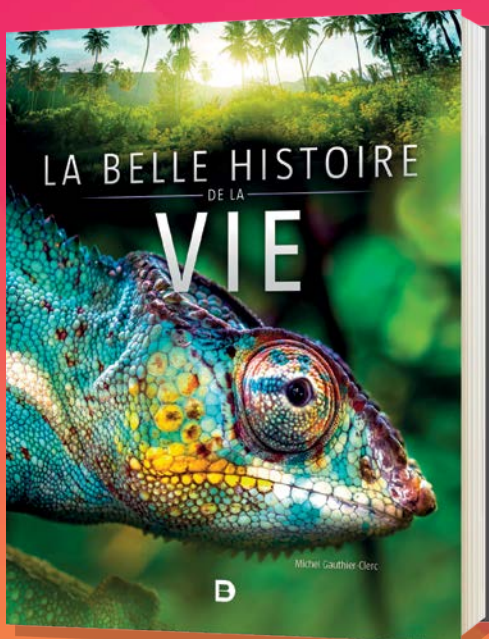


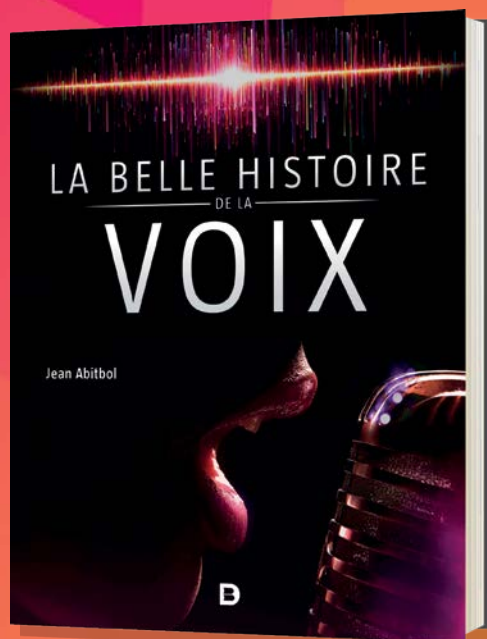
Beaux et intelligents !



**Une enquête passionnante
au cœur du vivant !**

384 p. • plus de 200 ill.
1^{re} éd. • 2019 • 9782807321779

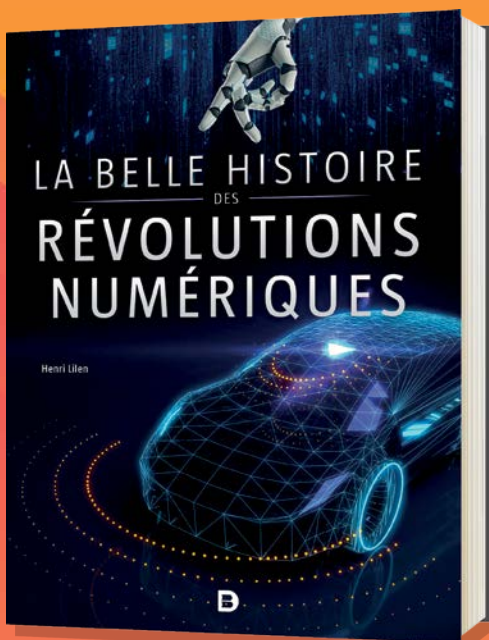
29 €



**Jean Abitbol raconte la voix :
entre science, art et émotion**

304 p. • plus de 150 ill.
1^{re} éd. • 2019 • 9782353274420

29 €



**De l'électronique aux défis
de l'intelligence artificielle**

384 p. • plus de 200 ill.
1^{re} éd • 2019 • 9782807324787

29 €



**L'univers incroyable et magique
d'Harry Potter redécouvert
sous le prisme de la science**

296 p. • 1^{re} éd • 2019
9782807324718 • 16 €

L'ESSENTIEL

> En général, les traitements contre le cancer se concentrent sur les mutations malignes et administrent de fortes doses de médicaments toxiques visant à éradiquer la maladie.

> Mais vu sous le prisme de la théorie de l'évolution, le cancer apparaît sous un tout autre angle : ce ne sont pas tant

les mutations dans les cellules qui accélèrent sa croissance que l'environnement des cellules mutées.

> Testée chez l'animal et chez des hommes atteints d'un cancer avancé de la prostate, une thérapie fondée sur cette idée obtient des résultats encourageants.

LES AUTEURS



JAMES DEGREGORI
professeur de biologie
moléculaire au campus médical
Anschutz de l'université
du Colorado à Denver



ROBERT GATENBY
médecin et directeur du
département de radiologie
du Moffitt Cancer Center
à Tampa, en Floride

La théorie de l'évolution, nouvelle arme contre le cancer

Comme tout système vivant, le cancer est soumis aux lois de la sélection naturelle. S'appuyant sur cette idée, de nouvelles stratégies contre cette maladie visent non pas à l'éradiquer à tout prix, mais à la maintenir sous contrôle.

Cette année, aux États-Unis, au moins 31 000 hommes apprendront qu'ils ont un cancer de la prostate ayant atteint d'autres parties du corps, comme les os et les ganglions lymphatiques. La plupart recevront les soins d'oncologues hautement qualifiés et expérimentés, ayant accès à 52 médicaments approuvés pour traiter cette maladie. Pourtant, plus des trois quarts succomberont à la maladie. Les cancers qui se propagent, dits métastatiques, sont souvent incurables. Les raisons pour lesquelles des patients en meurent malgré un traitement de pointe sont nombreuses. Néanmoins, elles sont toutes liées à une idée que Charles Darwin a popularisée en 1859 pour expliquer l'apparition et la disparition d'espèces d'oiseaux et de tortues. Aujourd'hui, nous l'appelons « évolution ».

