme devoted to the identification of genes involved in the control of cell proliferation and the understanding of their behavior in healthy and diseased conditions. This genetic perspective led to the accumulation of huge amounts of data about cancerous cells and their genes. For instance, it has been demonstrated the autonomy of cells through an autocrine loop stimulating cancer cell growth (Hanahan and Weinberg, 2000). Another example is the evidence of an up regulation of HER2

[20] Articles that are recently published and received enough citations to be part of the 0,1% of the articles of the academic field concerned.

gene receptors on tumor cells as demonstrated in Slamon et al., 1987; Slamon et al., 1989 (Figure 2.1).

This vast and complex body of knowledge about tumor cells and their genes mostly underlined the complexity of tumor cells and their genes (Hanahan and Weinberg, 2000). One important step has been achieved in 2000 with the publication of Hanahan and Weinberg's "Hallmarks" paper, in which they proposed to organize cancer complexity in terms of a small number of underlying principles. They identified six essential alterations that are shared by all cancers: self-sufficiency in growth signal, insensitivity to growth inhibitory signals, evasion of programmed cell death, limitless replicative potential, sustained angiogenesis, and tissue invasion and metastasis. With those six hallmarks, the authors allowed for the structuration and organization of the accumulated knowledge around a limited number of principles. In this respect, Hanahan and Weinberg's paper does represent an important breakthrough. However, it is important to emphasize that it does not represent a turning point as its contribution was to improve and clarify the genetic approach rather than to impulse a new, different approach.

Between 2004 and 2018, the timeline shows a diversification of colors corresponding to a diversification of fields associated with cancer research. Our hypothesis for this diversification is that it is both linked with the recognition of tumor heterogeneity (Gerlinger et al., 2012) and with the problem of resistance to therapeutic strategies (Kobayashi et al., 2005; Zaretsky et al., 2016). During this period, the two main fields are immunology and cancer (in blue) and tumor angiogenesis (in red), due to the therapeutic opportunities they managed to open: the development of antiangiogenic bevacizumab and immunotherapies with anti-PD1 and anti-PDL1. In addition, these two fields were particularly important before the advent of the genetic and molecular approach (cf. above-mentioned papers by Virchow and Folkman): it is like they could come back when the genetic and molecular approach began to reach its limits.

The last field represented in the timeline is the tumor microenvironment (in green). Mina Bissell has played a fundamental role in understanding and recognizing the importance of stroma in the development and spread of disease, which is now at the heart of TME studies (Maman & Witz, 2018). She notably contributed to the formulation

of a new etiological hypothesis. Drawing on principles from the field of developmental biology (generally used to describe organ formation), she postulated that the tumor is the product of both genetic determinants and regulatory interactions. Even though Mina Bissell did not come up with such a solid and widely adopted theoretical framework as the one proposed by Hanahan and Weinberg, we will see in the following section that it still has a strong influence on the current field of TME research.

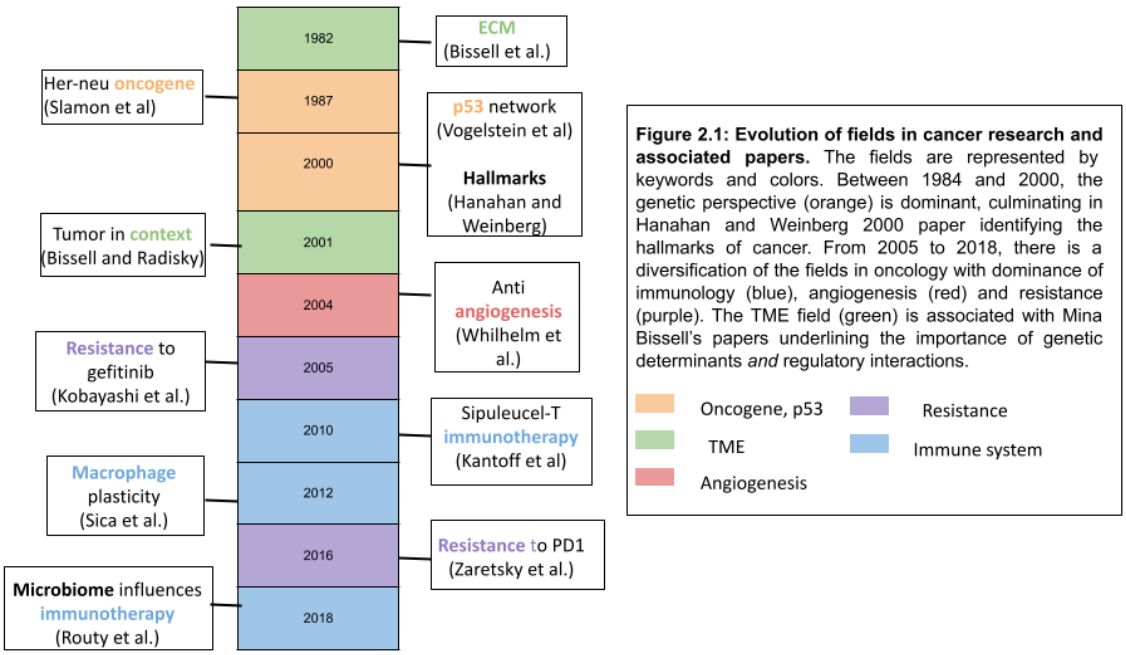


Figure 2.1: Evolution of fields in cancer research and associated papers. The fields are represented by keywords and colors. Between 1984 and 2000, the genetic perspective (orange) is dominant, culminating in Hanahan and Weinberg 2000 paper identifying the hallmarks of cancer. From 2005 to 2018, there is a diversification of the fields in oncology with dominance of immunology (blue), angiogenesis (red) and resistance (purple). The TME field (green) is associated with Mina Bissell's papers underlining the importance of genetic determinants *and* regulatory interactions.

Based on this view of the evolution of cancer research and of how TME has become a major topic, we now analyze the way researchers use the TME concept. We first notice that they produce different kinds of assertions regarding (i) how taking the TME into account makes a difference and (ii) to what extent it represents a progress in understanding and treating the disease. In Figure 2.2, we propose several categories of assertions regarding TME and associated perspectives regarding either fundamental research or therapeutic implications. We have categorized nine assertions from relevant articles, regarding either improvement in theoretical knowledge of the disease (quotes highlighted in yellow) or advances in treatments (quotes highlighted in green). We also distinguish between assertions presenting TME as an opportunity of enriching already existing models (in pastel) vs. a "rupture" or a "new paradigm" in cancer research. The last category is characterized by the use of several metaphors: the tumor as an organ, as an ecosystem or as an invasive species. The key element in Figure 2.2 is the variability of TME-based expectations, both

relative to understanding and therapy. On the left side of the spectrum, TME research is supposed to complete existing models of carcinogenesis by providing new insights on the disease. On the right side of the spectrum, TME is seen as the opportunity for a complete change in models of carcinogenesis and therapeutic strategies. The uses of the term "TME" and associated theses are thus varying, not always clear, and not unified. Compared with the genetic approach described in the timeline and exhibiting a strong theoretical organization through the identification of hallmarks, TME-based assertions grow on large amounts of accumulated data with no unified theoretical framework to interpret them.

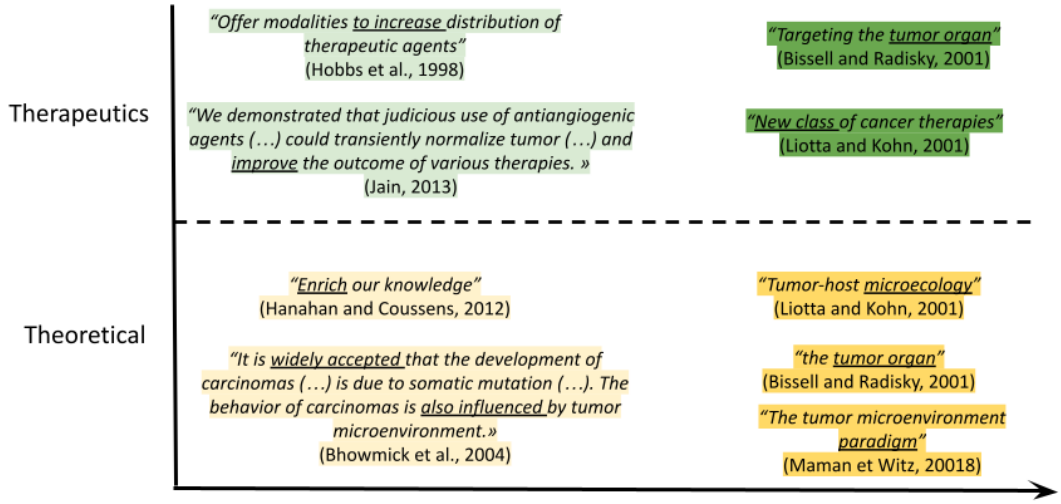


Figure 2.2: Categories of assertions about TME. Yellow: Impact of TME on the theoretical knowledge of cancer. Green: Impact of TME on the development of therapeutic strategies and treatments. Representation of intensity: (i) pastel: TME as an opportunity to enrich or complete existing models; (ii) vivid color: rupture or "new paradigm". The diversity of positions here represented suggests that uses of the term "TME" and associated theses are varied, not always clear and not unified.

2.3. Two interpretations of the ongoing change within cancer research

Now that we have established that cancer research has actually changed its main orientations by giving TME a major causal, and sometimes definitional role, let us try to provide the readers with an interpretation of this change. This will allow us to help assess the associated novelty claims both about the understanding of the disease and the treatments. We will rely on the above-mentioned literature as well as on the public presentations of relevant institutions, which play an important role in shaping the evolution of cancer research through the way they talk about cancer and potential

treatments, such as French National Cancer Institute (INCa), Gustave Roussy Institute, American National Cancer Institute.

Relying on scientific papers and institutional discourse, our aim here is to put some order within the variety of available claims about the change induced by considering TME in studying cancer and designing treatments. We first identify a trend characterized by *continuity* with previous research, which strongly relied on genetics. The main focus of this trend is the understanding of cancer etiology. Within it, TME is considered as a set of necessary conditions (other than strictly genetic) for the development of the disease. Therefore, this set of studies can be seen as complementing the previous view about cancer etiology that identified mutations as necessary and sufficient conditions for tumor development.

Figure 2.3 represents the above-described change in the models of cancer etiology, from the model picture in Figure 2.3a to the model pictured in Figure 2.3b, upon which we will comment below. In Figure 2.3a, cancerous cells are represented as a cluster of homogeneous cells. The red arrow indicates the principal cause of tumor cells arising, namely, mutations. In this model, mutations are considered as the only necessary and sufficient condition for cancerous cells to arise (Knudson and Strong, 1972; Knudson, 1985). Figure 2.3b represents today's common model of carcinogenesis. Researchers ended up with this more complete model (compared with Figure 2.3a) thanks to data accumulation about an increasing number of mechanisms that proved to be involved in cancer. Within this model, mutations remain the main cause of the disease, but several other mechanisms are considered jointly necessary for cancer development, persistence and dissemination, such as: interactions with the fibroblasts, ECM, microbiota, escape from immune surveillance, angiogenesis (Hanahan and Coussens, 2012; Weinberg, 2014; Maman et Witz, 2018). The accumulation of data that led to the identification of these mechanisms also showed that some of the mechanisms that are necessary for tumor development may also have anti-tumoral effects when occurring at a different time. Those anti- and pro-tumoral activities are represented in Figure 2.3 by double headed arrows. The model presented in Figure 2.3b is thus more complex than the one in Figure 2.3a but retains mutations as the major cause of cancer.

Most articles in the current literature acknowledge the role of the above-mentioned causal mechanisms in cancer etiology. As represented in Figure 2.3b, “TME” now refers to the whole set of mechanisms that are involved in cancer etiology. There is however no strong agreement on the relationships among these mechanisms inside TME. According to one popular interpretation, they are necessary conditions for cancer development that come in addition to mutations but the latter retain privileged causal status: “Mutationally corrupted cancer (stem) cells are the driving force of tumor development and progression. Yet, these transform cells cannot do it alone.” (Hanahan and Coussens, 2012, p. 309). Some researchers, however, are ready to deprive mutations from their special causal status and give all mechanisms the same weight in the etiology of cancer (“causal parity”, Bhowmick et al., 2004). In view of available evidence, the above proposals (causal privilege to mutations vs. causal parity) might be hasty. For instance, it is well established that just like mutations, angiogenesis and the participation of immune system are indispensable for tumor growth (Wilelm 2004, Kantoff et al., 2010). However, fewer evidence is available regarding the role of microbiota (Iida et al., 2013; Routy et al., 2018). Nevertheless, all these views share the idea that mutations are of prominent importance in cancer development and aim at enriching the mutational model of cancer etiology with further causal mechanisms.

From the therapeutic side, the newly identified causal mechanisms are considered new potential targets for therapeutic strategies. Within this first trend, characterized by its continuity with the previous, genetic model of cancer etiology, therapeutic strategies are still conceived at aiming at eliminating the causes of cancer and the tumor. For instance, tumor cells are able to avoid immunosurveillance by inactivating T cells. The connection between the protein PDL1 on the tumor cells and the receptor PD1 on the LT inactivates the lymphocytes. Immunotherapies such as nivolumab or pembrolizumab block either the protein PDL1 or the receptor PD1 in order to keep the lymphocytes activated in order to attack the tumor cells[21].

[21]https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action (Last consulted the 01/27/21)

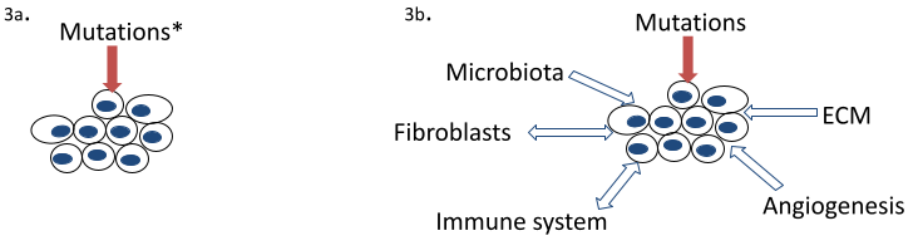


Figure 2.3: Model change in cancer etiology (continuous interpretation): 3a. Mutations in driver genes (oncogenes or tumor suppressors) are considered the only necessary and sufficient condition for cancer (red arrow). 3b Accumulation of data about an increasing number of mechanisms (interactions with fibroblasts, immune system, etc.) led to a more complex model of cancer etiology. Mutations remain the main cause; identification of new causal mechanisms with both pro and anti carcinogenesis roles (double headed arrows) depending on the stage of cancer development.

Let us now turn to a different trend within current TME literature. It goes beyond identifying new causal mechanisms (such as angiogenesis or action from the immune system) as necessary conditions for tumor development and instead puts forward a new conceptualization of tumor and TME, which are now defined as building up a *new organ*. More precisely, the tumor together with its microenvironment are described as a set of heterogeneous elements (ECM, fibroblasts, immune cells, tumor cells, blood vessels etc) that have their own dynamics and metabolism (such as hypoxia) and enter into interactions with the rest of the organism (Bissell and Radisky, 2001; Kenny et al., 2007; Jain, 2013). Within this view, the tumor is no longer conceived as a cluster of proliferating mutated cells but as a new organ or a modified tissue:

> "Since 1974, my colleagues and I have investigated solid tumors not just as a collection of malignant mutated cells but rather as aberrant organs composed of cancer cells and their stroma *(...)*" (Jain, 2013, p. 2205)

> *"*Carcinomas are complex organs consisting of tumor epithelial cells, in a microenvironment rich in non-malignant, albeit altered, cell types -fibroblasts, endothelial cells and leukocytes- all of which interact, either physically or via the secretion of paracrine signaling molecules." (Kenny et al., 2007, p. 3468).

The identification of the tumor together with its TME as an organ or modified tissue introduces a different type of novelty within cancer research. Whereas the consideration of other causal mechanisms than mutations could be viewed as

complementing the previous, strictly genetic model of cancer etiology, we surmise that the definition of the tumor and its TME as a new organ or tissue introduces genuine discontinuity within the conceptual development of cancer research. This is represented in Figure 2.4. In Figure 2.4a, the tumor is represented by a cluster of identical cancerous cells corresponding to the previously common definition of tumor as a cluster of proliferating mutated cells. Figure 2.4b represents the tumor as a new tissue or a new organ composed by cancerous cells, fibroblasts (purple diamonds), immune cells (blue circles), and blood vessels (red curved lines). The main contribution to the development of this new definition comes from Mina Bissell (Bissell and Radisky, 2001; Bissell and Hines, 2011; see above), who had a strong influence on the field of TME research. Defining the tumor as a new organ with abnormal interactions, as proposed by Bissell, appears to us as a conceptual breach in the field of cancer research (Bissell and Radisky, 2001; Jain, 2013).

As for therapeutic strategy, the new conceptualization of the tumor and its TME as a new organ or tissue is accompanied with promises for new therapeutic opportunities:

> *"*Here we argue that it is the altered communication within the tumor, rather than the mutations per se, that is the defining characteristic of cancer. We propose that anticancer research might be more effective if aimed at eradicating the cause of abnormality rather than just treating the end results" (Radisky et al., 2001, p. 87)

The tenants of this new proposal claim that it could lead to therapeutic opportunities targeting the abnormal interactions inside the tumor-organ (Bissell and Radisky, 2001). This claim is difficult to assess. First, the organ (or tissue) metaphor is only based on traits and mechanisms commonality between tumors and organs or tissues. This is hardly sufficient for developing new treatments: further steps have to be taken before it is possible. Second, these further steps remain poorly explored despite some recent attempts (Vidi et al., 2013; Fuzer et al., 2017).

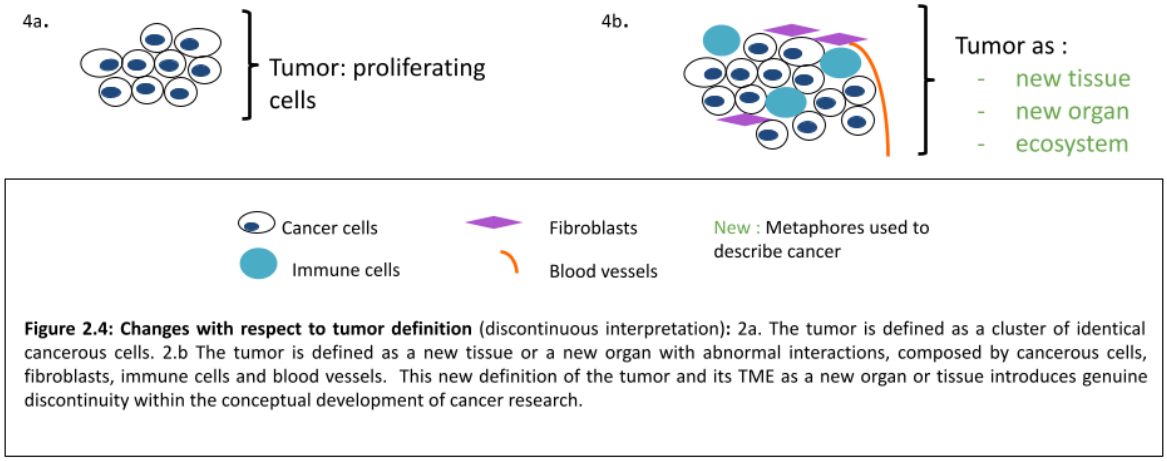


Figure 2.4: Changes with respect to tumor definition (discontinuous interpretation)**:** 2a. The tumor is defined as a cluster of identical cancerous cells. 2.b The tumor is defined as a new tissue or a new organ with abnormal interactions, composed by cancerous cells, fibroblasts, immune cells and blood vessels. This new definition of the tumor and its TME as a new organ or tissue introduces genuine discontinuity within the conceptual development of cancer research.

Relying on the bibliographical work presented in the previous section and on institutional discourse, we tried to put some order within the variety of the available claims about the change induced by considering TME in studying cancer and designing treatments. We presented two different trends. The first one regards the understanding of cancer etiology and is in continuity with previous research by strongly relying on genetics. The second one regards the definition of tumor and TME. We believe that whereas the first trend complements previous research in cancer, the new definition of the tumor introduces a genuine discontinuity within cancer research. However, we estimate that this conceptual discontinuity has still further steps to go before allowing the development of new therapeutic strategies.

2.4. Other competing interpretations

The new importance taken by TME within cancer research has already been taken as an object of analysis by scholars interested in cancer research, both from scientific and philosophical points of view. Here we want to present and discuss two interpretations that are quite popular. This will help us clarify our own analysis by contrasting it with existing ones.

The first interpretation we want to discuss is Soto and Sonnenschein's (2011). It has been very influential because it gives a seemingly clear view of the evolution of cancer research by putting forward a clearcut opposition between two definitions of the

disease and two etiological hypotheses. According to them, cancer research is polarized along an axis opposing two incompatible theories[22] (Soto and Sonnenschein, 2011; Bizzarri and Cucina, 2014). They call the dominant theory the "Somatic Mutation Theory" (SMT). According to SMT, cancer is a clonal expansion of mutated cells. It is caused by mutations in genes that control cell proliferation. By contrast, the Tissue Organization Field Theory (TOFT) defines cancer as a deregulation of the tissue, **t**he disease resulting from chronic abnormal interactions in tissues (Soto and Sonnenschein, 2011; Bizzarri and Cucina, 2014). According to Soto and Sonnenschein, SMT, exclusively focusing on genes and tumor cells, is unable to account for the complexity of carcinogenesis and to develop therapeutic strategies that prevent resistance. They claim that SMT is "reductionist" and argue that TOFT is a more efficient theory to understand carcinogenesis and develop therapeutic strategies because it allows for including TME within the etiology of cancer.

Soto and Sonnenschein's interpretation is attractive because of its clear delimitation between two well-unified theories regarding cancer definition and cancer etiology. Does it provide a faithful description of the evolution of cancer research, though? It seems that SMT is hardly supported by any scholars and that TOFT has not met the success Soto and Sonnenschein were hoping for. SMT, as described by Soto and Sonnenschein, is no longer the main model of carcinogenesis. As we emphasized above, this model, proposed by Knudson (Knudson and Strong 1972; Knudson 1985), has since been completed by a diversification not only of the genes but also of the mechanisms involved in carcinogenesis. For instance, Weinberg (who is one of the biologists who contributed most to the genetic understanding of cancer) claimed in 2011 that tumors do not only contain cancerous cells but also ostensibly normal cells that contribute to the acquisition of hallmarks (Hanahan and Weinberg, 2011). SMT *stricto sensu*, according to which mutations are the only cause of carcinogenesis, thus seems rather unpopular because researchers appeal to other causes than mutations to explain cancer, like epigenetic and immunologic mechanisms, among others. TOFT is seldom mentioned in current scientific literature. As a result, it does not seem that

[22] TOFT and SMT are presented by the tenants of the TOFT as incompatible (Soto and Sonnenschein, 2011; Bizzarri and Cucina, 2014). However, there is a debate in the history and philosophy of science literature. It has been argued that TOFT and SMT are biologically and metaphysically compatible even if they represent two different causal pathways of cancer arising (Bedessem and Ruphy, 2015).

Soto and Sonnenschein's diagnosis of the current state of cancer research is faithful to its object. This leads us to doubt that their willingness to transform cancer research toward TOFT will be successful in the close future.

The second interpretation is Marta Bertolaso's. It is strongly influenced by the polarization described by Soto and Sonnenschein but aims at going beyond it. Moreover, in the same way as Soto and Sonnenschein, Bertolaso does not settle for analyzing the current state of cancer research but is also willing to transform it according to her views.

With respect to analyzing the state of research, she first includes SMT within the "Cell Centered Perspective" that gathers together different models of carcinogenesis focused on the cell scale. All models in the Cell Centered Perspective consider cancer as a perturbation of the cell cycle due to the disturbance of intracellular mechanisms. Second, her diagnosis of TOFT is that it is as reductionist as SMT:

> *"*Another criticism that the TOFT faces is the risk of indulging in an attitude that might appear as equally reductionist when moving from the claim the relevance of microenvironment and tissue architecture (…) to the defense of the tissue level as the only proper level of inquiry and then to the assertion that from this perspective genes do not matter at all (…).*"* (Marta Bertolaso, 2016, p. 76)

Bertolaso's analysis of the current state of cancer research leads her to claim that the change she expects for cancer research should not go from SMT to TOFT, but from a reductionist approach to a systemic approach that she calls "The Dynamic and Relational View" in order to overcome the difficulties she identifies within the previous, reductionist approaches. She indeed claims that the main reason why cancer research cannot reach its goals is because it only has endorsed reductionist approaches (whether it is the Cell Centered Perspective or the TOFT). She thus proposes to move toward a systemic approach:

> "From an epistemological point of view, I argue that our attention should be directed primarily to the regulation and organization principles, only secondarily to the single levels that are maintained or disrupted in the hierarchical dynamic organization of living entities. Only in such view we properly interpret why different levels of biological organization can have causal relevance for the origin and development of cancer and are all involved in its onset sooner or later. Genes are relevant as

> far as they participate in the organizational structure of biological levels." (Marta Bertolaso, 2016, p. 85)

Thus, Bertolaso identifies two theories she characterizes as reductionist and in need of being overcome by a dynamic and relational view based on systems biology.

What are the prospects of The Dynamic and Relational View, which is itself based on the promises of systems biology? We first have to emphasize that the use of systems biology is currently based on the analysis and integration of different pluricellular datasets, whose characteristic scale remains mainly molecular. Indeed, the vast majority of data used by systems biology remain at the omic scale (genomic, transcriptomic, proteomic) (Ge et al., 2003). Even though systems biology is aimed at the holistic study of interactive, multicellular, and multi-scale systems, it can only achieve a systemic vision via the aggregation of independent studies of several interactions and signaling pathways. Because of these limits, the difference between a purely genetic, (bio-molecular) reductionist approach and a systemic, holistic approach is currently less significant than Bertolaso wishes it were. Moreover, even though it is more noticeable in the literature than TOFT, the systemic approach remains minority in cancer research. A research through PubMed in *Nature Reviews Cancer* (2021) resulted in zero articles (according to the published database) mentioning "system biology" in the title/abstract.

As mentioned above, there is a close similarity between Soto and Sonnenschein's and Bertolaso's interpretations because the latter relies on the fundamental distinction of the former between reductionist and holistic approaches. Moreover, they both put forward a new scientific orientation for cancer research whose aim is to overcome the difficulties of current, reductionist research.

To sum up, both above-presented interpretations, the SMT/TOFT opposition and Bertolaso's proposal, rely on a supposedly clear opposition between a reductionist approach and another approach that is presented as more holistic or more systemic. In both cases, the main argument is to put forward a new scientific orientation (through TOFT or through the Dynamic and Relational View) in order to overcome reductionism (instantiated in SMT and more generally in Cell Centered Perspectives). However, the

debate opposing reductionism and holism is poorly informative to understand the different assertions of a change occurring in the field of cancer research. This is why we have put forward the interpretations presented in Section 2, which are descriptive and do not take part in the classical opposition between reductionism and holism. We emphasize that both Soto and Sonenschein's and Bertolaso's interpretations present themselves as clarification narratives based on the previous identification of ongoing confusions and ill-founded hypotheses (called "reductionist"). This appears to us as a rather teleological way to tell the story of cancer research as going toward clarity and rationality via holism and systemic views. Our aim is different: it is to assess the novelty claims associated with the inclusion of TME within cancer research. In order to refine our analysis, we now turn to a brief comparison with evolutionary approaches of cancer.

2.5. Brief comparison between TME-research and evolutionary approaches of cancer with respect to novelty claims

In this section, we want to bring together the above-presented view about the current scientific and therapeutic change associated with TME with a brief analysis of another major change within cancer research, namely, the change associated with the consideration of evolution of clonal lineages. Whereas cancer research is traditionally interested in the identification of molecular mechanisms that are responsible for cell proliferation and tumor development (the study of TME being no exception to this bio-molecular approach), evolutionary approaches are less focused on molecular details and rather try to assess the weight of evolutionary processes in the explanation of tumor development, without denying the existence of molecular mechanisms whose identification is the main objective of the traditional approach. In this section, we briefly describe evolutionary approaches, emphasizing their diversity, assess the nature of the change they are introducing within cancer research, and compare it with the change associated with the inclusion of TME.

Evolutionary approaches of cancer can be divided into two main branches. First, the study of the Darwinian evolution of cancer cells within the organism; second, the study of the evolutionary origin of cancer within the long-term history of life on Earth. These

two branches have highly different aims; however, they are unified by the same concern, which can be summarized in the following way: the traditional approach not having entirely fulfilled its promise on the therapeutic side, it is necessary to turn to another theoretical framework and conceive cancer as something more than a complicated series of molecular processes.

The first branch focuses on the clonal evolution of cancer cells, which is governed by selection processes both explaining the development of the tumor and resistance to treatment. It has first been put forward by Cairns (1975) and Nowell (1976); since, it has developed in multiple attempts at better understanding the details of the evolutionary process and controlling it by designing treatments that do not aim at eradicating the tumor but rather supervise, so to speak its (Darwinian) evolution (Merlo et al. 2006; Attolini and Michor 2009; Pepper et al. 2009). Gatenby's attempts at transforming his observations of the Darwinian evolution of cancer cells in a conception of treatments *managing* rather than destroying tumors are among the most promising therapeutic follow-up of this approach (Gatenby and Gillies 2008; Gerlinger and Swanton 2010; Gillies et al. 2012; Heng et al. 2010; Basanta et al. 2017; West et al. 2020).

The aim of the second branch is to provide an evolutionary explanation of the appearance of cancer in multicellular organisms. According to this trend, the explanation is to be found in the disruption of cell differentiation, an important process of the building of multicellular organisms. The hope here is that when the evolutionary cause of cancer is better understood, new treatments can be designed targeting mechanisms of cell differentiation rather than mechanisms participating in tumor development (Israël 1996; Müller 2001; Müller and Müller 2003; Frank et al. 2003; Frank and Nowak 2004; Frank 2007; Davies and Lineweaver 2011; Vincent 2011). It is an open question whether the Cancer Stem Cells theory (Frank et al. 2010; Visvader and Lindeman 2012; Laplane 2016) should be included within this second branch. On the one hand, stemness might be seen as a character of ancient unicellular life, but on the other, the (disputed) theory has developed outside of the evolutionary framework.

After having briefly presented evolutionary approaches of cancer, let us now turn to analyzing how they have transformed cancer research in order to compare this transformation with the one we have discussed above. The first point in this analysis is that evolutionary approaches do not seem as popular as TME-approaches, at least from a quantitative (bibliometric) point of view. Second, the two approaches look rather disjoined as evolutionary approaches are seldom mentioned within TME papers. The most important point, however, has to do with the nature of the involved scientific change: evolutionary approaches introduce *theoretical change* whereas TME-approaches, as discussed above, are based on empirical discoveries and data accumulation. However, it would be simplistic to be content with a crude opposition between mathematical modeling on the one side, and empirical findings on the other. It is important to recall that there is no contradiction between evolutionary approaches and TME-approaches, as they rely on the same intra- and extra-cellular molecular mechanisms. The main difference is that they look for different types of explanations. Whereas TME-approaches target proximal causes of tumor development, evolutionary approaches try to decipher distal causes and how they combine with proximal causes (according to Mayr's well-known distinction). Thus, evolutionary approaches introduce the strong theoretical framework of evolution within cancer studies. This is undoubtedly a major theoretical change. For sure, this theoretical change is far from being entirely settled. Let us mention, for instance, the ongoing debate about the overall relevance of the evolutionary framework (Germain 2012) and the relevant levels of selection (Lean and Plutynski, 2016; Germain and Laplane, 2017; Liu 2018).

Because the difference between the change introduced by evolutionary approaches and the change associated with TME is a difference in nature, it is difficult to quantitatively assess their respective impact. This difficulty is increased by the fact that the evolutionary community and the TME community are disjoined, as mentioned above. However, from the therapeutic side, it is safe to claim that the change introduced by evolutionary approaches is potentially revolutionary whereas the change introduced by the inclusion of TME is either incremental or conceptual, as argued above. Evolutionary approaches indeed view cancer as a chronic disease and give up with the eradicative goal. Were they implemented as therapeutic strategies, this would radically overhaul physicians' and patients' lives.

2.6. Conclusion

We have tried to assess the impact of the inclusion of TME within cancer research by analyzing the change it has introduced within this domain. Based on a bibliometric study, we have identified two possible interpretations of the change associated with TME: according to the first, the consideration of TME has provided cancer research with new empirical findings that complement the former, genetic-based framework; according to the second, it allows for a new conceptualization of the tumor. At the end of the paper, we have tried to shade some light on our object, namely, the change in cancer research introduced by the inclusion of TME, by comparing it with the change introduced by evolutionary approaches. This has led us to emphasize that the latter is of a more radical nature when considered from the therapeutic point of view. This radical change relies on the introduction of the stronger theoretical framework of evolution.

