

# Dissipation, couples ago-antagonistes et complexité.

De la thermodynamique à la cancérogénèse,  
une approche des relations symbiotiques dissipatives.



*En hommage à Elie Bernard-Weil*

**Jacques de Gerlache**

Dr Sc Pharm, toxicologue

**Moulin d'Andé**

AFSCET - 31 mai- 1<sup>er</sup> juin 2014

*« Nous avons joué un rôle, non pas dans le rejet du concept d'auto-organisation, mais dans son nécessaire couplage avec celui d'hétéro-organisation (ou dans le couplage de l'émergence et de l'immersion) »*

Elie Bernard-Weil, Théorie et Praxis des systèmes ago-antagonistes, 2003

## 1. La cancérogénèse et l'organisation du vivant : l'impasse d'une science et d'une génétique réductrices

En mars 2014, Robert Weinberg, très renommé chercheur dans le domaine faisait ce constat lucide mais cruel : *« Un demi-siècle de recherche sur le cancer a généré un énorme ensemble d'observations sur la maladie, mais il n'y a toujours pratiquement pas de compréhension de comment la maladie est initiée et progresse jusqu'à à son issue mortelle. »* " Comme un chercheur sur le cancer en particulier me l'a dit à l'époque " **il ne faut jamais confondre recherche sur le cancer avec la science !** ». La relation entre les données expérimentales et leur pertinence biologique s'est effiloché, si pas cassé. **Nous n'avons pas les paradigmes conceptuels et des stratégies informatiques pour faire face à cette complexité .** Le concept qui s'impose à présent est qu'un système complexe ne peut être compris que si l'ensemble de

*ses pièces sont analysées dans un vaste panorama d'ensemble. Ces analyses globales devraient idéalement décrire la réalité complexe des systèmes biologiques réels, y compris celle des cellules cancéreuses .*

Il est donc plus que nécessaire d'entreprendre cette relecture systémique de la cancérogénèse. Elle ne date pourtant pas d'hier et nous nous sommes croisés avec « Elie-Bernard » il y a plus de trente ans déjà sur les chemins de la systémique à l'occasion d'un séminaire organisé à Fontevraud dans les années 80.

Dans le domaine biologique, l'analyse systémique permet en effet de structurer entre eux les différents niveaux d'organisation des états dits "vivants" de la matière (*moléculaire, cellulaire, tissulaire*), et de définir les caractéristiques globales de leur nature. Il est alors possible d'intégrer ces caractéristiques dans une description qui intègre les dimensions de son embry(onto)génèse, de sa phylogénèse (évolution) et de dysfonctionnements (cancer)<sup>1</sup>. Et cette approche rejoignait déjà

<sup>1</sup> La cancérogénèse et la dynamique de l'organisation biologique : l'apport d'une description systémique dans l'analyse et la compréhension du processus. Jacques de Gerlache, Marc Lans et Marcel Roberfroid Article publié dans AUTO-ORGANISATION ET APPROCHE SYSTEMIQUE DES PRATIQUES DE RECHERCHE, PRESSES UNIVERSITAIRES DE NAMUR, 5000 NAMUR (Belgique), 1986

complètement celle de Elie-Bernard : « « *La systémique ago-antagoniste est au fond une science de la viabilité, qu'il s'agisse des sciences de la vie ou des systèmes artificiels.* » « *Toutes ces découvertes pourront être valorisées - quant aux inférences thérapeutiques - si la biologie moléculaire, science plutôt réductionniste, acceptait de faire couple, avec la science des systèmes et particulièrement celle des systèmes ago-antagonistes.* » Il s'agissait en particulier de s'affranchir du paradigme trop étroit et si prégnant de la génétique moléculaire et du dogme du "programme génétique", issu d'une pensée unipolaire et réductionniste qui, paradoxalement semble en partie influencée par le dogme biblique, voire créationniste du "livre unique" (voir la thèse du "gène égoïste" de Richard Dawkins ... ). Mais il nous est si difficile de nous détacher de nos images paradigmatiques de la réalité : cinq siècles après Nicolas Copernic, au lever du jour, la plupart voient toujours le soleil « monter dans le ciel » alors que c'est le mouvement de l'horizon qui le dévoile ...