Les cellules cancéreuses ressemblent aux pinsons que Darwin avait observés aux

Galápagos, dont le bec variait légèrement d'une île à l'autre. Les pinsons mangent des graines, et les graines de chaque île avaient des formes différentes ou d'autres spécificités. L'oiseau dont la forme du bec correspondait le mieux à la graine locale avait accès à plus de nourriture et a eu plus de descendants, qui avaient aussi cette forme particulière de bec. Les oiseaux avec des becs moins adaptés, eux, n'ont pas survécu. Cette sélection naturelle a permis à différentes espèces de pinsons, avec des becs variés, d'évoluer sur chaque île. En d'autres termes, lorsque deux groupes d'organismes sont en compétition dans le même petit espace, celui le mieux adapté à l'environnement l'emporte.

Les cellules cancéreuses évoluent de manière similaire. Dans les tissus normaux, les cellules non cancéreuses se développent, car elles sont bien adaptées aux signaux biochimiques de croissance, aux éléments nutritifs et aux signaux physiques qu'elles reçoivent des tissus sains environnants. Si une mutation crée >



> une cellule cancéreuse mal adaptée à son environnement, les chances de cette dernière sont faibles au départ : les cellules normales la surpassent dans la compétition pour les ressources. Mais si le vieillissement ou une inflammation – parfois due à un cancer en croissance – endommagent l'environnement, la cellule cancéreuse s'en sort mieux et commence à surpasser les cellules normales qui l'occupaient. C'est le changement de l'environnement qui détermine le succès des cellules cancéreuses.

Nous avons nommé « oncogénèse adaptative » cette théorie et, à l'appui, avons montré chez des animaux de laboratoire qu'en modifiant l'environnement cellulaire d'un cancer, on entraîne son explosion, sans avoir rien changé aux cellules cancéreuses elles-mêmes. Les médecins ont également observé cette accélération de croissance du cancer chez des patients présentant des pathologies qui perturbaient les tissus, comme les maladies inflammatoires de l'intestin. L'idée est que l'on comprend mieux le cancer en s'intéressant à son environnement plutôt qu'en se concentrant uniquement sur les mutations à l'intérieur d'une cellule. En réduisant les altérations tissulaires causées par des processus tels que l'inflammation, nous pouvons restaurer un environnement plus normal et – comme nous l'avons montré dans des études sur des animaux – empêcher le cancer de prendre le dessus.

Notre perspective évolutionniste a également inspiré une approche thérapeutique différente du cancer, que nous avons testée avec succès lors de petits essais cliniques. Contre un cancer, les médecins utilisent la chimiothérapie à haute dose dans l'espoir de supprimer toute trace de menace et, au début, cela semble fonctionner. La tumeur diminue ou disparaît. Mais ensuite, elle revient et résiste aux médicaments qui avaient permis de tuer ses cellules, comme les bactéries qui développent une résistance aux antibiotiques. Lors d'un essai clinique auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate, l'un de nous (Robert Gatenby) a essayé une alternative à l'approche de la terre brûlée, en utilisant la chimiothérapie à une dose juste suffisante pour maintenir la tumeur minuscule, sans la tuer entièrement.

Les résultats de nos stratégies de prévention et de traitement suggèrent qu'il est possible de contrer le cancer avant qu'il ne devienne un danger pour la vie et les organes, et de sauver de nombreux patients chez qui un traitement lourd a échoué.

UNE QUESTION D'ENVIRONNEMENT

Demandez à n'importe quel médecin ou chercheur sur le cancer : « Pourquoi le vieillissement, le tabagisme ou l'exposition aux rayonnements augmentent-ils les risques de cancer ? »

Vous obtiendrez probablement une réponse courte : « Ces facteurs causent des mutations. » C'est en partie vrai. L'exposition à la fumée de cigarette ou aux rayonnements provoque des mutations dans notre ADN, lesquelles s'accumulent dans nos cellules tout au long de la vie. Ces mutations fournissent parfois aux cellules de nouvelles propriétés, comme des signaux hyperactifs de croissance favorisant les divisions cellulaires, un taux de mortalité réduit ou même une capacité accrue à envahir les tissus environnants.

Cependant, cette explication simple, axée sur les changements au sein des cellules, néglige le fait qu'un des principaux moteurs du changement évolutif dans une cellule unique – ou dans un ensemble de cellules, comme le corps humain – se trouve à l'extérieur, dans l'environnement de la cellule.