3. Bibliographie

Attolini, C. S.-O., & Michor, F. (2009). Evolutionary Theory of Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1168*(1), 23-51. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04880.x

Baker, S. G. (2014). Recognizing paradigm instability in theories of carcinogenesis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1149-1163.

Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001a). Inflammation and cancer : Back to Virchow? *The lancet*, *357*(9255), 539-545.

Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001b). Inflammation and cancer : Back to Virchow? *The Lancet*, *357*(9255), 539-545. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0

Balkwill, F. R., Capasso, M., & Hagemann, T. (2012a). *The tumor microenvironment at a glance*. The Company of Biologists Ltd.

Balkwill, F. R., Capasso, M., & Hagemann, T. (2012b). The tumor microenvironment at a glance. *Journal of Cell Science*, *125*(23), 5591-5596. https://doi.org/10.1242/jcs.116392

Basanta, D., & Anderson, A. R. A. (2017). Homeostasis Back and Forth : An Ecoevolutionary Perspective of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(9), a028332. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028332

Bedessem, B., & Ruphy, S. (2015). SMT or TOFT? How the Two Main Theories of Carcinogenesis are Made (Artificially) Incompatible. *Acta Biotheoretica*, *63*(3), 257-267. https://doi.org/10.1007/s10441-015-9252-1

Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of cancer*. Springer.

Bhowmick, N. A., Neilson, E. G., & Moses, H. L. (2004). Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*, *432*(7015), 332-337.

Bissell, M. J., Hall, H. G., & Parry, G. (1982). How does the extracellular matrix direct gene expression? *Journal of theoretical biology*, *99*(1), 31-68.

Bissell, M. J., & Hines, W. C. (2011). Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature medicine*, *17*(3), 320-329.

Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. *Nature Reviews Cancer*, *1*(1), 46-54.

Bizzarri, M., & Cucina, A. (2014). Tumor and the microenvironment : A chance to reframe the paradigm of carcinogenesis? *BioMed Research International*, *2014*, 934038. https://doi.org/10.1155/2014/934038

Cairns, J. (1975). Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*, *255*(5505), 197-200. https://doi.org/10.1038/255197a0

Comprehensive Cancer Information—National Cancer Institute (nciglobal,ncienterprise). (1980, janvier 1). [CgvHomeLanding]. https://www.cancer.gov/

Davies, P. C. W., & Lineweaver, C. H. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0 : Tapping genes of ancient ancestors. *Physical Biology*, *8*(1), 015001. https://doi.org/10.1088/1478-3975/8/1/015001

Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis : Therapeutic implications. *New england journal of medicine*, *285*(21), 1182-1186.

Frank, N. Y., Schatton, T., & Frank, M. H. (2010). The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *The Journal of Clinical Investigation*, *120*(1), 41-50. https://doi.org/10.1172/JCI41004

Frank, S. A. (2007). *Dynamics of Cancer : Incidence, Inheritance, and Evolution*. Princeton University Press.

Frank, S. A., & Nowak, M. A. (2004). Problems of somatic mutation and cancer. *BioEssays*, *26*(3), 291-299. https://doi.org/10.1002/bies.20000

Fuzer, A. M., Lee, S.-Y., Mott, J. D., & Cominetti, M. R. (2017). [10]-Gingerol Reverts Malignant Phenotype of Breast Cancer Cells in 3D Culture. *Journal of cellular biochemistry*, *118*(9), 2693-2699.

Gatenby, R. A., & Gillies, R. J. (2008). A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, *8*(1), 56-61. https://doi.org/10.1038/nrc2255

Ge, H., Walhout, A. J. M., & Vidal, M. (2003). Integrating 'omic' information : A bridge between genomics and systems biology. *Trends in Genetics*, *19*(10), 551-560. https://doi.org/10.1016/j.tig.2003.08.009

Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., Martinez, P., Matthews, N., Stewart, A., & Tarpey, P. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl j Med*, *366*, 883-892.

Gerlinger, M., & Swanton, C. (2010). How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *British Journal of Cancer*, *103*(8), 1139-1143. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605912

Germain, P.-L. (2012). Cancer cells and adaptive explanations. *Biology & Philosophy*, *27*(6), 785-810. https://doi.org/10.1007/s10539-012-9334-2

Germain, P.-L., & Laplane, L. (2017). Metastasis as supra-cellular selection? A reply to Lean and Plutynski. *Biology & Philosophy*, *32*(2), 281-287. https://doi.org/10.1007/s10539-016-9555-x

Gillies, R. J., Verduzco, D., & Gatenby, R. A. (2012). Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nature Reviews Cancer*, *12*(7), 487-493. https://doi.org/10.1038/nrc3298

Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. (s. d.). Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Consulté 26 janvier 2021, à l'adresse http://gustaveroussy.fr/

Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the Crime : Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, *21*(3), 309-322. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, *100*(1), 57-70.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer : The next generation. *cell*, *144*(5), 646-674.

Heng, H. H. Q., Stevens, J. B., Bremer, S. W., Ye, K. J., Liu, G., & Ye, C. J. (2010). The evolutionary mechanism of cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, *109*(6), 1072-1084. https://doi.org/10.1002/jcb.22497

Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A., Salcedo, R., Back, T., Cramer, S., Dai, R.-M., Kiu, H., Cardone, M., Naik, S., Patri, A. K., Wang, E., Marincola, F. M., Frank, K. M., Belkaid, Y., … Goldszmid, R. S. (2013). Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*, *342*(6161), 967-970. https://doi.org/10.1126/science.1240527

Immunothérapie : Mode d'action—Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. (s. d.). Consulté 27 janvier 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

Institut National Du Cancer—Accueil. (s. d.). Consulté 26 janvier 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/

Israel, L. (1996). Tumour Progression : Random Mutations or an Integrated Survival Response to Cellular Stress Conserved from Unicellular Organisms? *Journal of Theoretical Biology*, *178*(4), 375-380. https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0033

Jain, R. K. (2013a). Normalizing tumor microenvironment to treat cancer : Bench to bedside to biomarkers. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(17), 2205.

Jain, R. K. (2013b). Normalizing Tumor Microenvironment to Treat Cancer : Bench to Bedside to Biomarkers. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(17), 2205-2218. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.3653

Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., & Sims, R. B. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, *363*(5), 411-422.

Kenny, P. A., Lee, G. Y., & Bissell, M. J. (2007). Targeting the tumor microenvironment. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, *12*, 3468-3474. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841020/

Knudson, A. G. (1985). Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Research*, *45*(4), 1437-1443.

Knudson, A. G., & Strong, L. C. (1972). Mutation and cancer : Neuroblastoma and pheochromocytoma. *American Journal of Human Genetics*, *24*(5), 514-532. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762170/

Kobayashi, S., Boggon, T. J., Dayaram, T., Jänne, P. A., Kocher, O., Meyerson, M., Johnson, B. E., Eck, M. J., Tenen, D. G., & Halmos, B. (2005). EGFR mutation and resistance of non–small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, *352*(8), 786-792.

Laconi, E. (2007a). The evolving concept of tumor microenvironments. *BioEssays*, *29*(8), 738-744. https://doi.org/10.1002/bies.20606

Laconi, E. (2007b). The evolving concept of tumor microenvironments. *Bioessays*, *29*(8), 738-744.

Laplane, L. (2016). *Cancer Stem Cells : Philosophy and Therapies*. Harvard University Press.

Laplane, L., Duluc, D., Bikfalvi, A., Larmonier, N., & Pradeu, T. (2019). Beyond the tumour microenvironment. *International journal of cancer*, *145*(10), 2611-2618.

Laplane, L., Duluc, D., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2018). The multiple layers of the tumor environment. *Trends in cancer*, *4*(12), 802-809.

Lean, C., & Plutynski, A. (2016). The evolution of failure : Explaining cancer as an evolutionary process. *Biology & Philosophy*, *31*(1), 39-57. https://doi.org/10.1007/s10539-015-9511-1

Liotta, L. A., & Kohn, E. C. (2001). The microenvironment of the tumour–host interface. *Nature*, *411*(6835), 375-379.

Liu, K. E. (2018). Rethinking Causation in Cancer with Evolutionary Developmental Biology. *Biological Theory*, *13*(4), 228-242. https://doi.org/10.1007/s13752-018-0303-0

Maman, S., & Witz, I. P. (2018). A history of exploring cancer in context. *Nature Reviews Cancer*, *18*(6), 359-376.

Merlo, L. M. F., Pepper, J. W., Reid, B. J., & Maley, C. C. (2006). Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer*, *6*(12), 924-935. https://doi.org/10.1038/nrc2013

Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M. E., McClanahan, T., Murphy, E., Yuan, W., & Wagner, S. N. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *nature*, *410*(6824), 50-56.

Müller, W. E. G. (2001). Review : How was metazoan threshold crossed? The hypothetical Urmetazoa. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, *129*(2), 433-460. https://doi.org/10.1016/S1095-6433(00)00360-3

Müller, W. E. G., & Müller, I. M. (2003). Origin of the Metazoan Immune System : Identification of the Molecules and Their Functions in Sponges1. *Integrative and Comparative Biology*, *43*(2), 281-292. https://doi.org/10.1093/icb/43.2.281

Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, *194*(4260), 23-28. https://doi.org/10.1126/science.959840

Olumi, A. F., Grossfeld, G. D., Hayward, S. W., Carroll, P. R., Cunha, G. R., Hein, P., & Tlsty, T. D. (2000). Carcinoma-associated fibroblasts stimulate tumor progression of initiated human epithelium. *Breast Cancer Research*, *2*(1), 1-1.

Pepper, J. W., Scott Findlay, C., Kassen, R., Spencer, S. L., & Maley, C. C. (2009). Cancer research meets evolutionary biology. *Evolutionary Applications*, *2*(1), 62-70. https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2008.00063.x

Radisky, D., Hagios, C., & Bissell, M. J. (2001). Tumors are unique organs defined by abnormal signaling and context. *Seminars in Cancer Biology*, *11*(2), 87-95. https://doi.org/10.1006/scbi.2000.0360

Ribatti, D., Mangialardi, G., & Vacca, A. (2006). Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clinical and Experimental Medicine*, *6*(4), 145-149. https://doi.org/10.1007/s10238-006-0117-4

Routy, B., Chatelier, E. L., Derosa, L., Duong, C. P. M., Alou, M. T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M. P., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragón, L.,

Jacquelot, N., Qu, B., … Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, *359*(6371), 91-97. https://doi.org/10.1126/science.aan3706

Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer : Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*, *235*(4785), 177-182.

Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., Levin, W. J., Stuart, S. G., Udove, J., & Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, *244*(4905), 707-712.

Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer : A testable replacement for the somatic mutation theory. *Bioessays*, *33*(5), 332-340.

The International Cancer Microenvironment Society—The International Cancer Microenvironment Society. (s. d.). Consulté 15 octobre 2020, à l'adresse https://www.cancermicroenvironment.org/

Vidi, P.-A., Bissell, M. J., & Lelièvre, S. A. (2013). Three-Dimensional Culture of Human Breast Epithelial Cells : The How and the Why. In S. H. Randell & M. L. Fulcher (Éds.), *Epithelial Cell Culture Protocols : Second Edition* (p. 193-219). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-125-7_13

Vincent, M. (2011). Cancer : A de-repression of a default survival program common to all cells? *BioEssays*, *1*(34), 72-82. https://doi.org/10.1002/bies.201100049

Visvader, J. E., & Lindeman, G. J. (2012). Cancer Stem Cells : Current Status and Evolving Complexities. *Cell Stem Cell*, *10*(6), 717-728. https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.007

Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, *408*(6810), 307-310.

Weinberg, R. A. (2014). Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again. *Cell*, *157*(1), 267-271. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004

West, J., You, L., Zhang, J., Gatenby, R. A., Brown, J. S., Newton, P. K., & Anderson, A. R. A. (2020). Towards Multidrug Adaptive Therapy. *Cancer Research*, *80*(7), 1578-1589. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2669

Whiteside, T. L. (2008). The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, *27*(45), 5904-5912.

Wilhelm, S. M., Carter, C., Tang, L., Wilkie, D., McNabola, A., Rong, H., Chen, C., Zhang, X., Vincent, P., & McHugh, M. (2004). BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer research*, *64*(19), 7099-7109.

Zaretsky, J. M., Garcia-Diaz, A., Shin, D. S., Escuin-Ordinas, H., Hugo, W., Hu-Lieskovan, S., Torrejon, D. Y., Abril-Rodriguez, G., Sandoval, S., & Barthly, L. (2016). Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, *375*(9), 819-829.

Chapitre 3 - Le phénomène de résistance : un enjeu majeur de la recherche sur le cancer et sur le TME

1. Introduction

Dans le premier chapitre, nous nous sommes intéressée au lien entre évolution des théories explicatives de la maladie et développements thérapeutiques en nous concentrant sur l'hypothèse issue de la littérature philosophique d'une polarisation de la recherche sur le cancer entre la TOFT et la SMT. Dans le second chapitre, nous avons pu nuancer cette hypothèse suite à une revue de la littérature scientifique et à une série d'entretiens semi-directifs. Avec ce chapitre, nous aimerions répondre à une question qui nous semble primordiale : Comment expliquer l'existence de la diversité dans les pratiques de recherche en oncologie présentée dans le chapitre précédent ?

Lors de notre revue de la littérature scientifique et de nos entretiens, une thématique majeure en oncologie a alors été identifiée : la résistance aux stratégies thérapeutiques. Il existe deux types de résistance : la résistance intrinsèque ou primaire et la résistance extrinsèque ou secondaire. La résistance intrinsèque relève de mécanismes préexistants au traitement tandis que la résistance secondaire survient par une réponse adaptative des cellules tumorales suite au traitement (Holohan, 2013). Aujourd'hui encore, la résistance demeure un des grands défis rencontrés par le domaine de l'oncologie car elle implique une mise en échec quasi systématique des thérapies, qu'il s'agisse de chimiothérapies, « le développement d'une résistance à plusieurs médicaments chimiothérapeutiques survient fréquemment pendant le traitement d'un carcinome avancé du sein » (Doyle et al., 1998, p. 15665) ou de traitements plus récents comme les immunothérapies :

> « Environ 75% des réponses objectives au traitement anti PD-1 chez les patients atteints de mélanome sont durables et durent des années, mais des rechutes tardives ont été notées longtemps après la régression tumorale objective initiale malgré un traitement continu. » (Zaretsky et al., 2016, p. 819)

Il semble donc que malgré les succès rencontrés par la recherche sur le cancer, celle-ci se retrouve toujours confrontée au problème de résistance qui survient dès le début de la thérapie ou au contraire bien plus tard :

> « L'examen de plus de six décennies de chimiothérapie anticancéreuse et d'énormes investissements pour comprendre la biologie et la guérison du cancer révèlent un succès minime ou partiel uniquement pour le traitement de la leucémie et des tumeurs non solides ou des tissus mous. » (Maeda and Khatami, 2018, p.1)

Le problème de la résistance en oncologie fait écho aux thématiques que nous avons abordées dans les deux chapitres précédents de notre thèse, et ce pour deux raisons principales. Premièrement, une des causes de la résistance est attribuée à un élément que nous avons eu l'occasion de rencontrer auparavant : le choix des techniques expérimentales utilisées. En effet, comme nous l'avons souligné dans le chapitre 1, le programme de recherche génétique en oncologie (qui a dominé la recherche sur le cancer jusqu'à récemment) a eu pour principale technique expérimentale la culture cellulaire 2D. Or, nous avons vu qu'une des limites de la culture cellulaire est l'existence d'un écart important entre les résultats de tests thérapeutiques obtenus *in vitro* et ceux obtenus *in vivo*. En d'autres termes, il y a un manque de prédictibilité du succès thérapeutique (Sharma et al, 2007 ; Chen et al., 2014). Un article publié en 2012 par Sporn et Liby illustre ce problème. NRF2 est un facteur de transcription utilisé comme médiateur de l'action dans des traitements contre le cancer (notamment des traitements chimiothérapeutiques). Cependant, il a été démontré que celui-ci peut également avoir un rôle oncogénique et ainsi intervenir dans la résistance à la chimiothérapie (Sporn et Liby, 2012). Les auteurs soulignent alors la difficulté de déterminer si l'activation ou au contraire l'inhibition de NRF2 peut être bénéfique au traitement et à la prévention de la maladie :

> « Dans l'ensemble, la question de savoir si l'activation de NRF2 est bonne ou mauvaise est mal formulée. Nous suggérons que les deux côtés de l'argument sur le paradoxe apparent ont du mérite, mais la réponse à la question de savoir s'il faut utiliser des médicaments pour stimuler ou inhiber la voie NRF2 dépend du contexte. » (Sporn et Liby, 2012, p. 570)

D’après les auteurs, cette difficulté est notamment liée aux techniques expérimentales mobilisées qui ne permettent pas de prendre en compte l’ensemble des interactions qui sous-tendent le rôle de NRF2 :

> « Nous expliquons comment les approches pharmacologiques et génétiques sont nettement différentes et qu'il est dangereux d'extrapoler les données d'un contexte à l'autre. Plus important encore, presque tous les médicaments qui activent NRF2 sont multifonctionnels et ont de nombreuses autres cibles moléculaires, de sorte que les études pharmacologiques ne représentent pas une approche génétique pure de l'ensemble du problème. » (Sporn et Liby, 2012, p. 564)

Cet article illustre donc le lien existant entre les techniques expérimentales utilisées en fonction de la théorie explicative mobilisée et le phénomène de résistance qui en résulte. La mise en place d’un programme de recherche génétique est associée à des conditions expérimentales éloignées des conditions *in vivo* qui ne permettent pas d’anticiper et de reproduire les sources potentielles de résistance.

Deuxièmement, cette association entre programme de recherche génétique, conditions expérimentales restreintes et survenance de la résistance est fondamentale pour comprendre l’évolution et la diversité de la recherche en oncologie que nous avons mises en évidence dans le chapitre 2. Le phénomène de résistance apparaît comme un des moteurs importants de l’évolution de la recherche sur le cancer. Une théorie explicative du cancer confrontée de façon systématique à l’impossibilité de développer des stratégies thérapeutiques évitant le problème de résistance représente pour la recherche une opportunité de modifier ou de faire évoluer ses connaissances afin de pouvoir développer de nouvelles stratégies thérapeutiques :

> « Selon l'instabilité du paradigme, plus on pense que les modifications apportées à une théorie nous rapprochent d'une explication complète, mais qu'elles n'y parviennent pas, plus l'argument selon lequel des efforts devraient être déployés pour s'engager dans une autre direction de recherche est fort. » (Baker, 2014, p. 1150)

Notre hypothèse est donc que la résistance peut être perçue comme un facteur important de l’évolution de la recherche sur le cancer dans la mesure où elle induit une évolution de la recherche selon le schéma essai/erreur à la fois dans la

formulation des théories explicatives du cancer et dans le développement des stratégies thérapeutiques. La notion de résistance est donc au coeur de l'évolution du domaine de l'oncologie :

> « Les cancers ont la capacité de développer une résistance aux thérapies traditionnelles, et la prévalence croissante de ces cancers résistants aux médicaments nécessite de poursuivre la recherche et le développement de traitements. » (Housman et al., 2014, p. 1769)

Dans ce chapitre, nous avons donc décidé de nous concentrer sur ce phénomène de résistance dans le but de comprendre l'évolution de la recherche sur le cancer.

L'étude du phénomène de résistance a permis de mettre en avant une propriété importante des tumeurs qui contribue à leur survie malgré les stratégies thérapeutiques : l'hétérogénéité intra-tumorale (Gerlinger et al., 2014 ; Mc Granahan and Swanton, 2015 ; Jamal Hanjani et al., 2015) :

> « Il est donc supposé que l'hétérogénéité intra-tumorale peut être à l'origine des réponses incomplètes au traitement, de la résistance acquise et innée et des rechutes observées en clinique en réponse à la chimiothérapie conventionnelle et aux agents ciblés. » (Pribluda et al., 2015, p. 2916)

Pour cette raison, la question de l'hétérogénéité intra-tumorale est un sujet de recherche très étudié en oncologie depuis les dix dernières années (Rybinski and Yun, 2016).

L'hétérogénéité intra-tumorale désigne le groupe hétérogène de cellules fonctionnellement différentes qui constitue la tumeur. Elle dépend de plusieurs mécanismes : génétiques, épigénétiques et microenvironnementaux (Escargueil et al., 2016 ; Rybinski and Yun, 2016). L'hétérogénéité génétique des cellules malignes résulte de leur importante instabilité génomique, leur permettant d'échapper avec succès à la mort cellulaire en cas de dommages à l'ADN, de tolérer des niveaux accrus d'altérations et de mutations chromosomiques et d'acquérir des mutations induites par la thérapie (Rybinski and Yun, 2016). Par conséquent, les cellules voisines dans une masse tumorale donnée peuvent avoir différentes configurations en ce qui concerne le nombre de copies de certains gènes ou encore les mutations « *drivers* » (mutations

considérées comme nécessaires à la prolifération et à la survie cellulaires et donc à la carcinogenèse) ou « *passengers* » (mutations qui sont considérées comme n'ayant aucun rôle dans la carcinogenèse) (Escargueil et al., 2016).

L'hétérogénéité tumorale repose également sur des mécanismes épigénétiques. Dans le développement de lignées cellulaires normales, les mécanismes épigénétiques sont impliqués dans la différenciation terminale qui aboutit à des types de cellules phénotypiquement divergents parmi des cellules génétiquement identiques. Dans le cas des cellules cancéreuses, l'hétérogénéité épigénétique conduit au fait que différentes cellules cancéreuses exprimant différents ARN et protéines coexistent parmi des cellules génétiquement identiques au sein d'une tumeur.

Pour finir, les cellules cancéreuses résident dans des microenvironnements qui peuvent être très différents. Les tissus cancéreux contiennent un gradient de facteurs de croissance, de cytokines, d'oxygène et de nutriments et présentent des différences dans la matrice extracellulaire, le pH, et la vascularisation (Rybinski et Yun, 2016).

Tous ces éléments (hétérogénéité génétique, épigénétique et microenvironnementale) participent à la capacité des cellules tumorales à résister aux traitements ciblant des éléments cellulaires spécifiques (Escargueil et al., 2016). Ils participent à la capacité de résistance notamment en conférant aux cellules tumorales une certaine plasticité cellulaire. Une des raisons est que la plasticité cellulaire (la capacité à modifier le génotype et le phénotype des cellules tumorales) induite par l'hétérogénéité tumorale rend incertaine la présence des cibles thérapeutiques et des biomarqueurs mobilisés thérapeutiquement au cours de l'évolution de la maladie (Escargueil et al., 2016). Le phénomène de plasticité cellulaire, en tant que propriété induite par l'hétérogénéité tumorale et jouant un rôle majeur dans la résistance, est par conséquent également une thématique qui tend à prendre de l'ampleur dans le domaine de l'oncologie.

Dans ce chapitre, nous proposons de comprendre le rôle que le phénomène de résistance joue dans l'évolution de la recherche sur le cancer en nous concentrant sur l'étude de la plasticité cellulaire qui lui est associée. L'ampleur que prend la recherche

sur la résistance et sur la plasticité cellulaire nous semble être un cas d'étude pertinent pour analyser l'hypothèse que nous avons mentionnée précédemment à savoir : l'évolution de la recherche sur le cancer se fait selon un schéma essai/erreur par rapport au phénomène de résistance.

2. Plasticity the enemy of the good

Sarah Yvonnet [1 2] ; Anouk Barberousse [1] ; Alexandre Escargueil [2]

[1] *Sorbonne Université, Laboratory Sciences, Normes et Démocratie (SND)*
[2] *Laboratory Cancer Biology and Therapeutics, Centre de recherche Saint-Antoine.*

This article has been published online in the Cancer Drug Resistance Journal with the following reference :
Yvonnet, S., Barberousse, A., & Escargueil, A. E. (2019). Perspective: plasticity, the enemy of the good. *Cancer Drug Resistance*, *2*(2), 351-355.

Abstract

Plasticity is an important feature of modern cancer research. However, the level at which we should consider it remains an open question. Such debate is not new in the field of cancer and can be exemplified by the different models explaining carcinogenesis. Those models mostly explain cell transformation through the deregulation of the internal circuitry. In the last years, those models dramatically increased our knowledge and led to a series of short-term successes in terms of therapeutics. However, cancer drug resistance inevitably arises. Recently, studies on the so-called tumor microenvironment enriched the cell-centered perspective but it also enlarged the complexity of cancer etiology in particular for advanced diseases. Here, we suggest that the plastic and multi-sites specific nature of cancer combined with our incapacity to promise cure should push towards a new perspective where early clinical actions, instead of late ones, should be heralded as the priority of cancer research and care.

Perspective

Plasticity is becoming a key feature of Cancer research and its understanding is raising new challenges for caregivers and decision makers (Escargueil et al., 2016). However, the level to which we shall consider plasticity (e.g., tumor or cancer cell levels) remains a questionable issue that might yet have important consequences in terms of drug development, cancer patients' care and future medical interventions. Such a debate is not particularly new. Cancer research is indeed a field particularly prone to the existence of different models. This might be exemplified with two models made to explain the etiology of the disease: the "multigenic and multiphasic model of cancer" and the "epigenetic progenitor model of cancer" (Weinberg, 2014; Bertolaso, 2016). The former one relies on the mutational activation of oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes. In that model, oncogenes and tumor suppressor genes are particularly important because they can be thought as highly connected nodes in the genetic network capable of integrating signals controlling cell cycle and cell death (Fearon and Vogelstein, 1990; Vogelstein et al., 2000). Tumor formation then requires the accumulation of additional mutations determining the biological features of the tumor (Escargueil et al., 2016). In the "epigenetic progenitor model of cancer", it has been suggested that tumorigenesis first relies on an abnormality of the epigenetic network of progenitor cells that precedes mutations in tumor suppressor genes and oncogenes (Feinberg et al., 2006). This is followed by a general epigenetic and genetic instability that is designing the evolution of the tumor mass (Feinberg et al., 2006; Heng et al., 2009). Interestingly, both models share a global cell centered perspective (Figure 3.1). Indeed, while the "multigenic and multiphasic model" describes the etiology of the disease through a succession of genes mutations (Fearon and Vogelstein, 1990), the "epigenetic progenitor model" focuses on gene modulation events including modifications like gene hypomethylation or hypermethylation as the initial disruptive step leading to the development of the neoplasm (Feinberg et al., 2006). Those two models however regard cancer as a disruption of the normal cell cycle and are grounded on the importance of the cell transformation through the dysregulation of its own internal mechanisms. Those two different models share so a common perspective that was described by Bertolaso as the "cell centered perspective" (Bertolaso, 2016).

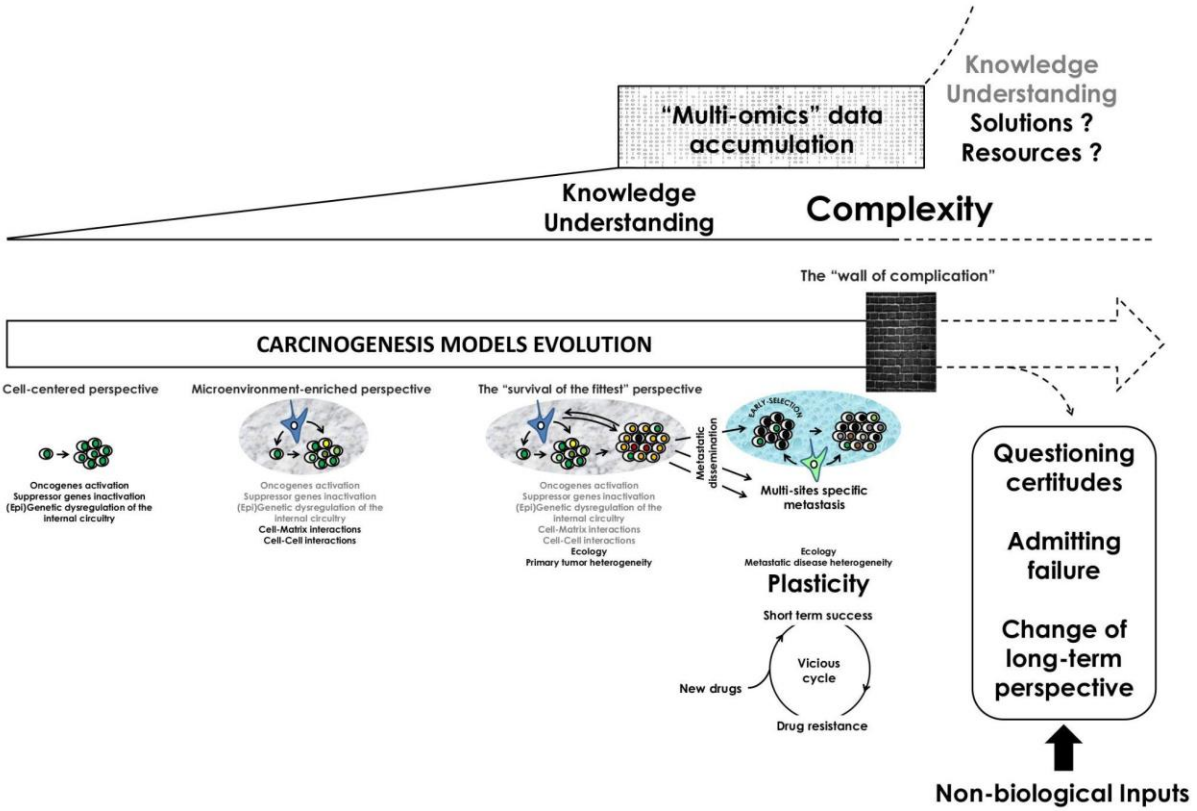


Figure 3.1. The increasing knowledge in the field of Cancer biology led to an outstanding improvement of our understanding of the pathology in the last 20 years but the recent and unprecedented accumulation of data makes it now very difficult to prioritize and stratify this overwhelming set of information. From an initial "cell-centered" perspective, rapidly enriched thanks to our comprehension of the role of the tumor microenvironment in cancer promotion and progression, we now reached a perspective in which ecological interactions between tumor cells and their surrounding environment design the multi-sites specific tumor landscape. Epigenetic and genetic heterogeneity of either primary or distant metastatic tumors is now the hallmark of advanced diseases in which cell and/or tumor plasticity become the rule. This makes development of new anticancer drugs shallow because of the constant emergence of resistance clones. In front of such a moving "wall of complication" and in a context of limited resources, the plasticity of the disease, and the complexity it generates, should challenge our certitudes and lead to a new perspective in terms of cancer research and care where biologists and non-biologists collaborate to critically assess scientific assumptions and to foster dialogue between sciences, as well as between science and society.

The accumulation of complications: Each of the two models within the "cell-centered perspective" tends to identify new molecular and intracellular pathways and processes involved in cancer progression and the occurrence of new tumor cell capacities including those involved in drug resistance. This leads to an increased knowledge but also to an outstanding number of possible elements involved in the etiology of the pathology. So, while biologists collect still more data, it is now difficult to make a clear

sense out of this overwhelming set of information. Already, in 2006, Hornberg *et al.* stated that:

> "Although knowledge of the molecular cell biology of cancer is enormous, at the same time, the emerging complexity of the entire 'cancer system' overwhelms us, leaving an enormous gap in our understanding and predictive power." (Hornberg et al., 2006, p. 82)

This "gap" between the accumulation of molecular knowledge and the understanding of the disease is now becoming problematic, because despite the enormous resources that are spent each year, cancer research did not provide a clear and actionable insight into the way the disease begins, progresses and reaches a highly plastic and heterogeneous structure in advanced diseases (Weinberg, 2014; Escargueil et al., 2016). Therefore, it seems that the cell centered perspective is now confronted to what the philosopher Bertolaso called "The wall of complication" meaning that despite of the amount of informations, biologists are struggling to get a simpler and more comprehensive view of cancer (Bertolaso, 2016).