Une approche complémentaire de l'organisation des états vivants et de la nature des processus a permis pourtant de mettre en évidence trois de ses éléments fondamentaux :

1. La **nature intrinsèquement dissipative** des états dits « organisés », en particulier « vivants », comme étant leur "raison d'être", à priori paradoxale et encore souvent sous-estimée ;
2. **Leur organisation intrinsèquement ago-antagoniste ou symbiotique** ;
3. La nature partiellement **stochastique et probabiliste** des **mécanismes de l'expression génétique** au travers de la régulation épigénétique post- transcriptionnelle.

En définissant les notions de "structure dissipative" et de "bifurcation", Ilya Prigogine (1946) introduisit la possibilité de décrire l'apparition et l'évolution de systèmes macroscopiques complexes, physico-chimiques, mais aussi biologiques, voire sociologiques. Ces systèmes macroscopiques "localisés" sont nourris par le flux thermodynamique loin de l'équilibre du milieu qui

les entoure. Prigogine décrit les conditions dans lesquelles de telles structures se forment spontanément et se maintiennent dans le temps. Elles sont le produit de processus autocatalytiques couplés générés par des interactions à longue portée. Ceux-ci génèrent plus de catalyseurs qu'ils n'en consomment, entraînant le phénomène de reproduction des cycles et l'évolution vers des états plus stables s'accompagnant, par l'augmentation de leur complexité, de celle de leur capacité dissipative.

Si une structure dissipative évolue *in fine* vers un état d'équilibre caractérisé par une vitesse minimale de production d'entropie, elle est aussi caractérisée dans sa phase de croissance et de maturité, par **un état stationnaire caractérisé par un taux maximal de production d'entropie** (Lotka, 1922 Swenson, 1991, Dewar, 2003 Cet état étant favorisé et « sélectionné » par le fait même qu'il contribue à ce que le système loin de l'équilibre, au sein duquel émerge cette structure dissipative, atteigne le plus rapidement et efficacement possible son état d'équilibre et d'entropie maximale, conformément à la seconde loi de la thermodynamique. Ces états de dissipation maximale se manifestent à toutes les échelles de la matière, de l'univers aux molécules, de l'amibe à la société humaine, la technologie comprise.

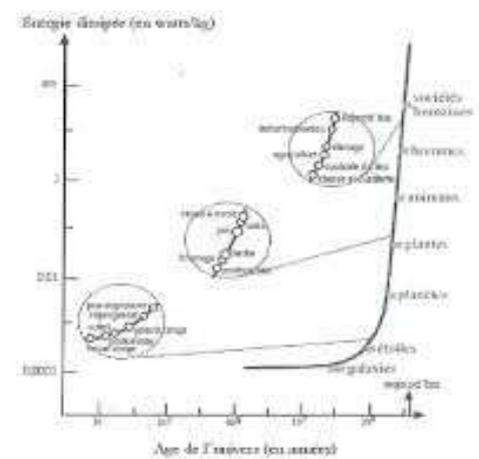
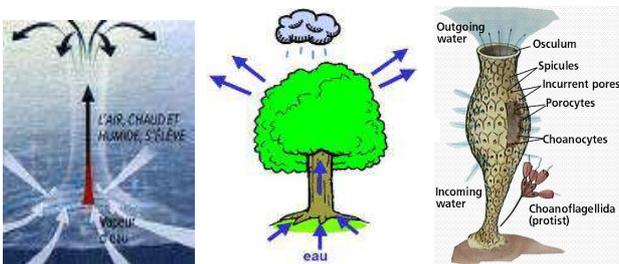


Figure 4. Entropie dissipée par unité de masse en fonction de l'âge de l'univers (d'après Eric Chaisson, 2007)

Eric Chaisson a produit un graphique montrant l'évolution de la capacité dissipative dans l'histoire de l'univers. Par unité de masse, le cerveau humain dissiperait 50.000 fois plus de flux d'énergie que le soleil.