On sait que les perturbations de l'environnement ont fortement influencé l'évolution des espèces sur la Terre, notamment des modifications importantes des masses continentales, des gaz présents dans l'air et dans l'eau, et de la température ambiante. Ces changements ont conduit à la sélection de nouvelles caractéristiques adaptatives chez les organismes, produisant une diversité incroyable. Comme Darwin



C'est le changement de l'environnement qui détermine le succès des cellules cancéreuses



l'a écrit en 1859 dans *L'Origine des espèces*, « c'est grâce à cette lutte que les variations, si minimes qu'elles soient d'ailleurs, et quelle qu'en soit la cause déterminante, tendent à assurer la conservation des individus qui les présentent, et les transmettent à leurs descendants, pour peu qu'elles soient à quelque degré utiles et avantageuses à ces membres de l'espèce, dans leurs rapports si complexes avec les autres êtres organisés, et les conditions physiques dans lesquelles ils se trouvent ». En d'autres termes, Darwin proposait que la compétition pour des ressources limitées conduise à la sélection d'individus aux traits mieux adaptés à l'environnement. Et que lorsque l'environnement change, ces pressions évoluent et

50 000

En France, le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers, avec plus de 50 000 nouveaux cas par an. Dès le diagnostic, environ 10 à 15 % des patients apprennent que leur cancer a produit des métastases, principalement osseuses et lymphatiques. Selon la dernière étude de Santé Publique France, 8 115 hommes en sont morts en 2018.

sélectionnent de nouveaux traits mieux adaptés au nouvel environnement.

Une dynamique darwinienne similaire s'appliquerait à l'évolution des cancers dans notre corps. L'évolution et l'écologie nous ont toujours fascinés, même si nous sommes biologiste moléculaire (James DeGregori) et médecin (Robert Gatenby) de formation. Nos nombreuses lectures dans ces domaines, bien que motivées initialement par une curiosité sans rapport avec nos spécialités, ont révélé des parallèles surprenants entre les forces motrices de l'évolution et nos observations du développement du cancer et des réactions des patients au traitement.

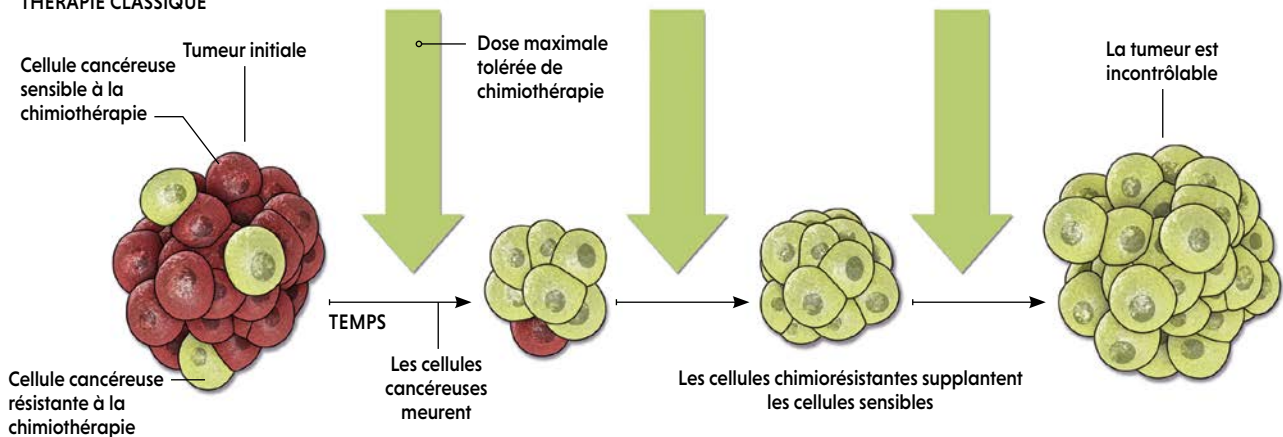
Par exemple, les cancérologues pensaient qu'une mutation causant le cancer conférerait toujours un avantage à la cellule qui l'a acquise, mais nous y avons plutôt vu un principe évolutif classique à l'œuvre: une mutation n'a pas automatiquement pour effet d'aider ou de désavantager un organisme. Au contraire, ses effets dépendent des caractéristiques de l'environnement local. Chez les pinsons de Darwin, il n'y a pas de « meilleure » forme de bec en soi, mais certains becs améliorent la survie dans certaines conditions. De même, nous avons estimé qu'une mutation qui active un gène cancérogène ne confère pas d'avantage inhérent à >

CONTRÔLER LE CANCER

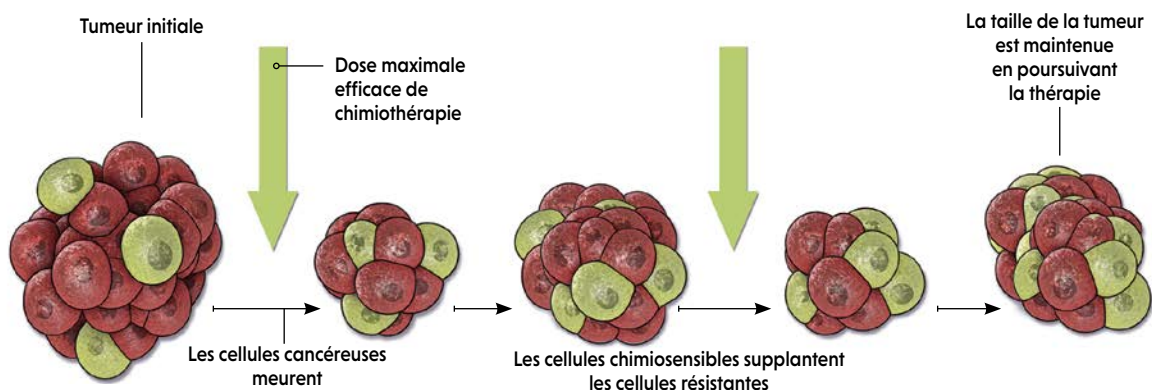
En général, les oncologues traitent les cancers agressifs avec la « dose maximale tolérée » de médicaments – la plus grande quantité qu'un patient peut supporter. Les médicaments anticancéreux affectant aussi les cellules saines, leurs effets sur l'organisme constituent la seule limite réelle du traitement. Mais d'un point de vue évolutif, cette stratégie de la terre brûlée est l'une des raisons pour lesquelles les tumeurs resurgissent et tuent les patients. Les cellules cancéreuses qui survivent à l'assaut initial ont des traits qui leur permettent de résister au médicament et elles se développent