Time for a change? In front of such a "wall of complication" faced by the cell-centered perspective, biologists (Bissell and Radisky, 2001; Bizzarri et al., 2008) first proposed to look at the problem in a different way:

> "There is not solely a matter how to integrate all available knowledge in such a way that we can still deal with complexity, but we must be aware that a deeply transformation of the currently accepted paradigm is urgently needed." (Bizzarri et al., 2008, p. 173)

One of the justifications for such a change of perspective is that cancer cells are, by definition, not isolated. They are always in interactions with normal cells within the diseased tissue (Park et al., 2000). Tenants of a change proposed so that rather asking how normal cells can be transformed into cancerous cells, biologists should ask how multicellular tissues can be turned into tumors (Park et al., 2000; Bissell and Radisky, 2001). Here, cancer should be thought as the loss of tissue function and organization that is usually maintained by the interplay between parenchymal cells and their microenvironment (Park et al., 2001). In that context, the change of perspective mostly consists in addressing questions about carcinogenesis at a different biological level such as the potential role played by the microenvironment in cancer promotion and progression (Figure 3.1) and whether the microenvironment could be a therapeutic

target in order to cure cancer (Park et al., 2000; Bissell and Radisky, 2001; Escargueil et al., 2016). However, while knowledge is still growing and data accumulating, demonstrating each day more complexity, we should now ask whether this is not the time for moving again to a new perspective. In metastatic disease, the microenvironment is indeed highly versatile and is capable to select for specific clones turning what was initially thought as a unique disease to a multi-sites specific disease (Navin et al., 2010; Gerlinger et al., 2012; Greaves and Maley, 2012; Korolev et al., 2014; Maddipati and Stanger, 2015). In such a model, the “survival of the fittest” becomes the rule of cancer evolution and our promise to cure all cancer through new drugs development remains very unlikely and, in a way, shallow (Figure 3.1). The “survival of the fittest” model, where cancer cells’ fitness mostly relies on their interactions with their surrounding environment, might so better define the process of tumorigenesis and its associated plasticity in terms of adaptive behaviors. Importantly, its conceptualization should also warn us on our real ability to act efficiently on such an “irrational” behavior of human cells. In other words, tumor plasticity might render our quest to cure cancer useless because cancer drug resistance will inevitably arise (Figure 3.1). This vicious circle, made of short-term success and failure, can broadly be illustrated with the resistances that are developed in response to the use of tyrosine kinase inhibitors (Ortiz-Cuaran et al., 2016; Ramirez et al., 2016; Le et al., 2018). Thus, admitting our inability to treat such highly advanced diseases might help us to redirect the available resources to develop and clinically validate new strategies for either detecting early cancer where clinical actions are efficient or assessing the risk of recurrence of early diagnosed neoplasms (Tie et al., 2016; Cohen et al., 2017). In that perspective, the characterization of the precise timeline of cancer dissemination might help to focus researches and resources towards the detection of early disseminating neoplasms with poor clinical outcome (Leung et al., 2017; Reiter et al., 2017). The recent success obtained against Human Papilloma Virus-induced cervical cancer might, in a way, highlight the need to precisely characterize timelines of disease development and dissemination to prevent and control cancer (Small et al., 2017). However, to be entirely efficient, prophylactic and preventive actions against cancer need to be a call to action for the world health community to facilitate access to new preventive and screening technologies and to increase their acceptance by the global communities.

This change of perspective will certainly not solve all the unanswered questions regarding cancer. It also does not mean that a cell-centered perspective has to be dropped out, or that it does not work as it led to many successes (Kan et al., 2010). However, it may contribute to make sense of "the vast body of essentially incoherent phenomena that constituted cancer research" (Weinberg, 2014, p. 267) and to focus cell centered researches to rare neoplasms where either early detection is not possible or treatment not, or poorly, accessible. Obviously, this change of perspective should be part of a long term action involving not only biologists or clinicians but also human, political and public health sciences. In such a perspective, non-biologist inputs will strikingly be required to foster dialogue between cancer biology, society and decision makers and to challenge certitudes (Figure 3.1). Accordingly, in a recent article, Laplane and colleagues underline the need to re-implement philosophy in sciences where philosophy might contribute to

> "The clarification of scientific concepts, the critical assessment of scientific assumptions or methods, the formulation of new concepts and theories, and the fostering of dialogue between different sciences, as well as between science and society." (Laplane et al., 2019, p. 3949)

The aim here is that, maybe, biologists have the opportunity to switch to a different perspective that could open up new complementary axes of research that hopefully would break the scheme of the short-term success before facing complications and cases of resistance (Bertolaso, 2016).

3. Bibliographie

Baker, S. G. (2014). Recognizing paradigm instability in theories of carcinogenesis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1149-1163.

Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of cancer*. Springer.

Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. *Nature Reviews Cancer*, *1*(1), 46-54.

Bizzarri, M., & Cucina, A. (2014). Tumor and the microenvironment : A chance to reframe the paradigm of carcinogenesis? *BioMed Research International*, *2014*, 934038. https://doi.org/10.1155/2014/934038

Bizzarri, M., Cucina, A., Conti, F., & D'Anselmi, F. (2008). Beyond the oncogene paradigm : Understanding complexity in cancerogenesis. *Acta biotheoretica*, *56*(3), 173-196.

Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., & Wong, K.-K. (2014). Non-small-cell lung cancers : A heterogeneous set of diseases. *Nature Reviews Cancer*, *14*(8), 535-546. https://doi.org/10.1038/nrc3775

Cohen, J. D., Javed, A. A., Thoburn, C., Wong, F., Tie, J., Gibbs, P., Schmidt, C. M., Yip-Schneider, M. T., Allen, P. J., Schattner, M., Brand, R. E., Singhi, A. D., Petersen, G. M., Hong, S.-M., Kim, S. C., Falconi, M., Doglioni, C., Weiss, M. J., Ahuja, N., … Lennon, A. M. (2017). Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(38), 10202-10207. https://doi.org/10.1073/pnas.1704961114

Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A. K., & Ross, D. D. (1998). A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(26), 15665-15670.

E Escargueil, A., Prado, S., Dezaire, A., Clairambault, J., K Larsen, A., & G Soares, D. (2016). Genotype-or phenotype-targeting anticancer therapies? Lessons from tumor evolutionary biology. *Current pharmaceutical design*, *22*(44), 6625-6644.

Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, *61*(5), 759-767.

Feinberg, A. P., Ohlsson, R., & Henikoff, S. (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature reviews genetics*, *7*(1), 21-33.

Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., Martinez, P., Matthews, N., Stewart, A., & Tarpey, P. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl j Med*, *366*, 883-892.

Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, *481*(7381), 306-313.

Heng, H. H., Bremer, S. W., Stevens, J. B., Ye, K. J., Liu, G., & Ye, C. J. (2009). Genetic and epigenetic heterogeneity in cancer : A genome-centric perspective. *Journal of cellular physiology*, *220*(3), 538-547.

Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance : An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, *13*(10), 714-726. https://doi.org/10.1038/nrc3599

Hornberg, J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J. (2006). Cancer : A Systems Biology disease. *Biosystems*, *83*(2), 81-90. https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2005.05.014

Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., & Sarkar, S. (2014). Drug resistance in cancer : An overview. *Cancers*, *6*(3), 1769-1792.

Jamal-Hanjani, M., Quezada, S. A., Larkin, J., & Swanton, C. (2015). Translational implications of tumor heterogeneity. *Clinical cancer research*, *21*(6), 1258-1266.

Kan, Z., Jaiswal, B. S., Stinson, J., Janakiraman, V., Bhatt, D., Stern, H. M., Yue, P., Haverty, P. M., Bourgon, R., Zheng, J., Moorhead, M., Chaudhuri, S., Tomsho, L. P., Peters, B. A., Pujara, K., Cordes, S., Davis, D. P., Carlton, V. E. H., Yuan, W., … Seshagiri, S. (2010). Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature*, *466*(7308), 869-873. https://doi.org/10.1038/nature09208

Korolev, K. S., Xavier, J. B., & Gore, J. (2014). Turning ecology and evolution against cancer. *Nature Reviews Cancer*, *14*(5), 371-380.

Laplane, L., Mantovani, P., Adolphs, R., Chang, H., Mantovani, A., McFall-Ngai, M., Rovelli, C., Sober, E., & Pradeu, T. (2019). Opinion : Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(10), 3948-3952.

Le, X., Puri, S., Negrao, M. V., Nilsson, M. B., Robichaux, J., Boyle, T., Hicks, J. K., Lovinger, K. L., Roarty, E., & Rinsurongkawong, W. (2018). Landscape of EGFR-dependent and-independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-mutant NSCLC. *Clinical Cancer Research*, *24*(24), 6195-6203.

Leung, M. L., Davis, A., Gao, R., Casasent, A., Wang, Y., Sei, E., Vilar, E., Maru, D., Kopetz, S., & Navin, N. E. (2017). Single-cell DNA sequencing reveals a late-dissemination model in metastatic colorectal cancer. *Genome Research*, *27*(8), 1287-1299. https://doi.org/10.1101/gr.209973.116

Maddipati, R., & Stanger, B. Z. (2015). Pancreatic cancer metastases harbor evidence of polyclonality. *Cancer discovery*, *5*(10), 1086-1097.

Maeda, H., & Khatami, M. (2018). Analyses of repeated failures in cancer therapy for solid tumors : Poor tumor-selective drug delivery, low therapeutic efficacy and unsustainable costs. *Clinical and translational medicine*, *7*(1), 1-20.

McGranahan, N., & Swanton, C. (2015). Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer cell*, *27*(1), 15-26.

Navin, N., Krasnitz, A., Rodgers, L., Cook, K., Meth, J., Kendall, J., Riggs, M., Eberling, Y., Troge, J., & Grubor, V. (2010). Inferring tumor progression from genomic heterogeneity. *Genome research*, *20*(1), 68-80.

Ortiz-Cuaran, S., Scheffler, M., Plenker, D., Scheel, A. H., Fernandez-Cuesta, L., Meder, L., Lovly, C. M., Persigehl, T., Merkelbach-Bruse, S., & Bos, M. (2016). Heterogeneous mechanisms of primary and acquired resistance to third-generation EGFR inhibitors. *Clinical Cancer Research*, *22*(19), 4837-4847.

Park, C. C., Bissell, M. J., & Barcellos-Hoff, M. H. (2000). The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. *Molecular medicine today*, *6*(8), 324-329.

Pribluda, A., de la Cruz, C. C., & Jackson, E. L. (2015). Intratumoral Heterogeneity : From Diversity Comes Resistance. *Clinical Cancer Research*, *21*(13), 2916-2923.

Ramirez, M., Rajaram, S., Steininger, R. J., Osipchuk, D., Roth, M. A., Morinishi, L. S., Evans, L., Ji, W., Hsu, C.-H., & Thurley, K. (2016). Diverse drug-resistance mechanisms can emerge from drug-tolerant cancer persister cells. *Nature communications*, *7*(1), 1-8.

Reiter, J. G., Makohon-Moore, A. P., Gerold, J. M., Bozic, I., Chatterjee, K., Iacobuzio-Donahue, C. A., Vogelstein, B., & Nowak, M. A. (2017). Reconstructing metastatic seeding patterns of human cancers. *Nature Communications*, *8*(1), 14114. https://doi.org/10.1038/ncomms14114

Rybinski, B., & Yun, K. (2016). Addressing intra-tumoral heterogeneity and therapy resistance. *Oncotarget*, *7*(44), 72322.

Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., & Haber, D. A. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, *7*(3), 169-181. https://doi.org/10.1038/nrc2088

Small, W., Bacon, M. A., Bajaj, A., Chuang, L. T., Fisher, B. J., Harkenrider, M. M., Jhingran, A., Kitchener, H. C., Mileshkin, L. R., Viswanathan, A. N., & Gaffney, D. K. (2017). Cervical cancer : A global health crisis: Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, *123*(13), 2404-2412. https://doi.org/10.1002/cncr.30667

Sporn, M. B., & Liby, K. T. (2012). NRF2 and cancer : The good, the bad and the importance of context. *Nature Reviews Cancer*, *12*(8), 564-571.

Tie, J., Wang, Y., Tomasetti, C., Li, L., Springer, S., Kinde, I., Silliman, N., Tacey, M., Wong, H.-L., Christie, M., Kosmider, S., Skinner, I., Wong, R., Steel, M., Tran, B., Desai, J., Jones, I., Haydon, A., Hayes, T., … Gibbs, P. (2016). Circulating tumor

DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science Translational Medicine*, *8*(346), 346ra92-346ra92. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219

Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, *408*(6810), 307-310.

Weinberg, R. A. (2014). Coming full circle—From endless complexity to simplicity and back again. *Cell*, *157*(1), 267-271.

Zaretsky, J. M., Garcia-Diaz, A., Shin, D. S., Escuin-Ordinas, H., Hugo, W., Hu-Lieskovan, S., Torrejon, D. Y., Abril-Rodriguez, G., Sandoval, S., & Barthly, L. (2016). Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, *375*(9), 819-829.

Chapitre 4 - TME, complexité et stratégies thérapeutiques

1. Introduction

Le chapitre précédent nous a permis d'introduire le thème de la résistance. Nous avons notamment mis en évidence, à travers l'étude de la plasticité cellulaire, le fait que le phénomène de résistance joue un rôle important dans l'évolution de la recherche sur le cancer ainsi que dans le développement de stratégies thérapeutiques. Notre analyse a notamment souligné la possibilité d'un changement d'approche dans la façon d'appréhender le développement de stratégies thérapeutiques. C'est ce que nous aimerions développer dans ce nouveau chapitre. Pour cela, nous proposons de revenir sur le lien entre théorie explicative de la maladie et développement thérapeutique.

Au cours des différents chapitres de notre thèse, nous avons pu voir que le cancer est souvent décrit comme une « maladie génétique » ou encore comme « une maladie des gènes » justifiant notamment la mise en place d'un programme de recherche sur les cellules cancéreuses et leurs gènes. Le fait de considérer le cancer comme une maladie génétique a donc des conséquences sur la recherche en oncologie et sur le développement de stratégies thérapeutiques. Il nous semble donc important de clarifier le sens du terme « maladie génétique » dans le but de mieux en évaluer les conséquences.

Le terme de maladie génétique est très fréquent dans le domaine de la biomédecine et s'applique à bien d'autres maladies que le cancer. Dans sa thèse publiée en 2014, Marie Darrason propose une analyse de cette notion de maladie génétique. Tout d'abord le sens de « maladie génétique » a évolué au cours du temps. Le terme ne s'utilise plus (seulement) aujourd'hui dans son sens originel proposé dans les années 1960 (c'est-à-dire comme une maladie héréditaire, mendélienne, et monogénique) mais plutôt au sens de :

> « Toute maladie dont l'apparition est statistiquement associée à un variant allélique, c'est-à-dire, à une variation d'un ou plusieurs nucléotides dans un gène tend à être considérée comme génétique. » (Marie Darrason, 2014, p. 22)

C'est notamment le cas pour le cancer :

> « Le cancer est une maladie génétique - c'est-à-dire, qui est causée par des changements dans les gènes qui contrôlent le fonctionnement des cellules, et plus particulièrement la manière dont elles se divisent et croissent. » (National Cancer Institute[23])

Cette nouvelle acception de la notion de maladie génétique a une double conséquence : d'une part le concept de maladie génétique semble pouvoir concerner n'importe quelle maladie (le concept est tellement étendu qu'il en devient flou), d'autre part, le concept de maladie monogénique simple n'existe plus, au point qu'il n'y a plus de consensus sur ce qu'est une maladie génétique (Darrason, 2014). Une des possibilités pour sortir de cet écueil est de fonder la définition de « maladie génétique » sur la sélection causale. En ce sens, une maladie génétique serait une maladie pour laquelle la cause la plus décisive seraient les gènes. La sélection causale, également appelée problème de l'importance relative des causes, intervient donc lorsque, pour une maladie multicausale, nous ne prenons pas en compte l'ensemble des causes possibles mais que nous en sélectionnons ou que nous en identifions une comme étant la plus décisive. Dans notre cas, le fait de considérer le cancer comme une maladie génétique revient à donner plus d'importance aux causes génétiques qu'aux autres causes impliquées dans le développement de la maladie.

Néanmoins, une des limites de la sélection causale est qu'elle réduit de façon simpliste les explications des maladies et se heurte à l'impossibilité de déterminer les critères qui permettront de déterminer les cas où la sélection causale en faveur des gènes est pertinente et les cas où elle ne l'est pas (autrement dit les cas où le concept de maladie génétique est pertinent et les cas où il ne l'est pas) :

> « Formuler le problème en termes de sélection causale semble en effet aller de pair avec une description simpliste de la matrice causale de la maladie, réduite à

[23] https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer (Consulté le 15/07/21)

> une opposition binaire entre gènes et environnement (...) » (Darrason, 2014, p. 139)

L'autrice souligne ici que la tentative de redéfinition du terme de « maladie génétique » par l'approche de la sélection causale ne peut être pertinente car : 1) il est impossible d'obtenir une définition stricte de maladie génétique qui permettrait de distinguer maladie génétique et maladie non génétique ; 2) elle incite à une sorte de retour au génocentrisme (on admet que pour au moins certaines maladies génétiques il y a une primauté du gène) ; 3) elle ne permet pas de rendre compte de façon unifiée du rôle des gènes dans les maladies monogéniques simples et polygéniques complexes (Marie Darrason, 2014).

La définition du cancer en tant que maladie génétique que nous avons décrite dans les chapitres précédents (une maladie multicausale impliquant à la fois des causes génétiques et des causes non-génétiques mais pour laquelle la primauté est accordée de façon majoritaire aux facteurs génétiques) semble s'inscrire ou correspondre à l'utilisation de l'expression de « maladie génétique » telle que décrite par Marie Darrason et se heurter aux mêmes écueils. En outre, les principales critiques adressées au programme de recherche dominant du cancer (centré sur les gènes) sont les mêmes que celles adressées par Marie Darrason au concept de maladie génétique reposant sur la sélection causale : un réductionnisme génétique qui induit une théorie explicative et un programme de recherche uniquement centrés sur les gènes. Il nous semble donc important d'inclure dans notre réflexion concernant le lien entre changements théoriques et développements thérapeutiques une analyse concernant le concept de « maladie génétique », lorsque celui-ci est appliqué dans le cas du cancer, et aux conséquences possibles du problème de la sélection causale.

Marie Darrason identifie au moins deux conséquences possibles au problème de la sélection causale. Pour résoudre ce problème, elle postule d'abandonner le concept de « maladie génétique » (lié à la sélection causale), pour se tourner vers une expression qui serait axiologiquement neutre et permettrait de rendre opérante la distinction entre maladie génétique et maladie non génétique :

> « C'est pourquoi nous proposons de changer radicalement de paradigme : Il s'agit de trouver une interprétation sérieuse de la généticisation, c'est-à-dire de comprendre, dans un cadre ni trivial ni génocentriste, le rôle commun joué par les gènes dans toutes les maladies. » (Darrason, 2014, p. 139)

Elle propose ainsi d'abandonner le terme de maladie génétique au profit d'une « théorie génétique de la maladie ».

Cette théorie génétique est avant tout une théorie médicale, c'est-à-dire qu'elle suppose :

> « Au minimum un type d'explication (évolutionniste, épidémiologique, ou physiopathologique), d'au minimum une cible explicative (cause, symptôme, évolution, traitement), d'une maladie ou d'une classe de maladie ou de la maladie en général. » (Darrason, 2014, p. 28)

Il s'agit d'une théorie génétique puisqu'elle a pour objectif l'explication du rôle commun des gènes dans l'explication d'une maladie, d'une classe de maladie ou de toutes les maladies (Darrason, 2014). En outre, l'autrice précise que cette théorie doit être de type interactionniste co-constructionniste pour permettre :

> « Une description complexe de la matrice causale d'une maladie donnée, tout en permettant de distinguer d'un point de vue heuristique le rôle des gènes du rôle d'autres facteurs explicatifs. » (Darrason, 2014, p. 27)

Cette clarification conceptuelle aboutit à deux possibilités. D'une part, une théorie génétique des maladies, c'est-à-dire, « un ensemble hétérogène de théories génétiques régionales sans conséquence sur nos classifications de maladies. » Un exemple proposé par Marie Darrason est la théorie génétique des maladies infectieuses qui permet de regrouper 4 mécanismes génétiques communs aux maladies infectieuses qui permettent de définir les variations génétiques qui rendent compte de la variété interindividuelle au cours d'une infection. D'autre part, une théorie génétique de la maladie qui repose sur une définition partielle de la maladie en fonction des facteurs génétiques et à partir de laquelle toute théorie d'une maladie type pourrait être instanciée, remettant ainsi potentiellement en cause la façon dont nous classons la maladie. Une théorie génétique de la maladie permettrait alors de fournir une explication du rôle des gènes dans toutes les maladies. Un exemple est

notamment proposé par la médecine des réseaux avec l'hypothèse de gènes humains de la maladie (Darrason, 2014). L'abandon du concept de maladie génétique ouvre des perspectives intéressantes pour la philosophie du cancer. Premièrement, elle invite à repenser le concept de maladie génétique pour développer une théorie génétique de la maladie qui soit interactionniste co-constructiviste afin de mieux rendre compte de l'aspect multi-causal de la maladie. Deuxièmement, elle peut permettre une nouvelle approche du problème de la classification des cancers qui est, comme nous l'avons mentionné dans l'introduction de cette thèse, une thématique importante dans la philosophie du cancer.

Bien que ces premiers éléments représentent des directions prometteuses pour la philosophie du cancer, nous allons principalement nous concentrer sur la deuxième conséquence identifiée par Marie Darrason. L'autrice souligne l'existence dans le domaine de la santé publique d'un lien entre le problème de la sélection causale et le développement de stratégies thérapeutiques : « Ce lien entre sélection causale et efficacité thérapeutique semble assez séduisant en particulier dans un contexte de santé publique. » (Darrason, 2014, p. 128) Dans le cas de maladies multi-causales, le fait d'identifier une cause comme étant la plus importante incite à développer des stratégies thérapeutiques ciblant cette cause précise. Néanmoins, l'autrice souligne trois limites à cette association entre sélection causale et stratégie thérapeutique. Tout d'abord, la cause principale d'une maladie n'est pas toujours la meilleure cible pour une intervention médicale, notamment car une maladie peut avoir différentes causes indépendantes les unes des autres. Ensuite, pour une même maladie, la cause principale peut varier d'un patient à l'autre. Enfin, une maladie peut avoir des causes multiples, et inhiber la cause principale ne veut pas dire que la maladie sera nécessairement guérie (Darrason, 2014).

Dans les chapitres précédents, le lien entre identification de cibles explicatives majeures (qui correspond au problème de la sélection causale décrit par Marie Darrason) et le développement de stratégies thérapeutiques n'a été interrogé que dans la perspective d'identifier la cible explicative la plus pertinente dans le cas du cancer. En d'autres termes, la question portait sur les éléments auxquels les scientifiques attribuent la primauté causale et non pas sur la pertinence même, d'un point de vue thérapeutique, d'opérer une sélection causale. A aucun moment dans

notre travail nous n'avons réellement interrogé ni questionné la légitimité et la pertinence de ce lien qui semble être le fil conducteur de la recherche en oncologie. Nous voudrions donc dans ce chapitre mettre en évidence le fait que le problème de la résistance permet de remettre en question la pertinence d'un développement thérapeutique uniquement centré sur la compréhension causale de la maladie (venant illustrer ici la deuxième conséquence de l'analyse proposée par Marie Darrason).

2. Dealing with cancer complexity in the therapeutic field

Sarah Yvonnet [1] [2]

[1] *Sorbonne Université, Laboratory Sciences, Normes et Démocratie (SND)*
[2] *Laboratory Cancer Biology and Therapeutics, Centre de recherche Saint-Antoine.*

This article is currently in preparation

2.1. Introduction

According to the National Cancer Institute, cancer is one of the leading cause of death worldwide. It thus represents a major challenge for the medical field. The main objective in the development of therapies in oncology is "*maximum possible reduction of the tumor cell biomass, current and project within the bounds of tolerable toxicity"* (Vincent, 2017). Both criteria (reduction of the tumor biomass and tolerable toxicity) are crucial for the development of a relevant therapy. During the last years, many different therapies have been developed and some of them had great results. However, those results are often (if not always) short term successes, until resistance arises. Two different kinds of resistance can arise in cancer therapy. First, primary or intrinsic resistance that is defined when "Before receiving a treatment, resistance mediating factors pre-exist in the bulk of tumor cells that make the therapy ineffective." (Holohan et al., 2013, p. 714) Second, acquired or extrinsic resistance that "develops during treatment of tumors that were initially sensitive and can be caused by various adaptive responses (mutations, alternative compensatory signalling pathways etc.)" (Holohan et al., 2013, p.714) Resistance thus appears as one of the main challenges

of cancer therapeutics. In the scientific literature, both kinds of resistance are usually attributed to the fact that cancer is a “complex” disease (Kitano, 2004; Hornberg, 2006; Holohan et al., 2013). In this sense, complexity is at the core of cancer research.

The question we would like to address with this paper is how physicians are dealing with cancer complexity to overcome resistance? Our hypothesis is that according to the scientific literature, cancer complexity can endorse (at least) three different aspects. However, we claim that the development of therapeutic strategies (with the overall goal to overcome both resistance and toxicity) focuses on only one of them. To illustrate our hypothesis, we will use a case study based on the development of therapeutic strategies. We will mainly focus on immunotherapies, but our analysis can apply to other types of therapies against cancer. We will propose a typology of the different therapies according to which kind of complexity they are dealing with. The overall goal of this approach is to underline the necessity of taking into account all three different aspects of cancer complexity in order to overcome the challenges faced by current therapeutic strategies.

First, we will focus on the scientific literature in order to understand what it means for cancer to be a complex disease. We will make a distinction between what we call the causal complexity (arising from cancer causal network), the developmental complexity (arising from tumor growth) and the evolutionary complexity (arising from pressure of selection). We will then briefly present the evolution of immunotherapies and propose a typology of the different immunotherapies according to how they deal with cancer complexity.

2.2. Cancer as a complex disease: what does it mean?

In the scientific literature, cancer is often described as a “complex disease” (Hornberg et al., 2006; Jafari et al., 2018; Ramsay et al., 2018). But what does it mean for cancer to be a complex disease? If one looks at the philosophical literature, biological complexity represents an important part of the literature (Mitchell, 2003; Mitchell, 2008; Green, 2018). For instance, Mitchell identifies at least three varieties of ways for a biological system to be complex: “constitutive complexity” (organisms display complexity of structure, the whole being formed of numerous parts in non random

organization); ‘processes complexity” (the evolution from one cell into multicellular adults) and “evolutionary complexity” (the diversity of forms that have evolved) (Mitchell, 2003). However, there is still no consensus over the definition of complexity. In this paper, we particularly address the question of complexity in biomedicine and more precisely in the study of cancer disease. Therefore, our account of complexity will rely on what physicians and biologists refer to when they use the term “complexity”. In the scientific literature, the complexity of cancer seems to refer to the difficulty to understand the development of the disease, and consequently to be able to act on its causes. Indeed, despite our knowledge, there is no clear and actionable insight in to the way the disease begins and progresses (Weinberg, 2014): “Cancer is characterized by a complex web of regulatory mechanisms which makes it difficult to identify features that are central to its control.” (Ravindran et al., 2017, p. 134) or:

> “Although knowledge of the molecular cell biology of cancer is enormous, at the same time, the emerging complexity of the entire ‘cancer system’ overwhelms us, leaving an enormous gap in our understanding and predictive power.” (Hornberg et al., 2006, p. 82)

In other words, cancer is a complex disease in the sense that the lack of a deep understanding of the disease leads to the incapacity to act relevantly on its causes.

This limit to our understanding of the disease and the incapacity to act properly on the causes of the disease is associated in the literature with what we call the “Causal Complexity”. Indeed, most of the time, when authors describe cancer as a complex disease, they refer to the multifactorial causal network of cancer as its main source of complexity. A multifactorial causal network describes the interrelations among multiple factors that cause cancer development, maintenance and dissemination (Thagard, 1998*)*. Indeed, the causes of cancer are multifactorial, and its causal network involves genetic and epigenetic deregulation, altered cellular signaling responses, and abnormal interactions with the microenvironment (Nwosu et al., 2001). Moreover, those alterations are temporally connected in a specific fashion:

> “Molecules out of many parallel signal transductions are also involved. Their activities appear to be controlled by multiple factors. The action of regulatory circuits, cross talk between pathways and the non linear reaction kinetics of biochemical processes complicate the understanding and prediction of the

> outcome of intracellular signaling. In addition, interactions between tumor and other cell types give rise to a complex supra cellular communication network." (Hornberg et al., 2006, p. 81)

Therefore, according to the scientific literature, there is this shared assumption that cancer is a complex disease because cancer is a cluster of proliferating cells that results from a complex multifactorial causal network.
This first aspect of cancer complexity gives an insight in the understanding of primary resistance. Indeed, identifying a relevant target within a dense and heterogeneous causal network and being able to develop therapeutic strategies that achieve the target represent by itself an important challenge.

In this section we show that, according to the scientific literature, cancer is a complex disease because it has a multifactorial causal network that enables scientists and physicians to be able to act properly on it and to develop therapeutic strategies avoiding resistance and toxicity. Therefore, we identify the causal complexity of cancer (arising from the cancer causal multifactorial network) as the main challenge for the development of therapeutic strategies.

2.3. Explaining cancer development

Cancer research is becoming an important topic for philosophers. One of the main interests for philosophers is the evolution or the coexistence of several different models of carcinogenesis (Bertolaso, 2016; Plutinsky, 2019). Indeed, because cancer has a complex causal network (as we mentioned in the previous section), it is not surprising to find in the field of oncology several models of carcinogenesis. It has been established that cancer research evolution can be characterized by a series of discoveries that open new lines of research that then become mainstream (Weinberg, 2014; Bertolaso, 2016). Thus, in the history of cancer research, one can identify several models of carcinogenesis (focusing on different entities or processes and different targets for potential therapeutics) that participated to the periodization of cancer research (Bertolaso, 2016).

One important analysis of those different models of carcinogenesis comes from the

philosopher Marta Bertolaso (Bertolaso, 2016). She identifies what she calls the “Cell centered perspective” that strongly dominated the field until recently. The Cell Centered perspective encompasses different models of carcinogenesis that all share in common to focus on the understanding of cell transformation through the dysregulation of its own internal mechanisms. In other words, they all tend to identify molecular and intracellular pathways or processes involved in cancer progression and the occurrence of new tumor capacities (Marta Berolaso, 2016):

> “As mentioned above, for most of the last twenty or so years of the 20th, and the first decades of the 21st, the central concern of the majority of cancer research seems to have been identification of mechanisms at the cell and molecular level that regulate cell birth and death.” (Plutynski, 2019)

One model of carcinogenesis belonging to the Cell centered perspective that had a strong influence on the development of the field of oncology is the Somatic Mutation Theory (SMT) (Bertolaso 2016, Knudson, 1985). The SMT relies on the hypothesis that only few driver genes (namely oncogenes and tumor suppressor genes) are necessary and sufficient to transform healthy cells into cancerous cells. It thus paved the way for the search of “driver genes”: “Any attempt to understand the process of carcinogenesis will necessarily be concerned with discovering these genes and understanding their behavior in health and disease.” (Knudson, 1985, p. 1437) It is interesting to underline that with the development of the SMT and the reduction of cancer causal network to few mutations in oncogenes and tumor suppressor genes, cancer causes appeared accessible for a while as there was a:

> “Growing confidence that molecular biology would be able to answer questions that previously appeared intractable. Despite the low opinion some had of cancer research, we molecular biologists imagined that somehow we would ride in—knights on white horses—and save the day. We were, after all, reductionists, who would parse cancer cells down to their smallest molecular details and develop useful, universally applicable lessons about the mechanisms of cancer development.” (Weinberg, 2014, p. 267)

However, the SMT theory has been challenged by the multistep theory, according to which cancer development involves a succession of time rate-limiting steps, specifically stochastically occurring rare oncogenic mutations (Weinberg, 2014). The types of genes and their mutations involved increased into a complex gene network

and nowadays, complex signaling pathways became the main source of attention. Paradoxically, as cancer research went on, the causal network of cancer disease appeared more and more complex: “From the point of view of the reductionist hoping that a small number of molecular events might explain cancer, things went downhill from here for the next 30 years.” (Weinberg, 2014, p.269)

Since the last 20 years (2000-2005), the cell Centered Perspective has been slowly called into question. Indeed, the accumulation of knowledge about the role of the tumor microenvironment in the development, maintenance and dissemination of cancer forced cancer research not only to take into account intracellular mechanisms, but also extracellular mechanisms. Therefore, the different mechanisms identified through the study of the TME have been added to the cancer causal network: “It is widely accepted that the development of carcinomas (...) is due to somatic mutations (...). The behavior of carcinomas is also influenced by tumor microenvironment.” (Bhowmick et al., 2004, p.332)

At this point, we would like to underline one common assumption to those different perspectives on carcinogenesis. Indeed, either by focusing only on the Cell Centered Perspective, or by taking into account the tumor microenvironment, there is the shared assumption that increasing our knowledge about cancer multifactorial causal network will allow us to break down cancer causal complexity and to develop more efficient therapeutic strategies: “A strong assumption permeates cancer research: elucidating the causal chain will necessarily result in specific, efficacious treatments.” (Vincent, 2017, p. 2)

More precisely, cancer research seems to be driven by the assumption that seeking for the most decisive factors within the multifactorial network (also called driver elements) remains the best strategy to identify actionable insight into this causal network and develop therapies Therefore, this common assumption led to the assimilation of “driver” elements of the causal network with relevant therapeutic targets. Each time new causal players are added to the causal network, the hope of identifying driver elements is associated with the hope that they will be relevant therapeutic targets. Therefore, as cancer research progresses, scientists identify more and more elements as important players in the disease causal network (intracellular

and interactions with the TME), with the hope that they will be good therapeutic targets. Two examples can illustrate this claim. First, the explicit aim of the Cancer Genome Atlas project was: “to sequence the genome of cancer cells from around 20 different types of cancer to identify *key* genes for carcinogenesis and to determine new targets for future treatments.” Even if the results were slightly different from what was expected (resulting in the identification of driving signaling pathways and not genes), the main goal remained to identify “driver” players within the causal network and turn them into therapeutic targets. The other example is with the development of the field of the tumor microenvironment. Mutations are no longer regarded as the necessary and sufficient elements to transform healthy cells into cancerous cells, and therefore the different players within the TME become potential therapeutic targets. However, two of them appeared as particularly decisive in the development of the disease: the angiogenesis and the immune system. As such, most of the therapeutic attempts on the TME target either one of them, and in 2017, immunotherapies have been considered as the advanced of the year in oncology by the American Society of Clinical Oncology (Burstein et al., 2017).

