

pour les «covoitureurs» et les transports collectifs. De façon similaire, en milieu urbain, l'espace public serait reconfiguré par une signalisation modulable en fonction de l'heure de la journée ou du jour de la semaine, notamment pour optimiser le partage entre les différents modes de transport (véhicules de particuliers ou en libre partage, cyclistes, piétons, transports en commun, etc.).

Des démonstrateurs

On le voit avec les exemples présentés tout au long de cet article, les chercheurs et les ingénieurs élaborent des techniques diverses et nombreuses en vue de relever les grands défis du transport routier. Lesquelles seront effectivement déployées ? La concrétisation des meilleures idées nécessite, outre leur indispensable acceptabilité sociétale, une structuration du milieu scientifique et industriel autour de démonstrateurs de recherche partagés. Intermédiaire entre le laboratoire et le déploiement industriel, le démonstrateur de recherche est une

■ BIBLIOGRAPHIE

N. Hautière et al., La « route » de cinquième génération (R5G), *Revue Générale des Routes et Autoroutes*, vol. 910, pp. 28-35, 2013.

N. Hautière et al., Comment adapter les infrastructures routières aux enjeux de la mobilité de 2030, *Transport Environnement Circulation*, vol. 216, pp. 25-32, 2013.

M. Lamb et al., The Forever Open Road - Defining the next generation road, *Routes/Roads*, vol. 352-353, pp. 120-129, 2012.

expérimentation, de préférence en vraie grandeur et sur route ouverte, qui accélère l'évaluation des solutions conçues en laboratoire et qui identifie les plus prometteuses d'entre elles. L'ancienne autoroute A199, près de notre institut à Marne-la-Vallée, devrait ainsi servir dès 2017 à préfigurer une route de cinquième génération, comme le stipule un accord-cadre signé fin 2014 entre le Conseil général de Seine-et-Marne, l'Établissement public d'aménagement Epamarne et l'Ifsttar.

Ainsi, pour répondre aux exigences actuelles du développement durable, de la transition énergétique et de la mobilité, les routes du futur seront plus économes, adaptables, automatisées, résilientes au changement climatique. Dans un contexte socio-économique devenu délicat, leur déploiement constitue un immense défi. Il faudra le relever pour préserver notre mobilité. En comparaison avec le passé, ce sont la multiplicité des enjeux et la synergie nécessaire entre acteurs d'horizons très différents qui rendent ce défi à la fois complexe et passionnant. ■

Dans l'interêt de la science

mathieu vidard | la tête au carré 14:05-15:00

france **inter**venez
franceinter.fr

CANCER

ces cellules qui perdent le contact

Jean-Pascal Capp

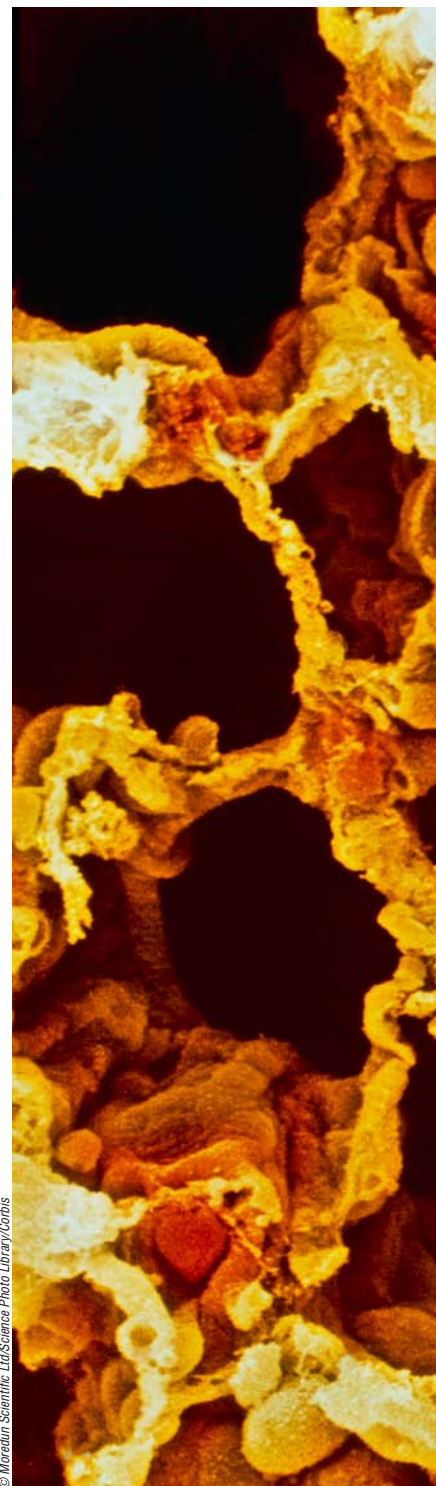
Et si la cause première des cancers n'était pas une altération des gènes, mais un défaut de communication de cellules avec leur environnement ? Rétablir le contact pallierait les limites des thérapies actuelles.

Début janvier, une étude statistique sur la survenue des cancers a été largement relayée dans la presse, souvent à travers des interprétations abusives. « La malchance à l'origine de la plupart des cancers », « Deux cancers sur trois imputables à la malchance », « Le hasard, cause principale de cancer »... Tels sont quelques-uns des titres qui ont fleuri sur le Net. Le travail en question établit une corrélation mathématique entre la fréquence d'apparition des cancers dans certains tissus et la fréquence des divisions des cellules souches dans ces tissus. Ces divisions, à la base du renouvellement des tissus, peuvent être nombreuses, comme dans l'intestin, ou plus rares, comme dans les os. Or plus une cellule se divise, plus le risque est grand qu'une mutation aléatoire apparue lors d'une division perturbe un gène lié au développement d'un cancer. Les

auteurs, Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein, en ont conclu que dans deux tiers des cas, la fréquence élevée des cancers est due à la malchance – des mutations aléatoires apparues lors des divisions cellulaires – plus qu'à des facteurs environnementaux ou à des prédispositions génétiques.

L'utilisation du terme « malchance » a entraîné des raccourcis : on a ainsi pu lire qu'une majorité de ces cancers sont dus à des mutations dont il n'existe aucun moyen de se prémunir. Il ne serait donc pas nécessaire de surveiller son mode de vie et d'éviter l'exposition à des environnements délétères puisque l'apparition de ces cancers ne serait due qu'à la « malchance génétique » des individus affectés.