## 2. « Pourquoi il y a des arbres ... »

Localement, de la matière peut donc s'ordonner, s'organiser à l'échelle macroscopique pour favoriser la croissance du désordre entropique global à l'échelle microscopique. Au niveau d'un point dit "critique", un couplage de forces va spontanément créer entre un grand nombre de molécules des interactions qui vont produire des structures résonantes "organisées" qui accélèrent et maximalisent la dissipation entropique de l'énergie. Du cyclone à l'arbre, de l'animal à la cité, le principe est identique. L'arbre n'est donc qu'un système qui dissipe un maximum d'énergie en évaporant l'eau !



Les structures dissipatives qui s'auto-organisent oscillent constamment à la frontière entre l'ordre et le chaos dans un processus baptisé *criticalité auto-organisée*, comparable aux déclenchements des avalanches dans un tas de sable. Il s'agit d'un état où le système est globalement métastable tout en étant localement instable. Cette instabilité locale (*de petites avalanches dans le modèle du tas de sable*) peut générer par bifurcations successives une instabilité globale (*de grosses avalanches entraînant l'effondrement du tas*) qui ramène ensuite le système vers un nouvel état métastable : le tas de sable connaît une nouvelle base. Les variables qui décrivent le comportement de tels systèmes suivent des lois de puissance et les systèmes auto-organisés critiques construisent des formes fractales. Selon Per Bak, l'une des particularités des systèmes auto-organisés à l'état critique est de posséder une double signature fractale : temporelle et spatiale.

## 3. Systèmes physico-chimiques dissipatifs et couples symbiotiques

Pour que s'amorce un cyclone, il faut au départ de l'air chaud et humide provenant d'une eau à au

moins 26 degrés dans les soixante premiers mètres de profondeur. L'air humide et chauffé par le soleil s'élève car il devient plus léger. Du coup, la pression atmosphérique baisse. En raison de la rotation de la Terre, une force de déviation circulaire, dite force de Coriolis, s'exerce sur les corps, et y compris l'air qui nous entoure, en mouvement à la surface du globe. Les flux d'air commencent alors à tourbillonner. Dès lors les vents s'intensifient, des vagues apparaissent. Par un effet de pompe, la vapeur d'eau est aspirée dans un mouvement ascendant ; vers 9000 m d'altitude, les flux d'air se dispersent. L'évaporation s'accroît encore et forme des nuages lorsque, plus en hauteur, la vapeur se refroidit et se condense.

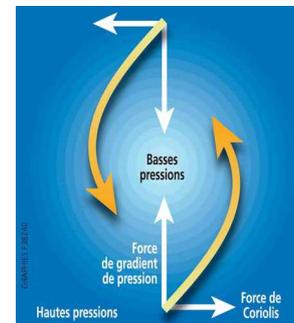
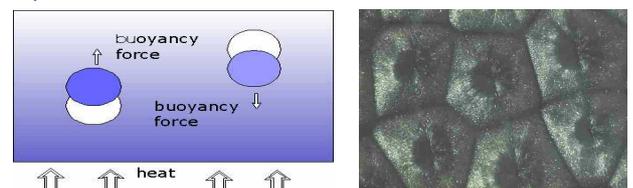


Figure : le cyclone naît d'un couple ago-antagoniste de forces s'exerçant localement au sein d'un flux thermodynamique.

Les "cellules de Bénard- Raleigh" sont un autre exemple de « microcyclones » en nid d'abeilles issu d'un couple de forces dissipatives au sein d'un liquide.



Une plaque chauffe un liquide par le bas et produit un flux thermodynamique et une plaque froide constitue un puits de dissipation ; le gradient de température induit d'abord une diffusion passive de chaleur ; la chaleur réduit aussi localement la densité spécifique qui, au-dessus d'un seuil critique (Archimède), induit la convection du liquide ; au contact de la plaque froide, la densité s'accroît avec la perte de chaleur et la gravitation ré-entraîne le liquide vers la plaque chaude.