With this section, we show that the history of cancer research is periodized with different models of carcinogenesis trying to explain cancer causal network. One important step in this history of the understanding of carcinogenesis is the switch from the Cell centered Perspective towards taking into account the Tumor microenvironment. We also underlined that in both cases (focusing only on intracellular mechanisms or including extracellular ones) there is a common assumption: elucidating the causal chain and identifying the “driving” players in the causal network will result in the development of more efficient and relevant therapeutic strategies (meaning with less toxicity and avoiding the phenomenon of resistance). In the two following sections, we will illustrate this claim by focusing on the example of the development of immunotherapies.

2.4. A brief overview of immunotherapies

Immunotherapies target the immune system in order to attack and kill the tumor cells. They come from the acknowledgment of the importance of the interactions between tumor cells and the immune system within the cancer causal network. One

fundamental contribution to the development of immunotherapies was the formulation of the theory of the 3E. The 3E theory describes the different stages of the interactions between cancer and the immune system during cancer development. First, there is an elimination phase, during which growing cancerous cells are eliminated by immune reaction. The cells that are not eliminated by the immune system and resist its pressure undergo a program of Edition that allows for the tumor to remain in an equilibrium state with the immune reaction. Finally, successive modifications of tumor cells allow them to Escape immune surveillance. They can grow and invade the host (Fridman, 2016). Nowadays, immunotherapies comprise many different strategies such as : immune checkpoint inhibitors, bispecific antibodies, Car T cells, therapeutic vaccination, Il-2 therapies.

It is pretty common to distinguish two kinds of therapies. On one hand, there are global or systemic therapies, such as chemotherapies. On the other hand, there are targeted therapies. The first targeted therapy that has been developed is bevacizumab. Bevacizumab works through specific monoclonal antibodies that bind to the growth vascular endothelial growth factor (VEGF) to block angiogenesis[24] [25]. This distinction between global and targeted therapies can be applied to the case of immunotherapies. In other words, there are immunotherapies that broadly activate the immune system and therapies that precisely target distinct tumor antigens (Alatrash et al., Cancer Immunotherapies, their safety and toxicity, 2013; INCA[26]). We must mention that the distinction between immunotherapies and targeted therapies is not always clear, especially in the case of monoclonal targeted antibodies. For instance, the French Cancer Institute classifies trastuzumab as a targeted therapy defined as “therapies that main objective is to stop the proliferation or the growth of tumor cells by interfering with molecular anomalies that cause cancer development and dissemination[27]”. However, the INSERM includes the trastuzumab in the category of immunotherapies defined as “a therapeutic approach that acts on the immune system of a patient in

[24]https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Qu-est-ce-qu-une-therapie-ciblee (Last consulted the 07/15/21)
[25]https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action (Last consulted the 07/15/21)
[26]https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action (Last consulted the 07/15/21)
[27]https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action (Last consulted the 07/15/21)

order to fight against cancer. In the case of cancer, it does not directly attack the tumor but stimulate the immune system cells involved in its acknowledgment and destruction[28]". In this article, we will mainly rely on the classification of immunotherapies proposed by Sanmamed and Chen, in a paper published in 2018 called "A paradigm shift in Cancer Immunotherapy: From enhancement to Normalization". Therefore, we decided to rely on their classification and to consider antibody targeted therapies, such as trastuzumab, as an immunotherapy (We emphasize here that the precise distinction between immunotherapies and precision therapies is not crucial for our approach since our analysis is not limited to immunotherapies). According to this point, in the first category (global immunotherapies), we can find therapies such as BCG vaccines, or IL-2 therapies. In the second category (targeted therapies), we can find immune inhibitory checkpoints, Car T cells. Therefore, we decided to rely on their classification and to consider antibody targeted therapies, such as trastuzumab, as an immunotherapy.

Within those two broad categories of immunotherapies, another distinction can be made. Indeed, in a paper published in 2018 called "A paradigm shift in Cancer Immunotherapy: From enhancement to Normalization" Sanmamed and Chen distinguish two other kinds of immunotherapies. On one hand, we can find immunotherapies that tend to enhance the immune system in order to produce an increase of the activity of the immune system and therefore to increase the pressure on tumor cells. In other words, the goal of these strategies is to enhance the process believed to be necessary for a successful and powerful immune response (Sanmamed and Chen, 2018). One downside of those immunotherapies is the risk of breaking the system by pushing too much of its activity, leading to adverse effects. Examples of immunotherapies that enhance the activity of the immune system are: antibody targeted therapies, Cart T cells, IL-2 or CTAL4. (Sanmamed and Chen, 2018). On the other hand, we can find immunotherapies that tend to normalize the immune system activity. They rely on the identification of particular dysfunction of the immune response during tumor progression and then on the development of strategies that specifically correct these deficiencies to restore a normal antitumor immune capacity.

[28] https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers (Last consulted the 07/15/21)

In other words, they restore a specific signaling pathway or mechanism that is disturbed by the presence of tumor cells in order to restore the activity of the immune system. One example of this therapeutic strategy is the development of the checkpoint inhibitor immunotherapy anti PD1.

Now it might be surprising for some readers to consider anti CTLA4 as an increasing immunotherapy whereas anti PD1 are considered as normalizing immunotherapies. In this paper, we follow the classification proposed by Sanmamed and Chen. The signaling pathways targeted by the anti CTLA4 immunotherapy is induced by the tumor cells and is considered as an escape immune surveillance mechanism. However, it is known that CTLA4 can either activate T cells or Treg. According to the authors, there is no evidence that the anti CTLA4 immunotherapy preferentially activates tumor specific T cells rather than self-reactive T cells. Moreover, clinical data indicate that irAES are more frequent than tumor response as it is the case with the use of non specific growth factors such as IL-2 immunotherapy. This explains why Ipilumab works in cases of metastatic melanomas but not in other cases. According to all those elements, Sanmamed and Chen decided to categorize the anti-CTLA4 immunotherapies as an enhancing immunotherapy and not as a normalizing immunotherapy and we decided to keep their classification.

We have seen that we can identify at least three categories of immunotherapies according to their targets and their goals (Table 1): first, global and targeted therapies and then within those two categories, one can distinguish between therapies that tend to enhance the immune system activity and immunotherapies that tend to normalize the immune system. In the next section, we would like to analyze the way each type of immunotherapy deals with cancer complexity.

Table 4.1: Classification of the different immunotherapies according to the criteria identified by Sanmamed and Chen, 2018

	Global	Targeted
Enhancing	BCG IL-2	Antibodies targeted therapies Car T cells anti CTLA4
Normalizing		anti PD1

2.5. Therapies that deal with cancer causal complexity

In the previous section we identified three different categories of immunotherapies: global enhancing immunotherapies, targeted enhancing immunotherapies and targeted normalizing immunotherapies. In this section, we would like to show that despite their differences, these different types of immunotherapies actually present one common feature: they all target the causal network of cancer development.

In the field of cancer research, the tumor is often defined as a cluster of mutated proliferating cells (Bertolaso, 2016). It is also assumed that targeting the different causal mechanisms will be the best way to eradicate this cluster (Green, 2015; Green, 2017). In other words, the main target of the different immunotherapies is a cluster (an object/a thing) and the main objective is to eradicate this cluster. According to those two assumptions, the more we know about the causal pathways and the underlying mechanisms, the more we will be able to develop efficient and relevant therapeutic strategies. The evolution of the development of immunotherapies illustrates this claim.

The first category of immunotherapy we identified was global immunotherapies that tend to enhance the immune system activity without targeting a precisely identified deficiency (Alatrash et al., 2013). One good example is the IL-2 therapy (Sim and Radvanyi, 2014). Cytokines are known to modulate the immune system activity. Therefore, by augmenting the number or the activity of those cytokines, physicians can actually reinforce the immune system activity. However, broadly targeting the immune system led to severe and systemic side effects such as avoiding immune

related adverse events (Alatrash, 2013; Sanmamed and Chen, 2018).

Then, the growing accumulation of data and molecular understanding of the interactions between the immune system and cancer cells allowed for the development of more specific therapies with the hope to have milder and more localized side effects. This has been reached with the development of targeted enhancing immunotherapies such as anti HER2/neu monoclonal antibody. In the case of breast cancer, the overexpression of the HER2+ receptor favors the growth and the proliferation of the tumor cells. Treatments such as trastuzumab block those receptors through a specific monoclonal antibody in order to block the proliferation. Finally, having a more precise understanding of the interactions between the immune system and the tumor cells (going deeper into the causal network) also allowed for the development of normalizing immunotherapies. Normalizing immunotherapies are, by definition, targeted therapies since their aim is to unblock a specific mechanism to restore normal immune activity (Sanmamed and Chen, 2018). The Blockades of immune checkpoints strategies (anti PD1) restore a previously blocked immune response to increase the antitumor response. For instance, the pembrolizumab or the nivolumab block the interactions between PDL1 and PD1 that allow the lymphocyte to recognize the tumor cells (Sanmamed and Chen, 2018).

One common feature despite their differences is that in all cases, biologists and physicians mainly focused on one source of cancer complexity that is the causal multifactorial network of cancer. The example of the development of immunotherapies thus shows that causal complexity is the only aspect of cancer complexity that is addressed in the development of therapeutic strategies. This approach has led to great successes including reducing the incidence of primary resistance, and less severe and more localized side effects. However, it still remains one important challenge: the acquired resistance.

2.6. Dealing with cancer dynamic complexity

There are two other aspects of cancer complexity described in the scientific literature even though they are much less present than causal complexity. They rely on the acknowledgment that cancer is not only the product of a complex causal network but

also, the presence or the existence of cancerous cells themselves have effects on the development of the tumor and have an impact on their microenvironment for instance by modifying the extracellular matrix (ECM): “Within this tumor stroma, not only the cancer cells but also the resident fibroblasts, which differentiate into cancer-associated fibroblasts (CAFs), modify the ECM.” (Eble and Niland, 2019, p. 171) In this sense, cancer should be regarded as a dynamic process.

First, we would like to mention what we call the “developmental/growth complexity”. In this case, the source of cancer complexity is coming from the similarities between the development of the tumor and the process of organogenesis : the development from one cell toward a multicellular state. This consideration is advocated by authors such as Mina Bissell. Mina Bissel describes the tumor and its microenvironment as a “new organ” with its own three dimensional structure, metabolism (hypoxia) and interactions with the rest of the organism (Bissell and Radisky, 2001; Bissel and Hines, 2011). In this sense, cancer is a complex disease because it is a process through which the disease develops from a single cell into a new organ (similar to the dynamic complexity described in the first section). Indeed, to our knowledge, the acknowledgment of developmental complexity led to some therapeutic attempts. We can mention at least two examples. First, some experiments have shown an early reverse phenotype of the tumor cells (Fuzer et al., 2017). In a study using 3D cell culture, authors investigated the effect of 10 gingerol against malignant cell lines compared to non-malignant cell lines. They observed that the 10-gingerol reverted the malignant phenotype (with a restoration of the apico-basal polarity and of the acinar structure of the group of cells) by downregulating the expression of epidermal growth factor. It also selectively induced apoptosis in malignant cell lines (Fuzer et al., 2017). Second, the “tumor-organ” view of cancer supports the notion that cancer is a systemic disease and can lead to the development of exciting preventive approaches inspired by the treatment of metabolic diseases (Galamarini, 2020). To the end, artificial intelligence can be a powerful tool, in order to develop virtual representations of the patients to tailor prevention, diagnosis and therapy based on biomedical data but also extend to environmental factors, diet, lifestyle and socio-ecological parameters (Galmarini, 2020). However, for both examples, further steps have to be taken before elaborating genuine therapeutic strategies addressing this aspect of dynamic complexity. For this reason, we will not develop this aspect further in the rest of our paper, even if it opens

promising perspectives.

The last aspect of cancer complexity that is found in the scientific literature is what we call evolutionary complexity. Indeed, cancerous cell lines evolve because they are submitted to selective pressure. In this case, cancer complexity arises from the dynamic process of selection of cancerous cell lines. “All malignant cancers, whether inherited or sporadic, are fundamentally governed by Darwinian dynamics. The process of carcinogenesis requires genetic instability and highly selective local microenvironments, the combination of which promotes somatic evolution.” *(*Gillies et al., 2012) According to those evolutionary claims, cancerous cell lines are submitted to selective pressure, and thus evolving. At the earlier stages of cancer we can identify a selection at the level of individual cells that leads to the development of “proto” cancer cell lineages (Lean and Plutinsky, 2016). For instance, one cell undergoes a gain of function (or a loss of function) due to a mutation. This mutation can yield advantages (promoting angiogenesis, blocking inhibitors of growth, promoting cell division, etc.). With time, as the population cell grows the space and the access to nutrients will be limited. Within the pool of cancer cells, some will be better able to compete for these resources. Then, as tumor formation goes on, another kind of selection can arise. At this stage, the evolution of cancerous cell lines will also depend on the co-option of the host’s adaptations (such as the activation of inflammatory pathways) and there will be a mutual dependency between cancer cells and stromal cells (Lean and Plutynski, 2016; Germain and Laplane, 2017). Therefore, as tumor formation goes on, the fitness of the cells and the persistence of the tumor will be affected by both cell intrinsic parameters (mutation that confers advantages) and extrinsic parameters (host adaptation and stroma dependance) (Lean and Plutynski, 2016; Germain and Laplane, 2017; Plutynski, 2019). Therefore, cancer cell lines are submitted to at least two kinds of pressure selection that are particularly important in the earlier stages of cancer development.

We would like to underline that considering cancer evolutionary complexity significantly weaken the idea of a causal network composed by determined entities such as “driver elements" and as such a clear distinction between driver and passenger mutations:

> “While one likes to make a clear distinction between driver and passenger

> mutations to rationally identify new targets for therapy, this is often not so clear-cut. Indeed, during carcinogenesis or during the course of treatment, a passenger mutation can be converted into a driver mutation." (Escargueil et al., 2016, p. 6627)

One interesting therapeutic development based on the weakening of the distinction between driver and passenger mutation is the use of antibody drug conjugate. An antibody drug conjugate is a cytotoxic agent grafted onto a monoclonal antibody. In this sense, it is a vectorized chemotherapy that tends to reduce the side effect by being more precise (Joubert et al., 2020). An interesting use of antibody drug conjugate is in the case of HER 2 positive breast cancer. The monoclonal antibody trastuzumab is approved for the treatment of HER 2 positive breast cancer. However, most advanced cancers become resistant to trastuzumab (Le Joncour et al., 2019). The development of a novel anti-HER2 antibody drug conjugate called T-DM1 combines trastuzumab targeting HER2 receptor and the cytotoxic agent DM1. Interestingly, this antibody drug conjugate is efficient even when HER-2 is no longer a driver in carcinogenesis. This element confirms the weakness of a neat distinction between fixed "driver mutation" and 'passenger mutations" but also paves the way for new interesting therapeutic approaches (Escargueil et al., 2016; Joubert et al., 2020).

Now that we have presented the evolutionary aspect of dynamic complexity in more detail, we will focus on the attempts that have been made to address this kind of complexity in therapeutic strategies. We said in the previous section that therapies targeting causal network complexity actually relied on the assumption that cancer is a cluster of proliferating mutated cells. It induces the development of therapeutic strategies that intervene pretty late in the process of cancer development. Yet, the more the tumor is advanced, the more it is susceptible to acquire secondary resistance to the treatment:

> "It is clear that the great heterogeneity of cancer cells and the highly organized tumour microenvironment that can resist many forms of therapy, including immunotherapy, will compromise even the most scientifically sophisticated current attempts at a cure. A profoundly different approach to the cancer problem is needed (...)." (Finn, 2018, p. 192)

Addressing the dynamic complexity of cancer could allow such a different approach especially because it offers the opportunity to think about all the stages of cancer

instead of concentrating on later stages.

One example is the development of the HER 2 pulsed dendritic cell vaccine in order to eliminate HER 2 expression and impact the development of ductal carcinoma in situ (DCIS) (Czerniecki et al., 2007; Sharma et al., 2012; Lowerfield, 2017). There are many different phenotypes for breast cancer and some of them often over-express HER 2 family members such as EGFR or HER2/neu. The Her2/neu overexpression actually plays a critical rôle in breast cancer development and its expression is associated with the development of invasive breast cancer. The goal of this vaccine is thus to prevent the evolution of the ductal carcinoma in situ stage into a high grade disease. DCIS is an early preinvasive malignancy stage of the breast and represents an intermediary between normal breast tissue and invasive breast cancer. Consequently, it was made the assumption that a vaccine targeting HER-2/neu expression in Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) may initiate immunity against invasive cancer. The therapeutic strategy intervenes really early in the development of breast cancer and targeting this particular temporal window is at the heart of its success. This first trial for this vaccine suggested that vaccination in this early stage is safe and effective in inducing long term stable immune response and eliminating HER-2/neu-expressing tumor cells in residual DCIS lesions (Sharma et al., 2012). More recently in 2017, the results of a randomized trial were published indicating that the complete pathologic response was higher in ductal carcinoma in situ (with 50%) rather than in early invasive breast cancer, underlying the importance of early interventions and identifying the right temporal window to intervene (Lowerfield et al., 2017).

Based on the previous examples, we can conclude that focusing on dynamic complexity (and more precisely on evolutionary complexity) paves the way for a new approach of the development of therapeutic strategies by not only focusing on the causal network. We do believe that taking into account the dynamic complexity could be an interesting research path to overcome the problem of resistance.

2.7. Conclusion

Cancer complexity encompasses at least three different aspects: causal complexity, developmental/growth complexity and evolutionary complexity. We have seen that

most of the therapeutic strategies actually addressed only one aspect of cancer complexity: the causal complexity. Even if this approach led to some important successes (reducing the systemic aspects of side effects and reducing the incidence of primary resistance) it also remains limited by acquired resistance. We believe that the inexorable arising of acquired resistance underlines the necessity to take into account the other aspects of cancer complexity (developmental and evolutionary complexity). Indeed, in the case of evolutionary complexity, it allows the identification of new temporal windows that favorise therapeutic strategies intervening at earlier stages of cancer development. We claim that all three aspects of cancer complexity are important and new therapeutic approaches taking into account those three complementary aspects of cancer could be promising.

3. Bibliographie

Alatrash, G., Jakher, H., Stafford, P. D., & Mittendorf, E. A. (2013). Cancer immunotherapies, their safety and toxicity. *Expert opinion on drug safety*, *12*(5), 631-645.

Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of cancer*. Springer.

Bissell, M. J., & Hines, W. C. (2011). Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature medicine*, *17*(3), 320-329.

Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. *Nature Reviews Cancer*, *1*(1), 46-54.

Burstein, H. J., Krilov, L., Aragon-Ching, J. B., Baxter, N. N., Chiorean, E. G., Chow, W. A., De Groot, J. F., Devine, S. M., DuBois, S. G., El-Deiry, W. S., Epstein, A. S., Heymach, J., Jones, J. A., Mayer, D. K., Miksad, R. A., Pennell, N. A., Sabel, M. S., Schilsky, R. L., Schuchter, L. M., … Dizon, D. S. (2017). Clinical Cancer Advances 2017 : Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(12), 1341-1367. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5292

Costa, R. L. B., Soliman, H., & Czerniecki, B. J. (2017). The clinical development of vaccines for HER2+ breast cancer : Current landscape and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, *61*, 107-115. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.005

Czerniecki, B. J., Koski, G. K., Koldovsky, U., Xu, S., Cohen, P. A., Mick, R., Nisenbaum, H., Pasha, T., Xu, M., & Fox, K. R. (2007). Targeting HER-2/neu in early breast cancer development using dendritic cells with staged interleukin-12 burst secretion. *Cancer research*, *67*(4), 1842-1852.

Darrason, M. (2014). *Y a-t-il une théorie génétique de la maladie?* [PhD Thesis]. Paris 1.

E Escargueil, A., Prado, S., Dezaire, A., Clairambault, J., K Larsen, A., & G Soares, D. (2016). Genotype-or phenotype-targeting anticancer therapies? Lessons from tumor evolutionary biology. *Current pharmaceutical design*, *22*(44), 6625-6644.

Eble, J. A., & Niland, S. (2019). The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, *36*(3), 171-198. https://doi.org/10.1007/s10585-019-09966-1

Finn, O. J. (2018). The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nature Reviews Immunology*, *18*(3), 183-194. https://doi.org/10.1038/nri.2017.140

Fridman, W. H. (2016). Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bulletin du Cancer*, *103*, S122-S126. https://doi.org/10.1016/S0007-4551(16)30368-X

Fuzer, A. M., Lee, S.-Y., Mott, J. D., & Cominetti, M. R. (2017). [10]-Gingerol Reverts Malignant Phenotype of Breast Cancer Cells in 3D Culture. *Journal of cellular biochemistry*, *118*(9), 2693-2699.

Germain, P.-L., & Laplane, L. (2017). Metastasis as supra-cellular selection? A reply to Lean and Plutynski. *Biology & Philosophy*, *32*(2), 281-287. https://doi.org/10.1007/s10539-016-9555-x

Gillies, R. J., Verduzco, D., & Gatenby, R. A. (2012). Evolutionary dynamics of

carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nature Reviews Cancer*, *12*(7), 487-493. https://doi.org/10.1038/nrc3298

Green, S. (2015). Revisiting generality in biology : Systems biology and the quest for design principles. *Biology & Philosophy*, *30*(5), 629-652. https://doi.org/10.1007/s10539-015-9496-9

Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance : An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, *13*(10), 714-726. https://doi.org/10.1038/nrc3599

Hornberg, J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J. (2006). Cancer : A systems biology disease. *Biosystems*, *83*(2-3), 81-90.

Inserm. (s. d.). *Immunothérapie des cancers*. Inserm - La science pour la santé. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers

Institut National du Cancer. (s. d.-a). *Immunothérapie : Mode d'action—Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

Institut National du Cancer. (s. d.-b). *Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?* Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Qu-est-ce-qu-une-therapie-ciblee

Institut National du Cancer. (s. d.-c). *Thérapies ciblées : Modes d'action—Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action

Jafari, S. H., Saadatpour, Z., Salmaninejad, A., Momeni, F., Mokhtari, M., Nahand, J. S., Rahmati, M., Mirzaei, H., & Kianmehr, M. (2018). Breast cancer diagnosis : Imaging

techniques and biochemical markers. *Journal of cellular physiology*, *233*(7), 5200-5213.

Joubert, N., Beck, A., Dumontet, C., & Denevault-Sabourin, C. (2020). Antibody-Drug Conjugates : The Last Decade. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *13*(9), E245. https://doi.org/10.3390/ph13090245

Knudson, A. G. (1985). Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Research*, *45*(4), 1437-1443.

Laplane, L. (2016). *Cancer Stem Cells : Philosophy and Therapies*. Harvard University Press.

Lean, C., & Plutynski, A. (2016). The evolution of failure : Explaining cancer as an evolutionary process. *Biology & Philosophy*, *31*(1), 39-57. https://doi.org/10.1007/s10539-015-9511-1

Lowenfeld, L., Mick, R., Datta, J., Xu, S., Fitzpatrick, E., Fisher, C. S., Fox, K. R., DeMichele, A., Zhang, P. J., Weinstein, S. P., Roses, R. E., & Czerniecki, B. J. (2017). Dendritic Cell Vaccination Enhances Immune Responses and Induces Regression of HER2 ^{pos} DCIS Independent of Route : Results of Randomized Selection Design Trial. *Clinical Cancer Research*, *23*(12), 2961-2971. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1924

Mitchell, S. D. (2003). *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. Cambridge University Press.

Mitchell, S. D. (2008). Exporting Causal Knowledge in Evolutionary and Developmental Biology. *Philosophy of Science*, *75*(5), 697-706. https://doi.org/10.1086/594515

National Cancer Institute. (2007, septembre 17). *What Is Cancer?* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

Nwosu, V., Carpten, J., Trent, J. M., & Sheridan, R. (2001). Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer : Evidence of the complex nature of the disease.

Human molecular genetics, *10*(20), 2313-2318.

Plutynski, A. (2019). Cancer. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2019). Metaphysics Research Lab, Stanford University. https://plato.stanford.edu/archives/sum2019/entries/cancer/

Ramsay, R. R., Popovic-Nikolic, M. R., Nikolic, K., Uliassi, E., & Bolognesi, M. L. (2018). A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clinical and translational medicine*, *7*(1), 1-14.

Ravindran, V., Sunitha, V., & Bagler, G. (2017). Identification of critical regulatory genes in cancer signaling network using controllability analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, *474*, 134-143.

Sanmamed, M. F., & Chen, L. (2018). A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy : From Enhancement to Normalization. *Cell*, *175*(2), 313-326.

Sharma, A., Koldovsky, U., Xu, S., Mick, R., Roses, R., Fitzpatrick, E., Weinstein, S., Nisenbaum, H., Levine, B. L., Fox, K., Zhang, P., Koski, G., & Czerniecki, B. J. (2012). HER-2 Pulsed Dendritic Cell Vaccine Can Eliminate HER-2 Expression and Impact DCIS. *Cancer*, *118*(17), 4354-4362. https://doi.org/10.1002/cncr.26734

Sim, G. C., & Radvanyi, L. (2014). The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine & growth factor reviews*, *25*(4), 377-390.

Thagard, P. (1998). Explaining disease : Correlations, causes, and mechanisms. *Minds and Machines*, *8*(1), 61-78.

Vincent, M. D. (2017). *Cancer : Towards a general theory of the target*.

Weinberg, R. A. (2014). Coming full circle—From endless complexity to simplicity and back again. *Cell*, *157*(1), 267-271.

Chapitre 5 - Le TME et la question de la translation entre la recherche et la pratique clinique

1. Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons analysé l'influence des nouvelles connaissances relatives au microenvironnement tumoral sur le développement de nouveaux modèles explicatifs de la carcinogenèse et sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Jusqu'à présent nous nous sommes intéressée au domaine médical en nous concentrant uniquement sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Avec ce dernier chapitre, nous aimerions analyser un autre aspect du domaine médical en oncologie : la pratique clinique.

La question que nous nous sommes posée pour ce dernier chapitre est la suivante. La recherche sur le microenvironnement tumoral produit un nombre de plus en plus important de connaissances sur la maladie. Parmi ces nouvelles connaissances, lesquelles sont mobilisables par les cliniciens lors d'un choix diagnostique ou thérapeutique ? La thématique que nous allons aborder dans ce dernier chapitre est celle de la translation entre la recherche et la pratique clinique en oncologie.

Dans les chapitres précédents, nous avons mentionné à plusieurs reprises que l'évolution de la recherche sur le cancer et l'essor du domaine du microenvironnement tumoral reposent sur le développement d'une approche pluridisciplinaire de la maladie (génétique, angiogenèse, immunologie, biologie cellulaire) non seulement dans le but de mieux la comprendre (Chapitre 2) mais également de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques (Chapitre 4). Or, cette pluridisciplinarisation du domaine de l'oncologie passe par la mise en place d'une organisation institutionnelle tendant à favoriser les interactions pluridisciplinaires à la fois au sein du domaine de la recherche mais également entre la recherche et la pratique clinique. C'est donc par le biais de l'analyse de la structuration de la pluridisciplinarité dans le domaine de l'oncologie que nous allons aborder la question de la translation entre recherche fondamentale et pratique clinique.

Pour cela, nous souhaiterions d'abord présenter les particularités de l'organisation institutionnelle du domaine de l'oncologie en France. Contrairement à d'autres domaines de santé publique, celui de l'oncologie présente une certaine particularité puisqu'il bénéficie depuis les années 2000 d'une organisation institutionnelle très forte avec 18 centres de lutte, des structures de coordination intra et inter-hospitalières (comme les Centres de Coordination en Cancérologie (3C)), des plateformes de séquençages génétiques, des associations de patients et enfin des politiques de prévention de grande ampleur.

En 2005, la création de l'INCa (Institut National du Cancer) représente la première agence sanitaire et scientifique mise en place autour d'une pathologie (Castel et al., 2019). Cette nouvelle organisation de la recherche en oncologie est une instance de pilotage centralisée qui vise à améliorer la coordination et l'articulation entre la recherche, la prévention et les soins dans le domaine du cancer (Castel et al., 2019). Un des enjeux de cette centralisation est notamment de rapprocher les cliniciens et les biologistes, ce qui représente encore aujourd'hui une difficulté récurrente dans le développement de la recherche biomédicale (Castel et al., 2019).

Cette difficulté peut s'expliquer en partie par une opposition entre deux objectifs distincts : d'une part, dévoiler les schémas explicatifs du vivant afin de comprendre le développement de la maladie et d'autre part, chercher des traitements pour soigner des patients. Cette différence entre d'une part les biologistes et d'autre part les cliniciens se fait encore sentir aujourd'hui, comme cela a été mentionné lors d'un des entretiens présentés dans le Chapitre 2 : « Bon il y a une guéguerre entre médecins et scientifiques depuis toujours. Et... Je trouve que ça ne s'arrange pas, malheureusement. »

Outre cette opposition entre recherche fondamentale et recherche clinique, les institutions comme l'INCa doivent également parvenir à encadrer la pluridisciplinarité au sein de la recherche sur le cancer. Une des spécificités de cette dernière est qu'il ne s'agit pas d'une discipline en elle-même mais d'un domaine d'étude regroupant un ensemble de disciplines : « La recherche sur le cancer constitue, enfin, et depuis longtemps, un domaine d'étude plus qu'un secteur disciplinaire réellement institué. »

(Castel et al., 2001, p. 32) Non seulement elle regroupe des biologistes, des épidémiologistes et des cliniciens, mais encore :

> « Elle regroupe la quasi-totalité des spécialités qui structurent les sciences du vivant, des immunologues aux spécialistes de l'imagerie, de la génomique ou de la virologie. » (Castel et al., 2001, p. 32)

Cette grande hétérogénéité disciplinaire pose la question de la coordination et de l'articulation dans un objectif commun : la lutte contre le cancer. Un exemple de tentative pour coordonner cette pluridisiplinarité est la mise en place de huit Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer (SiRIC). Les SiRICs sont des sites de recherche labellisés par l'INCa. Ils représentent des institutions de pointe sur des sites localisés, qui ont pour objectif de promouvoir la recherche pluridisciplinaire (y compris en favorisant l'inclusion de recherches en sciences humaines et sociales) et à l'intégration des moyens de recherche et de la diffusion des savoirs notamment auprès des patients (Castel et al., 2019).

Cependant, un autre paramètre renforce la difficulté de coopération entre les différents acteurs impliqués dans la recherche sur le cancer : l'aspect financier. La question du financement des différentes branches disciplinaires constitutives de la recherche sur le cancer reste un enjeu majeur pour atteindre l'objectif de coordination :

> « La grande hétérogénéité des facteurs en cause dans le développement d'un cancer empêche le ciblage des fonds sur quelques laboratoires et thématiques scientifiques, contrairement aux recherches sur les maladies génétiques. » (Castel et al., 2019, p. 32)

La question de l'attribution des fonds et de la concurrence engendrée entre les équipes a d'ailleurs été mentionnée à plusieurs reprises lors des entretiens :

> « Nous on rame comme des fous pour trouver de l'argent (...). En plus, il y a le problème de statuts dans les interactions dans la recherche. Parce qu'on est une petite équipe. Parce qu'on publie pas beaucoup. (...) Quand on est tout petit, on est moins visible, on publie moins, on a moins de fric. Vous devez savoir qu'il y a une relation qui est terrible entre le fait de plus on est nombreux, plus on publie, plus on a de l'argent. Et le corollaire. »

> « Il y a les thématiques, les cancers rares sont moins financés que les cancers fréquents. Mais quand même les médecins nous donnent l'impression d'avoir la chance, d'avoir beaucoup d'argent euh ou plus facilement de l'argent. Parce qu'ils ont plus de publications que nous parce qu'ils ne publient pas non plus sur les mêmes choses que nous. Et aussi parce qu'ils ont des contacts avec les boîtes pharmaceutiques par exemple. »

Ainsi, la gestion de la pluridisciplinarité propre au domaine de recherche sur le cancer et la coordination des différentes communautés de recherche qui le constituent passent par la mise en place de nouveaux outils organisationnels (avec la labellisation de certains sites, la mise en place de critères standardisés d'activité, etc.) et une répartition budgétaire avec pour objectif d'améliorer les interactions entre sciences et médecine : « Ces nouvelles structures partagent toutes l'objectif commun d'organiser et d'encadrer l'exercice de la pluridisciplinarité dans le choix et les décisions de traitement. » (Castel et al., 2019 p. 60) La série de réformes institutionnelles visant le domaine de recherche du cancer depuis les années 2000 tente donc de rendre opérant l'exercice de la pluridisciplinarité au sein des différentes structures qui participent à la lutte contre le cancer, y compris dans les hôpitaux (Castel et al., 2019).