Au-delà du caractère critiquable de divers aspects de ce travail et des maladresses des chercheurs dans certaines formulations, cette étude est surtout



© Moredun Scientific Ltd/Science Photo Library/Corbis



QUELLE EST L'ORIGINE DES TUMEURS, telle celle-ci (*en bleu*), observée par microscopie électronique dans une alvéole d'un poumon humain ? Elles apparaîtraient lorsque l'environnement local des cellules est perturbé.

L'ESSENTIEL

- Dans la lutte contre le cancer, les thérapies ciblées atteignent leurs limites à cause de l'hétérogénéité des cellules dans une tumeur.
- Ces thérapies sont fondées sur l'idée que l'origine du cancer est génétique.
- Une autre explication permettra peut-être de dépasser leurs limites : une tumeur surviendrait lorsqu'une perturbation fait perdre aux cellules le contact avec leur environnement.
- Rétablir ce contact pourrait normaliser les cellules cancéreuses.

L'AUTEUR



Jean-Pascal CAPP est maître de conférences en biologie moléculaire à l'Insa de

Toulouse/Université fédérale Toulouse Midi-Pyrénées et membre du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, à l'Insa.

À ÉCOUTER

Le jeudi 2 avril 2015, de 14h à 15h, Jean-Pascal Capp reviendra sur cette nouvelle vision des cancers dans la partie *Actualités* de l'émission *La marche des sciences* sur France Culture. www.franceculture.com

symptomatique du poids donné aux mutations dans la survenue du cancer, poids qui motive les recherches génomiques sur cette maladie. Pourtant, un nombre croissant d'études suggèrent que les mutations ne sont pas les causes premières des cancers, mais seulement des facteurs qui en favorisent l'apparition. Une tumeur – une population de cellules se comportant différemment – se formerait dans un tissu de l'organisme non pas à cause d'une mutation survenue, mais lorsqu'un changement dans l'environnement des cellules leur ferait perdre la communication avec leur entourage. Et si rétablir la communication entre cellules permettait d'éliminer la tumeur ? Ces idées ne sont pas encore très répandues, mais pourraient, en changeant notre façon de voir et de combattre le cancer, offrir un moyen de dépasser les limites des stratégies thérapeutiques fondées sur la génétique.

Des mutations variées d'une cellule à l'autre

La théorie de l'origine génétique des cancers domine les recherches actuelles sur ces maladies. Selon cette théorie, pour qu'une tumeur se développe, une cellule du tissu d'origine doit acquérir des modifications génétiques lui permettant d'échapper au contrôle que le tissu exerce sur la prolifération cellulaire. Ses cellules-filles commencent alors à envahir le tissu jusqu'à rompre ses barrières et provoquer des métastases grâce à l'acquisition de nouvelles modifications génétiques qui leur confèrent un avantage de croissance et les rendent plus agressives. Le déclenchement du processus se situe bien ici au niveau génétique, et c'est une cellule unique qui en est à l'origine.

Depuis quelques années, la recherche sur le cancer bénéficie de la révolution technologique qui permet de séquencer des génomes de plus en plus facilement et à bas coût. Les publications qui recensent les altérations génétiques contenues dans les cellules cancéreuses se multiplient. On dispose désormais d'une description précise du contenu génétique de cellules issues de nombreux types de cancer, et de multiples tumeurs de chaque type.

Ces données sont les premières à confirmer l'ampleur de la complexité génétique des cancers, suspectée depuis longtemps. Dans de nombreux cancers des tissus solides, les altérations se comptent en dizaines de

milliers de mutations et en dizaines de modifications plus vastes des chromosomes (pertes ou gains de morceaux de chromosomes ou de chromosomes entiers). La situation est en général moins complexe pour les cancers des tissus liquides, tel le sang, sans toutefois être simple.

Dans tous les cas, il s'agit d'un instantané de la situation au moment du prélèvement. Même si certains travaux permettent désormais de reconstruire l'histoire génétique de la tumeur, il reste difficile de cerner la dynamique et l'enchaînement des événements qui ont conduit à l'accumulation de ces modifications génétiques. Pour effectuer un premier tri, on considère que toutes les mutations n'ont pas le même poids : certaines, dites motrices, ont un rôle important dans la progression de la maladie, tandis que les autres, dites passagères, ne constituent qu'un bruit de fond de peu d'importance.

Par définition, les mutations motrices confèrent aux cellules qui les portent un avantage dans le processus évolutif qu'est la cancérogenèse. On devrait donc les retrouver dans de nombreuses cellules. C'est d'ailleurs grâce à la recherche de populations de cellules portant les mêmes mutations que les méthodes informatiques permettent de reconstituer l'histoire génétique des tumeurs. Pourtant, les choses ne sont pas aussi simples, nous allons le voir.

Dans la lignée de ces travaux, il existe désormais une véritable course au séquençage. Elle vise d'une part à mieux comprendre la genèse des pathologies et à trouver les mutations motrices dans chaque cas, et, d'autre part, à faire émerger de potentielles cibles thérapeutiques. Oncologues et biologistes du cancer affirment que la révolution génomique est en marche et que l'on pourra bientôt établir la « carte d'identité » génétique de chaque tumeur. Cela permettra de définir le cocktail de traitements qui entraînera la guérison. Toutefois, ces stratégies se heurtent à un obstacle majeur : l'hétérogénéité génétique interne des tumeurs. Il est maintenant bien établi que celles-ci sont constituées de sous-populations souvent génétiquement très hétérogènes.

On comprend donc les limites de stratégies thérapeutiques qui ciblent des gènes altérés dans les cellules cancéreuses : il est fort probable que certaines cellules n'y soient pas sensibles, ne contenant pas les altérations ciblées. Mais, me direz-vous, il suffit alors de séquencer le génome de plusieurs parties

de la tumeur pour prendre en compte cette hétérogénéité et éviter les résistances dues à ce phénomène. Cependant, même alors, chaque séquençage concernera toujours une population cellulaire limitée et les séquences obtenues ne représenteront qu'une moyenne du génome des cellules de la zone considérée (les altérations peu fréquentes, par exemple, ne seront pas détectées).