Plus proche de la biologie, le phénomène de Belousov-Zhabotinski : c'est ici un couple de gradients chimiques qui, se créant au sein d'une solution de réactifs catalytiques, est à l'origine de l'émergence d'une structure macroscopique maximisant la fonction dissipative.



Lefever (1968) calcula avec Ilya Prigogine les conditions d'une distribution stable pour un système de réactions chimiques à "deux boîtes" (le "Brusselator") et démontra les capacités "morphogénétiques" des processus de couplage chimio-diffusifs. Produites par l'effet catalytique de la résonance du couple de forces : convection, diffusion ou réactions chimiques il émerge de ces interactions spatio-temporelles persistantes une organisation structurelle et fonctionnelle globale.

Turing (1953) avait de son côté expliqué la morphogénèse des végétaux par un phénomène spontané de « *brisure spontanée de symétrie* ». La dynamique résulte ici encore du couplage entre des réactions chimiques et la diffusion des réactifs, dans un système alimenté en continu. Les structures de Turing correspondent aux variations spatialement périodiques des concentrations des espèces chimiques. Ceci n'est rien d'autre qu'un phénomène de résonance, bien connu dans l'étude des pendules et autres oscillateurs. La solution de l'équation d'évolution ne nécessite ni programme préalable, ni prescription extérieure. L'échelle spatiale des motifs est sans commune mesure avec les échelles moléculaires des processus sous-jacents, montrant le caractère émergent de leur formation.

La dissipation maximale de l'énergie disponible constitue ainsi l'attracteur et donc le moteur de l'existence des systèmes dits "organisés" caractérisés par des mécanismes ago-antagonistes ou de feed-back : ce sont en soi des processus en

partie déterminés par un attracteur, forme de "finalité" thermodynamique locale. Mais cette finalité, pourtant on ne peut plus « matérielle », reste pour beaucoup une barrière mentale difficilement franchissable. En témoignent les réactions toujours vives et émotionnelles lorsque l'on fait mine de s'engager sur ce terrain !! Dommage car le principe d'évolution vers des structures toujours plus dissipatives permet de réinterpréter beaucoup de phénomènes dits « complexes » avec ce nouveau regard dans lequel cette forme de finalité relative et bien concrète trouve sa pleine intelligibilité et légitimité.

### Les trois éléments constitutifs d'un pôle d'organisation localisé (POL)



1. **un système loin de l'équilibre générant un flux thermodynamique** traversant un milieu matériel (moléculaire) dynamique et topologiquement définissable ;
- 2.- **des conditions susceptibles de créer et maintenir par résonance un couplage symbiotique de deux types de forces** (thermodynamique, gravité, affinité ou antagonisme chimique, électrique, ...) dans ce milieu matériel .
- 3.- Au delà d'un seuil critique, ces forces vont produire **une rupture de symétrie et catalyser l'émergence d'un « état de supraconductivité dissipative »** sous l'effet d'interactions persistantes entre les éléments de ce milieu matériel .

**C'est ici que la théorie ago-antagoniste des phénomènes d'organisation prend son sens et ses racines.** Pour la science des systèmes ago-antagonistes, nous dit Elie Bernard-Weil , *aucun terme unique ne peut, à lui seul, définir un thème de la science des systèmes.* Sa théorie considère que tout phénomène émergent est constitué par un système comprenant au minimum deux éléments qui ne peuvent coopérer que s'ils ont des effets « opposés » (le cœur par exemple). Il semble qu'il

n'y a pas en physiologie d'exceptions observables à cette règle. Il ne s'agit pas seulement de systole et de diastole propre à l'activité cardiaque :

- jeu alterné des facteurs de croissance et des facteurs d'anti-croissance ;
- facteurs qui mettent au repos ou activent le système immunitaire ;
- rôle joué par le déséquilibre du couple formé par les corticostéroïdes et la vasopressine dans le développement des gliomes cérébraux ;
- d'une manière plus générale, des régulateurs, hormonaux ou non, mettant en jeu les processus de stimulation ou d'inhibition.