Du point de vue des chercheurs concernés par cette organisation, certains en soulignent les succès :

> « C'est vrai que dans la communauté de biologie cellulaire, c'est vrai que les interactions avec les biophysiciens ont explosé depuis… On va dire une quinzaine d'années, notamment sous l'impulsion de l'Institut Curie. Mais il y a aussi avec la biologie du développement. (...) Depuis une dizaine d'années ça explose, vraiment, il y a vraiment énormément de travaux dans ces domaines-là (...). »

Tandis que d'autres déplorent un cloisonnement encore trop important (y compris géographique) :

> « On est un peu sectorisés, les médecins dans la grande Tour, ceux qui font, les médecins chercheurs plutôt au B2M, euh toutes les jeunes équipes sont plutôt dans le bâtiment tout neuf. Et nous on a l'impression pour les chercheurs fondamentalistes ou les enseignants chercheurs d'être un peu isolés. »

Du point de vue de la pratique clinique, cette tentative pour favoriser la pluridisciplinarité au sein des hôpitaux se traduit notamment par la mise en place dès

2005 de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) pour discuter des décisions concernant les traitements et les diagnostics (Castel et al., 2019). C'est à partir de l'étude de cette prise de décision médicale pluridisciplinaire que nous avons décidé d'étudier la question de la translation entre la recherche et la pratique clinique. Nous allons notamment nous intéresser aux conditions mises en place dans les RCP qui pourraient favoriser une prise de décision collective et interdisciplinaire fondée sur l'état actuel de la science et assurant aux patients la meilleure chance de survie.

Pour cela, nous avons mené des observations de plusieurs RCP. Le choix de l'équipe observée a été réalisé en deux temps. Premièrement, nous avons observé plusieurs RCP concernant différents types de cancer en fonction de l'organe d'origine, dans différents hôpitaux parisiens. Puis, il s'est avéré que nous avons dû restreindre nos observations à une seule équipe afin de pouvoir étudier les guides de bonnes pratiques et avoir un nombre d'observations ni trop élevé ni trop restreint afin de pouvoir en fournir une analyse approfondie. En amont de l'observation, nous avons étudié les guides de bonnes pratiques concernant les cancers étudiés dans les RCP choisies. Ensuite, les RCP ont été observées de façon régulière, toutes les semaines. Pour chaque RCP des informations sur le déroulement ont été notées : nombre de personnes, heure de début et de fin, personne prenant la parole, contenu des délibérations, décision finale. Les informations ont ensuite été retranscrites et les délibérations les mieux rapportées et les plus précises ont été identifiées.

Lors de ces observations, nous nous sommes aperçue que notre travail représente une analyse d'un seul aspect de la prise de décision médicale, qui est la connaissance scientifique (impliquant d'une part l'expertise individuelle et d'autre part la littérature biomédicale la plus récente) et sur un moment précis de la prise de décision (la réunion d'experts uniquement et pas, par exemple, le moment de la proposition de la stratégie thérapeutique annoncée au patient). Or, il nous semble important de souligner que le processus décisionnel médical prend place dans un contexte plus large et impliquant d'autres aspects (Cambrosio et al., 2014 ; Castel, 2019). C'est pourquoi nous avons mené trois entretiens afin de pouvoir contextualiser les informations réunies lors de nos observations. Deux entretiens semi-directifs ont été réalisés avec un bio-informaticien et un médecin qui travaillent tous deux sur l'implémentation d'outils informatiques d'aide à la décision médicale en oncologie. Le

troisième entretien a été un entretien libre réalisé avec un médecin, rédacteur scientifique et spécialiste des questions en intégrité scientifique.

Un des éléments importants qui est ressorti de ces entretiens et qui nous a permis d'affiner notre analyse des observations de terrain est le rapport que peuvent entretenir les médecins avec les guides de bonnes pratiques et plus généralement avec l'*Evidence Based Medecine* concernant la décision médicale (qui s'illustre par exemple avec une division de la communauté médicale autour de la revue Prescrire, une revue qui se revendique dans la lignée de l'EBM et qui propose dans cette perspective une évaluation des différents nouveaux traitements qui sont développés). La thématique de l'EBM nous semble particulièrement importante dans notre contexte d'analyse car un des enjeux de la mise en place des RCP en oncologie est d'homogénéiser la prise en charge médicale des patients à l'échelle nationale. En effet, la littérature sur la prise de décision médicale, et plus particulièrement en oncologie, indique un écart important entre les différentes prises en charge de cas pourtant similaires en fonction des structures d'accueil ou des praticiens (Séroussi et al., 2001 ; Orgerie et al., 2010). Or, le développement de l'EBM répond à cette même volonté d'homogénéiser la pratique médicale en identifiant trois « piliers » de la décision médicale : les connaissances scientifiques, l'expérience des professionnels, et les valeurs et les attentes du patient ou de la patiente.

Nous avons pu observer que ces trois « piliers » de la décision médicale ne sont ni faciles à coordonner et à articuler ni limitatifs à ce que nous avons pu observer lors des RCP. Par exemple, l'implémentation des guides de bonnes pratiques (censés rendre compte des connaissances les mieux établies dans le domaine) peut être plus ou moins bien accueillie par les experts notamment dans le cas où il y aurait une éventuelle contradiction avec les expertises individuelles. De même, le rapport à la littérature (correspondant aux connaissances les plus récentes) ou à l'innovation thérapeutique peut varier d'un expert à l'autre, notamment en fonction des moyens dont la structure dans laquelle les RCP se déroulent ou des relations existantes entre les experts et le domaine industriel et pharmaceutique. Ces éléments peuvent par exemple avoir une incidence sur la possibilité d'inclure des patients dans des essais cliniques.

Les attentes et les valeurs des patients doivent également être prises en compte dans la prise de décision médicale. Pour mieux comprendre le rôle de ce troisième pilier, il est important de rappeler que la prise de décision médicale ne se déroule pas uniquement dans l'espace clos des RCP, mais prend également place dans un contexte politique et économique qui encadre la prise de décision médicale en oncologie (Cambrosio et al., 2014 ; Cambrosio et al., 2018 ; Castel et al., 2019). Ce contexte institutionnel, politique et économique a une influence sur le positionnement des différents participants à la RCP mais également sur les patients. Dans ce contexte, deux acteurs jouent un rôle particulièrement important, notamment concernant le développement et l'accès aux thérapies (et donc ayant une influence potentielle, même de façon indirecte, sur la prise de décision thérapeutique) : les associations de patients et les industriels.

Les associations de patients affichent la volonté d'avoir accès plus facilement à des innovations thérapeutiques (Teira, 2020). Un exemple de cette tendance qui semble être internationale vient des Etats-Unis. En effet, le *21st Century Cure Act* accorde depuis 2016 la possibilité, dans le cas des anti-cancéreux, d'obtenir une autorisation de mise sur le marché de certains médicaments, avant même la réalisation d'essais cliniques de phase 3, à condition que ces essais soient réalisés ultérieurement par les entreprises. Si cette évolution dans la régularisation de l'accès aux médicaments ouvre de nouvelles possibilités pour les patients et un plus large choix de stratégies thérapeutiques pour les médecins, elle relance également le débat concernant le rôle des institutions encadrant les autorisations de mise sur le marché. Elle révèle ainsi une tension entre une vision paternaliste et une vision libertarienne de la régulation à l'accès aux thérapies (Teira, 2020). Ce contexte souligne des intérêts divergents entre : l'industrie pharmaceutique (tentant de pouvoir vendre des innovations thérapeutiques), les associations de patients (voulant avoir accès aux innovations thérapeutiques) et enfin les médecins (tenus de proposer le meilleur traitement disponible pour leurs patients) qui ont tous trois une incidence sur la prise de décision thérapeutique finale (Teira, 2020).

Comme nous l'avons mentionné, nos observations ont principalement porté sur les connaissances scientifiques mobilisées dans le cadre de la prise de décision médicale. Néanmoins, les comportements et réactions observés lors des RCP doivent

être envisagés dans un contexte plus large, prenant en compte les dynamiques et les tensions qui sous-tendent les trois piliers de la décision médicale. L'analyse présentée dans ce chapitre rend compte uniquement des rapports des différents experts aux connaissances les plus récentes ou les mieux établies (et parfois à leur connaissances individuelles) principalement car c'est ce qui est "observable" dans les RCP, en d'autres termes, il s'agit d'un aspect restreint et accessible de la prise de décision médicale dans les RCP.

Maintenant que nous avons précisé le contexte dans lequel nos observations et nos analyses ont eu lieu, nous allons proposer une analyse de la prise de décision médicale collective et pluridisciplinaire au sein des RCP.

2. Une analyse de la prise de décision médicale lors des réunions de concertations pluridisciplinaires

Sarah Yvonnet [1] [2]

[1] *Sorbonne Université, Laboratory Sciences, Normes et Démocratie (SND)*
[2] *Laboratory Cancer Biology and Therapeutics, Centre de recherche Saint-Antoine.*

Cet article a été soumis au journal du Bulletin du Cancer et est actuellement en cours de révision.

Résumé

Les praticiens assurent aux patients la meilleure décision diagnostique et/ou thérapeutique possible. Cette affirmation implique que la décision médicale doit être fondée sur deux critères : en accord avec l'état actuel de la science et offrir aux patients le meilleur ratio bénéfice/risque. Dans le domaine de l'oncologie, les réunions de concertations pluridisciplinaires ont pour objectif de favoriser la meilleure prise de décision médicale possible en imposant une prise de décision collective et interdisciplinaire. Elles doivent ainsi permettre une décision en accord avec l'état actuel de la science dans chacune des disciplines représentées. L'objectif de cet article est de clarifier ce que signifie prendre la meilleure décision possible dans le

contexte des réunions de concertations pluridisciplinaires. Pour cela, nous tâcherons d'identifier les conditions qui permettent d'assurer une prise de décision médicale collective et interdisciplinaire fondée sur les deux critères précédemment annoncés. Nous étudierons d'abord deux propositions théoriques issues de la littérature en sciences humaines et sociales. Puis, sur la base d'observations de plusieurs réunions de concertations pluridisciplinaires, nous évaluerons la pertinence de ces propositions pour l'analyse de la décision médicale interdisciplinaire et collective. Nous soulignerons les limites de ces propositions et nous identifierons d'autres conditions permettant de mieux comprendre et d'assurer « la meilleure décision médicale possible » dans le contexte spécifique des réunions de concertations pluridisciplinaire en oncologie.

Abstract

Practitioners provide patients with the best possible diagnostic and / or therapeutic decision. This assertion implies that the medical decision must be based on two criteria: in accordance with the current state of science and to offer patients the best benefit/risk ratio. In the field of oncology, multidisciplinary team meetings aim to promote the best possible medical decision-making by imposing collective and interdisciplinary decision-making. They must therefore allow a decision in accordance with the current state of science in each of the disciplines represented. The aim of this article is to clarify what it means to make the best possible decision in the context of multidisciplinary team meetings. We will thus try to identify the conditions that make it possible to ensure collective and interdisciplinary medical decision-making based on the two criteria previously mentioned. First, we will study two theoretical propositions from the literature in the humanities and social sciences. Then, on the basis of observations from several multidisciplinary team meetings, we will assess the relevance of these proposals for the analysis of interdisciplinary and collective medical decisions. We will underline the limits of these proposals and will identify other conditions for better understanding and ensuring "the best possible medical decision" in the specific context of multidisciplinary team meetings in oncology.

2.1. Introduction

Un des buts de l'activité médicale est d'assurer aux patients la meilleure décision diagnostique et/ou thérapeutique possible. Cette « meilleure décision possible » doit être prise par les praticiens[29] en fonction de l'état actuel de la science et présenter le meilleur ratio bénéfice/risque pour le patient (Orgerie et al., 2012). L'*Evidence Based Medicine* (EBM), qui se développe dans les années 1990 en réaction à une pratique médicale jugée comme reposant trop sur l'expérience clinique individuelle, postule que pour y parvenir, la décision médicale doit conjuguer: l'expertise du clinicien, les préférences du patient, ainsi que les meilleurs données cliniques disponibles (Sackett et al., 1996 ; Reiss et Ankeny, 2019). La contribution du médecin dans la prise de la « meilleure décision possible » repose donc non seulement sur la mobilisation de son expérience clinique individuelle mais également sur la mobilisation des dernières connaissances publiées dans la littérature scientifique et médicale. Néanmoins, plusieurs auteurs soulignent que le passage d'une connaissance depuis la recherche scientifique vers la pratique médicale n'est pas toujours aisé (Boissel et al., 2004; Reiss et Ankeny, 2019). Afin de pallier ces difficultés la prise de décision médicale collective apparaît comme une solution pertinente (Reiss et Ankeny, 2019). En France, le domaine de l'oncologie peut être considéré comme un exemple de cette mise en place de la décision médicale collective avec l'instauration de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) obligatoires répondant également à une demande des patients souhaitant bénéficier d'un avis pluridisciplinaire mais aussi du droit de disposer à une information complète (Orgerie et al., 2012). Toute décision diagnostique ou thérapeutique passe alors par une délibération collective et pluridisciplinaire. Les RCP doivent permettre une décision en accord avec l'état actuel de la science dans chacune des disciplines représentées et ainsi favoriser la meilleure prise de décision médicale possible (Le plan Cancer 2003-2007) :

> « Les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. » (HAS, 2017)

[29] La prise de décision médicale permet aux praticiens de proposer la meilleure stratégie thérapeutique possible en fonction du dossier du patient malade. En effet, bien que le choix final de l'application ou non de la proposition thérapeutique revienne au patient, la proposition de stratégie thérapeutique adaptée en fonction des connaissances médicales disponibles est une activité qui incombe au praticien.

En sciences humaines et sociales, une décision est considérée comme collective lorsqu'elle est le fait de plusieurs individus, qu'elle résulte de l'intégration de toutes les contributions des participants et qu'elle endosse une dimension normative dans le sens où la décision prise lors des RCP présente une légitimité particulière qui provient des protagonistes participant à cette prise de décision (par exemple, dans le contexte médical, on attribue une fonction de référence concernant la décision diagnostique et thérapeutique rendue par les membres participant à la prise de décision médicale)[30] (Urfalino, 2021). La décision collective est ainsi considérée comme le résultat obtenu à partir de l'arrêt de la délibération (définie comme un raisonnement pratique soumis à l'exigence de prendre une décision). Ce processus de prise de décision collective est lui-même régulé par différentes activités. En effet, la décision collective repose d'une part sur des pratiques de consultations, c'est-à-dire des pratiques permettant la présentation des questions à traiter, l'expression d'un ou plusieurs avis, ainsi que l'élaboration et le constat d'un résultat qui tienne lieu de décision. D'autre part, elle nécessite également la mise en place de règles d'arrêt, c'est-à-dire des schémas d'actions organisées permettant de déterminer le moment où les contributions des participants sont intégrées en un verdict reconnaissable et accepté par tous. La décision collective représente alors l'arrêt de la délibération, c'est-à-dire le fait de mettre un terme à la délibération et en même temps l'obligation celle de ne pas reprendre la délibération et de mettre en œuvre le contenu de la décision (Urfalino, 2021).

L'objectif de cet article est de clarifier ce que signifie prendre « la meilleure décision possible » dans le cadre de la prise de décision collective médicale des RCP en analysant les activités observées en RCP régulant à la fois la collaboration pluridisciplinaire et la délibération (autrement dit endossant le rôle de pratiques de consultations et de règles d'arrêt). Nous tâcherons ainsi d'identifier les conditions qui pourraient garantir autant que possible une prise de décision en accord avec les caractéristiques présentées précédemment (c'est-à-dire en accord avec l'état actuel

[30] Nous rappelons ici que si le rapport à la connaissance repose sur un modèle vertical (c'est-à-dire supposé détenu par des experts), le rapport au choix de suivre ou non cette décision médicale ne rentre pas dans ce rapport hiérarchique et nécessite une analyse différente de la relation entre patient/médecin qui n'est pas abordée ici.

de la science et qui présente le meilleur bénéfice ratio/risque pour le patient). Nous nous intéresserons dans un premier temps à la littérature issue des Sciences Humaines et Sociales (SHS). Nous présenterons deux analyses (l'une du philosophe R. Giere et l'autre d'H. Longino) qui nous semblent particulièrement pertinentes pour décrire et comprendre la prise de décision collective et pluridisciplinaire. En effet, peu de littérature en SHS se situe à l'interface entre une analyse normative et une analyse descriptive. Parmi elle, celle de Giere s'intéresse à la collaboration pluridisciplinaire scientifique (qui représente un des enjeux directs des RCP) et celle de Longino s'intéresse à la délibération scientifique (qui est indissociable de la décision collective). L'objectif sera d'identifier dans ces analyses théoriques les éléments qui pourraient permettre d'établir les conditions favorisant la meilleure prise de décision médicale dans les RCP. Puis, sur la base d'observations de plusieurs RCP, nous évaluerons la pertinence des éléments précédemment identifiés pour analyser la prise de décision pluridisciplinaire et collective dans un contexte médical. Enfin, nous proposerons de prendre en compte certains aspects de l'activité médicale négligés par les analyses théoriques issues des SHS afin de proposer de nouvelles conditions qui pourrait permettre d'assurer « la meilleure prise de décision possible » dans le cadre des RCP.

2.2. L'instauration de la prise de décision collective en oncologie

Comme mentionné dans l'introduction, l'un des objectifs des praticiens est de proposer aux patients la meilleure décision possible notamment en s'assurant qu'elle soit fondée sur l'état actuel de la science. Ainsi, un des moyens d'assurer la meilleure décision possible est ce que l'on appelle le transfert de connaissances : « le processus technique qui conduit l'information depuis la recherche scientifique vers le praticien médical. » (Boissel et al., 2004, p. 609) Le transfert de connaissances (TC) représente un moyen important d'assurer la meilleure décision médicale possible. Or, certains auteurs (issus du monde médical, pharmacologique et des sciences humaines et sociales) ont identifié certaines des difficultés qui ralentissent le processus de transfert de connaissances (Boissel et al., 2004; Reiss et Ankeny, 2019). D'une part, la diversité et la quantité des résultats de recherches cliniques publiés dans un grand nombre de revues scientifiques et médicales, dans différentes langues, rendent difficile leur assimilation pour un praticien. La quantité d'informations croissante, concernant de nombreux domaines médicaux, rend particulièrement difficile la recherche

d'informations pertinentes à la pratique médicale ainsi que leur maîtrise. D'autre part, les médecins n'ont pas toujours le temps nécessaire pour se consacrer pleinement à une revue de la littérature aussi abondante (Boissel et al., 2004). Les praticiens n'ont donc ni le temps ni l'expertise (en particulier à cause de la pluridisciplinarité qui touche de plus en plus de domaines médicaux) suffisante pour identifier et intégrer l'ensemble des informations pertinentes dans leur pratique médicale[31]. Le domaine de l'oncologie peut être considéré comme un bon exemple de la difficulté d'assurer le transfert de connaissances pour assurer « la meilleure décision médicale possible ». En effet, la recherche sur le cancer est un domaine dynamique, évoluant rapidement. Elle génère de nombreuses publications, provenant de plusieurs disciplines (immunologie, génétique, etc). Par exemple, la recherche sur le microenvironnement tumoral (TME) est aujourd'hui un sujet crucial pour la biologie du cancer. Elle englobe des connaissances concernant le système immunitaire, l'angiogenèse, la génétique, le microbiote, les cellules souches, etc. (Maman et Witz, 2018). Cependant, malgré une accumulation croissante de connaissances sur la maladie, nous pouvons identifier au moins deux types d'incertitudes qui persistent (Hornberg, 2006; Castel, 2008, Weinberg, 2014; Reyna et al., 2015). D'une part, il persiste un manque de connaissances scientifiques sur la maladie (il persiste encore de nombreuses questions concernant l'apparition, le développement et la dissémination du cancer) rendant difficile le développement de stratégies thérapeutiques : « La complexité de ce domaine se prête aux disparités dans nos connaissances sur l'étiologie du cancer, la chimioprévention du cancer et la thérapeutique du cancer. » (Patterson et al., 2018, p. 277) D'autre part, les praticiens sont confrontés au contrôle incomplet ou imparfait des connaissances biologiques et médicales dans leur état actuel. Le cancer étant considéré comme une maladie complexe (notamment à cause de sa dimension multifactorielle), un seul praticien ne peut prétendre posséder l'ensemble des connaissances nécessaires afin d'assurer la meilleure décision clinique (que ce soit dans son domaine de spécialité, mais a fortiori dans d'autres domaines disciplinaires mobilisés). En d'autres termes, aucun individu ne peut être considéré comme ayant lui-même l'aptitude à prendre la meilleure décision clinique possible (Castel, 2008).

[31] La liste présentée n'est pas exhaustive et d'autres processus peuvent également rendre compte des difficultés qui surviennent lors du transfert de connaissances tels que : les biais de publications (valorisation des résultats jugés "positifs"), le format même des publications, les enjeux économiques liés aux développements thérapeutiques, ou encore la cinétique du développement des connaissances engendrant un turn-over et une obsolescence des informations à intégrer.

Ces deux types d'incertitudes (concernant la maladie et la connaissance que les praticiens peuvent avoir de la maladie), rendent particulièrement difficile le transfert de connaissances dans le domaine de l'oncologie.

Dans le but d'améliorer la prise en charge médicale en oncologie, des réunions pluridisciplinaires ont été instaurées dans de nombreux pays européens, en Australie ou encore aux Etats-Unis (Patkar et al., 2011). En France, ces réunions pluridisciplinaires ont été mises en place à partir de 2003 par le biais de la politique de santé publique du Plan Cancer. L'objectif est de structurer et d'harmoniser à l'échelle nationale la prise en charge des patients atteints de cancers (Orgerie et al., 2010). Les directives de ce premier Plan Cancer rendent obligatoires dès 2005 la mise en place de RCP (Boissel et al., 2004 ; Castel, 2008) :

> « Les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. » (HAS, 2017)

D'après le plan Cancer, 100% des nouveaux patients atteints de cancer doivent bénéficier d'une concertation pluridisciplinaire et d'un programme de soin personnalisé. L'institution des RCP repose sur le constat de l'hyperspécialisation des acteurs et de la dimension pluridisciplinaire de la pratique en oncologie (Miguet et al., 2019). La délibération et la collaboration entre les différentes disciplines semblent alors indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge possible en fonction des connaissances disponibles faisant des réunions de concertations pluridisciplinaires une condition importante d'une prise en charge de qualité (Giere, 2002 ; Plan Cancer 2014-2019 ; Miguet et al., 2019). L'instauration de prises de décisions collectives obligatoires par le biais des RCP vise donc à proposer les meilleures décisions médicales possibles, autrement dit : en adéquation avec les dernières connaissances publiées dans la littérature scientifique dans les différents domaines médicaux mobilisés (HAS, 2017 ; Miguet et al., 2019). Avec la mise en place obligatoire des RCP, le Plan Cancer a introduit une formalisation et une collégialité obligatoire de la décision médicale en oncologie qui semble porter ses fruits (Orgerie et al., 2010 ; Orgerie et al., 2012 ; Plan Cancer 2014-2019). En effet, une analyse des RCP réalisée en 2012 au centre hospitalier de Tours indique

que 80% des patients estiment la décision rendue par la RCP comme rassurante et que dans 96% des cas la décision de la RCP est appliquée (Orgerie et al., 2012). Du point de vue des médecins, 35 médecins interrogés sur 40 indiquent que la consultation après RCP facilite la présentation de la décision, et 37 sur 40 affirment que la décision appliquée est toujours ou souvent en accord avec celle de la RCP (Orgerie et al., 2012).

Nous venons de voir que les RCP peuvent être considérées comme un moyen mis en place par les institutions françaises pour tenter d'améliorer la prise en charge thérapeutique, notamment en améliorant le transfert de connaissances grâce à la prise de décision collective reposant à la fois sur la délibération et à la collaboration pluridisciplinaire. Dans la littérature philosophique, la collaboration pluridisciplinaire, la délibération, ou encore la prise de décision collective représentent des thèmes majeurs. La prochaine section présentera deux analyses différentes issues de cette littérature qui nous semblent être particulièrement pertinentes pour identifier les conditions permettant d'assurer la meilleure prise de décision possible, dans le cadre médical.

2.3. Les analyses SHS sur la collaboration pluridisciplinaire et la délibération scientifiques

La première analyse qui nous semble pertinente pour mieux comprendre la prise de décision pluridisciplinaire scientifique est celle développée par le philosophe Ronald Giere. Ronald Giere décrit le processus de collaboration pluridisciplinaire comme un cas de « cognition distribuée », une situation dans laquelle (Hutchins, 1995 ; Giere, 2002) :

> « (...) Deux individus ou plus atteignent un résultat cognitif en combinant des connaissances individuelles initialement non partagées avec les autres ou en interagissant avec des artefacts organisés de façon appropriée. » (Giere, 2002, p. 641)

Selon Giere, deux individus ou plus vont produire ou atteindre une connaissance collective en combinant des connaissances individuelles qui sont au départ ignorées des autres mais qui vont se compléter les une les autres pour produire un résultat

nouveau. Giere prend l'exemple de la localisation d'un navire. Imaginons deux individus, l'un situé à un point sur la droite du navire et un autre situé sur la gauche du navire. La personne située à la droite du navire ignore les informations de la personne située sur la gauche du navire et inversement. Ce n'est que lorsque chaque individu va communiquer son information, chacune étant complémentaire l'une de l'autre, que la localisation du navire sera possible. D'après l'auteur, les domaines tels que l'étude de l'énergie physique ou encore la biologie moléculaire s'appuient fortement sur cette forme de cognition distribuée. Dans ces domaines, la cognition est distribuée entre plusieurs individus, chacun effectuant des tâches différentes en fonction de leur socle de connaissances et de leur expertise, mais qui vont permettre collectivement, par complémentarité, d'atteindre une connaissance nouvelle ou de réaliser une expérience particulière (Giere, 2002). Giere propose donc une analyse de la collaboration à partir de la cognition située. Cette analyse semble particulièrement pertinente pour comprendre la prise de décision collective pluridisciplinaire où la mise en commun de connaissances individuelles disciplinaires permet, par complémentarité, de prendre la meilleure décision médicale possible.

La deuxième analyse issue de la littérature des SHS qui nous semble pertinente pour notre réflexion est celle proposée par Helen Longino concernant les moyens d'atteindre la meilleure décision collective en science grâce à la délibération. Selon elle, la connaissance scientifique n'est atteinte que lorsqu'il y a délibération, c'est-à-dire une confrontation entre différents points de vue permettant notamment de limiter l'influence de préférences subjectives dans la formation de connaissances scientifiques : « La connaissance scientifique est atteinte par le heurt et le recoupement d'une variété de points de vue. » (Longino, 1990, p. 176) Ainsi, la délibération entre plusieurs experts scientifiques représente une condition nécessaire pour garantir l'objectivité et la rationalité scientifique:

> « Plus dans une communauté scientifique donnée le nombre de points de vue différents est grand, plus il est probable que sa pratique scientifique soit objective, c'est-à-dire qu'elle aboutira à des descriptions et des explications de processus naturels plus fiables au sens de moins caractérisées par des préférences subjectives idiosyncratiques. » (Longino, 1990, p. 185)

Longino part du constat du caractère social de la science pour ensuite identifier quatre conditions qui, selon elle, permettent à la délibération scientifique d'aboutir à une

connaissance objective : 1) Il doit y avoir des espaces dédiés à la critique des preuves, des méthodes, des hypothèses et des raisonnements utilisés pour parvenir à une conclusion. Par exemple, l'instauration de réunions obligatoires qui imposent un temps de délibérations entre les différents experts mobilisés. 2) Il doit exister des normes d'évaluation partagées par la communauté qui peuvent être invoquées pour formuler des critiques. Par exemple, l'existence de référentiels ou de guides de bonnes pratiques accessibles à tous les experts prenant part à la délibération. 3) La communauté doit réagir aux critiques, c'est-à-dire que l'ensemble de la communauté scientifique doit prendre en compte et faire évoluer ses pratiques à partir des critiques qui sont émises : « Ce critère exige que les croyances de la communauté scientifique dans son ensemble et au fil du temps changent en réponse à la discussion critique qui se déroule en son sein. » (Longino, 1990, p. 182-183) L'évolution des pratiques à partir de critiques émises peut se refléter par exemple dans l'évolution du contenu des manuels ou des guides de bonnes pratiques. 4) Tous les experts doivent avoir le même statut épistémique, c'est-à-dire que l'autorité intellectuelle doit être également partagée entre les différents experts : « L'autorité intellectuelle doit être partagée également entre les praticiens qualifiés. » (Longino, 1990, p. 181) Cela signifie que bien que différents individus soient de spécialités différentes, ils doivent tous avoir le même statut et la même légitimité dans le processus de délibération (Longino, 1990). L'analyse de Longino nous semble également particulièrement pertinente puisqu'elle décrit les conditions permettant de limiter l'influence des préférences subjectives lors de délibérations scientifiques, comme c'est le cas dans le cadre des RCP.

Nous avons pu identifier dans la littérature des SHS différentes analyses théoriques concernant le déroulement de la collaboration pluridisciplinaire (à partir de la notion de cognition distribuée de R. Giere) et la délibération scientifique (l'analyse proposée par H. Longio). Ces deux analyses décrivent différentes conditions qui peuvent permettre d'atteindre la meilleure décision scientifique possible lors de délibérations et de collaborations pluridisciplinaires. Dans les sections suivantes, nous allons voir dans quelle mesure ces analyses théoriques peuvent nous être utiles pour identifier, dans le contexte des RCP (qui relèvent d'une activité clinique en proposant un diagnostic et une stratégie thérapeutique mais également d'une activité scientifique qui étaie l'activité clinique), les conditions permettant d'assurer la meilleure prise de décision médicale possible.

2.4. Méthodologie

Notre méthodologie a principalement reposé sur l'observation de RCP dans un des hôpitaux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. La spécialité de la RCP observée sont les cancers gynécologiques et mammaires. C'est donc toujours la même équipe qui a été observée. Le choix de ne suivre qu'une équipe et non plusieurs a permis de bien identifier les différents participants et de comparer leurs interactions au cours des différentes réunions. Notre observation a particulièrement porté sur les cas de cancer du sein et de l'ovaire. En effet, dans le but de tirer un maximum profit de l'observation des RCP, il a été nécessaire de se familiariser avec les différents guides de bonnes pratiques (Référentiel cancers du sein, APHP, 2016 ; Référentiel cancers de l'ovaire, APHP, 2016). C'est pourquoi, pour des raisons d'efficacité et de temps, nous avons dû nous restreindre à deux catégories de cancer. Nous avons choisi de nous concentrer sur les cancers de l'ovaire et du sein car ils présentent des pronostics et des possibilités thérapeutiques très différents: les cancers du sein sont généralement diagnostiqués à un stade précoce et ont souvent de meilleurs pronostics ainsi qu'un plus grand nombre de possibilités thérapeutiques que les cancers de l'ovaire. Avec cette méthodologie, nous espérions avoir un large éventail de situations cliniques différentes. Nous pensions ainsi avoir l'occasion de comprendre comment la prise de décision clinique peut varier en fonction des informations dont dispose le personnel clinique sur le patient et de la littérature scientifique disponible. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à établir une distinction significative (ni dans le rapport aux guides de bonnes pratiques ni dans la participation des différents membres aux délibérations) entre les prises de décision concernant les cancers du sein et les cancers de l'ovaire. Néanmoins, le fait de nous être concentré sur deux types de cancers différents nous a tout de même permis d'avoir un plus grand nombre de cas à analyser. Au total, 4 RCP ont été observées. Pour chacune d'elle, nous avons noté : le nombre de personnes présentes, les différentes spécialités représentées, l'heure de début et l'heure de fin, le nombre de cas présentés (Tableau 1). Pour chaque délibération, un maximum d'informations ont également été recueillies : la durée de la délibération, les personnes prenant la parole ainsi que les propos tenus, le genre des personnes prenant part à la discussion, les informations que les praticiens avaient déjà, les nouvelles informations et les résultats

des tests attendus et présentés, les informations utilisées pour justifier la conclusion thérapeutique, et la décision finale de la RCP. Notre objectif était de décrire au mieux les délibérations et le déroulement de ces RCP. Ainsi, sur l'ensemble des RCP suivies, le nombre de personnes présentes variait entre 20 et 30, cette fluctuation étant due aux disponibilités et obligations de chacun : par exemple, une personne a dû quitter en avance la RCP à cause d'un appel concernant une urgence professionnelle tandis qu'une autre excusait son collègue pour un retard dû à un rendez-vous avec un patient durant plus long que prévu. Il est néanmoins important de préciser que certaines personnes étaient toujours présentes du début jusqu'à la fin de la RCP. C'est notamment le cas de la personne qui coordonnait la réunion, annonçait le début et la fin de la réunion, le passage d'un patient à un autre et dictait le plus souvent la décision finale à entrer dans le dossier patient (il s'agit toujours de la même personne, qui occupait le rôle de coordonnateur de la RCP). Il y a également certains oncologues, chirurgiens, anatomopathologistes et oncologues généticiens qui assistaient à toutes les RCP et ce, du début jusqu'à la fin. Il y a donc toujours eu une grande diversité dans les disciplines représentées (plus que les 3 nécessaires d'après les textes officiels du Plan Cancer). La personne en charge de remplir le dossier Orbis[32] était également toujours présente du début jusqu'à la fin de la réunion. Les réunions débutaient à partir de 8h et duraient entre 2h30 et 3h30. Le nombre de dossiers présentés par RCP pouvait varier entre 42 et 60. La durée de délibération pour chaque dossier pouvait elle aussi être très variable, à savoir d'une minute jusqu'à plus de 10min dans certains cas plus complexes (c'est-à-dire hors des référentiels et des guides de bonnes pratiques).