Or depuis 2012 et les premiers séquençages de génomes de cellules uniques issues de tumeur, on sait que l'hétérogénéité génétique va jusqu'à l'échelle de la cellule individuelle. Et puisque les génomes sont parfois très hétérogènes d'une cellule cancéreuse à l'autre, il est donc aussi probable que les cellules d'une même zone de la tumeur soient génétiquement divergentes. Dans des cas de cancer du rein, il n'a même pas été possible de détecter de mutation motrice commune dans des cellules séquençées individuellement.

C'est bien sûr un coup dur pour les défenseurs des thérapies ciblées contre des altérations génétiques spécifiques, car, au moins dans certains cas, des cellules d'un même cancer ne semblent pas avoir beaucoup d'altérations génétiques en commun,

voire aucune. Mais c'est aussi une remise en question du modèle génétique de l'origine des cancers : si aucune mutation motrice commune n'est observée, comment imaginer que des mutations sont à l'origine du processus ? On peut toujours arguer que les mutations initiales ont été « diluées » ou ont disparu au cours de l'évolution de la tumeur, ne constituant plus un avantage sélectif pour les cellules. Mais on peut aussi se demander s'il n'est pas nécessaire de revoir notre conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender différemment les stratégies thérapeutiques. De fait, un autre facteur est à considérer : l'hétérogénéité intratumorale n'est pas seulement génétique. Les tumeurs présentent aussi une hétérogénéité à d'autres niveaux moléculaires qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie et de résistance thérapeutique.

Depuis quelques années, on sait qu'au sein d'une tumeur, les cellules n'ont pas toutes la même activité. Certaines voies de signalisation sont activées différemment selon les cellules. Ces voies sont constituées de cascades de réactions biochimiques dans la cellule. Elles commencent souvent

Glossaire

Expression des gènes :

Lecture et traduction du matériel génétique d'une cellule. Elle a un caractère aléatoire, car elle dépend des rencontres entre diverses molécules dans la cellule.

Mutation motrice :

Altération d'un gène qui joue un rôle important dans la progression d'un cancer, par opposition aux mutations passagères.

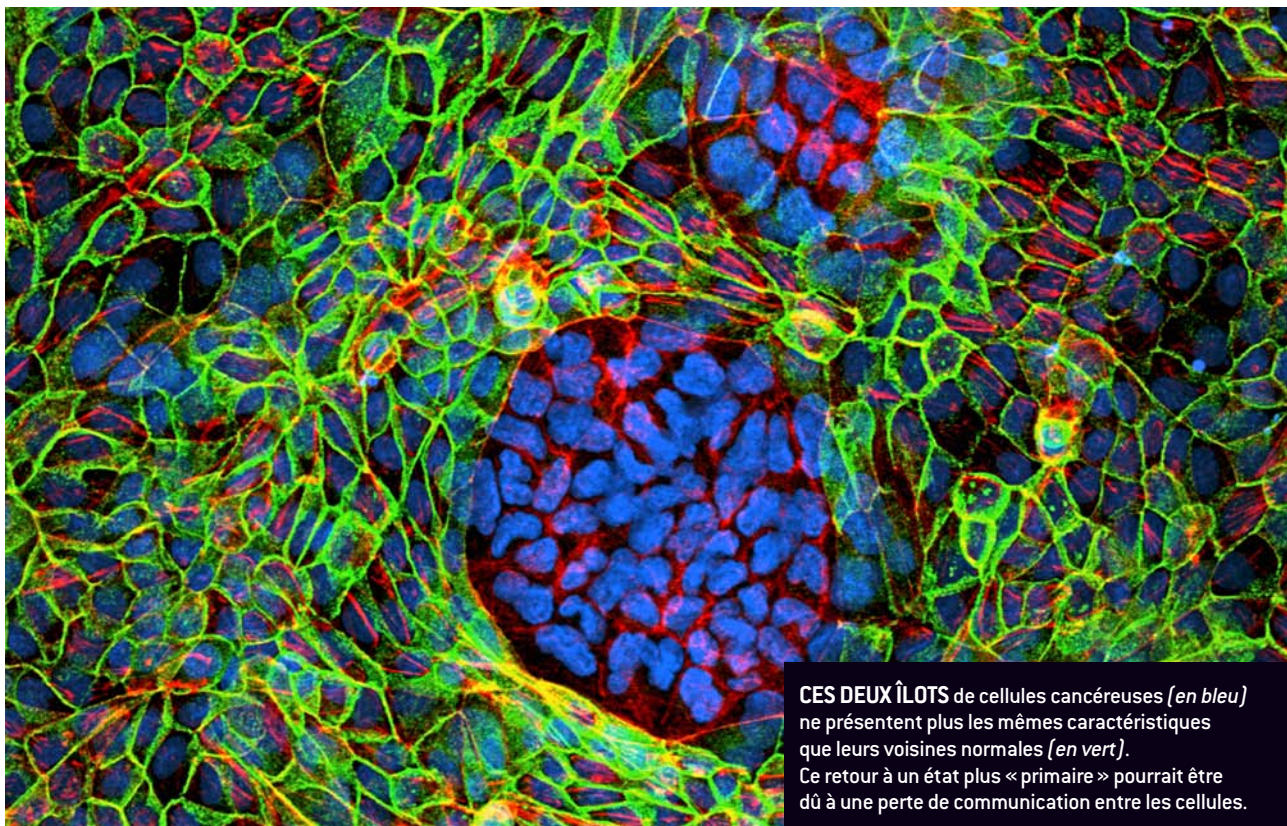
Différenciation :

Processus par lequel des cellules se spécialisent en un type cellulaire.

Cellule souche : cellule capable de se différencier en plusieurs types cellulaires.

Cellules souches

cancéreuses : cellules cancéreuses aux propriétés de cellules souches.



CES DEUX ÎLOTS de cellules cancéreuses (en bleu) ne présentent plus les mêmes caractéristiques que leurs voisines normales (en vert). Ce retour à un état plus « primaire » pourrait être dû à une perte de communication entre les cellules.

au niveau d'un récepteur en surface de la cellule pour aboutir à des protéines qui, dans le noyau cellulaire, régulent l'expression des gènes, c'est-à-dire leur lecture et traduction en protéines. Ces variations entraînent des réponses aux thérapies différentes d'une cellule à l'autre – certaines survivant et d'autres non – sans que cela soit d'origine génétique.