Elie Bernard-Weil avait introduit lui aussi cette notion de **couple de forces** dont un des pôles produit des actions d'opposition sur une partie du récepteur de ces forces (**antagonisme**) et des actions de même sens sur une autre partie (**agonisme**).

L'antagonisme détermine les valeurs relatives, et l'agonisme les valeurs absolues de ces pôles ou forces, une norme d'antagonisme assurant l'égalité de ces forces, au moins quand le système est au repos, et une norme agoniste, prescrivant un certain degré d'intensité à ces forces en relation avec les circonstances. Il s'agit donc d'un **modèle d'équilibre** (homéostasie) et de croissance (ou de décroissance). **Cette notion dépasse donc celle du classique couple d'opposition** ; le clair et l'obscur des Présocratiques ou le yin et le yang auquel on réduit parfois cette notion fondamentale du taoïsme...

Pour Bernard-Weil, le modèle ago-antagoniste est bien un modèle dissipatif, du type de ceux étudiés par I. Prigogine dans le cadre de la thermodynamique loin de l'équilibre. Cependant, il constitue un groupe à part, car il s'attribue des finalités d'équilibration par rapport à **des normes**. Équilibration, c'est le résultat, tandis que « loin de l'équilibre » fait seulement allusion aux mécanismes par lesquels opère l'équilibration (aussi bien que la déséquilibration) – qu'il s'agisse d'une équilibration asymptotique (fixe) ou sous forme de cycle-limite (oscillante) ou même d'une dynamique chaotique.

Dès lors, on peut considérer le principe d'équilibration d'un état autour de « normes » comme une forme locale de « finalité relative » par rapport à un attracteur dissipatif.

Ce modèle implique donc une mutation du classique concept d'organisation ou de « complexité », notamment par la nécessité d'intégrer que toute (auto)organisation est en réalité une **hétéro-organisation** irréductible à une causalité efficiente unique du fait de la coexistence intrinsèque de deux pôles ago-antagonistes.

Que ce soient les couples génotype - phénotype (*les gènes et les protéines régulatrices de l'activité des gènes*), instruction – sélection (*dans les phénomènes d'hypermutation somatique en réponse à des antigènes*), les systèmes ago-antagonistes constituent ce que Bernard-Weil nomme un **non-modèle**, siège de ce qui n'est pas modélisable avec le modèle général, c'est-à-dire le processus menant à l'émergence de la liberté, de l'innovation, de la créativité et dans les systèmes neuronaux à certaines formes de décision.

Ce modèle ago-antagoniste permet d'intégrer la notion de symbiose et d'envisager les différences structurales évolutives entre animaux, champignons et végétaux. Cette approche a été développée notamment par Pierre Bricage et permet de proposer, dans la ligne de Paul Portier, René Dubos et Lynn Margulis un scénario de l'origine du noyau de la cellule, et des autres compartiments cellulaires, à partir d'associations de monères. Une cellule, animale ou végétale, est un écosystème formé par l'emboîtement et la juxtaposition de compartiments ago-antagonistes (les organites intra-cellulaires) qui ne forment plus qu'un. Pour que l'un survive, chacun des acteurs ou le Tout, il faut d'abord que les autres, le Tout et chacun des autres acteurs, survivent. C'est un ensemble d'écosystèmes intégrés en un Tout dont les flux de matière et d'énergie fonctionnent en flux tendus où les aliments des uns sont les déchets des autres et réciproquement. C'est ce que P Bricage nomme une Association à "Avantages ET Inconvénients" Réciproques ET Partagés : "ARMSADA .