facilement dans les tissus ravagés. Une autre approche, la « thérapie adaptative », vise à utiliser des doses plus faibles qui empêchent la tumeur de développer une résistance totale. Des tests effectués chez des patients atteints d'un cancer de la prostate montrent que le premier assaut réduit la tumeur, mais permet à quelques cellules cancéreuses sensibles au médicament de survivre. Celles-ci empêchent les cellules rivales résistantes de prendre le contrôle de la tumeur. La tumeur contenant toujours des cellules sensibles, un deuxième assaut réduit sa taille, de même que les assauts suivants.

THÉRAPIE CLASSIQUE



THÉRAPIE ADAPTATIVE



> la cellule et peut être désavantageuse si elle rend cette cellule moins apte à utiliser les ressources du tissu environnant.

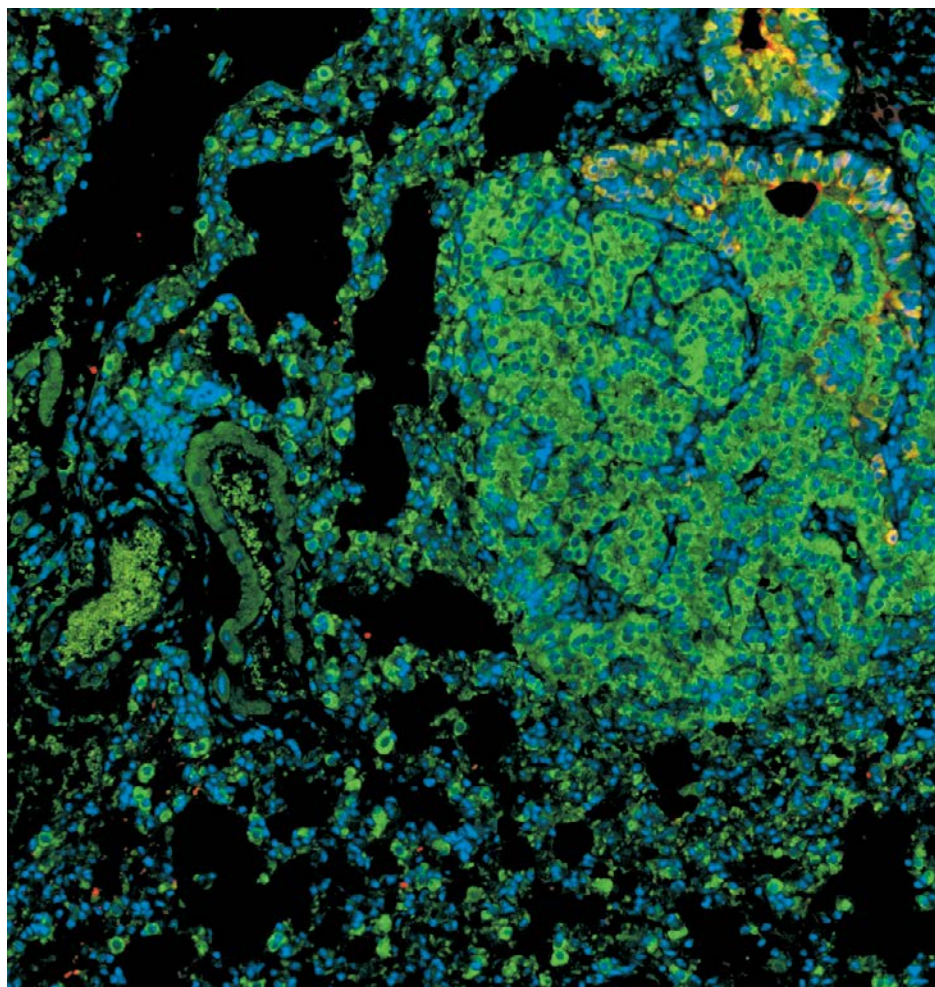
Nous nous sommes également inspirés de la théorie des équilibres ponctués, de Niles Eldredge et Stephen Jay Gould. Au début des années 1970, les deux paléontologues avaient remarqué que les espèces conservaient souvent des traits stables pendant des millions d'années, selon les archives fossiles, avant d'évoluer rapidement en réponse à un changement environnemental spectaculaire. Ce concept a nourri nos réflexions : et si certains tissus étaient initialement défavorables aux mutations cellulaires, mais subissaient des modifications (lésions, inflammation des poumons d'un fumeur...) qui stimulaient des changements évolutifs, conduisant parfois à un cancer ?