Les cellules souches : une clé pour comprendre

Une même population de cellules portant des génomes identiques présente aussi en général différents profils d'expression des gènes, qui entraînent des réponses différentes à une même molécule toxique. De façon plus globale, lorsque des cellules cancéreuses génétiquement identiques sont utilisées pour reformer des tumeurs chez des animaux sains, les vitesses de prolifération

sont très hétérogènes, de même que les réponses thérapeutiques. C'est notamment ce qu'ont observé en 2013 Antonija Kreso, de l'Université de Toronto au Canada, et ses collègues en transplantant chez des souris des lignées de cellules issues de cancers colorectaux humains. La variabilité fonctionnelle des cellules d'une tumeur est donc un élément majeur à prendre en compte.

D'où provient-elle ? Plusieurs origines sont possibles. Elle peut être causée par la variabilité épigénétique : des modifications biochimiques de l'ADN et des protéines autour desquelles elle s'enroule, les histones, régulent l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN. Différentes d'une cellule à l'autre, ces modifications introduisent une variabilité fonctionnelle.

Une autre source de variabilité est le microenvironnement cellulaire, c'est-à-dire les cellules et les molécules qui entourent la cellule considérée. Enfin, même dans un

environnement homogène, des cellules génétiquement identiques expriment parfois différemment leurs gènes.

Ce dernier point a été trop peu considéré dans le cadre du cancer. Pourtant, il est connu depuis longtemps et, au début des années 2000, plusieurs études ont mesuré avec précision la variabilité d'expression d'une cellule à l'autre. Ce phénomène est lié au caractère aléatoire des événements à la base de l'expression des gènes, tels que les rencontres entre protéines, ou entre protéines et ADN. Ces événements sont dits probabilistes, car ils se produisent au gré des mouvements des molécules dans la cellule, eux-mêmes aléatoires.

Lorsque la variabilité de l'expression des gènes est discutée, c'est son importance dans la réponse thérapeutique qui est souvent mise en avant. Mais il faut aussi s'interroger sur son rôle dans la genèse et la progression de la maladie elle-même.

Des cellules cancéreuses redeviennent normales

Placées dans un environnement adéquat, des cellules cancéreuses retrouvent un comportement normal, selon plusieurs études publiées ces dernières années. Dès 1975, Beatrice Mintz et Karl Illmensee, à Philadelphie, ont observé que l'injection de cellules de tératocarcinome dans des embryons précoces de souris supprime leur caractère cancéreux.

Et quand ces biologistes ont réimplanté chez la souris les embryons obtenus, constitués donc d'un mélange de cellules cancéreuses « normalisées » et de cellules de l'embryon original, ces embryons se sont développés normalement. Des cellules malignes incorporées dans l'embryon ont ainsi contribué à former une grande variété de tissus. En revanche, injectées dans la peau ou l'abdomen d'une souris adulte, les mêmes cellules restent cancéreuses et tuent la souris.

De même, lorsque des noyaux de cellules cancéreuses sont introduits dans des ovocytes de mammifères dont on a enlevé le noyau, leurs propriétés cancéreuses sont supprimées : les ovocytes obtenus produisent

des cellules souches embryonnaires capables de donner une souris adulte.

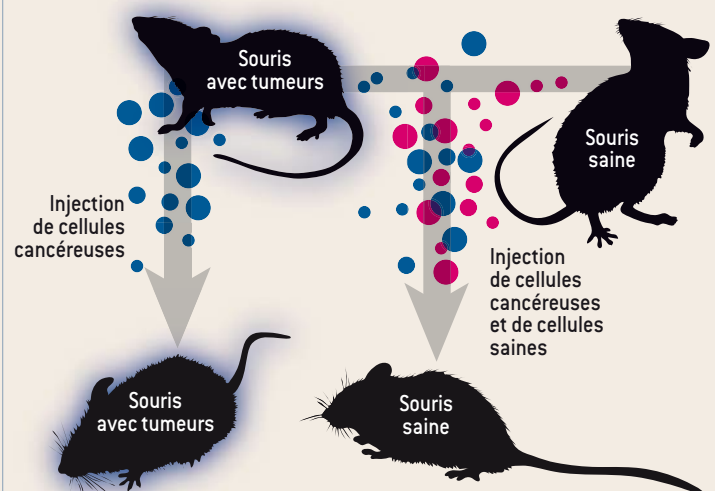
Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche des tumeurs).

En 2011, l'équipe de Gilbert Smith, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda, a réalisé une expérience similaire avec des cellules mammaires de souris. Elle a montré que des cellules mammaires de souris rendues cancéreuses par l'introduction d'un virus se comportent

normalement lorsqu'elles sont injectées avec des cellules mammaires normales pour régénérer une partie de la glande mammaire. Injectées seules, en revanche, elles produisent une tumeur (voir la figure).

Enfin, plusieurs expériences ont montré que la culture de cellules tumorales sur une couche de cellules normales permet parfois leur normalisation. Ce fut le cas de

cellules de mammifères infectées par le virus du polyome ou irradiées aux UV, ou de cellules de poulet transformées par le virus du sarcome de Rous. Des cellules normales de peau peuvent aussi normaliser des cellules de papillomes, des tumeurs bénignes caractéristiques de la peau. Injectées ensemble dans la peau de souris, elles ne produisent aucun papillome.



Les cellules souches sont peut-être une clé pour comprendre ce rôle. Elles sont caractérisées par une expression des gènes particulièrement variable et généralisée. Au contraire, les cellules différenciées (les cellules-filles des cellules souches qui se sont spécialisées en un type cellulaire) expriment moins de gènes et de façon plus homogène et plus stable. Cette stabilisation de l'expression se produit au cours du développement et de la différenciation, lorsque les cellules sont peu à peu prises dans un réseau d'interactions et de communications cellulaires propres au tissu où elles se différencient. Reste à comprendre comment se produit cette stabilisation.

Selon la vision classique, déterministe, de la biologie moléculaire, cette stabilisation est programmée dans le génome : des régulations spécifiques de gènes aboutissent à la différenciation selon un schéma codé dans le génome. Toutefois, la réalisation

■ BIBLIOGRAPHIE

N. McGranahan et C. Swanton, **Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution**, *Cancer Cell*, vol. 27, pp. 15-26, 2015.

J.-P. Capp, **Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer**, *Med. Sci.*, vol. 30, pp. 693-698, 2014.