#### **4. Les mitochondries : l'instrument d'un symbiose ago-antagoniste décisive ?**

Dans l'évolution vers les organismes pluricellulaires, la symbiose de la cellule eucaryote et de ses mitochondries joue sans doute un rôle décisif : ensemble, ces éléments ont constitué un couple ago-antagoniste unique produisant un potentiel de dissipation hors du commun. Nick Lane, biologiste au University College de Londres affirme à ce sujet que<sup>2</sup> « *les mitochondries ne pouvaient être obtenues que par endosymbiose - une union de deux génomes dans la même cellule, un pas de géant dans l'espace génétique – et, sans les mitochondries, la cellule eucaryote complexe ne pouvait tout simplement pas évoluer. Ce point de vue découle de l'idée que la cellule eucaryote s'est forgée dans la fusion qui a donné naissance aux mitochondries, et que la possession des mitochondries est, ou a été dans le passé, une condition sine qua non de la condition eucaryote. (...) Le premier eucaryote est né de l'union entre deux procaryotes, un processus fondamentalement non-darwinien : il n'y a pas eu de mi-chemin.* » De plus en plus de preuves indiquent également que les mitochondries (qui contiennent du matériel génétique qui leur est propre) ont aussi, outre leur rôle essentiel de production d'énergie, des fonctions critiques et multiples dans l'initiation de la différenciation cellulaire, dans la détermination cellulaire, le mouvement des cellules, et la morphogénèse des organismes ou la « mort cellulaire programmée » ou apoptose. Notamment via des phénomènes dits « épigénétiques » comme la méthylation de l'ADN nucléaire qui détermine l'expression ou non des gènes. Et, dit encore Nick Lane, « *parce que la mort programmée des cellules dépend de la mitochondrie, il se peut que les organismes multicellulaires ne puissent avoir existé sans mitochondries. Il semble que si toutes les cellules eucaryotes connues soit ont, soit ont eu (et ensuite perdu) les mitochondries. L'implication en est que l'origine des cellules complexes est inséparable de l'origine de la mitochondrie: les deux événements*

---

<sup>2</sup> Nick Lane. Power, Sex, Suicide - Mitochondria and the Meaning of Life.

*ont été une seule et même chose. Si cela est vrai, alors non seulement l'évolution des organismes multicellulaires implique les mitochondries, mais elles en ont été l'origine via leur composante eucaryote. Et si c'est vrai, alors la vie sur terre n'aurait pas évolué au-delà de bactéries, s'il n'y avait pas eu les mitochondries.*

La symbiose est une association entre différents organismes qui mène à une amélioration mutuelle de leur capacité à survivre. La formation d'hypercycles a été suggérée par Manfred Eigen comme une étape importante dans la transition de l'inanimé à la chimie vivante et un grand nombre de hypercycles devraient être intégrés dans les réseaux complexes des systèmes vivants. De telles relations mutuellement bénéfiques, donc ago-antagonistes, peuvent fonctionner au niveau moléculaire sous la forme d'un hypercycle constitué de deux ou plusieurs espèces interconnectées dans un réseau catalytique auto-répliatif, notamment des ARN. La superposition de catalyses croisées dans la réplication autocatalytique intègre les éléments de l'hypercycle en un seul système qui se reproduit via une forme non-linéaire d'auto-catalyse de second ordre (ou plus). Dans un tel système, la population de l'hypercycle dans son ensemble est donc en mesure de dissiper plus efficacement les ressources existantes que tout membre individuel de celui-ci. En outre, les effets des mutations bénéfiques d'un élément quelconque sont répartis sur l'ensemble de la population.

#### **5. Réconcilier l'œuf et la poule : la "causalité circulaire"**

Les éléments expérimentaux évoqués qui illustrent cette notion de co-organisation dans la nature des systèmes vivants mettent depuis longtemps déjà en évidence l'absence de hiérarchie absolue de l'information dans l'organisation vivante.