L'IMPACT DE L'ÂGE

Nous avons vu cette dynamique à l'œuvre pour la première fois en 2010, dans la moelle osseuse de souris, où nous avons montré que des modifications associées au vieillissement conduisaient au développement de leucémies. Dans le laboratoire de l'un de nous (James DeGregori), à l'université du Colorado à Denver, Curtis Henry, maintenant à l'université Emory, et Andriy Marusyk, aujourd'hui au Moffitt Cancer Center, ont produit les mêmes mutations cancérogènes dans quelques cellules souches de la moelle osseuse de souris jeunes et âgées. Les résultats ont montré que, selon l'âge, les mêmes mutations cancérogènes ont des effets très différents sur le destin de ces cellules : ces changements ont favorisé la prolifération de cellules mutées chez les souris âgées, mais pas chez les plus jeunes. De plus, le facteur déterminant ne semblait pas être dans les cellules mutées, mais dans le métabolisme et l'activité des gènes des cellules normales qui les entouraient.

Par exemple, chez les souris âgées, l'activité de gènes importants pour la division cellulaire et la croissance était réduite dans les cellules souches de la moelle osseuse, par rapport à celles des souris jeunes. Mais lorsque nous avons introduit, dans la moelle osseuse des souris âgées, les cellules souches portant la mutation cancérogène, l'activité des gènes a été restaurée. Pour autant, la mutation n'a pas eu d'effet bénéfique sur les souris : les cellules mutées ont été sélectionnées, sans doute à cause du regain d'activité qu'elles procuraient aux cellules souches non mutées. Ce regain d'activité était bienvenu, car ces cellules produisent des acteurs clés du système immunitaire, mais les cellules mutées ont pris le dessus et conduit au développement de leucémies.

À l'inverse, chez les souris jeunes, les populations de cellules mutées ne se sont pas développées. Avant leur injection, la croissance et

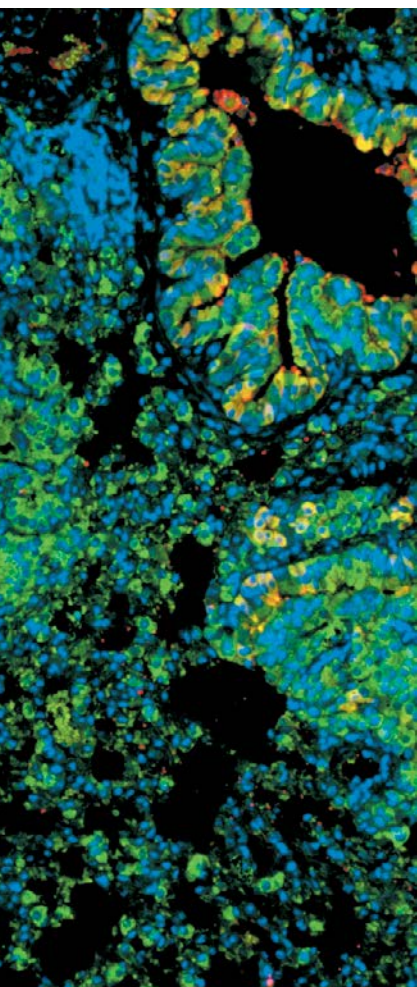


Les tumeurs précoces, comme celle ci-dessus (en vert vif) observée dans les tissus pulmonaires, se développent parce que leurs cellules acquièrent des caractéristiques qui les avantagent par rapport aux cellules saines.

la consommation énergétique des cellules souches saines correspondaient déjà à ce que leur environnement pouvait fournir. Par conséquent, elles n'ont rien gagné de l'introduction des cellules mutées. En privilégiant le *statu quo*, la jeunesse protège des tumeurs.

Pourquoi est-ce important ? Même si nous évitons certaines mutations en ne fumant pas et en restant à l'écart d'autres expositions mutagènes, nous ne pouvons échapper à la plupart des mutations que nous accumulons dans nos cellules au cours de la vie. Mais cette nouvelle perspective sur l'environnement tissulaire introduit un moyen de limiter le cancer : en réparant les altérations des tissus dues au vieillissement, au tabagisme et à d'autres agressions, on réduira le succès des mutations cancérogènes. Les mutations se produiront toujours, mais elles auront beaucoup moins de chances de donner un avantage aux cellules, lesquelles ne se multiplieront donc pas.

Certes, il n'existe pas de fontaine de jouvence pour inverser ou prévenir le vieillissement. Faire



les choses que nous savons bénéfiques, comme de l'exercice physique, manger équilibré et ne pas fumer, peut améliorer le maintien de nos tissus et est sans doute la meilleure stratégie disponible actuellement. Mais si nous réussissions à déterminer quels facteurs environnementaux tissulaires clés favorisent le développement du cancer, nous devrions être capables de les modifier pour limiter les tumeurs malignes. En effet, dans nos expériences sur les souris, nous avons montré que lorsque nous réduisons l'activité des protéines responsables de l'inflammation et des lésions tissulaires chez les souris âgées, les cellules portant les mutations cancéreuses ne proliféraient pas; les cellules normales restaient dominantes. Mais nous devons procéder avec prudence. Bloquer l'inflammation chez des souris vivant dans des cages stériles réduit peut-être le cancer, mais une stratégie similaire chez l'humain serait susceptible de limiter ses défenses contre les infections, car l'inflammation fait partie de notre réponse immunitaire.