A. Marusyk et al., **Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer ?**, *Nat. Rev. Cancer*, vol. 12, pp. 323-334, 2012.

J.-P. Capp, **Nouveau regard sur le cancer. Pour une révolution des traitements**, Belin-Pour la Science, 2012.

J.-J. Kupiec, **L'origine des individus**, Fayard, 2008.

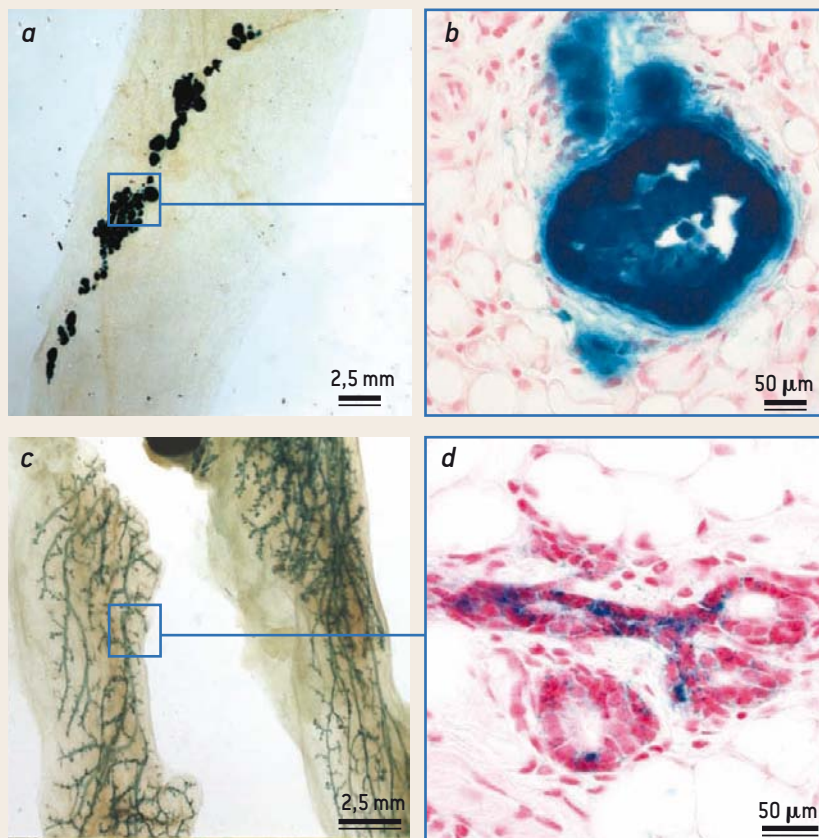
d'un tel schéma nécessiterait des régulations fines et des niveaux précis d'expression de gènes qui semblent incompatibles avec l'expression hautement aléatoire des gènes dans les cellules souches.

Une théorie alternative serait de considérer que les gènes sont exprimés de manière probabiliste et que l'apparition des phénotypes, en particulier des caractéristiques de différenciation ou métaboliques, est un phénomène aléatoire. Dans ce cas, l'expression des gènes ne serait stabilisée qu'*a posteriori*, lors d'un processus de sélection, par l'environnement cellulaire, des cellules qui expriment les caractéristiques « adéquates » : seules les cellules capables d'établir des interactions et des communications stables et stabilisatrices avec cet environnement seraient conservées. Par exemple, seules les cellules qui porteraient à leur surface l'arsenal de protéines capable de communiquer avec des cellules du foie seraient préservées dans le foie. Les interactions établies entraîneraient une signalisation cellulaire qui conduirait à la stabilisation. La différenciation et la quiescence (le repos des cellules, qui ralentissent leur rythme de division) seraient ainsi les conséquences de cette stabilisation.

Une maladie du développement ?

Cette théorie du développement, nommée ontophylogénèse, a été proposée à partir du début des années 1980 par le biologiste Jean-Jacques Kupiec, membre du Centre Cavallès, à l'École normale supérieure à Paris. Elle constitue une alternative aux schémas centrés sur les gènes, car ici, le génome produit des protéines de manière aléatoire, et l'environnement sélectif constitue le facteur déterminant dans l'acquisition de phénotypes stables.

Si la structure tissulaire est le fruit d'un tel équilibre trouvé lors de la « canalisation » des cellules au cours de la différenciation, toute rupture de cet équilibre pourrait déstabiliser les cellules différenciées. Dans ce cas, la différenciation et la quiescence des cellules ne seraient plus maintenues, car l'expression des gènes, aléatoire, ne serait plus contrôlée par le microenvironnement cellulaire. La variabilité de l'expression des gènes serait donc globalement augmentée, comme si les cellules différenciées redevenaient indifférenciées – se « dédiffénciaient ».



INJECTÉES SEULES DANS LA GLANDE MAMMAIRE d'une souris, des cellules mammaires cancéreuses (en bleu) produisent des tumeurs (a, b). En revanche, injectées avec des cellules mammaires normales (en rose), elles contribuent à la maturation de la glande (c, d).

Adapté avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd. *Oncogene*, B. W. Booth et al., vol. 30, pp. 679-689 © 2011

Dans cette vision, le cancer serait donc une maladie du développement. La maladie apparaîtrait par exemple à cause d'une altération des membranes des cellules, des jonctions entre cellules, des molécules d'adhésion ou des molécules solubles qui diffusent entre les cellules et constituent un mode d'interaction à distance, telles que les facteurs de croissance ou les hormones. Le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, des substances chimiques qui imitent le fonctionnement des hormones, sont une source possible de perturbation de ces interactions à distance. Ce phénomène est étudié notamment par Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de la Faculté de médecine de l'Université Tufts, à Boston, qui militent eux aussi pour une vision plus tissulaire de la genèse des cancers.

On peut aussi imaginer que, à cause d'un défaut dans les communications cellulaires, des cellules souches normales de l'organisme ne parviennent pas à mettre en place les interactions cellulaires nécessaires à leur différenciation. Elles conserveraient alors des caractéristiques de cellules souches, mais échapperaient au contrôle du microenvironnement. Cette théorie expliquerait la présence de cellules aux propriétés de cellules souches dans le cancer, nommées cellules souches cancéreuses.