Le développement de l'œuf embryonnaire, par exemple, n'est pas exclusivement déterminé par l'information contenue dans le matériel génétique mais aussi par le cytoplasme de l'œuf (et ses mitochondries !) dans lequel ce matériel se trouve. On sait depuis les années 60 qu'un noyau de cellule différenciée transplanté dans un oocyte se réadapte

et retrouve la capacité d'assurer les phases de développement d'un embryon (John Gurdon, 1965; *Prix Nobel de Médecine en ... 2012 !*). De même, quand on transplante un noyau de cellule de mélanome dans un oocyte énucléé, le noyau s'adapte au cytoplasme et produit une cellule « normale ». Mais il a fallu plus de 30 ans et les outils moléculaires adaptés pour que s'ouvre enfin l'ère "post-génomique" ! « La notion de gène est devenue dépendante du contexte, avec une signification différente suivant qu'il s'agit de structure moléculaire, de physiologie cellulaire ou d'unité fonctionnelle sur laquelle a pu agir éventuellement la sélection naturelle au cours de l'évolution » dit à ce sujet Henri Atlan. Quand on utilise un livre de recette, on applique rarement la recette intégralement : le cuisinier l'adapte aux ingrédients dont il dispose, à la quantité nécessaire, aux goûts de ses convives. La vraie cuisine biologique, c'est la différence avec un "programme" informatique qui ne peut pas "improviser" en adaptant la recette MacDo prévue pour un "burger" : un plat cuisiné est donc une expression ago-antagoniste et donc "épigénétique" de sa recette. Cette métaphore, nous la retrouvons pertinente à tous les niveaux des processus (auto-organisés) au travers des phénomènes de "feedback", de "bifurcations" : les cellules, organismes, espèces, sociétés humaines sont "cuisiniers", pas seulement "livres de recettes". Autrement dit, l'environnement influence l'utilisation de l'information et les processus d'organisation "relativisent" en partie celle-ci. C'est la raison pour laquelle la description "réductionniste" seule est impuissante et impose la vision dynamique de l'analyse systémique.

## **6. La différenciation cellulaire : un processus probabiliste mais reproductible !**

Le fonctionnement ago-antagoniste de couples dissipatifs a mis en évidence l'absence de hiérarchie absolue dans le fonctionnement du vivant. Celui est donc confirmé par les processus de régulation épigénétiques brièvement évoqués. Mais cette évolution a une autre conséquence conceptuelle : l'expression génétique n'est pas le résultat du déroulement d'un programme complètement

déterminé dans ses moindres détails ; et de plus en plus de données mettent en évidence sa dimension stochastique. Pour Jean-Jacques Kupiec, les cellules peuvent se différencier spontanément lors d'événements aléatoires et les interactions cellulaires interviennent secondairement pour canaliser et stabiliser les cellules dans des états de différenciation adéquats. *Il est erroné, dit-il, de penser qu'un phénomène dépendant d'un événement aléatoire n'est pas reproductible : il est reproductible statistiquement.* Lorsqu'on observe des populations comportant un très grand nombre de cellules, comportant elles-mêmes un très grand nombre de molécules, le comportement global de la population semble déterministe, alors que les événements sous-jacents sont aléatoires.

Pour le processus d'embryogenèse, à chaque étape il y a nécessairement une sélection parmi un ensemble des structures potentielles ; cette sélection parmi toutes ces potentialités constitue un processus ouvert au cours duquel s'élabore l'individu auto-organisé et les structures (*gènes, protéines, cellules*) sont autant sensibles aux variations de concentration (gradients) des "inducteurs" qu'à leur simple présence ou absence.

La formation de tels gradients est une conséquence normale des lois de la diffusion. Toute molécule synthétisée en un point forme un gradient en diffusant dans le milieu qui l'entoure : cytoplasme, cellules, tissus (cfr Alan Turing). L'origine de ces gradients, tels que ceux évoqués précédemment, présuppose une hétérogénéité initiale, telle celle de l'œuf fécondé ou celle induite par les membranes cellulaires. L'ensemble du processus stabilise alors les structures émergentes appropriées qui sont stabilisées par les mécanismes ago-antagonistes de régulation, notamment épigénétiques (post-) transcriptionnelles (ADN-ARN-protéines). *"Ce que l'on met progressivement en évidence, ce n'est pas la spécificité des réactions sur le modèle instructif "clé-serrure" mais des paramètres quantifiables : les constantes cinétiques d'équilibre"* dit encore J.J. Kupiec. Ces paramètres donnent une estimation de la vitesse d'association des molécules et de la stabilité du complexe qui en résulte. Toutes les molécules peuvent interagir entre elles avec des