CONTRÔLER LA RÉSISTANCE

Outre la prévention, une compréhension évolutive peut aider à élaborer des thérapies plus efficaces contre les cancers existants en réduisant la fâcheuse tendance des cellules cancéreuses à développer une résistance aux médicaments. L'évolution de la résistance est un phénomène bien connu dans d'autres domaines. Un exemple en est le conflit séculaire entre agriculteurs et insectes destructeurs

Le mécanisme est le suivant. Dans un champ, tous les insectes sont continuellement en compétition pour la nourriture et l'espace, et ne sont pas identiques (à l'instar des cellules cancéreuses) : au sein d'une population, il existe une variabilité inévitable d'un individu à l'autre pour presque tous les traits, y compris la sensibilité à un pesticide. En pulvérisant une grande quantité d'insecticide (ou en administrant une forte dose de chimiothérapie), l'agriculteur (ou l'oncologue) tue peut-être la grande majorité des insectes (ou des cellules cancéreuses), mais, une fois éliminés les organismes les plus vulnérables, quelques insectes (ou cellules) aux traits moins vulnérables ont le champ libre pour se propager.

Une stratégie agricole – la gestion intégrée des ravageurs – tente de remédier à cette situation en utilisant les pesticides avec parcimonie. Plutôt que d'essayer d'éradiquer les parasites, les agriculteurs pulvérisent juste assez de produit pour les contrôler et réduire les dégâts sur les cultures sans entraîner de libération compétitive. De cette manière, la sensibilité de l'organisme nuisible au pesticide est maintenue.

La communauté médicale a appris une leçon similaire des antibiotiques : il faut cesser leur usage excessif pour réduire le cycle évolutif constant qui favorise le développement d'agents pathogènes résistants aux médicaments. Mais cette leçon n'a pas encore pris racine en cancérologie. À l'instar des agriculteurs qui vaporisent d'énormes quantités d'insecticides dans les champs, les médecins administrent généralement la chimiothérapie à la « dose maximale tolérée » tant que la tumeur ne se remet pas à grossir. Presque tous les médicaments anticancéreux endommagent les tissus sains et leurs effets secondaires peuvent être très désagréables, voire fatals. La dose maximale tolérée est la quantité juste inférieure à la dose létale ou ayant des effets secondaires intolérables. Les médicaments sont considérés comme efficaces lorsque la tumeur diminue et le traitement est abandonné si elle grossit.

Pour la plupart des patients et des médecins, un traitement conçu pour éliminer le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses en administrant sans relâche la plus grande quantité possible de médicaments toxiques semble être la meilleure approche. Mais comme pour le contrôle des insectes et des maladies infectieuses, cette stratégie, dans le cadre d'un cancer incurable, est souvent imprudente sur le plan de l'évolution, car elle déclenche une série d'événements qui, en réalité, accélèrent la croissance des cellules cancéreuses résistantes aux médicaments.

L'autre leçon tirée de la lutte contre les insectes ravageurs est qu'avec un « plan de gestion de la résistance », on peut garder sous contrôle les populations indésirables, souvent >

Selon l'âge, les mêmes mutations ont des effets très différents sur le destin des cellules

de cultures. Pendant plus d'un siècle, des fabricants de pesticides ont produit un flot continu de nouveaux produits, mais les parasites ont toujours développé une résistance. Finalement, des fabricants ont reconnu qu'essayer d'éradiquer ces insectes en pulvérisant de fortes doses de pesticides sur les champs aggravait le problème en raison d'un processus évolutif nommé « libération compétitive ».

> indéfiniment. Cette stratégie fonctionnerait-elle aussi pour les patients atteints de cancers incurables? La réponse n'est pas encore claire, mais des études expérimentales et des essais cliniques préliminaires le suggèrent.

Une thérapie consisterait, par exemple, à arrêter le traitement d'un patient dont la tumeur, après un mois de traitement anticancéreux, a diminué de 50%. Cette approche ne serait utilisée que dans les cas où les tentatives précédentes avec les traitements disponibles (chimiothérapie, hormonothérapie, chirurgie, stimulation du système immunitaire) auraient échoué. Le cancer étant incurable, l'objectif serait plutôt d'empêcher aussi longtemps que possible la tumeur de grandir et de se propager. En arrêtant le traitement, on laisserait vivre un grand nombre de cellules cancéreuses qui lui sont sensibles. La tumeur recommencerait alors à croître, jusqu'à sa taille initiale. Pendant cette période, aucune chimiothérapie ne serait administrée: la majorité des cellules tumorales seraient donc toujours sensibles aux médicaments anticancéreux. Et en contrôlant la croissance de ces cellules sensibles au traitement, on empêcherait celle des cellules résistantes. En conséquence, le traitement maintiendrait le contrôle de la tumeur bien plus longtemps que l'approche classique. Par ailleurs, la dose de médicament serait considérablement réduite, donc moins toxique et offrant une meilleure qualité de vie.

VERS UNE THÉRAPIE ADAPTATIVE

En 2006, l'équipe de l'un de nous (Robert Gatenby) a commencé par étudier l'approche à l'aide de modèles mathématiques et de simulations informatiques. De tels modèles sont rarement utilisés pour planifier le traitement d'un cancer, mais devant le nombre de traitements possibles, il était nécessaire d'adopter cette approche, classique en physique, qui aide à déterminer quelles méthodes expérimentales ont le plus de chances de réussir. Nos modèles ont défini les quantités à administrer de médicaments que nous voulions tester. L'étape suivante consistait à essayer ces doses sur des souris. Les expériences ont confirmé que de telles stratégies étaient susceptibles d'améliorer grandement le contrôle de la tumeur.