Que deviennent les mutations dans cette vision du cancer ? Elles seraient un effet collatéral du défaut d'interaction cellulaire. Ce défaut perturberait les processus qui maintiennent l'intégrité génétique et épigénétique, ce qui favoriserait l'apparition aléatoire d'altérations génétiques ou épigénétiques. Certaines altérations seraient ensuite perpétuées en fonction de la pression sélective dans la tumeur. Cela ne signifie donc pas que le rôle de ces altérations est négligeable : dans ce modèle où un échec du contrôle microenvironnemental est à l'origine des cancers, si des cellules précancéreuses contiennent déjà de nombreuses modifications génétiques dues à des agents mutagènes ou des prédispositions génétiques au

cancer, il est fort probable qu'elles seront plus agressives et plus rapidement que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'une tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

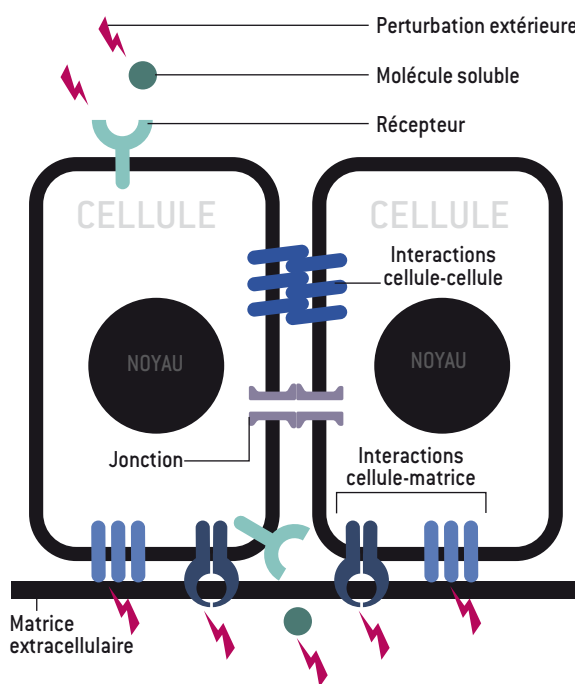
Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective : la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne

résistance sont connus, décrits et craints. De plus, on s'aperçoit que les nouvelles thérapies ciblées, visant un ou plusieurs gènes spécifiques, entraînent elles aussi l'apparition rapide de cellules résistantes, ce qui oblige à les coupler aux chimiothérapies standards, avec une efficacité toutefois (très) limitée. Les biologistes ont émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résistances. L'une d'elles concerne les cellules souches cancéreuses. Celles-ci prolifèrent peu dans la tumeur, contrairement à leurs cellules-filles – les cellules plus différenciées qu'elles produisent et qui, elles, ont un pouvoir prolifératif immense. Or la majorité des traitements chimio- et radiothérapeutiques ciblent les cellules prolifératives. Les cellules souches cancéreuses échapperaient ainsi au traitement et accumuleraient les altérations génétiques, développeraient de nouvelles résistances et les transmettraient à leurs cellules-filles, ce qui provoquerait des cancers secondaires plus résistants aux traitements que les tumeurs primaires.

Cette théorie des cellules souches cancéreuses a suscité un regain d'intérêt pour un type de thérapie délaissé jusqu'ici : la thérapie par la différenciation. L'idée est de provoquer, d'une manière ou d'une autre, la différenciation des cellules souches cancéreuses afin de les rendre plus sensibles aux médicaments classiques et, ainsi, d'entraîner plus facilement leur mort. Diverses stratégies ont été imaginées pour y parvenir : il s'agit par exemple de cibler des gènes spécifiques des cellules souches cancéreuses ou de cibler les

« niches » où ces cellules sont maintenues dans la tumeur. Les tentatives de thérapies par la différenciation ont été nombreuses depuis 30 ans, avec toutefois très peu de succès. Seul un traitement contre la leucémie aiguë promyélocytaire est clairement fondé sur ce principe. Pourquoi un tel échec alors que le principe semble être pertinent au vu des données les plus récentes de la biologie du cancer ?

Ces essais étaient fondés sur une vision très déterministe de la différenciation et tentaient de faire exprimer ou réexprimer par les cellules des gènes de la différenciation

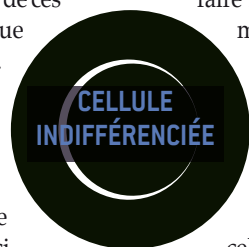


LA PERTURBATION DE MOLÉCULES intervenant dans les interactions des cellules avec leur environnement serait à l'origine des cancers en déstabilisant l'organisation du tissu. Ces molécules sont des composés solubles tels que des facteurs de croissance ou des hormones, mais aussi leurs récepteurs, des protéines d'interaction ou de jonction entre cellules, ou encore des protéines de la membrane cellulaire interagissant avec la matrice extracellulaire.

trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un cadre théorique expliquant de nombreuses propriétés cancéreuses. C'est notamment le cas de travaux montrant que les cellules cancéreuses se « normalisent » lorsqu'elles interagissent avec des cellules normales (voir l'encadré page 40).

Cette compréhension nouvelle de l'origine des cancers aiderait à développer une intervention thérapeutique réellement efficace. Depuis les débuts des chimio- et radiothérapies, les phénomènes de

en partant du principe que cela suffirait à stabiliser leur phénotype et arrêter la prolifération. Or nous avons vu que l'identité des cellules souches ne réside pas tant dans le fait d'exprimer ou non des gènes précis que dans le caractère instable de ces cellules, tant du point de vue génétique que phénotypique. C'est donc cette instabilité et cette plasticité qu'il faut viser en priorité, mais encore faut-il en comprendre l'origine. C'est justement ce que permet la théorie exposée ici.



Rétablir le contact entre les cellules

Dans cette théorie, c'est la rupture des interactions et des communications cellulaires qui déstabilise les cellules. Il s'agirait donc de chercher comment les stabiliser à nouveau en intervenant sur leurs relations avec le microenvironnement. En particulier, il s'agirait de rétablir des interactions similaires ou proches de celles qu'on trouvait dans le tissu d'origine. Comment ? En agissant en deux étapes.

Dans un premier temps, il faudrait rétablir, dans les cellules cancéreuses, l'expression des gènes qui leur permettent d'interagir avec leur environnement. Cela est possible en agissant par exemple au niveau épigénétique. Des molécules qui agissent par ce biais sont déjà en test actuellement pour rétablir l'expression de gènes provoquant la différenciation des cellules ou leur mort.