[32] Le logiciel Orbis est déployé dans les 39 hôpitaux de l'APHP et permet de créer un dossier patient unique favorisant le suivi du dossier médical de chaque patient.

Tableau 5.1 : Observations des activités de la réunion de concertations pluridisciplinaires gynéco-mammaire

	RCP 1	RCP 2	RCP 3	RCP 4
Durée	3h30	3h30	2h30	4h
Nombre de personnes	env. 25	entre 23 et 30	env. 30	env. 30
Nombre de dossiers	52	54	43	57
Délibération la plus longue	env. 10min	env. 10 min	env. 10 min	env. 8 min

L'objectif des sections qui vont suivre sera de déterminer, sur la base des observations de RCP, si les analyses théoriques présentées précédemment sont pertinentes pour nous aider à établir les conditions permettant la prise de décision collective et pluridisciplinaire dans le contexte des RCP.

2.5. Analyse de la prise de décision médicale dans les RCP

2.5.1. La pluridisciplinarité

La première analyse que nous avons présentée est celle de la cognition distribuée. La cognition distribuée serait un moyen de produire un résultat cognitif nouveau grâce à la mobilisation pluridisciplinaire des expertises ou des connaissances de chacun. Dans le cas des RCP, l'analyse de la collaboration pluridisciplinaire à partir de la notion de cognition distribuée semble être une condition particulièrement pertinente puisqu'il s'agit de réunir des experts de différentes disciplines, chacun ayant des connaissances disciplinaires (ce qui devrait permettre de favoriser le transfert de connaissances) dont la combinaison permettrait d'aboutir à la meilleure décision thérapeutique possible au vue des connaissances scientifiques actuelles. En effet, la mise en commun de connaissances disciplinaires (celles du généticien, de l'oncologue, du chirurgien, de l'anatomopathologiste, etc) et la délibération entre différents experts permettraient d'atteindre la meilleure décision clinique possible, notamment en s'assurant qu'elle soit le plus en accord possible avec les

connaissances les plus récentes de la littérature dans chacune des spécialités mobilisées.

Si l'on se réfère à la notion de cognition distribuée, les RCP devraient donc pouvoir être décrites comme un lieu où chaque praticien fait référence à ses connaissances individuelles et à la littérature la plus récente publiée dans son domaine de spécialité. Nous avons en effet relevé des apports dans la décision médicale liés à des connaissances individuelles, notamment concernant l'application de certaines thérapies ou certains aspects techniques d'une stratégie thérapeutique donnée (Encadré n°1).

Encadré n°1 : *Il a été observé lors d'une RCP que l'expertise individuelle d'un chirurgien pouvait être mobilisée pour déterminer la faisabilité d'une opération (par exemple, en fonction de la position de la tumeur par rapport aux vaisseaux sanguins ce qui requiert également l'avis d'un chirurgien vasculaire).*

Néanmoins, les références à la littérature scientifique au cours des RCP sont peu nombreuses. Cela peut s'expliquer par le fait que la littérature scientifique n'est pas prescriptive dans le sens où les résultats publiés dans la littérature n'ont pas la même fonction de référence normative pour les protagonistes de la RCP que les guides de bonnes pratiques. En effet, elle n'est mobilisée que dans certains cas particuliers, notamment lorsque les guides de bonnes pratiques ne peuvent être mobilisés pour une raison ou une autre. Ainsi, contrairement à ce que laissait envisager l'analyse de Giere, lors des RCP, ce ne sont pas majoritairement les connaissances individuelles qui sont mobilisées mais plutôt des référentiels communs à l'ensemble des participants. De plus, il nous semble pertinent de souligner que lorsqu'une référence à la littérature scientifique est faite, ce sont les mêmes résultats et les mêmes conclusions qui sont mentionnés, provenant (dans le cas de nos observations) presque toujours du journal *New England Journal Of Medicine.* Il se trouve qu'un même résultat peut très bien être mobilisé par des personnes venant de spécialités différentes, par exemple le chirurgien et l'oncologue. Cette mobilisation d'une littérature commune, quelle que soit la spécialité du praticien, met à mal l'idée d'un socle de connaissances individuel (ignoré des autres experts). Il semble que deux

experts, de deux spécialités différentes, s'appuient sur les mêmes références afin de contribuer à la délibération.

Comme nous venons de l'évoquer, les références aux guides de bonnes pratiques (publiés par les différentes institutions françaises : Institut National du Cancer (INCa), Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Haute Autorité de Santé (HAS) etc.) sont beaucoup plus nombreuses que les références à la littérature scientifique puisqu'elles sont prescriptives. Or, nous pouvons constater que dans ces guides de bonnes pratiques, les décisions thérapeutiques sont justifiées par quelques informations précises et restreintes. En effet, celles-ci reposent principalement sur l'âge du patient, le stade et le grade de la tumeur, l'histoire de la maladie et du patient, les antécédents, la présence de marqueurs tumoraux, de mutations ou de récepteurs hormonaux. Ces informations sont donc non seulement restreintes mais également accessibles à tous les experts participant à la réunion. Par exemple, les recommandations concernant les cancers du sein s'appuient fortement sur la classification de la tumeur (Référentiel cancers du sein, APHP, 2016) :

> « Pour les cancers du sein luminaux B = RE +, RP +/-, grade 1 ou grade 2 ou 3 et Ki67 > 15-20% ou prolifération élevée, une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations:
> -pN 1-2-3
> -grade 2 et pT>2cm
> -grade 3 et pT>1 cm »

Le fait que les guides de bonnes pratiques s'appuient sur un minimum d'informations s'explique notamment par ce que nous avons vu précédemment. En effet, l'une des incertitudes propres au domaine de l'oncologie est le fait que nous en sachions peu sur cette maladie. Par conséquent, la spécificité du domaine de l'oncologie clinique fait que, d'une part la quantité d'informations sur chaque patient demeure limitée et d'autre part, sur l'ensemble des informations présentes dans la littérature, peu sont mobilisables lors de la prise de décision clinique. Nous pouvons donc observer que les recommandations s'appuient principalement sur quelques informations et quelques données qui sont maîtrisées par l'ensemble (ou au moins la majorité) des experts participant aux RCP. Par conséquent, les connaissances mobilisées pour justifier un choix thérapeutique plutôt qu'un autre vont être restreintes et communes aux différents participants.

Nous nous sommes intéressés à la notion de cognition distribuée pour voir si cette analyse théorique pouvait nous aider à identifier les conditions permettant d'assurer la meilleure décision thérapeutique dans le cadre des RCP. Néanmoins, nous avons pu montrer que l'analyse de la collaboration pluridisciplinaire à partir de la notion de cognition distribuée (à savoir des connaissances individuelles mises en commun afin de produire une connaissance nouvelle grâce à leur complémentarité) n'était pas entièrement satisfaisante dans le contexte particulier des RCP. D'une part, les références à des guides de bonnes pratiques représentent la principale source de justification des décisions thérapeutiques. D'autre part, lors de nos observations, les références faites à la littérature scientifique sont des références communes à plusieurs praticiens et ce, indépendamment de leur spécialité. Ainsi, les conditions de la collaboration scientifique décrite dans le cadre de la cognition distribuée ne semblent pas nous être utile pour mieux comprendre ce que serait « la meilleure décision possible » dans le contexte des RCP. En revanche, il semblerait que les RCP soient un espace de débat et de délibérations entre des experts qui ont tous connaissance des guides de bonnes pratiques proposés par les institutions et qui s'appuient sur ces référentiels communs pour discuter et prendre une décision collective. Ces éléments nous rapprochent de la délibération scientifique telle que décrite par Longino : offrir un espace pour la critique et la délibération de normes ou de référentiels communs permettant d'évaluer collectivement les différentes situations cliniques.

2.5.2. La délibération

Nous venons de voir que l'analyse de la collaboration pluridisciplinaire à partir de la cognition distribuée décrite par Giere n'est que partiellement pertinente pour comprendre la prise de décision pluridisciplinaire lors des RCP. En revanche, certains éléments semblent indiquer que les conditions de délibérations décrites par Longino pourraient être mobilisées pour notre analyse. En effet, les RCP remplissent déjà deux des conditions identifiées par Longino permettant à la délibération scientifique d'aboutir à la meilleure prise de décision possible : un espace pour la critique et la délibération (la mise en place de RCP obligatoires) ainsi que des normes ou des référentiels d'évaluation communs (les guides de bonnes pratiques). En effet, nous avions mentionné dans la première partie quatre conditions identifiées par Longino, permettant à la délibération entre experts d'aboutir à une décision collective (la

possibilité de critiques, la réactivité à ces critiques, des normes d'évaluation partagées, un statut épistémique commun à tous les experts). Toutefois, il semblerait que l'ensemble des conditions identifiées par Longino ne soient pas assurées dans le cadre des RCP. Premièrement, toutes les disciplines représentées dans les RCP n'ont pas le même temps de parole ou ne participent pas de la même manière aux délibérations. Les chirurgiens semblent être ceux qui prennent le plus la parole lors des délibérations concernant les cancers de l'ovaire ou du sein (et ce, même lorsque la chirurgie n'est pas discutée comme une option thérapeutique pertinente), suivis des oncologues. La plupart des délibérations semblent s'appuyer exclusivement sur ces deux disciplines. Au contraire, les anatomopathologistes ou les radiologues semblent être moins impliqués dans les décisions thérapeutiques et contribuent principalement au diagnostic des maladies (autrement dit, aux étapes préliminaires à la prise de décision thérapeutique)[33]. De plus, les avis médicaux ne semblent pas être tous mis sur un pied d'égalité générant une hiérarchie informelle entre les individus. Dans certains cas, le médecin référent du patient est la personne qui aura le dernier mot sur la décision thérapeutique. Dans d'autres cas, une longue carrière professionnelle et une solide expérience sont des critères qui identifient certaines personnes comme plus fiables que d'autres. De fait, la personne chargée du bon déroulement et qui coordonne l'ensemble de la réunion est la personne qui, semble t-il, a la plus longue carrière ou un nombre important de publications (Encadré n°2).

Encadré n°2 : *Il a été observé à plusieurs reprises (et de la part de différents experts) des références soit à leurs propres publications soit à celles des membres de leurs équipes. Il a également été observé l'utilisation de comparaisons avec des expériences similaires déjà rencontrées par les praticiens.*

Il y a aussi des différences de tempéraments individuels qui rendent certains experts plus enclins que d'autres à participer à la délibération et à la prise de décision: tous les oncologues et tous les chirurgiens ne participent pas aux délibérations et n'y participent pas de la même manière. Sur l'ensemble des personnes présentes, seule une minorité prend régulièrement la parole et participe à la prise de décision, tandis

[33] Il nous semble important de préciser que ce constat peut être nuancé. En effet, du point de vue des praticiens, ce phénomène relève plutôt d'une répartition des tâches lors du processus de prise de décision. Certains praticiens prennent des décisions en s'appuyant sur le travail d'autres experts qui est antérieur mais tout aussi nécessaire à la prise de décision médicale.

que d'autres ne prennent que rarement (voire jamais) la parole. Ces observations soulignent la présence de plusieurs facteurs qui élaborent une hiérarchie informelle au sein du groupe. Ainsi, bien chaque participant dispose de la même légitimité à participer à la délibération, cela ne signifie pas qu'ils ont la même influence. D'après nos observations, il semblerait donc que les conditions décrites par Longino pour assurer la meilleure délibération scientifique possible ne sont encore que partiellement pertinentes pour notre analyse de la prise de décision médicale dans le cas des RCP. En effet, s'il est vrai qu'en théorie, au sein des RCP, tous les participants ont la même légitimité épistémique (notamment d'après la définition des RCP donnée par la HAS mentionnée précédemment), nos observations tendent à montrer que la pratique est tout autre.

Nous venons donc de voir qu'aucune des analyses issues de la littérature des SHS (qu'il s'agisse de l'analyse portant sur la délibération scientifique ou sur la collaboration pluridisciplinaire) n'est pleinement satisfaisante pour établir les conditions de prise de décision médicale dans le cadre des RCP. C'est pourquoi nous allons tenter dans la section suivante d'approfondir notre analyse

2.6. Comment prendre « la meilleure décision possible » au sein des RCP ?

Dans les parties précédentes, nous avons d'abord présenté différentes analyses issues de la littérature philosophique portant sur la collaboration pluridisciplinaire et la délibération scientifique. Puis, nous avons tenté de clarifier ce que signifie prendre « la meilleure décision possible » dans le cadre de la prise de décision collective médicale des RCP en analysant les activités observées en RCP régulant à la fois la collaboration pluridisciplinaire et la délibération. Néanmoins, nous avons vu que ni l'analyse de Giere, ni celle de Longino, ne sont suffisantes pour analyser la collaboration pluridisciplinaire et la délibération qui sous-tendent la prise de décision médicale dans les RCP. Comment comprendre alors ce que signifie « la meilleure décision possible » ? Quel(s) critère(s) utiliser pour assurer la « meilleure prise de décision possible » dans un contexte médical tel que celui des RCP ? Pour répondre à ces questions nous allons procéder en deux temps. Premièrement, nous tâcherons de montrer pourquoi les analyses théoriques issues de la littérature philosophique

n'ont qu'une pertinence limitée dans des contextes cliniques tels que les RCP. Deuxièmement, nous proposerons d'autres pistes permettant d'établir les conditions permettant d'assurer la « meilleure décision médicale possible » lors des RCP.

2.6.1. Les limites

Nos observations mettent en évidence le fait que les praticiens doivent prendre en compte de nombreux paramètres qui ne sont pas mentionnés dans les analyses théoriques philosophiques telles que celles de la cognition distribuée ou de la délibération de Longino. Selon nous, il est indispensable que ces paramètres soient considérés afin de pouvoir établir des conditions permettant d'assurer « la meilleure décision possible » qui soient opérables dans la pratique clinique. Ces paramètres étant nombreux et divers, nous nous sommes concentrés sur l'un d'entre eux (principalement pour limiter la longueur de notre propos). Cette analyse appelle donc à être complétée. L'un des paramètres manquants qui nous semble être crucial pour comprendre l'impossibilité de mobiliser les analyses philosophiques précédentes est le manque de temps. En effet, les RCP représentent une partie importante de l'activité médicale. Ainsi, le temps accordé aux RCP ne l'est pas pour d'autres tâches médicales telles que les consultations ou la revue de la littérature scientifique. Les praticiens doivent donc être le plus efficaces possible, en un minimum de temps. Le manque de temps a une influence majeure sur le bon déroulement des RCP. La plupart des réunions commencent avant que tous les membres ne soient présents et, comme nous l'avons mentionné dans la partie "méthodologie", tous les médecins ne sont pas présents pour toute la durée de la réunion (Encadré n°3).

Encadré n°3 : *Il a été observé à différentes reprises sur l'ensemble des RCP plusieurs références au temps qui passe, à la nécessité de faire attention à l'heure, ou encore la modification de l'ordre de discussion des dossiers de patients en fonction des obligations et disponibilités des différents experts.*

Le manque de temps semble justifier une autre observation faite lors des RCP : la référence à quelques revues majeures (comme par exemple le *New England Journal of Medicine)* en médecine, qui regroupent de nombreux articles à propos de différents domaines cliniques, chaque spécialiste n'ayant pas le temps de faire une revue

complète de la littérature de son domaine. La référence à de grandes revues permet ainsi d'avoir un accès rapide et sûr aux dernières données publiées qui peuvent être ainsi maîtrisées et discutées par l'ensemble des experts présents. La prise en compte du manque de temps permet également de mieux appréhender la hiérarchie informelle qui peut exister au sein des RCP. Il est certain que celle-ci peut entraîner une perte d'informations liée à des personnes n'osant pas prendre part aux délibérations (Solomon, 2006). Néanmoins, utiliser des critères comme l'expérience professionnelle afin de pouvoir prendre une décision semble être un critère pertinent face à la nécessité de prendre une décision collective en un temps restreint. Enfin, il existe de nombreux autres paramètres qui influencent la prise de décision médicale au sein des RCP et qui ne sont pas mentionnés dans les analyses SHS des prises de décisions scientifiques et médicales: le manque de disponibilités pour accéder aux différents tests (notamment les tests génétiques) ou encore le manque de places en chirurgie sont autant de débats qui reviennent fréquemment lors des délibérations et qui ont une influence sur la décision médicale finale. Des problèmes liés au système de santé peuvent également émerger, notamment concernant le coût de certains traitements ainsi que leur accessibilité.

Ainsi, cette analyse des RCP souligne que les analyses proposées par Longino et Giere ne prennent pas en compte certaines contraintes liées au caractère institutionnel des RCP Nous affirmons que ces différentes contraintes ignorées par les analyses théoriques issues des SHS devraient être prises en compte afin de pouvoir identifier des conditions pertinentes dans le contexte médical des RCP afin d'assurer la meilleure décision possible.

2.6.2. Nouveaux éléments

Nous avons vu que la référence à des processus tels que celui de la cognition distribuée n'étaient pas suffisante pour notre analyse des RCP. Une des raisons que nous avons évoquées est le fait que la majorité des références ne provenaient pas de la littérature scientifique mais plutôt des guides de bonnes pratiques publiés par l'INCa ou par l'APHP. Toutefois, la mobilisation des guides de bonnes pratiques au sein des RCP favorise l'émergence de nouvelles conditions qui influencent la prise de décision. C'est notamment le cas avec le processus du contrôle latéral entre pairs (Castel,

2008). En effet, les RCP sont un lieu permettant le contrôle des pratiques entre pairs, notamment en ce qui concerne le respect des directives et des recommandations institutionnelles fondées sur les connaissances mobilisables dans le domaine clinique. Cette délibération entre pairs impose notamment d'expliciter et de justifier les choix médicaux qui s'écartent des recommandations normalement prescrites (Encadré n°4). Le contrôle latéral entre pairs permet ainsi d'assurer le respect des guides de bonnes pratiques.

Encadré n°4 : *Il a été observé à plusieurs reprises dans différentes RCP soit des rappels entre collègues aux protocoles établis par les guides de bonnes pratiques permettant ainsi de prendre une décision thérapeutique, soit des demandes concernant la justification d'un écart par rapport aux guides de bonnes pratiques (par exemple, la précision de la présence de certains facteurs de comorbidités).*

Les guides de bonnes pratiques jouent un rôle important dans la prise de décision médicale car ils ont été réalisés dans le sillon de l'EBM afin de limiter l'influence de préférences subjectives dans la décision médicale (Séroussi et al., 2001). En effet, ils sont présentés comme une synthèse de l'état actuel des connaissances en fonction des résultats les mieux établis dans la littérature scientifique dans le but de favoriser une pratique médicale homogène:

> « Des guides de bonnes pratiques cliniques ont été élaborés pour gérer le vaste ensemble d'informations, fournissant aux cliniciens des stratégies fondées sur des données probantes, réduisant ainsi les variations de pratique entre les médecins et améliorant la qualité des soins aux patients. » (Bouaud et al., 2001, p. 420)

Néanmoins, le format des guides de bonnes pratiques (originairement des documents textuels) rend difficile leur utilisation, et donc leur application, dans la pratique médicale (Séroussi et al., 2021). Afin de renforcer la diffusion des guides de bonnes pratiques, de nouveaux outils sont développés et testés au sein des RCP. Par exemple, il a été testé pendant 3 ans à l'hôpital Tenon, dans les cas de cancers du sein, un système d'aide informatique à la décision médicale (Séroussi et al., 2007). Le système OncoDoc repose sur une approche documentaire qui permet à l'utilisateur de naviguer dans une base de connaissances construite à partir des guides de bonnes pratiques (dans la première version d'OncoDoc c'est le référentiel Cancer-Est élaboré par une fédération des hôpitaux de l'est parisien impliqués dans la prise en charge du cancer

du sein, puis il a été utilisé le référentiel de l'APHP publié en 2016), modélisée sous forme d'hypertexte. Le praticien reste acteur dans la prise de décision en dressant lui-même le portrait de la situation clinique en évoluant au sein d'un arbre décisionnel qui structure les informations nécessaires à la prise en charge. Pour cela, le praticien répond à une série de questions concernant les caractéristiques de la patiente (la patiente est-elle ménopausée ? Il y a-t-il une contre-indication connue aux anthracyclines ?), les caractéristiques de la maladie (Le cancer présente-t-il une tumeur mammaire ? Est ce qu'il y a une composante invasive ? Quel est le statut ganglionnaire ou encore le statut des récepteurs oestrogènes/progestérone ?) et l'historique de la prise en charge médicale (Est ce que des traitements néo-adjuvants ont déjà été réalisés ? Est-ce qu'une chimiothérapie est envisageable ?). Suite à ces différentes réponses, OncoDoc propose la recommandation associée au profil décrit par le médecin. La recommandation générée par OncoDoc n'est pas prescriptive mais elle induit néanmoins la nécessité pour le praticien de se justifier lorsque celui-ci décide de ne pas suivre la recommandation obtenue (par exemple, lorsqu'il n'y a pas de recommandation existante pour la situation clinique décrite) (Séroussi et al., 2001). Le développement d'aide à la décision médicale tend d'ailleurs à prendre de l'importance à l'échelle mondiale. Nous pouvons mentionner par exemple le succès du système IB Watson en oncologie (Aikemu et al., 2021 ; Jie et al., 2021).

Il arrive que les guides de bonnes pratiques soient incomplets ou imprécis. Dans ce cas, les RCP sont le lieu de délibérations qui permettent de répondre aux cas qui ne figurent pas dans les guides de bonnes pratiques (également appelés cas complexes). Dans ce contexte, les RCP assurent tout de même une traçabilité et une homogénéité de la prise en charge médicale en accord avec les différents référentiels institutionnels. Ainsi, bien que la prise de décision en RCP ne semble pas s'appuyer sur les conditions permettant d'assurer des processus comme celui de la cognition distribuée, de nouvelles conditions émergent et assurent une limitation des préférences subjectives (et celà sans remplir entièrement les conditions décrites par Longino comme nous l'avons montré précédemment) dans la prise de décision médicale en favorisant une décision en accord avec les guides de bonnes pratiques rédigés à partir des données de la littérature les mieux établies (grâce au contrôle latéral entre pairs ou encore à des outils comme OncoDoc).

Par ailleurs, les RCP permettent également d'assurer une autre forme de contrôle dans la décision clinique. Nous avons vu précédemment que la majorité des références mobilisées concernaient les directives de l'INCa ou de l'APHP. Néanmoins, il arrive que des références aux connaissances récentes de la littérature soient faites. Il nous semble particulièrement intéressant de souligner que parfois, lors de ces références, la littérature scientifique ne permet ni d'assurer ni de conforter une décision médicale particulière, mais représente plutôt un nouveau sujet de délibération entre les différents membres de la RCP. En effet, il a été observé que la fiabilité et la transposabilité des données issues de la littérature scientifique étaient un sujet important de délibérations entre les différents experts (Encadré n°5).

Encadré n°5 : *Il a été observé plusieurs délibérations concernant des études récentes publiées dans le New England Journal of Medicine. Par exemple, il y a eu une discussion concernant la pertinence de l'étude de Coquard et de ses collègues* [29] *sur l'utilisation de la combinaison entre Olaparib et Bevacizumab lors des cancers de l'ovaire. La discussion a notamment portée sur la validité de l'étude malgré l'absence d'un bras de comparaison de l'expérimentation, à savoir, l'olaparib seul. Un autre débat a eu lieu concernant la transposabilité des résultats d'une étude américaine au contexte français alors que les bras de références et les autorisations de mise sur le marché ne sont pas les mêmes dans les deux pays.*

D'après nos observations, le fait de débattre des connaissances publiées dans la littérature (et non de les appliquer immédiatement) apparaît comme un choix pertinent de la part des médecins. En effet, les résultats les plus récents peuvent présenter un caractère relativement incertain. De plus, la plupart des études sont menées aux Etats-Unis et la transposition en Europe ou en France est souvent difficile, notamment pour des questions de législation ou de protocoles différents. Ainsi, l'attente de méta-analyses (qui serviront par la suite à établir les guides de bonnes pratiques) plutôt que l'utilisation immédiate des résultats d'une étude donnée semble alors être le choix le plus rationnel[34].

Nous avons donc vu dans la première partie de cette section que de nombreux paramètres n'étaient pas pris en compte dans les analyses théoriques concernant la

[34] De plus, cela semble en accord avec la théorie de la prise de décision médicale proposée par l'Evidence Based Medecine à savoir : une prise de décision médicale reposant entre autres sur les connaissances scientifiques les mieux établies et pas uniquement les plus récentes.

collaboration pluridisciplinaire et la délibération scientifique. Or, ces paramètres (comme par exemple le manque de temps) jouent un rôle important dans la prise de décision médicale. C'est pourquoi, nous avons proposé dans une deuxième partie d'autres éléments permettant de mieux rendre compte de la prise de décision médicale dans le contexte des RCP. Ainsi, des processus comme le contrôle latéral entre pairs ou l'évaluation de la littérature la plus récente représentent autant de conditions permettant d'assurer la meilleure prise de décision possible, dans un contexte médical tel que celui des RCP, dans la mesure où elles favorisent une décision en accord avec les connaissances bien établies.

Conclusion

L'objectif de cet article est de comprendre ce que signifie prendre « la meilleure décision possible » dans un contexte de prise de décision médicale collective et pluridisciplinaire tel que les RCP. Nous nous sommes d'abord intéressés à deux analyses issues des SHS qui nous semblaient particulièrement pertinentes pour décrire et comprendre la prise de décision collective et pluridisciplinaire. Ces deux analyses identifiaient le processus de cognition distribuée et de la délibération comme des conditions permettant à la collaboration scientifique collective et pluridisciplinaire d'aboutir à la meilleure prise de décision possible. Néanmoins, les observations réalisées lors des RCP ont souligné l'insuffisance des conditions décrites par Longino et Giere pour analyser la prise de décision médicale dans le contexte des RCP. En effet, ces analyses théoriques omettent un certain nombre de paramètres (notamment liés au caractère institutionnel des RCP) qui ont une influence considérable sur le processus de prise de décision. C'est pourquoi, nous avons souligné l'existence d'autres conditions, observées lors des RCP, qui permettent de favoriser la "meilleure prise de décision possible" comme par exemple le contrôle latéral entre pairs ou encore l'évaluation collective des dernières données publiées dans la littérature. Ces deux processus permettent de limiter l'influence de préférences subjectives dans la prise de décision et assurent une cohérence avec les connaissances de la littérature non pas seulement les plus récentes mais également les mieux établies. Ainsi, bien que la mise en place des RCP ne remplisse pas pleinement les conditions décrites dans la littérature des SHS, elles n'en demeurent pas moins un espace où d'autres mécanismes sont mis en place dans le but de formuler la meilleure décision médicale

possible. Pour finir, nous tenons à souligner que le travail présenté dans cet article appelle à être complété de différentes manières. En effet, nous nous sommes ici concentrés sur le contexte médical de l'oncologie avec le thème des RCP en France. Il serait intéressant de voir quels seraient les résultats d'une analyse d'autres domaines médicaux ou encore dans d'autres pays. De plus, nous n'avons étudié qu'un seul des paramètres omis dans les modèles théoriques, celui du temps. L'analyse d'autres paramètres nous semble tout aussi importante. Enfin, un travail sur le développement des outils d'aides à la décision clinique (comme nous l'avons mentionné avec OncoDoc) serait également un enrichissement certain pour la compréhension de la prise de décision médicale.

3. Bibliographie

Aikemu, B., Xue, P., Hong, H., Jia, H., Wang, C., Li, S., Huang, L., Ding, X., Zhang, H., & Cai, G. (2021). Artificial intelligence in decision-making for colorectal cancer treatment strategy : An observational study of implementing Watson for oncology in a 250-case cohort. *Frontiers in Oncology*, *10*, 3370.

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. (2016). *Référentiel cancers de l'ovaire*. https://www.aphp.fr/referentiels-cancers-du-sein-et-gynecologiques-pour-les-professionnels

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP). (2016). *Référentiel cancers du sein*.

Boissel, J.-P., Amsallem, E., Cucherat, M., Nony, P., & Haugh, M. C. (2004). Bridging the gap between therapeutic research results and physician prescribing decisions : Knowledge transfer, a prerequisite to knowledge translation. *European journal of clinical pharmacology*, *60*(9), 609-616.

Bouaud, J., Séroussi, B., Antoine, E. C., Zelek, L., & Spielmann, M. (2001). A before-after study using OncoDoc, a guideline-based decision support-system on breast cancer management : Impact upon physician prescribing behaviour. *Studies in health technology and informatics*, *1*, 420-424.

Cambrosio, A., Keating, P., & Nelson, N. (2014). Régimes thérapeutiques et dispositifs de preuve en oncologie : L'organisation des essais cliniques, des groupes coopérateurs aux consortiums de recherche. *Sciences sociales et sante*, *Vol. 32*(3), 13-42. https://www.cairn.info/journal-sciences-sociales-et-sante-2014-3-page-13.htm

Cambrosio, A., Keating, P., Vignola-Gagné, E., Besle, S., & Bourret, P. (2018). Extending experimentation : Oncology's fading boundary between research and care. *New Genetics and Society*, *37*(3), 207-226. https://doi.org/10.1080/14636778.2018.1487281

Castel, P. (2008). La gestion de l'incertitude médicale : Approche collective et contrôle latéral en cancérologie. *Sciences sociales et santé*, *26*(1), 9-32.

Castel, P., Juven, P.-A., & Vézian, A. (2019). *Les politiques de lutte contre le cancer en France. Regards sur les pratiques et les innovations médicales*. EHESP.

Giere, R. N. (2002). Discussion note : Distributed cognition in epistemic cultures. *Philosophy of Science*, *69*(4), 637-644.

Haute Autorité de Santé (HAS). (2017). *Développement Professionel Continu (DPC)—Réunion de Concertations Pluridisciplinaires*.

Hornberg, J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J. (2006). Cancer : A systems biology disease. *Biosystems*, *83*(2-3), 81-90.

Hutchins, E. (1995). *Cognition in the Wild*. MIT press.

Jie, Z., Zhiying, Z., & Li, L. (2021). A meta-analysis of Watson for Oncology in clinical application. *Scientific reports*, *11*(1), 1-13.

Longino, H. E. (1990). Value and Objectivity. In *Philosophy of Science : The Central Issues*. Princeton University Press.

Maman, S., & Witz, I. P. (2018). A history of exploring cancer in context. *Nature Reviews Drug Discovery*, *17*(3), 13-30.

Miguet, M., Adam, J. P., Blanc, J. F., Lapuyade, B., Bernard, P., Buscail, E., Neau-Cransac, M., Vendrely, V., Laurent, C., & Chiche, L. (2019). Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifique pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) : Mode d'emploi. *Journal de Chirurgie Viscérale*, *156*(3), 244-255.

Mission Interministérielle pour la lutte contre le cancer—Plan Cancer 2003-2007. (2003).

Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer—Plan cancer 2014-2019. (s. d.). Consulté 22 juin 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019

Orgerie, M.-B., Duchange, N., Pélicier, N., Chapet, S., Dorval, E., Rosset, P., Lemarié, E., Hervé, C., & Moutel, G. (2010). Decision process in oncology : The importance of multidisciplinary meeting. *Bulletin du Cancer*, *97*(2), 255-264.

Orgerie, M.-B., Duchange, N., Pélicier, N., Rosset, P., Lemarié, É., Dorval, É., Chapet, S., Hervé, C., & Moutel, G. (2012). La réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie ne modifie pas la relation entre le médecin et son patient. *La Presse Médicale*, *41*(3), e87-e94.

Patkar, V., Acosta, D., Davidson, T., Jones, A., Fox, J., & Keshtgar, M. (2011). Cancer multidisciplinary team meetings : Evidence, challenges, and the role of clinical decision support technology. *International journal of breast cancer*, *2011*.

Patterson, A. D., Gonzalez, F. J., Perdew, G. H., & Peters, J. M. (2018). Molecular regulation of carcinogenesis : Friend and foe. *Toxicological Sciences*, *165*(2), 277-283.

Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Pérol, D., González-Martín, A., Berger, R., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., & Mäenpää, J. (2019). Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, *381*(25), 2416-2428.