Les résultats étaient suffisamment bons pour nous inciter à tester l'approche sur des patients atteints de cancer. Avec l'aide de mathématiciens, de biologistes de l'évolution et de Jingsong Zhang, un oncologue du Moffitt Cancer Center qui traite des hommes atteints du cancer de la prostate, nous avons développé un modèle de dynamique de l'évolution des cellules cancéreuses de la prostate au cours du traitement. Nous avons utilisé ce modèle pour simuler les réponses du cancer de la prostate à diverses doses de médicaments administrées par un oncologue. Nous avons abouti à une série



Dans notre essai clinique, le contrôle moyen de la tumeur est au moins de 34 mois



de doses qui contrôlaient le cancer pendant très longtemps sans augmenter la population de cellules résistantes aux médicaments.

Ensuite, nous avons demandé à des patients atteints d'un cancer agressif de la prostate avec métastases de se porter volontaires pour un essai clinique. Jusqu'à présent, les patients ont eu d'excellents résultats. Sur les 18 personnes inscrites, 11 sont encore en traitement. Le traitement standard maintient le contrôle du cancer métastatique de la prostate pendant 13 mois en moyenne. Dans notre essai, le contrôle moyen de la tumeur est au moins de 34 mois et, comme plus de la moitié de nos patients sont toujours traités, nous ne pouvons pas encore déterminer de limite maximale. De plus, ce contrôle est obtenu avec seulement 40% de la dose de médicament que le patient aurait reçue avec un traitement standard. Mais ce n'est que le début de cette approche. Ce n'est pas parce qu'elle fonctionne dans le cancer de la prostate qu'elle fonctionnera dans le cancer de l'estomac, par exemple. Et les patients auront peut-être du mal à accepter l'idée que la meilleure approche consiste à ne pas tuer autant de cellules cancéreuses que possible, mais aussi peu que nécessaire.

À bien des égards, la théorie de l'évolution permet de dissiper le «mystère» du cancer. La propension de la maladie à frapper sans cause claire, ainsi que sa capacité à vaincre et à revenir même après un traitement hautement toxique, laissent souvent les patients et les soignants dans un profond désarroi. En revanche, comprendre que le cancer obéit aux règles de l'évolution, comme tous les autres systèmes vivants, donne confiance en la possibilité de le contrôler. Depuis plus d'un siècle, les cancérologues cherchent des remèdes miracles, des médicaments capables d'éliminer toutes les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales. Le cancer a profité de l'évolution pour échapper à ces médicaments. Mais nous aussi allons l'utiliser. ■

BIBLIOGRAPHIE

R. A. Gatenby et al., **First strike – second strike strategies in metastatic cancer : Lessons from the evolutionary dynamics of extinction**, *Cancer Research*, vol. 79(13), pp. 3174-3177, 2019.

F. Thomas, **L'Abominable Secret du cancer**, Humensciences, 2019.

J. Zhang et al., **Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer**, *Nature Communications*, vol. 8, article 1816, 2017.

conférences

accès gratuit

jeudi 14 novembre à 14h

L'espace, une poubelle ?

Gérer ses déchets est la responsabilité qui incombe à tous ceux qui, en bons Homo sapiens, doivent mettre en place les cycles de retraitement des produits secondaires issus de leurs actions non naturelles. Un défi, un devoir tout simplement humain.

Avec, entre autres : **Jacques Arnould**, expert éthique au Cnes ; **Christophe Bonnal**, membre de l'AAE, expert Senior au Cnes.

ORGANISÉ AVEC



L'espace, une poubelle ?

conférence

accès gratuit

Jeudi 14 novembre à 14h



©123RF

Time World

Congrès international
SUR LE TEMPS

21, 22, 23 NOVEMBRE 2019

Cité des sciences et de l'industrie Paris - France



conception graphique lepeutiel.com

21, 22, 23 novembre 2019

TIMEWORLD 2019

Congrès international sur le temps

TimeWorld valorise les intelligences connectées. Peut-on vivre sans calendrier ? L'ADN enregistre-t-il le temps qui passe ? Les atomes prennent-ils leur temps ? L'immortalité biologique : fiction ou réalité ? Les musiciens sont-ils des faiseurs de temps ? Si vous vous posez ces questions et bien d'autres sur le temps, le congrès TimeWorld est pour vous.

TimeWorld en bref :

- 120 intervenants
- 60 conférences
- 6 tables rondes
- 72 ateliers
- 500 m² d'exposition
- 2 concours
- 3 spectacles

> Centre des congrès - accès payant

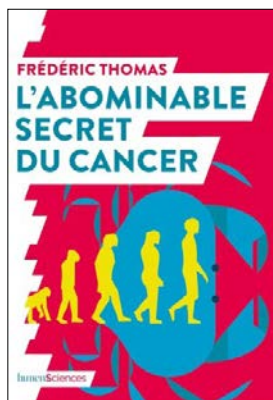
FRÉDÉRIC THOMAS

est directeur de recherche au CNRS dans le laboratoire Mivegec, à l'université de Montpellier, où il codirige le Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer. Dans son livre *L'Abominable Secret du cancer* (Humensciences, 2019), destiné au grand public, il revisite le cancer à la lumière de la biologie de l'évolution.