Toutefois, telle quelle, cette stratégie ne diffère pas de celles issues du modèle déterministe de la différenciation, dans lequel cette manipulation devrait suffire à stabiliser les phénotypes différenciés. Et on a vu qu'une telle approche n'est pas à la hauteur des attentes, peut-être parce que cette première étape ne suffit pas. En effet, sans une stabilisation artificielle de la réexpression des gènes de la différenciation, celle-ci risque de ne pas être maintenue, car elle constitue un désavantage pour les cellules : les gènes de la différenciation confèrent aux cellules des spécificités qui les rendent moins « passe-partout » et favorisent leur contre-sélection (leur élimination) au sein d'une population qui reste intrinsèquement instable.

Ainsi, dans un deuxième temps, il faut imaginer de quelle manière des gènes

exprimés à nouveau pourraient le rester de façon pérenne. Ces gènes produisent notamment des protéines de la surface des cellules intervenant dans leurs interactions. Une solution consisterait donc à faire interagir ces protéines avec des molécules adéquates présentes dans le microenvironnement. On fournirait sous forme soluble des protéines ou de petites molécules capables d'interagir avec ces protéines de surface et de déclencher la signalisation intracellulaire qui stabilise leur expression, voire l'expression génique dans son ensemble.

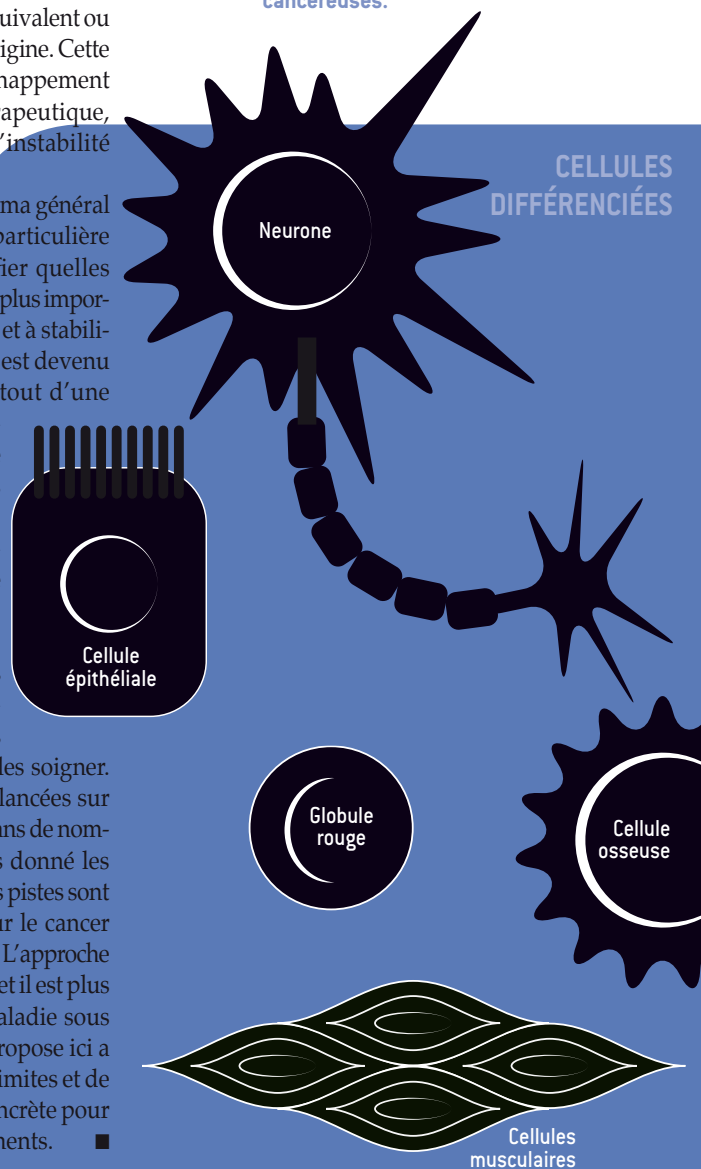
Et en combinant l'action de plusieurs molécules agissant sur diverses protéines d'interaction (de manière à imiter l'environnement normal des cellules du tissu par de pseudo-interactions), on atteindrait un état de stabilisation équivalent ou presque à l'état différencié d'origine. Cette stabilisation empêcherait l'échappement tumoral ou la résistance thérapeutique, puisque ceux-ci sont dus à l'instabilité des cellules cancéreuses.

Il s'agit bien sûr d'un schéma général qui nécessite une approche particulière à chaque pathologie : identifier quelles molécules d'interaction sont les plus importantes à exprimer de nouveau et à stabiliser selon le type cellulaire qui est devenu cancéreux. Mais il s'agit surtout d'une proposition alternative qui permettrait de sortir de l'impasse que révèle le séquençage des cellules cancéreuses.

Quand en 2001, des biologistes ont séquencé un génome humain pour la première fois, on a pensé qu'on tenait une clé pour prévenir et soigner les maladies génétiques : il suffirait de rechercher les mutations associées aux maladies pour les soigner. De multiples équipes se sont lancées sur la piste génétique. Toutefois, dans de nombreux cas, l'approche n'a pas donné les résultats escomptés, et d'autres pistes sont envisagées. Les recherches sur le cancer arrivent à un tournant similaire. L'approche génétique a montré ses limites et il est plus que temps d'aborder cette maladie sous un autre angle. Celui que je propose ici a l'avantage de contourner ces limites et de fournir une feuille de route concrète pour produire de nouveaux traitements. ■