Reiss, J., & Ankeny, R. A. (2016). *Philosophy of Medicine*. https://stanford.library.sydney.edu.au/archives/win2019/entries/medicine/

Reyna, V. F., Nelson, W. L., Han, P. K., & Pignone, M. P. (2015). Decision making and cancer. *American Psychologist*, *70*(2), 105.

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). *Evidence based medicine : What it is and what it isn't*. British Medical Journal Publishing Group.

Séroussi, B., Bouaud, J., & Antoine, É.-C. (2001). ONCODOC : A successful experiment of computer-supported guideline development and implementation in the treatment of breast cancer. *Artificial intelligence in medicine*, *22*(1), 43-64.

Séroussi, B., Bouaud, J., Gligorov, J., & Uzan, S. (2007). Supporting multidisciplinary staff meetings for guideline-based breast cancer management : A study with OncoDoc2. *AMIA Annual Symposium Proceedings*, *2007*, 656-660. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655798/

Solomon, M. (2006). Groupthink versus the wisdom of crowds : The social epistemology of deliberation and dissent. *The Southern Journal of Philosophy*, *44*(S1), 28-42.

Teira, D. (2020). A Defence of Pharmaceutical Paternalism. *Journal of Applied Philosophy*, *37*(4), 528-542. https://doi.org/10.1111/japp.12413

Urfalino, P. (2021). *Décider ensemble : La fabrique de l'obligation collective*. Éditions du Seuil.

Weinberg, R. A. (2014). Coming full circle—From endless complexity to simplicity and back again. *Cell*, *157*(1), 267-271.

Conclusion

Avec cette thèse de philosophie des sciences, nous avons proposé une analyse de l'évolution du domaine de l'oncologie à partir de l'introduction du domaine d'étude du microenvironnement tumoral. Pour réaliser ce travail, nous avons adopté deux hypothèses épistémologiques. Premièrement, notre analyse a porté à la fois sur la communauté scientifique et sur la communauté médicale. Nous avons donc analysé dans cette thèse le continuum existant entre recherche fondamentale et pratique clinique en oncologie. Deuxièmement, nous avons fait le choix de mener cette analyse philosophique non pas seulement d'un point de vue théorique mais également au plus près des pratiques, des comportements, des méthodes, des organisations de recherche qui participent à ce changement scientifique en oncologie justifiant le recours à des méthodes peu utilisées en philosophie (comme des entretiens semi-directifs ou des observations de terrain). Chaque chapitre de cette thèse a permis de présenter les différentes étapes et les avancées de notre analyse suite à l'instanciation de ces deux hypothèses.

Le premier chapitre représente en ce sens le point de départ de notre analyse philosophique en identifiant une hypothèse répandue en philosophie du cancer, à savoir celle d'un continuum entre les théories explicatives de la maladie et le développement de stratégies thérapeutiques. Afin d'étudier cette première hypothèse nous avons porté notre attention sur une autre hypothèse rencontrée dans la littérature philosophique, celle d'une opposition entre d'une part un programme de recherche génétique (notamment illustré par la théorie de la SMT) et d'autre part des hypothèses théoriques concurrentes à savoir la TOFT ou encore celle de la "tumeur-organe". Nous avons décidé d'étudier le lien entre théories explicatives de la maladie et développements thérapeutiques à l'aune de cette opposition théorique.

Nous avons dans un premier temps montré que le continuum entre changements théoriques et développements thérapeutiques dans le cadre de l'opposition SMT/ TOFT doit prendre en compte l'évolution des pratiques expérimentales (comme par exemple l'utilisation de la culture cellulaire 2D ou la culture cellulaire 3D en fonction de l'hypothèse étudiée). Nous avons également montré que la prise en compte du

microenvironnement tumoral joue un rôle majeur dans la formulation des nouvelles hypothèses concurrentes de la SMT concernant l'étiologie du cancer, notamment grâce à une accumulation de résultats expérimentaux soulignant l'importance causale d'autres facteurs que les gènes. Le cancer n'est alors plus seulement considéré comme une maladie des gènes mais également comme une maladie des tissus.

Une des conséquences de ce changement théorique que nous avons identifié est qu'il ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. Dans le cas des cancers du foie, nous avons montré que l'hypothèse d'une tumeur-organe permettait le développement de stratégies ne ciblant pas uniquement les cellules cancéreuses mais également l'ensemble des tissus environnant affecté par la présence des cellules cancéreuses. La TOFT quant à elle permet la mise en évidence de nouvelles caractéristiques de certains stades tumoraux précoces (comme par exemple la réversibilité) offrant également des perspectives thérapeutiques intéressantes. Ainsi, ce premier chapitre a permis d'établir que l'étude du microenvironnement tumoral a favorisé la formulation de nouvelles théories explicatives de la maladie qui identifient de nouvelles cibles explicatives pour comprendre l'évolution de la maladie (non plus seulement les mutations génétiques mais également les dérégulations tissulaires) permettant l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ce premier chapitre nous a permis de confirmer l'hypothèse d'un continuum entre théories explicatives de la maladie et développements thérapeutiques.

Le deuxième chapitre a été réalisé suite à une revue de la littérature scientifique qui venait compléter la littérature philosophique présentée dans le premier chapitre. Or, nous nous sommes aperçue qu'étudier le continuum entre recherche fondamentale et pratique clinique par le biais de l'opposition entre SMT et TOFT n'était pas l'approche la plus pertinente. En effet, nous avons pu constater que la théorie de la SMT et *a fortiori* celle de la TOFT sont en fait très peu, si ce n'est jamais, mentionnées dans la littérature scientifique. En outre, nous avons pu constater une grande diversité dans les pratiques de recherche dans le domaine de l'oncologie. Nous avons ainsi constaté qu'il y avait un écart entre ce qui était le centre de l'attention dans le domaine de la philosophie du cancer et ce qui l'était dans la littérature scientifique. Ce constat nous a incitée à proposer une autre analyse de l'évolution du domaine de la recherche sur

le cancer, qui soit plus proche de la littérature et de la communauté des chercheurs du domaine de l'oncologie.

Nous avons ainsi proposé dans ce deuxième chapitre une nouvelle interprétation du changement en oncologie dû à l'inclusion du TME, à l'aune de nouvelles données (autres que celles principalement mobilisées par la littérature philosophique) telles qu'une revue bibliométrique et une série d'entretiens semi-directifs. A partir de l'analyse bibliométrique, nous avons identifié deux interprétations possibles de l'influence du microenvironnement tumoral : une interprétation continuiste (selon laquelle l'étude du TME produit de nouvelles données empiriques qui viennent compléter le programme génétique déjà existant) et une interprétation discontinuiste (permettant la formulation d'une nouvelle définition de la maladie grâce au concept de tumeur-organe). Enfin, pour compléter cette approche, nous avons comparé le changement introduit dans la recherche sur le cancer par l'inclusion du TME avec celui introduit par les approches évolutionnistes. Nous avons souligné que les approches évolutionnistes introduisent un cadre théorique plus développé que celui du TME et permettent le développement de stratégies thérapeutiques qui sont exploitables sur le court terme (ce qui n'est pas nécessairement le cas de celles développées à partir du TME).

Le troisième chapitre de notre thèse a alors abordé une question qui nous a semblé primordiale à ce stade de notre réflexion: Comment expliquer l'existence de la diversité dans les pratiques de recherche en oncologie présentée dans le chapitre précédent ? Pour répondre à cette question, nous nous sommes intéressée à l'un des moteurs de l'évolution du domaine de recherche sur le cancer et des changements identifiés dans le chapitre 2. Une notion cruciale dans le domaine de l'oncologie a alors été identifiée : la notion de résistance. Une des capacités des cellules tumorales jouant un rôle majeur dans le phénomène de résistance et suscitant un vif intérêt dans le domaine de l'oncologie est la plasticité cellulaire. Nous avons alors proposé une analyse de l'importance du phénomène de résistance aux stratégies thérapeutiques pour la compréhension de l'évolution de l'oncologie à l'aune de l'étude de la plasticité cellulaire.

Nous avons identifié grâce à ce chapitre que la recherche sur le cancer se développe selon un schéma essai/erreur. Nous avons mis en évidence que l'étude de la plasticité cellulaire est traversée par des débats concernant le niveau d'organisation biologique le plus pertinent pour étudier cette question (intra-cellulaire ou extra-cellulaire). Cette tension est en réalité présente dans l'étude de nombreux autres phénomènes liés au cancer, sans pour autant permettre de développement thérapeutique évitant l'apparition du phénomène de résistance. Nous avons conclu que ces éléments suggèrent l'importance d'envisager un changement d'approche dans le développement des stratégies thérapeutiques et qu'une voie prometteuse était celle des actions cliniques précoces.

Dans le chapitre 4, nous avons proposé d'approfondir cette analyse en revenant sur le lien entre théorie explicative de la maladie et développement thérapeutique. Dans notre thèse, le lien entre identification de cibles explicatives majeures (autrement appelé problème de sélection causale) et le développement de stratégies thérapeutiques n'a été interrogé jusqu'au chapitre 4 que dans la perspective d'identifier la cible explicative la plus pertinente dans le cas du cancer. Nous avons questionné la stratégie largement adoptée dans le domaine biomédical, à savoir la réduction de la complexité des maladies multi-causales par le processus de sélection causale dans le but de développer des stratégies thérapeutiques.

Nous avons ainsi pu montrer que la complexité du cancer englobe au moins trois aspects différents (la complexité causale, la complexité du développement/croissance et la complexité évolutive) mais que la sélection causale induit le développement de stratégies thérapeutiques ne prenant en compte qu'un seul de ces trois aspects : la complexité causale. Bien que cette approche ait conduit à quelques succès importants (réduction des aspects systémiques des effets secondaires et réduction de l'incidence de la résistance primaire), elle reste néanmoins limitée par la résistance acquise. Nous avons montré que la prise en compte de la complexité évolutive permet par exemple d'identifier de nouvelles fenêtres temporelles qui favorisent les stratégies thérapeutiques intervenant à des stades plus précoces du développement du cancer. Nous avons ainsi pu conclure que les trois aspects de la complexité du cancer sont importants et que de nouvelles approches thérapeutiques prenant en compte ces trois aspects complémentaires du cancer pourraient être prometteuses.

Enfin, dans notre dernier chapitre nous avons prolongé notre réflexion sur la translation entre recherche fondamentale et médecine, mais cette fois-ci non pas en étudiant les développements thérapeutiques mais en nous concentrant sur l'évolution des pratiques cliniques. Pour cela, nous nous sommes intéressée à la réorganisation de la prise de décision médicale avec l'instauration des réunions de concertations pluridisciplinaires. Avec ce chapitre, nous avons tâché de répondre à la question suivante : Parmi les nouvelles connaissances produites par la recherche sur le TME, lesquelles sont mobilisables par les cliniciens lors d'un choix diagnostique ou thérapeutique ?

Nous avons proposé une analyse des conditions mises en place dans les RCP qui pourraient favoriser une prise de décision collective et interdisciplinaire fondée sur l'état actuel de la science et assurant aux patients la meilleure chance de survie. Pour cela, nous nous sommes appuyée sur la littérature philosophique concernant la délibération scientifique pluridisciplinaire, sur des observations de terrain ainsi que sur des entretiens.

Nous avons ainsi montré que les observations réalisées lors des RCP ont souligné l'insuffisance des conditions décrites par les analyses théoriques issues des sciences humaines et sociales (telle que celle de la cognition distribuée proposé par Giere ou celle de la délibération scientifique proposée par Longino) pour analyser la prise de décision médicale dans le contexte des RCP. En effet, nous avons montré que ces analyses omettent un certain nombre de paramètres (notamment liés au caractère institutionnel des RCP) qui ont une influence considérable sur le processus de prise de décision. C'est pourquoi, nous avons identifié d'autres conditions, observées lors des RCPs, qui permettent de favoriser la "meilleure prise de décision possible" comme par exemple le contrôle latéral entre pairs ou encore l'évaluation collective des dernières données publiées dans la littérature. Ce travail offre selon nous une approche intéressante à la fois pour les médecins (en identifiant les mécanismes qui sous-tendent la prise de décision médicale collective et pluridisciplinaire) et pour les philosophes (en identifiant des éléments permettant d'enrichir les modèles de la décision collective pluridisciplinaire déjà existants).

Avec cette thèse nous avons proposé une approche originale de la question du changement scientifique en ne nous concentrant pas uniquement sur les évolutions théoriques mais en prenant également en compte les pratiques, les méthodes et les organisations de recherche. Nous avons également montré l'intérêt pour les travaux de philosophie de s'ouvrir à de nouvelles méthodes telles que les entretiens ou les observations de terrain. Nous espérons que ce travail représente un exemple supplémentaire de ceux mentionnés dans l'introduction d'une analyse philosophique qui contribue non seulement à la littérature en philosophie des sciences concernant le cancer, mais également à la communauté scientifique et médicale.

Pour conclure, nous aimerions indiquer que cette thèse a été réalisée en trois ans et que de nombreux aspects de la recherche en oncologie n'ont pas pu être explorés. Une question qui nous semblerait intéressante à aborder pour prolonger notre analyse serait d'étendre le continuum entre recherche fondamentale et pratique clinique avec la prise de décision politique en santé publique. En effet, le passage de l'information depuis la recherche vers la pratique clinique et ensuite dans la décision politique (avec la mise en place des Plan Cancers, la question de la régulation et du prix des thérapies, etc.) nous semble être une question importante pour comprendre l'évolution de la recherche en oncologie.

Bibliographie

Aikemu, B., Xue, P., Hong, H., Jia, H., Wang, C., Li, S., Huang, L., Ding, X., Zhang, H., & Cai, G. (2021). Artificial intelligence in decision-making for colorectal cancer treatment strategy : An observational study of implementing Watson for oncology in a 250-case cohort. *Frontiers in Oncology*, *10*, 3370.

Alatrash, G., Jakher, H., Stafford, P. D., & Mittendorf, E. A. (2013). Cancer immunotherapies, their safety and toxicity. *Expert opinion on drug safety*, *12*(5), 631-645.

Ankeny, R. A., & Leonelli, S. (2016). Repertoires : A post-Kuhnian perspective on scientific change and collaborative research. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *60*, 18-28.

Ankeny, R. A., Leonelli, S., Matlin, K., & Maienschein, J. (2020). Using repertoires to explore changing practices in recent coral research. *From the Beach to the Bench: Why Marine Biological Studies*, 249-270.

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. (2016). *Référentiel cancers de l'ovaire*. https://www.aphp.fr/referentiels-cancers-du-sein-et-gynecologiques-pour-les-professionnels

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP). (2016). *Référentiel cancers du sein*.

Assistance Publique Hôpitaux de Paris. (s. d.). *Plan France Médecine Génomique 2025 : Sélection du projet SeqOIA*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.aphp.fr/actualite/plan-france-medecine-genomique-2025-selection-du-projet-seqoia

Attolini, C. S.-O., & Michor, F. (2009). Evolutionary Theory of Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1168*(1), 23-51. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04880.x

Baker, S. G. (2014). Recognizing paradigm instability in theories of carcinogenesis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1149-1163.

Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer : Back to Virchow? *The Lancet*, *357*(9255), 539-545. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0

Balkwill, F. R., Capasso, M., & Hagemann, T. (2012). The tumor microenvironment at a glance. *Journal of Cell Science*, *125*(23), 5591-5596. https://doi.org/10.1242/jcs.116392

Barberousse, A., Bonnay, D., & Cozic, M. (2018). *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press.

Barberousse, A., & Vorms, M. (2018). Scientific change. In *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press.

Barillot, E., Calzone, L., & Zinovyev, A. (2009). Biologie des systèmes appliqués aux cancers. *médecine/sciences*, *25*(6-7), 601-607.

Basanta, D., & Anderson, A. R. A. (2017). Homeostasis Back and Forth : An Ecoevolutionary Perspective of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(9), a028332. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028332

Bedessem, B., & Ruphy, S. (2015). SMT or TOFT? How the Two Main Theories of Carcinogenesis are Made (Artificially) Incompatible. *Acta Biotheoretica*, *63*(3), 257-267. https://doi.org/10.1007/s10441-015-9252-1

Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of cancer*. Springer.

Bhowmick, N. A., Neilson, E. G., & Moses, H. L. (2004). Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*, *432*(7015), 332-337.

Bissell, M. J., Hall, H. G., & Parry, G. (1982). How does the extracellular matrix direct gene expression? *Journal of theoretical biology*, *99*(1), 31-68.

Bissell, M. J., & Hines, W. C. (2011). Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature medicine*, *17*(3), 320-329.

Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. *Nature Reviews Cancer*, *1*(1), 46-54.

Bizzarri, M., & Cucina, A. (2014). Tumor and the microenvironment : A chance to reframe the paradigm of carcinogenesis? *BioMed Research International*, *2014*, 934038. https://doi.org/10.1155/2014/934038

Bizzarri, M., Cucina, A., Conti, F., & D'Anselmi, F. (2008). Beyond the oncogene paradigm : Understanding complexity in cancerogenesis. *Acta biotheoretica*, *56*(3), 173-196.

Boissel, J.-P., Amsallem, E., Cucherat, M., Nony, P., & Haugh, M. C. (2004). Bridging the gap between therapeutic research results and physician prescribing decisions : Knowledge transfer, a prerequisite to knowledge translation. *European journal of clinical pharmacology*, *60*(9), 609-616.

Bouaud, J., Séroussi, B., Antoine, E. C., Zelek, L., & Spielmann, M. (2001). A before-after study using OncoDoc, a guideline-based decision support-system on breast cancer management : Impact upon physician prescribing behaviour. *Studies in health technology and informatics*, *1*, 420-424.

Brigandt, I. (2002). Homology and the origin of correspondence. *Biology and Philosophy*, *17*(3), 389-407.

Burstein, H. J., Krilov, L., Aragon-Ching, J. B., Baxter, N. N., Chiorean, E. G., Chow, W. A., De Groot, J. F., Devine, S. M., DuBois, S. G., El-Deiry, W. S., Epstein, A. S., Heymach, J., Jones, J. A., Mayer, D. K., Miksad, R. A., Pennell, N. A., Sabel, M. S., Schilsky, R. L., Schuchter, L. M., … Dizon, D. S. (2017). Clinical Cancer Advances 2017 : Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(12), 1341-1367. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5292

Cairns, J. (1975). Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*, *255*(5505), 197-200. https://doi.org/10.1038/255197a0

Calzone, L., Kuperstein, I., Cohen, D., Grieco, L., Bonnet, E., Servant, N., Hupé, P., Zinovyev, A., & Barillot, E. (2014). Biological network modelling and precision medicine in oncology. *Bulletin du cancer*, *101*, S18-21.

Cambrosio, A., Keating, P., & Nelson, N. (2014). Régimes thérapeutiques et dispositifs de preuve en oncologie : L'organisation des essais cliniques, des groupes coopérateurs aux consortiums de recherche. *Sciences sociales et sante*, *Vol. 32*(3), 13-42. https://www.cairn.info/journal-sciences-sociales-et-sante-2014-3-page-13.htm

Cambrosio, A., Keating, P., Vignola-Gagné, E., Besle, S., & Bourret, P. (2018). Extending experimentation : Oncology's fading boundary between research and care. *New Genetics and Society*, *37*(3), 207-226. https://doi.org/10.1080/14636778.2018.1487281

Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiological reviews*, *9*(3), 399-431.

Carter, K. C. (2017). *The rise of causal concepts of disease : Case histories*. Routledge.

Castel, P. (2008). La gestion de l'incertitude médicale : Approche collective et contrôle latéral en cancérologie. *Sciences sociales et santé*, *26*(1), 9-32.

Castel, P., Juven, P.-A., & Vézian, A. (2019). *Les politiques de lutte contre le cancer en France. Regards sur les pratiques et les innovations médicales*. EHESP.

Chakraborty, S., Hosen, M., Ahmed, M., & Shekhar, H. U. (2018). Onco-multi-OMICS approach : A new frontier in cancer research. *BioMed research international*, *2018*.

Chen, F., Zhuang, X., Lin, L., Yu, P., Wang, Y., Shi, Y., Hu, G., & Sun, Y. (2015). New horizons in tumor microenvironment biology : Challenges and opportunities. *BMC medicine*, *13*(1), 1-14.

Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., & Wong, K.-K. (2014). Non-small-cell lung cancers : A heterogeneous set of diseases. *Nature Reviews Cancer*, *14*(8), 535-546. https://doi.org/10.1038/nrc3775

Cohen, J. D., Javed, A. A., Thoburn, C., Wong, F., Tie, J., Gibbs, P., Schmidt, C. M., Yip-Schneider, M. T., Allen, P. J., Schattner, M., Brand, R. E., Singhi, A. D., Petersen, G. M., Hong, S.-M., Kim, S. C., Falconi, M., Doglioni, C., Weiss, M. J., Ahuja, N., … Lennon, A. M. (2017). Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(38), 10202-10207. https://doi.org/10.1073/pnas.1704961114

Comprehensive Cancer Information—National Cancer Institute (nciglobal,ncienterprise). (1980, janvier 1). [CgvHomeLanding]. https://www.cancer.gov/

Costa, R. L. B., Soliman, H., & Czerniecki, B. J. (2017). The clinical development of vaccines for HER2+ breast cancer : Current landscape and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, *61*, 107-115. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.005

Coulouarn, C., & Clément, B. (2014). Stellate cells and the development of liver cancer : Therapeutic potential of targeting the stroma. *Journal of hepatology*, *60*(6), 1306-1309.

Crignon, C., & Lefebvre, D. (2019). *Médecins Et Philosophes, Une Histoire*. CNRS éditions.

Czerniecki, B. J., Koski, G. K., Koldovsky, U., Xu, S., Cohen, P. A., Mick, R., Nisenbaum, H., Pasha, T., Xu, M., & Fox, K. R. (2007). Targeting HER-2/neu in early breast cancer development using dendritic cells with staged interleukin-12 burst secretion. *Cancer research*, *67*(4), 1842-1852.

Darrason, M. (2014). *Y a-t-il une théorie génétique de la maladie?* [PhD Thesis]. Paris 1.

Darrason, M., & Giroux, É. (2017). Éditorial/Editorial Numéro spécial sur la médecine personnalisée/Special issues on personalized medecin. *Lato Sensu, revue de la Société de philosophie des sciences*, *4*(2), 1-4.

Das, T., Andrieux, G., Ahmed, M., & Chakraborty, S. (2020). Integration of online omics-data resources for cancer research. *Frontiers in Genetics*, *11*.

Davies, P. C. W., & Lineweaver, C. H. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0 : Tapping genes of ancient ancestors. *Physical Biology*, *8*(1), 015001. https://doi.org/10.1088/1478-3975/8/1/015001

Dawkins, R., & Davis, N. (2017). *The selfish gene*. Macat Library.

Dennett, D. C. (1978). Beliefs about beliefs. *Behavioral and Brain sciences*, *1*(4), 568-570.

Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A. K., & Ross, D. D. (1998). A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(26), 15665-15670.

E Escargueil, A., Prado, S., Dezaire, A., Clairambault, J., K Larsen, A., & G Soares, D. (2016). Genotype-or phenotype-targeting anticancer therapies? Lessons from tumor evolutionary biology. *Current pharmaceutical design*, *22*(44), 6625-6644.

Eble, J. A., & Niland, S. (2019). The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, *36*(3), 171-198. https://doi.org/10.1007/s10585-019-09966-1

Edmondson, R., Broglie, J. J., Adcock, A. F., & Yang, L. (2014). Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay and drug development technologies*, *12*(4), 207-218.

European Commission. (s. d.). *Omics integration for precision cancer immunotherapy | IMMUNOMARK Project | H2020 | CORDIS* |. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://cordis.europa.eu/project/id/799818/fr

Fan, H., Demirci, U., & Chen, P. (2019). Emerging organoid models : Leaping forward in cancer research. *Journal of Hematology & Oncology*, *12*(1), 142. https://doi.org/10.1186/s13045-019-0832-4

Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, *61*(5), 759-767.

Feinberg, A. P., Ohlsson, R., & Henikoff, S. (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature reviews genetics*, *7*(1), 21-33.

Fidler, I. J., Yano, S., Zhang, R., Fujimaki, T., & Bucana, C. D. (2002). The seed and soil hypothesis : Vascularisation and brain metastases. *The lancet oncology*, *3*(1), 53-57.

Finn, O. J. (2018). The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nature Reviews Immunology*, *18*(3), 183-194. https://doi.org/10.1038/nri.2017.140

Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis : Therapeutic implications. *New england journal of medicine*, *285*(21), 1182-1186.

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. (s. d.). *Le cancer en chiffres*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres

Frank, N. Y., Schatton, T., & Frank, M. H. (2010). The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *The Journal of Clinical Investigation*, *120*(1), 41-50. https://doi.org/10.1172/JCI41004

Frank, S. A. (2007). *Dynamics of Cancer : Incidence, Inheritance, and Evolution*. Princeton University Press.

Frank, S. A., & Nowak, M. A. (2004). Problems of somatic mutation and cancer. *BioEssays*, *26*(3), 291-299. https://doi.org/10.1002/bies.20000

Fridman, W. H. (2016). Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bulletin du Cancer*, *103*, S122-S126. https://doi.org/10.1016/S0007-4551(16)30368-X

Fuzer, A. M., Lee, S.-Y., Mott, J. D., & Cominetti, M. R. (2017). [10]-Gingerol Reverts Malignant Phenotype of Breast Cancer Cells in 3D Culture. *Journal of cellular biochemistry*, *118*(9), 2693-2699.

Gatenby, R. A., & Gillies, R. J. (2008). A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, *8*(1), 56-61. https://doi.org/10.1038/nrc2255

Gayon, J. (1998). *Darwinism's struggle for survival : Heredity and the hypothesis of natural selection*. Cambridge University Press.

Ge, H., Walhout, A. J. M., & Vidal, M. (2003). Integrating 'omic' information : A bridge between genomics and systems biology. *Trends in Genetics*, *19*(10), 551-560. https://doi.org/10.1016/j.tig.2003.08.009

Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., Martinez, P., Matthews, N., Stewart, A., & Tarpey, P. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl j Med*, *366*, 883-892.

Gerlinger, M., & Swanton, C. (2010). How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *British Journal of Cancer*, *103*(8), 1139-1143. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605912

Germain, P.-L. (2012). Cancer cells and adaptive explanations. *Biology & Philosophy*, *27*(6), 785-810. https://doi.org/10.1007/s10539-012-9334-2

Germain, P.-L., & Laplane, L. (2017). Metastasis as supra-cellular selection? A reply to Lean and Plutynski. *Biology & Philosophy*, *32*(2), 281-287. https://doi.org/10.1007/s10539-016-9555-x

Giere, R. N. (2002). Discussion note : Distributed cognition in epistemic cultures. *Philosophy of Science*, *69*(4), 637-644.

Gifford, F. (2011). Philosophy of medicine : Introduction. In *Philosophy of Medicine* (p. 1-12). Elsevier.

Gillies, R. J., Verduzco, D., & Gatenby, R. A. (2012). Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nature Reviews Cancer*, *12*(7), 487-493. https://doi.org/10.1038/nrc3298

Giroux, É., & Lemoine, M. (2018). Philosophy of medicine. In *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press.

Godfrey-Smith, P. (2013). Darwinian individuals. *From groups to individuals: evolution and emerging individuality*, *16*, 17.

Goswami, S., Sahai, E., Wyckoff, J. B., Cammer, M., Cox, D., Pixley, F. J., Stanley, E. R., Segall, J. E., & Condeelis, J. S. (2005). Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer research*, *65*(12), 5278-5283.

Gould, S. J., & Lewontin, R. C. (1979). 5 The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm : A Critique of the Adaptationist Programme. *Conceptual Issues in Evolutionary Biology*, *205*, 79.

Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, *481*(7381), 306-313.

Green, S. (2015). Revisiting generality in biology : Systems biology and the quest for design principles. *Biology & Philosophy*, *30*(5), 629-652. https://doi.org/10.1007/s10539-015-9496-9

Green, S. (2019). *Cancer beyond genetics : On the practical implications of downward causation*.

Green, S., Şerban, M., Scholl, R., Jones, N., Brigandt, I., & Bechtel, W. (2018). Network analyses in systems biology : New strategies for dealing with biological complexity. *Synthese*, *195*(4), 1751-1777.

Griffiths, P., & Stotz, K. (2013). *Genetics and philosophy : An introduction*. Cambridge University Press.

Gschwind, A., Fischer, O. M., & Ullrich, A. (2004). The discovery of receptor tyrosine kinases : Targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, *4*(5), 361-370.

Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. (s. d.). Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Consulté 26 janvier 2021, à l'adresse http://gustaveroussy.fr/

Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the Crime : Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, *21*(3), 309-322. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, *100*(1), 57-70.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer : The next generation. *cell*, *144*(5), 646-674.

Haute Autorité de Santé (HAS). (2017). *Développement Professionel Continu (DPC)—Réunion de Concertation Pluridisciplinaires*.

Heng, H. H., Bremer, S. W., Stevens, J. B., Ye, K. J., Liu, G., & Ye, C. J. (2009). Genetic and epigenetic heterogeneity in cancer : A genome-centric perspective. *Journal of cellular physiology*, *220*(3), 538-547.

Heng, H. H. Q., Stevens, J. B., Bremer, S. W., Ye, K. J., Liu, G., & Ye, C. J. (2010). The evolutionary mechanism of cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, *109*(6), 1072-1084. https://doi.org/10.1002/jcb.22497

Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Harris, C. C. (1991). P53 mutations in human cancers. *Science*, *253*(5015), 49-53.

Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance : An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, *13*(10), 714-726. https://doi.org/10.1038/nrc3599

Hornberg, J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J. (2006). Cancer : A Systems Biology disease. *Biosystems*, *83*(2), 81-90. https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2005.05.014

Horrobin, D. F. (2001). Realism in drug discovery—Could Cassandra be right? *Nature biotechnology*, *19*(12), 1099-1100.

Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., & Sarkar, S. (2014). Drug resistance in cancer : An overview. *Cancers*, *6*(3), 1769-1792.

Hu, M., & Polyak, K. (2008). Molecular characterisation of the tumour microenvironment in breast cancer. *European journal of cancer*, *44*(18), 2760-2765.

Hull, D. L. (2002). Recent philosophy of biology : A review. *Acta Biotheoretica*, *50*(2), 117-128.

Hull, D. L. (2010). *Science as a process : An evolutionary account of the social and conceptual development of science*. University of Chicago Press.

Huneman, P., & Humphreys, P. (2008). Dynamical Emergence and Computation : An Introduction. *Minds and Machines*, *18*(4), 425-430. https://doi.org/10.1007/s11023-008-9124-4

Hutchins, E. (1995). *Cognition in the Wild*. MIT press.

Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A., Salcedo, R., Back, T., Cramer, S., Dai, R.-M., Kiu, H., Cardone, M., Naik, S., Patri, A. K., Wang, E., Marincola, F. M., Frank, K. M., Belkaid, Y., … Goldszmid, R. S. (2013). Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*, *342*(6161), 967-970. https://doi.org/10.1126/science.1240527

Immunothérapie : Mode d'action—Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. (s. d.). Consulté 27 janvier 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

Inserm. (s. d.). *Immunothérapie des cancers*. Inserm - La science pour la santé. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers

Institut National du Cancer. (s. d.-a). *Appels à projets—Archives*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-archives

Institut National du Cancer. (s. d.-b). *Bilan des investissements de la recherche—Le financement de la recherche*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Paysage-de-la-recherche/Le-financement-de-la-recherche/Bilan-des-investissements-de-la-recherche

Institut National du Cancer. (s. d.-c). *Cancers : Les chiffres clés—Qu'est-ce qu'un cancer ?* Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles

Institut National du Cancer. (s. d.-d). *Immunothérapie : Mode d'action—Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

Institut National du Cancer. (s. d.-e). *Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?* Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Qu-est-ce-qu-une-therapie-ciblee

Institut National du Cancer. (s. d.-f). *Recherche en cancérologie pédiatrique : Apports des approches interdisciplinaires—Appels à projets—En cours professionnels*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/INTERPEDIA21

Institut National du Cancer. (s. d.-g). *Thérapies ciblées : Modes d'action—Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action

Institut National Du Cancer—Accueil. (s. d.). Consulté 14 juillet 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/

Israel, L. (1996). Tumour Progression : Random Mutations or an Integrated Survival Response to Cellular Stress Conserved from Unicellular Organisms? *Journal of Theoretical Biology*, *178*(4), 375-380. https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0033

Jafari, S. H., Saadatpour, Z., Salmaninejad, A., Momeni, F., Mokhtari, M., Nahand, J. S., Rahmati, M., Mirzaei, H., & Kianmehr, M. (2018). Breast cancer diagnosis : Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of cellular physiology*, *233*(7), 5200-5213.

Jain, R. K. (2013). Normalizing Tumor Microenvironment to Treat Cancer : Bench to Bedside to Biomarkers. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(17), 2205-2218. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.3653

Jamal-Hanjani, M., Quezada, S. A., Larkin, J., & Swanton, C. (2015). Translational implications of tumor heterogeneity. *Clinical cancer research*, *21*(6), 1258-1266.