constantes cinétiques plus ou moins fortes : dans les cas extrêmes, certaines molécules ont une très forte tendance à s'associer et d'autres, une très faible. Voilà encore renforcée la pertinence du modèle de régulation ago-antagoniste où les concentrations relatives des constituants d'un couple déterminent l'équilibre qui en résulte.

## **7. Retour à la cancérogénèse : la rupture d'un équilibre ago-antagoniste.**

*Le modèle ago-antagoniste (mathématique) possède deux états d'équilibration : physiologique (les normes sont respectées), et pathologique (le modèle fonctionne toujours mais a « choisi » de mauvaises normes).*

**Elie Bernard-Weil**

Toutes les caractéristiques principales d'un cancer, notamment l'instabilité génomique, semblent pouvoir être liées directement ou indirectement à un dysfonctionnement mitochondrial cellulaire, notamment du système de production énergétique (« effet Warburg »). Des données récentes montrent notamment que la dysfonction mitochondriale serait l'événement initial dans les perturbations d'oncogènes liés à certains cancers (Ras, BRAF, ...). Les cellules seraient progressivement autonomisées, leur prolifération devenant ainsi incontrôlable. La question qui reste à résoudre est la nature de ces perturbations initiales. L'hypothèse découlant de ce qui précède serait que celle-ci résulterait de la rupture du couple ago-antagoniste existant entre certaines cellules eucaryotes différenciée et leurs mitochondries au sein d'un organisme. La multiplicité et la faible spécificité des mutations et des altérations génétiques caractérisant les tumeurs supportent cette idée d'une perturbation initiale relativement non spécifique induisant un déséquilibre progressif favorisant la multiplication des lésions génétiques et la sélection progressive de systèmes cellulaires redevenus autonomes et localement les plus dissipatifs.

*« L'idée est de substituer aux traitements impliquant la maîtrise de la nature, des traitements correspondant à une collaboration « intelligente » avec la nature, en l'amenant ainsi indirectement à corriger ses erreurs. »*

**Elie Bernard-Weil**

Il n'est possible ici d'évoquer en détail la stratégie thérapeutique adoptée par Elie-Bernard-Weil pour « normaliser » un tissu tumoral en jouant sur les deux éléments de couples ago-antagonistes et dissipatifs perturbés. Il reste que sa démarche s'inscrivait précisément dans une optique de reconstitution d'un équilibre plutôt que dans la destruction des éléments perturbés. Au risque d'une analogie trop simpliste, résout-on plus efficacement le problème d'un ghetto urbain en tentant de le détruire ou en tentant de le réintégrer ? Analogie qui nous mène à l'épilogue de ce bref survol d'une avancée conceptuelle et thérapeutique dont les fruits ne sont pas encore tous arrivés à maturité.

## **8. La cellule altruiste : au-delà de la conception dominante du « gène égoïste » organisant le vivant**

Une conception ago-antagoniste inscrite dans le cadre de la théorie des systèmes permettrait de s'inscrire dans cette description des processus d'organisation de la biologie. Une théorie de l'organisation du vivant (et de son dysfonctionnement) construite sur cette base devait être mieux à même de rendre compte de tous les résultats de l'observation expérimentale, tant physiques que thermodynamiques, physio-pathologiques et ... sociologiques.

Et dans ce contexte, l'altruisme, ne serait-ce donc pas alors « tout simplement », l'expression de la nature intrinsèquement ago-antagoniste de tout système composés d'individus socialement organisés d'où émerge un « état de conscience » ?



*Merci Elie Bernard-Weil de nous avoir ouvert ce chemin dépassant l'horizon conventionnel de la nature humaine !*