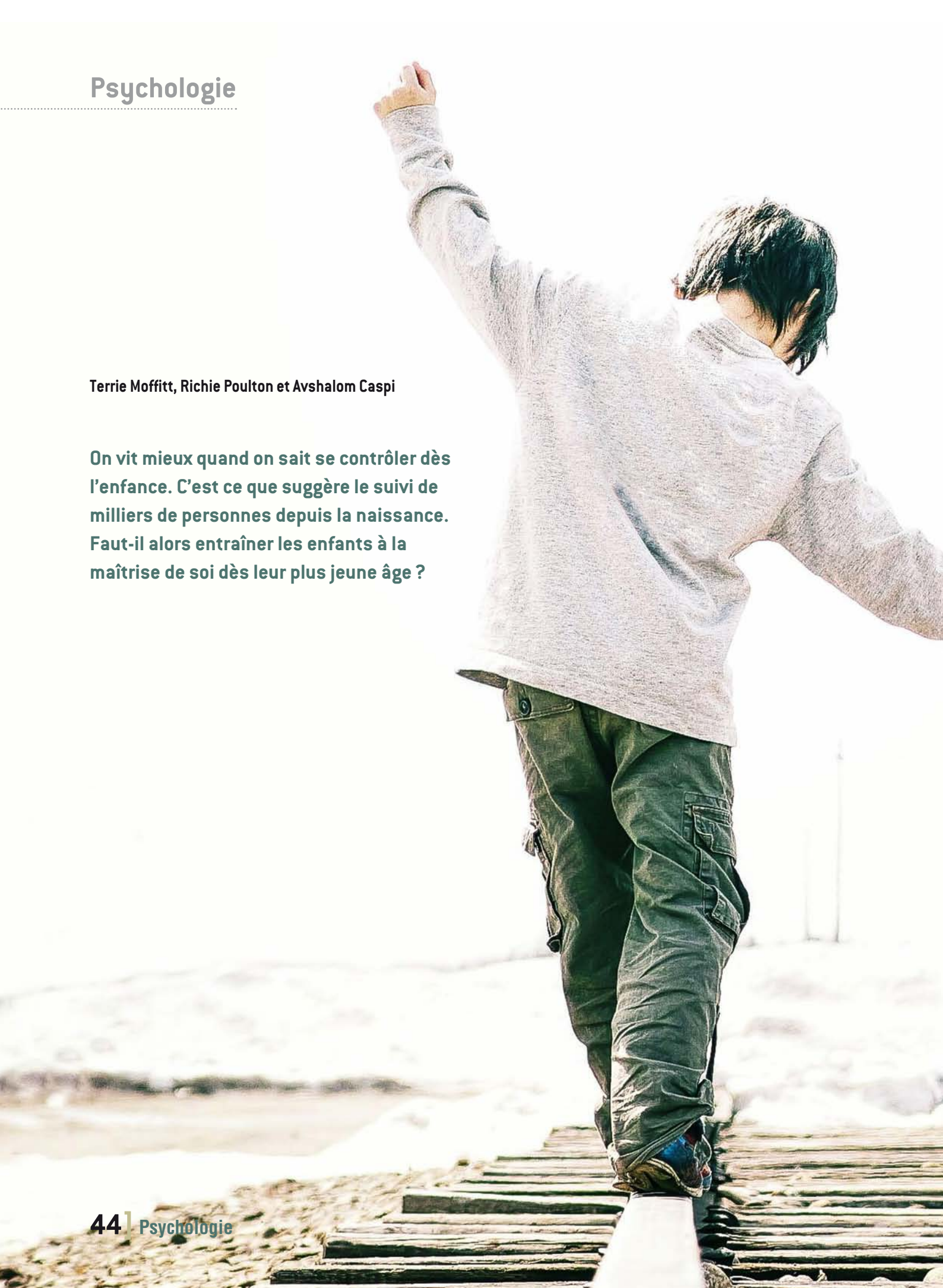
Développement et cancer : une même histoire

Les cellules indifférenciées ont des profils instables, car l'expression de leur génome est peu contrainte, notamment à cause de leur faible réseau d'interactions. Au cours du développement et de la différenciation, la mise en place d'interactions cellulaires directes ou à distance stabilise l'expression des gènes et les phénotypes des cellules (neurone, globule rouge, etc.). Si ces interactions sont perturbées, les cellules redeviennent instables et risquent alors de se transformer en cellules cancéreuses.



Terrie Moffitt, Richie Poulton et Avshalom Caspi

On vit mieux quand on sait se contrôler dès l'enfance. C'est ce que suggère le suivi de milliers de personnes depuis la naissance. Faut-il alors entraîner les enfants à la maîtrise de soi dès leur plus jeune âge ?



Le bonheur est dans la maîtrise de soi



Et si nous pouvions suivre une population humaine sur toute une vie ? Cela permettrait d'analyser les liens entre le profil psychologique, la réussite sociale, la santé, etc. C'est ce à quoi s'attache depuis 40 ans une équipe pluridisciplinaire, que nous avons rejointe dans les années 1980, à Dunedin, en Nouvelle-Zélande.

Cette équipe étudie un peu plus de 1 000 personnes, nées entre avril 1972 et mars 1973. Elle a d'abord analysé la santé des nourrissons, puis de nombreux autres paramètres, portant notamment sur le comportement et la psychologie des participants. Des évaluations ont été mises en place tous les deux à cinq ans. Entre 2011 et 2012, 95 % des 1 007 membres survivants de l'étude, alors âgés de 38 ans, ont participé à la plus récente, subissant huit heures de tests et d'entretiens.

Nous nous sommes particulièrement intéressés à la maîtrise de soi, qui peut être définie comme la capacité de contrôler ses pensées et ses actes et qui est mesurée en

L'ESSENTIEL

■ Les chercheurs ont étudié l'évolution de divers paramètres chez des milliers de sujets, parfois suivis depuis une quarantaine d'années : santé, endettement, maîtrise de soi...

■ Ils ont montré que les enfants dotés de la meilleure maîtrise de soi réussissent mieux par la suite et sont plus heureux.

■ Ils préconisent donc de développer cette capacité chez les enfants, grâce à divers jeux et activités.

© Shutterstock.com/makleni

pratique par une constellation de traits de caractère (voir l'encadré page 47). Cette capacité est fondamentale, mais souvent prise en défaut dans nos sociétés où les distractions et les tentations sont légion. Économiser pour sa retraite est compliqué quand nous sommes tous les jours bombardés de publicités séduisantes. Rester mince est difficile, à l'heure où des aliments délicieux et caloriques sont servis à chaque coin de rue – d'autant plus que nos métiers sont moins exigeants physiquement. La valeur de la maîtrise de soi est encore augmentée par les nouvelles pratiques des employeurs : quand ils recherchent une pépite à embaucher, ces derniers traquent les signes de cette capacité chez les diplômés, notamment sur leurs pages Facebook.

Le regain d'intérêt pour la maîtrise de soi est né d'observations récentes sur le programme social américain *Head Start*, lancé en 1965. Grâce à des services d'éducation, de santé et d'aide aux parents, ce programme visait à stimuler le développement