Jie, Z., Zhiying, Z., & Li, L. (2021). A meta-analysis of Watson for Oncology in clinical application. *Scientific reports*, *11*(1), 1-13.

Joubert, N., Beck, A., Dumontet, C., & Denevault-Sabourin, C. (2020). Antibody-Drug Conjugates : The Last Decade. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *13*(9), E245. https://doi.org/10.3390/ph13090245

Jutel, A. (2015). Editor's Introduction : The Diagnosis Issue. *Perspectives in biology and medicine*, *58*(1), 1-8.

Kalluri, R. (2016). The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, *16*(9), 582-598.

Kan, Z., Jaiswal, B. S., Stinson, J., Janakiraman, V., Bhatt, D., Stern, H. M., Yue, P., Haverty, P. M., Bourgon, R., Zheng, J., Moorhead, M., Chaudhuri, S., Tomsho, L. P., Peters, B. A., Pujara, K., Cordes, S., Davis, D. P., Carlton, V. E. H., Yuan, W., … Seshagiri, S. (2010). Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations

in human cancers. *Nature*, *466*(7308), 869-873. https://doi.org/10.1038/nature09208

Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., & Sims, R. B. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, *363*(5), 411-422.

Kanwal, R., & Gupta, S. (2010). Epigenetics and cancer. *Journal of applied physiology*, *109*(2), 598-605.

Kastan, M. B., Onyekwere, O., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Craig, R. W. (1991). Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer research*, *51*(23 Part 1), 6304-6311.

Kenny, P. A., Lee, G. Y., & Bissell, M. J. (2007). Targeting the tumor microenvironment. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, *12*, 3468-3474. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841020/

Kitano, H. (2003). Cancer robustness : Tumour tactics. *Nature*, *426*(6963), 125-125.

Knudson, A. G. (1985). Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Research*, *45*(4), 1437-1443.

Knudson, A. G., & Strong, L. C. (1972). Mutation and cancer : Neuroblastoma and pheochromocytoma. *American Journal of Human Genetics*, *24*(5), 514-532. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762170/

Kobayashi, S., Boggon, T. J., Dayaram, T., Jänne, P. A., Kocher, O., Meyerson, M., Johnson, B. E., Eck, M. J., Tenen, D. G., & Halmos, B. (2005). EGFR mutation and resistance of non–small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, *352*(8), 786-792.

Korolev, K. S., Xavier, J. B., & Gore, J. (2014). Turning ecology and evolution against cancer. *Nature Reviews Cancer*, *14*(5), 371-380.

Laconi, E. (2007b). The evolving concept of tumor microenvironments. *BioEssays*, *29*(8), 738-744. https://doi.org/10.1002/bies.20606

Laplane, L. (2015). Stem cell epistemological issues. *Stem cell biology and regenerative medicine*, 693-712.

Laplane, L. (2016). *Cancer Stem Cells : Philosophy and Therapies*. Harvard University Press.

Laplane, L., Duluc, D., Bikfalvi, A., Larmonier, N., & Pradeu, T. (2019). Beyond the tumour microenvironment. *International journal of cancer*, *145*(10), 2611-2618.

Laplane, L., Duluc, D., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2018). The multiple layers of the tumor environment. *Trends in cancer*, *4*(12), 802-809.

Laplane, L., Mantovani, P., Adolphs, R., Chang, H., Mantovani, A., McFall-Ngai, M., Rovelli, C., Sober, E., & Pradeu, T. (2019). Opinion : Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(10), 3948-3952.

Le plan contre le cancer. (s. d.). Gouvernement.fr. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-le-cancer

Le, X., Puri, S., Negrao, M. V., Nilsson, M. B., Robichaux, J., Boyle, T., Hicks, J. K., Lovinger, K. L., Roarty, E., & Rinsurongkawong, W. (2018). Landscape of EGFR-dependent and-independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-mutant NSCLC. *Clinical Cancer Research*, *24*(24), 6195-6203.

Lean, C., & Plutynski, A. (2016). The evolution of failure : Explaining cancer as an evolutionary process. *Biology & Philosophy*, *31*(1), 39-57. https://doi.org/10.1007/s10539-015-9511-1

Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, *35*(5), 1-30.

Lemoine, M., & Pradeu, T. (2018). *Dissecting the meanings of "Physiology" to assess the vitality of the discipline*. American Physiological Society Bethesda, MD.

Leonelli, S., & Ankeny, R. A. (2015). Repertoires : How to transform a project into a research community. *BioScience*, *65*(7), 701-708.

Leung, M. L., Davis, A., Gao, R., Casasent, A., Wang, Y., Sei, E., Vilar, E., Maru, D., Kopetz, S., & Navin, N. E. (2017). Single-cell DNA sequencing reveals a late-dissemination model in metastatic colorectal cancer. *Genome Research*, *27*(8), 1287-1299. https://doi.org/10.1101/gr.209973.116

Lineweaver, C. H., Davies, P. C., & Vincent, M. D. (2014). Targeting cancer's weaknesses (not its strengths) : Therapeutic strategies suggested by the atavistic model. *BioEssays*, *36*(9), 827-835.

Liotta, L. A., & Kohn, E. C. (2001). The microenvironment of the tumour–host interface. *Nature*, *411*(6835), 375-379.

Liu, K. E. (2018). Rethinking Causation in Cancer with Evolutionary Developmental Biology. *Biological Theory*, *13*(4), 228-242. https://doi.org/10.1007/s13752-018-0303-0

Longino, H. E. (1990). Value and Objectivity. In *Philosophy of Science : The Central Issues*. Princeton University Press.

Lowenfeld, L., Mick, R., Datta, J., Xu, S., Fitzpatrick, E., Fisher, C. S., Fox, K. R., DeMichele, A., Zhang, P. J., Weinstein, S. P., Roses, R. E., & Czerniecki, B. J. (2017). Dendritic Cell Vaccination Enhances Immune Responses and Induces Regression of HER2 ^{pos} DCIS Independent of Route : Results of Randomized Selection Design Trial. *Clinical Cancer Research*, *23*(12), 2961-2971. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1924

Ma, S., Pradeep, S., Hu, W., Zhang, D., Coleman, R., & Sood, A. (2018). The role of tumor microenvironment in resistance to anti-angiogenic therapy. *F1000Research*, *7*.

Maddipati, R., & Stanger, B. Z. (2015). Pancreatic cancer metastases harbor evidence of polyclonality. *Cancer discovery*, *5*(10), 1086-1097.

Maeda, H., & Khatami, M. (2018). Analyses of repeated failures in cancer therapy for solid tumors : Poor tumor-selective drug delivery, low therapeutic efficacy and unsustainable costs. *Clinical and translational medicine*, *7*(1), 1-20.

Maman, S., & Witz, I. P. (2018). A history of exploring cancer in context. *Nature Reviews Cancer*, *18*(6), 359-376.

Martincorena, I., & Campbell, P. J. (2015). Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, *349*(6255), 1483-1489.

Martincorena, I., Roshan, A., Gerstung, M., Ellis, P., Van Loo, P., McLaren, S., Wedge, D. C., Fullam, A., Alexandrov, L. B., & Tubio, J. M. (2015). High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*, *348*(6237), 880-886.

Mayr, E. (1982). *The growth of biological thought : Diversity, evolution, and inheritance*. Harvard University Press.

McGranahan, N., & Swanton, C. (2015). Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer cell*, *27*(1), 15-26.

Merlo, L. M. F., Pepper, J. W., Reid, B. J., & Maley, C. C. (2006). Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer*, *6*(12), 924-935. https://doi.org/10.1038/nrc2013

Miguet, M., Adam, J. P., Blanc, J. F., Lapuyade, B., Bernard, P., Buscail, E., Neau-Cransac, M., Vendrely, V., Laurent, C., & Chiche, L. (2019). Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifique pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) : Mode d'emploi. *Journal de Chirurgie Viscérale*, *156*(3), 244-255.

Mission Interministérielle pour la lutte contre le cancer—Plan Cancer 2003-2007. (2003).

Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer—Plan cancer 2014-2019. (s. d.). Consulté 22 juin 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-

cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019

Mitchell, S. D. (2003). *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. Cambridge University Press.

Mitchell, S. D. (2008). Exporting Causal Knowledge in Evolutionary and Developmental Biology. *Philosophy of Science*, *75*(5), 697-706. https://doi.org/10.1086/594515

Morange, M. (2001). *The misunderstood gene*. Harvard University Press.

Morange, M. (2014). Les modèles explicatifs du cancer-Aspects historiques. *médecine/sciences*, *30*(6-7), 679-682.

Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M. E., McClanahan, T., Murphy, E., Yuan, W., & Wagner, S. N. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *nature*, *410*(6824), 50-56.

Müller, W. E. G. (2001). Review : How was metazoan threshold crossed? The hypothetical Urmetazoa. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, *129*(2), 433-460. https://doi.org/10.1016/S1095-6433(00)00360-3

Müller, W. E. G., & Müller, I. M. (2003). Origin of the Metazoan Immune System : Identification of the Molecules and Their Functions in Sponges1. *Integrative and Comparative Biology*, *43*(2), 281-292. https://doi.org/10.1093/icb/43.2.281

Murayama, T., & Gotoh, N. (2019). Patient-Derived Xenograft Models of Breast Cancer and Their Application. *Cells*, *8*(6), 621. https://doi.org/10.3390/cells8060621

National Cancer Institute. (2007, septembre 17). *What Is Cancer?* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

National Cancer Institute. (2012, mai 17). *Interdisciplinary Working Groups in DCEG* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. https://dceg.cancer.gov/research/how-we-study/dceg-working-groups

Navin, N., Krasnitz, A., Rodgers, L., Cook, K., Meth, J., Kendall, J., Riggs, M., Eberling, Y., Troge, J., & Grubor, V. (2010). Inferring tumor progression from genomic heterogeneity. *Genome research*, *20*(1), 68-80.

Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, *194*(4260), 23-28. https://doi.org/10.1126/science.959840

Nwosu, V., Carpten, J., Trent, J. M., & Sheridan, R. (2001). Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer : Evidence of the complex nature of the disease. *Human molecular genetics*, *10*(20), 2313-2318.

Olumi, A. F., Grossfeld, G. D., Hayward, S. W., Carroll, P. R., Cunha, G. R., Hein, P., & Tlsty, T. D. (2000). Carcinoma-associated fibroblasts stimulate tumor progression of initiated human epithelium. *Breast Cancer Research*, *2*(1), 1-1.

Orgerie, M.-B., Duchange, N., Pélicier, N., Chapet, S., Dorval, E., Rosset, P., Lemarié, E., Hervé, C., & Moutel, G. (2010). Decision process in oncology : The importance of multidisciplinary meeting. *Bulletin du Cancer*, *97*(2), 255-264.

Orgerie, M.-B., Duchange, N., Pélicier, N., Rosset, P., Lemarié, É., Dorval, É., Chapet, S., Hervé, C., & Moutel, G. (2012). La réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie ne modifie pas la relation entre le médecin et son patient. *La Presse Médicale*, *41*(3), e87-e94.

Ortiz-Cuaran, S., Scheffler, M., Plenker, D., Scheel, A. H., Fernandez-Cuesta, L., Meder, L., Lovly, C. M., Persigehl, T., Merkelbach-Bruse, S., & Bos, M. (2016). Heterogeneous mechanisms of primary and acquired resistance to third-generation EGFR inhibitors. *Clinical Cancer Research*, *22*(19), 4837-4847.

Park, C. C., Bissell, M. J., & Barcellos-Hoff, M. H. (2000). The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. *Molecular medicine today*, *6*(8), 324-329.

Patkar, V., Acosta, D., Davidson, T., Jones, A., Fox, J., & Keshtgar, M. (2011). Cancer multidisciplinary team meetings : Evidence, challenges, and the role of clinical decision support technology. *International journal of breast cancer*, *2011*.

Patterson, A. D., Gonzalez, F. J., Perdew, G. H., & Peters, J. M. (2018). Molecular regulation of carcinogenesis : Friend and foe. *Toxicological Sciences*, *165*(2), 277-283.

Pellegrino, E. D. (1998). What the philosophy of medicine is. *Theoretical medicine and bioethics*, *19*(4), 315-336.

Pepper, J. W., Scott Findlay, C., Kassen, R., Spencer, S. L., & Maley, C. C. (2009). Cancer research meets evolutionary biology. *Evolutionary Applications*, *2*(1), 62-70. https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2008.00063.x

Plutynski, A. (2019). Cancer. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2019). Metaphysics Research Lab, Stanford University. https://plato.stanford.edu/archives/sum2019/entries/cancer/

Pradeu, T. (2018). Philosophy of biology. In *The philosophy of science : A companion*. Oxford University Press; Oxford University Press.

Pradeu, T., & Cooper, E. L. (2012). The danger theory : 20 years later. *Frontiers in immunology*, *3*, 287.

Pradeu, T., Jaeger, S., & Vivier, E. (2013). The speed of change : Towards a discontinuity theory of immunity? *Nature Reviews Immunology*, *13*(10), 764-769.

Pribluda, A., de la Cruz, C. C., & Jackson, E. L. (2015). Intratumoral Heterogeneity : From Diversity Comes Resistance. *Clinical Cancer Research*, *21*(13), 2916-2923.

Qiao, A., Gu, F., Guo, X., Zhang, X., & Fu, L. (2016). Breast cancer-associated fibroblasts : Their roles in tumor initiation, progression and clinical applications. *Frontiers of Medicine*, *10*(1), 33-40.

Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature medicine*, *19*(11), 1423-1437.

Radisky, D., Hagios, C., & Bissell, M. J. (2001). Tumors are unique organs defined by abnormal signaling and context. *Seminars in Cancer Biology*, *11*(2), 87-95. https://doi.org/10.1006/scbi.2000.0360

Ramirez, M., Rajaram, S., Steininger, R. J., Osipchuk, D., Roth, M. A., Morinishi, L. S., Evans, L., Ji, W., Hsu, C.-H., & Thurley, K. (2016). Diverse drug-resistance mechanisms can emerge from drug-tolerant cancer persister cells. *Nature communications*, *7*(1), 1-8.

Ramsay, R. R., Popovic-Nikolic, M. R., Nikolic, K., Uliassi, E., & Bolognesi, M. L. (2018). A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clinical and translational medicine*, *7*(1), 1-14.

Ravindran, V., Sunitha, V., & Bagler, G. (2017). Identification of critical regulatory genes in cancer signaling network using controllability analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, *474*, 134-143.

Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Pérol, D., González-Martín, A., Berger, R., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., & Mäenpää, J. (2019). Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, *381*(25), 2416-2428.

Reiss, J., & Ankeny, R. A. (2016). Philosophy of Medicine. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2016). Metaphysics Research Lab, Stanford University. https://plato.stanford.edu/archives/sum2016/entries/medicine/

Reiter, J. G., Makohon-Moore, A. P., Gerold, J. M., Bozic, I., Chatterjee, K., Iacobuzio-Donahue, C. A., Vogelstein, B., & Nowak, M. A. (2017). Reconstructing metastatic seeding patterns of human cancers. *Nature Communications*, *8*(1), 14114. https://doi.org/10.1038/ncomms14114

Reyna, V. F., Nelson, W. L., Han, P. K., & Pignone, M. P. (2015). Decision making and cancer. *American Psychologist*, *70*(2), 105.

Ribatti, D., Mangialardi, G., & Vacca, A. (2006). Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clinical and Experimental Medicine*, *6*(4), 145-149. https://doi.org/10.1007/s10238-006-0117-4

Rondeau, E., Larmonier, N., Pradeu, T., & Bikfalvi, A. (2019). Philosophy of Biology : Characterizing causality in cancer. *Elife*, *8*, e53755.

Rosenberg, A. (2007). Reductionism (and Antireductionism) in Biology. In D. L. Hull & M. Ruse (Éds.), *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology* (p. 120-138). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CCOL9780521851282.007

Routy, B., Chatelier, E. L., Derosa, L., Duong, C. P. M., Alou, M. T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M. P., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragón, L., Jacquelot, N., Qu, B., … Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, *359*(6371), 91-97. https://doi.org/10.1126/science.aan3706

Rybinski, B., & Yun, K. (2016). Addressing intra-tumoral heterogeneity and therapy resistance. *Oncotarget*, *7*(44), 72322.

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). *Evidence based medicine : What it is and what it isn't*. British Medical Journal Publishing Group.

Sanmamed, M. F., & Chen, L. (2018). A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy : From Enhancement to Normalization. *Cell*, *175*(2), 313-326.

Schaefer, M. H., & Serrano, L. (2016). Cell type-specific properties and environment shape tissue specificity of cancer genes. *Scientific reports*, *6*(1), 1-14.

Séroussi, B., Bouaud, J., & Antoine, É.-C. (2001). ONCODOC : A successful experiment of computer-supported guideline development and implementation in the treatment of breast cancer. *Artificial intelligence in medicine*, *22*(1), 43-64.

Séroussi, B., Bouaud, J., Gligorov, J., & Uzan, S. (2007). Supporting multidisciplinary staff meetings for guideline-based breast cancer management : A study with OncoDoc2. *AMIA Annual Symposium Proceedings*, *2007*, 656-660. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655798/

Sharma, A., Koldovsky, U., Xu, S., Mick, R., Roses, R., Fitzpatrick, E., Weinstein, S., Nisenbaum, H., Levine, B. L., Fox, K., Zhang, P., Koski, G., & Czerniecki, B. J. (2012). HER-2 Pulsed Dendritic Cell Vaccine Can Eliminate HER-2 Expression and Impact DCIS. *Cancer*, *118*(17), 4354-4362. https://doi.org/10.1002/cncr.26734

Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., & Haber, D. A. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, *7*(3), 169-181. https://doi.org/10.1038/nrc2088

Shiao, S. L., Chu, G. C.-Y., & Chung, L. W. (2016). Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment. *Cancer letters*, *380*(1), 340-348.

Shin, D. S., Zaretsky, J. M., Escuin-Ordinas, H., Garcia-Diaz, A., Hu-Lieskovan, S., Kalbasi, A., Grasso, C. S., Hugo, W., Sandoval, S., & Torrejon, D. Y. (2017). Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer discovery*, *7*(2), 188-201.

Sim, G. C., & Radvanyi, L. (2014). The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine & growth factor reviews*, *25*(4), 377-390.

Site pédagogique NGS & Cancer. (s. d.). *Cancéropôle Île-de-France*. Consulté 15 juillet 2021, à l'adresse https://www.canceropole-idf.fr/gt-bioinfo/

Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer : Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*, *235*(4785), 177-182.

Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., Levin, W. J., Stuart, S. G., Udove, J., & Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, *244*(4905), 707-712.

Small, W., Bacon, M. A., Bajaj, A., Chuang, L. T., Fisher, B. J., Harkenrider, M. M., Jhingran, A., Kitchener, H. C., Mileshkin, L. R., Viswanathan, A. N., & Gaffney, D. K. (2017). Cervical cancer : A global health crisis: Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, *123*(13), 2404-2412. https://doi.org/10.1002/cncr.30667

Smith, K. C. (2007). Towards an adequate account of genetic disease. In *Establishing Medical Reality* (p. 83-110). Springer.

Sober, E. (2014). *The nature of selection : Evolutionary theory in philosophical focus*. University of Chicago Press.

Solomon, M. (2006). Groupthink versus the wisdom of crowds : The social epistemology of deliberation and dissent. *The Southern Journal of Philosophy*, *44*(S1), 28-42.

Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer : A testable replacement for the somatic mutation theory. *Bioessays*, *33*(5), 332-340.

Sporn, M. B., & Liby, K. T. (2012). NRF2 and cancer : The good, the bad and the importance of context. *Nature Reviews Cancer*, *12*(8), 564-571.

Sterelny, K. (2001). Niche construction, developmental systems, and the extended replicator. *Cycles of contingency: developmental systems and evolution*, 333-350.

Swartz, M. A., Iida, N., Roberts, E. W., Sangaletti, S., Wong, M. H., Yull, F. E., Coussens, L. M., & DeClerck, Y. A. (2012). *Tumor microenvironment complexity : Emerging roles in cancer therapy*. AACR.

Tauber, A. I. (1998). Conceptual shifts in immunology : Comments on the 'two-way paradigm'. *Theoretical Medicine and Bioethics*, *19*(5), 457-473.

Teira, D. (2020). A Defence of Pharmaceutical Paternalism. *Journal of Applied Philosophy*, *37*(4), 528-542. https://doi.org/10.1111/japp.12413

Thagard, P. (1998). Explaining disease : Correlations, causes, and mechanisms. *Minds and Machines*, *8*(1), 61-78.

The International Cancer Microenvironment Society—The International Cancer Microenvironment Society. (s. d.). Consulté 15 octobre 2020, à l'adresse https://www.cancermicroenvironment.org/

Tie, J., Wang, Y., Tomasetti, C., Li, L., Springer, S., Kinde, I., Silliman, N., Tacey, M., Wong, H.-L., Christie, M., Kosmider, S., Skinner, I., Wong, R., Steel, M., Tran, B., Desai, J., Jones, I., Haydon, A., Hayes, T., … Gibbs, P. (2016). Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science Translational Medicine*, *8*(346), 346ra92-346ra92. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219

Urfalino, P. (2021). *Décider ensemble : La fabrique de l'obligation collective*. Éditions du Seuil.

Vidi, P.-A., Bissell, M. J., & Lelièvre, S. A. (2013). Three-Dimensional Culture of Human Breast Epithelial Cells : The How and the Why. In S. H. Randell & M. L. Fulcher (Éds.), *Epithelial Cell Culture Protocols : Second Edition* (p. 193-219). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-125-7_13

Vincent, M. (2011). Cancer : A de-repression of a default survival program common to all cells? *BioEssays*, *1*(34), 72-82. https://doi.org/10.1002/bies.201100049

Vincent, M. D. (2017). *Cancer : Towards a general theory of the target*.

Visvader, J. E., & Lindeman, G. J. (2012). Cancer Stem Cells : Current Status and Evolving Complexities. *Cell Stem Cell*, *10*(6), 717-728. https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.007

Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, *408*(6810), 307-310.

Weaver, V. M., Petersen, O. W., Wang, F., Larabell, C. A., Briand, P., Damsky, C., & Bissell, M. J. (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), 231-245.

Weinberg, R. A. (2014). Coming Full Circle—From Endless Complexity to Simplicity and Back Again. *Cell*, *157*(1), 267-271. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004

West, J., You, L., Zhang, J., Gatenby, R. A., Brown, J. S., Newton, P. K., & Anderson, A. R. A. (2020). Towards Multidrug Adaptive Therapy. *Cancer Research*, *80*(7), 1578-1589. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2669

Whiteside, T. L. (2008). The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, *27*(45), 5904-5912.

Whiteside, T. L. (2016). Tumor-derived exosomes and their role in tumor-induced immune suppression. *Vaccines*, *4*(4), 35.

Wilhelm, S. M., Carter, C., Tang, L., Wilkie, D., McNabola, A., Rong, H., Chen, C., Zhang, X., Vincent, P., & McHugh, M. (2004). BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer research*, *64*(19), 7099-7109.

Witz, I. P. (2009). The tumor microenvironment : The making of a paradigm. *Cancer Microenvironment*, *2*(1), 9-17.

Zaretsky, J. M., Garcia-Diaz, A., Shin, D. S., Escuin-Ordinas, H., Hugo, W., Hu-Lieskovan, S., Torrejon, D. Y., Abril-Rodriguez, G., Sandoval, S., & Barthly, L. (2016). Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, *375*(9), 819-829.

Index des notions

2D cell culture, 54, 55, 110, 187

3D cell culture, 55, 67, 78, 142

Approches évolutives, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 41, 60, 62, 77, 79, 80, 81, 82, 97, 98, 99, 109, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 122, 125, 128, 131, 132, 143, 144, 145, 151, 157, 167, 187, 188, 189, 191, 192,

Biologie des systèmes, 42, 44, 68, 96, 102, 148, 183, 194, 200, 201

Cancer, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 51, 52, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139,140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 163, 164, 168, 172, 174, 178, 180, 182, 187, 188, 189, 190, 192

Cell Centered perspective, 134

Changement scientifique,9, 10, 12, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 42, 99, 187, 192

Cognition distribuée, 165, 166, 167, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 181, 191

Complexité, 6, 18, 23, 24, 31, 33, 41, 86, 94, 114, 116, 117, 118, 120, 124, 125, 130, 131, 132, 133, 135, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 163, 190,

Décision médicale, 6, 7, 33, 39, 40, 42, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 164, 166, 167, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 191

Délibération, 7, 160, 161, 164, 165, 166, 167, 168, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 180, 181, 191

Diagnostic, 16, 39, 95, 142, 151, 155, 158, 159, 160, 161, 167, 174, 191

Evidence Based Medicine, 15, 156, 160, 178, 180

Hétérogénéité tumorale, 86, 116, 121, 122, 123, 144

Immunothérapie, 6, 25, 84, 86, 109, 131, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 146, 193,

Microenvironnement tumoral, 1, 5, 6, 9, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 37, 39, 41, 49, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 65, 66, 68, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 99, 100, 109, 112, 114, 116, 125, 135, 136, 151, 163, 187, 188, 189, 191

Oncogène, 23, 59, 61, 65, 67, 76, 85, 110, 115, 134

Patient, 18, 22, 23, 39, 60, 77, 78, 79, 82, 99, 109, 115, 124, 142, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 164, 176, 178, 191

Plasticité cellulaire, 113, 114, 115, 116, 118, 125, 189, 190

Pluridisciplinarité, 7, 151, 152, 154, 163, 170

Prévention, 118, 142, 147

Résistance, 60, 66, 84, 85, 86, 94, 98, 114, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 130, 131, 133, 136, 141, 144, 145, 146

Réunion de concertation pluridisciplinaire, 6, 7, 39, 40, 42, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 164, 165, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 191

Stratégie thérapeutique, 5, 6, 23, 24, 28, 30, 33, 40, 41, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 66, 67, 68, 73, 84, 86, 88, 90, 92, 93, 94, 99, 109, 110, 111, 112, 120, 122, 123, 125, 129, 130, 131, 133, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 151,155, 157, 160, 163, 167, 171, 187, 189, 190, 192

Théorie des Mutations Somatiques, 5, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 64, 68, 73, 80, 94, 95, 96, 109, 134, 187, 188

Thérapie ciblée, 58, 60, 61, 84, 137, 138, 139, 140, 141

Tissu, 18, 22, 53, 55, 56, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 75, 83, 84, 86, 91, 92, 94, 95, 110, 113, 117, 145, 188

Tissue Organization Field Theory, 5, 27, 40, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 64, 65, 68, 73, 80, 94, 95, 96, 109, 187, 188

Tumeur, 5, 18, 21, 22, 24, 29, 40, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 74, 75, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 1109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 120, 121, 122, 123, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 171, 172, 179, 187, 188, 189

Tumeur suppresseur, 23, 59, 61, 85, 115, 134

Index des noms propres

Ankeny Rachel, 14, 15, 34, 35, 36, 37, 160, 162

Assistance Publique Hôpitaux Paris, 25, 74, 168, 169, 172, 177, 179, 180, 182

Baker Stuart G, 23, 25, 42, 52, 59, 60, 61, 68, 73, 100, 111, 119

Barberousse Anouk, 3, 10, 11, 34, 42, 81, 114

Bertolaso Marta, 3, 19, 20, 24, 25, 27, 34, 35, 42, 59, 64, 68, 73, 81, 95, 96, 115, 117, 119, 133, 134, 140, 146

Bissell Mina, 54, 61, 62, 63, 65, 66, 85, 86, 91, 92, 117, 119, 123, 142, 146

Bizzarri Mariano, 27, 51, 52, 59, 64, 73, 94, 117, 120

Castel Patrick, 152, 153, 154, 155, 157, 163, 164, 177

Cucina Alessandra, 25, 28, 51, 52, 59, 64, 73, 94, 120

Darrason Marie, 18, 20, 125, 126, 127, 128, 129

Edmonson Rasheena, 54, 55, 56

Escarguei Alexandrel, 3, 81, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 120, 144

Gatenby Robert A, 98, 108

Germain Pierre-Luc, 19, 44, 99, 143

Giere Ronald N, 162, 164, 165, 167, 171, 173, 175, 177, 181, 191

Green Sara, 18, 19, 31,131, 140

Hanahan Douglas, 25, 58, 60, 62, 64, 85, 86, 87, 89, 90, 94

Haute Autorité de Santé, 160, 164, 172, 175

Hornberg Jorrit J, 21, 23, 117, 121, 131, 132, 133, 163

Institut National du Cancer, 17, 26, 137, 152, 172

Kitano Hiroaki, 60, 131

Knudson Alfred, 20, 89, 94, 134

Laplane Lucie, 3, 4, 18, 19, 29, 30, 31, 62, 70, 83, 98, 99, 119, 122, 143

Lemoine Maël, 3, 4, 14, 15, 16, 20, 46, 62

Leonelli Sabina, 34, 35, 36, 37, 42

Longino Helen, 162, 166, 173, 175, 176, 177, 179, 181, 191

Mitchell Sandra D, 31, 131

Morange Michel, 20, 25, 38, 54

Orgerie Marie-Brigitte, 156, 160, 164

Plutynski Anya, 17, 18, 19, 20, 27, 99, 134, 143

Pradeu Thomas, 4, 11, 12, 13, 32, 62, 122

Radisky Derek, 54, 61, 62, 63, 65, 66, 91, 92, 117, 119, 142, 146

Reiss Julian, 14, 15, 160, 162

Séroussi Brigitte, 156, 178, 182

Site de Recherche Intégré sur le Cancer, 153

Solomon Miriam, 177

Thagard Paul, 132

Urfalino Philippe, 161

Vincent Mark D, 66, 72, 98, 130, 135

Vogelstein Bert, 70, 115, 120, 123, 124

Weinberg Robert A, 21, 23, 51, 58, 59, 60, 85, 86, 87, 89, 94, 115, 117, 119, 132, 133, 134, 135, 163

Une approche épistémologique du microenvironnement tumoral

La recherche sur le cancer a longtemps été dominée par un programme de recherche génétique et moléculaire. Cependant, l'accumulation de données expérimentales à partir des années 2000 souligne également l'importance d'un autre facteur dans la carcinogenèse : le microenvironnement tumoral (TME). L'étude du TME s'accompagne de différentes affirmations dans la littérature scientifique : elle serait une opportunité d'améliorer les thérapies et enrichir les connaissances actuelles ou au contraire elle serait un nouveau « paradigme » et permettrait de développer de nouveaux types de thérapies. Notre thèse propose une analyse de l'évolution du domaine de l'oncologie (et de l'hypothèse d'un potentiel changement scientifique) à partir de l'introduction du domaine d'étude du TME. Nous proposons une approche originale de cette question en adoptant deux hypothèses épistémologiques. Premièrement, nous analysons à la fois la communauté scientifique et la communauté médicale. Nous étudions le continuum existant entre recherche fondamentale et pratique clinique, en articulant philosophie de la biologie et philosophie de la médecine. Deuxièmement, nous menons notre analyse philosophique non pas seulement d'un point de vue théorique mais également au plus près des pratiques, des comportements, des méthodes, des organisations de recherche qui participent à ce changement scientifique. Pour cela, nous recourrons à des méthodes peu utilisées en philosophie comme celles des entretiens semi-directifs ou des observations de terrain. Cette approche a pour vocation de produire une analyse philosophique qui contribue à la fois à la littérature philosophique et à la littérature biomédicale.

Mots-clés : épistémologie ; philosophie de la biologie ; philosophie de la médecine ; microenvironnement tumoral ; cancer ; changement scientifique

An epistemological approach of the tumor microenvironment

Cancer research has long been dominated by a genetic and molecular research approach of the disease. However, the accumulation of experimental data since 2000 also highlights the importance of another factor in carcinogenesis: the tumor microenvironment (TME). The study of the TME is accompanied by different assertions in the scientific literature: it would be an opportunity to improve therapies and enrich current knowledge or, on the contrary, it would be a new "paradigm" and would allow the development of new types of therapies.Our thesis proposes an analysis of the evolution of the field of oncology (and of the hypothesis of a potential scientific change) starting from the introduction of the study of the TME. We propose an original approach to this question by adopting two epistemological assumptions. First, we analyze both the scientific and medical communities. We study the continuum between fundamental research and clinical practice, articulating philosophy of biology and philosophy of medicine. Secondly, we conduct our philosophical analysis not only from a theoretical point of view but also as close as possible to the practices, behaviors, methods, and research organizations that participate in this scientific change. To do so, we will use methods rarely used in philosophy, such as semi-directive interviews or field observations.
This approach aims to produce a philosophical analysis that contributes to both the philosophical and biomedical literature.
Keywords : epistemology; philosophy of biology; philosophy of medicine; tumor microenvironment; cancer; scientific change

UNIVERSITÉ SORBONNE UNIVERSITÉ
ÉCOLE DOCTORALE : V (433)
ED V – Concepts et langages
Maison de la Recherche, 28 rue Serpente, 75006 Paris, FRANCE

DISCIPLINE : Philosophie