Nous sommes tous au minimum des cancéreux asymptomatiques

Et si le cancer était un processus inhérent à la vie des organismes complexes et soumis aux mêmes lois de l'évolution ? Cette idée modifie radicalement notre compréhension de la maladie. Les explications du biologiste de l'évolution Frédéric Thomas.



Frédéric Thomas a récemment publié : **L'Abominable Secret du cancer** (Humensciences, 2019).

Comment vous êtes-vous intéressé au cancer ?

Historiquement, j'ai été recruté au CNRS pour travailler sur les parasites, notamment les manipulateurs de comportement. Pendant plusieurs années, j'ai ainsi étudié des cas fascinants, comme ces vers trématodes qui atteignent le cerveau de petits crustacés, les gammare, et les font tourner à la surface de l'eau, offrant des proies faciles aux oiseaux aquatiques. Ou encore ce ver gordien qui pousse son hôte, un grillon des bois, à se suicider dans l'eau. Puis j'ai commencé à m'intéresser au cancer. Ma mère est morte d'un cancer. J'étais biologiste, mais n'ai rien pu faire. Cela m'a beaucoup affecté. Je voulais aussi me rendre davantage utile. J'ai donc décidé de partager l'activité du laboratoire entre parasites et cancer. On s'est alors aperçu qu'on était extrêmement productif sur le cancer parce que l'on arrivait avec un angle différent : on étudiait la maladie avec le prisme des sciences de l'évolution. De façon générale, on peut regarder toutes les maladies avec l'angle de la biologie évolutive. C'est ce qu'on appelle la médecine évolutionniste, qui rapproche santé, médecine et sciences de l'évolution.

Cet angle était nouveau dans l'étude du cancer ?

Pas exactement. Les premiers papiers qui ont commencé à présenter le cancer comme un problème d'évolution sont parus au milieu des années 1970, l'un dans *Nature*, l'autre dans *Science*. Mais, sans doute parce que les esprits n'étaient pas prêts à l'interdisciplinarité, ces articles sont passés à la trappe. C'est seulement durant la dernière décennie que l'on a commencé à réaliser à quel point l'adoption d'une vision évolutionniste du cancer améliore notre compréhension de la croissance des tumeurs, aide à mieux prévenir le cancer et à imaginer de nouvelles thérapies. En France, l'approche est encore peu développée, mais elle gagne de l'importance. Par exemple, en février dernier, la Société française du cancer m'a demandé d'organiser une journée de conférences sur le thème « Évolution et cancer ». Avec le budget accordé, nous avons réuni les meilleurs spécialistes au monde, venus des États-Unis, d'Australie, d'Angleterre – et ce à la demande des oncologues. Je suis aussi régulièrement invité dans des congrès de cancérologie. C'est la preuve que les idées font leur chemin. La biologie évolutive est devenue incontournable dans la compréhension du cancer.

Comment est venue cette prise de conscience ?

Les thérapies anticancéreuses fonctionnaient chez les patients, puis n'avaient plus d'effet. Pendant longtemps, les oncologues se sont demandé pourquoi. La biologie évolutive apporte une réponse simple : la sélection de résistances. Pesticides, bactéricides, insecticides... Les humains sont des spécialistes dans ce scénario qui

consiste à éliminer tous ses ennemis et qui, très souvent, conduit à la sélection de résistances. Or il faut savoir que la quasi-totalité des gens qui meurent du cancer aujourd'hui sont des personnes chez qui les traitements ont sélectionné des résistances contre lesquelles on ne peut plus rien. Les thérapies extrêmement agressives contre le cancer ne sont donc qu'un exemple parmi une longue liste de stratégies martiales ignorant que la sélection existe et qu'elle constitue même une des forces les plus puissantes du vivant. Bien sûr, il faut traiter les personnes atteintes d'un cancer, sinon elles mourraient plus tôt. Mais il s'agit de trouver des traitements qui sauvent durablement les personnes et leur offrent un mode de vie acceptable. Le cancer évolue. C'est certes une mauvaise nouvelle, mais aussi une bonne pour les biologistes, car cela signifie qu'en théorie, on peut apprendre à orienter son évolution jusqu'à un état stable qui ne nous tuera pas. C'est tout l'enjeu des thérapies modernes : apprendre à gouverner l'évolution du cancer.

Comment définiriez-vous le cancer d'un point de vue évolutif ?

C'est un processus d'évolution clonale à l'intérieur du corps. Un organisme multicellulaire est une société de clones qui coopèrent entre eux. L'humain en compte trente mille milliards, produits à partir d'une seule cellule ! Ces cellules se spécialisent et se différencient en activant différentes parties du même génome. Le cancer relève du même mécanisme. Ce qui est fascinant avec le cancer, c'est que tout repose sur le détournement d'une boîte à outils – la même qui a façonné la vie. Un œuf fécondé contient une boîte à outils avec un programme façonné par l'évolution, qui produit en neuf mois un joli bébé. Le cancer doit réinventer la roue à chaque fois, car en dehors des cancers transmissibles, rencontrés chez certains animaux comme le diable de Tasmanie, toute la diversité qu'il a produite chez un individu disparaît avec lui. À partir d'une seule cellule, le cancer arrive ainsi parfois à refabriquer l'équivalent d'un organe avec une structuration et répartition des tâches. Une tumeur est loin d'être un amas désorganisé de cellules, et tout cela se fait par sélection en temps réel. C'est pour cette raison que le cancer évolue en général assez lentement vers une tumeur solide. Sauf si on admet l'hypothèse atavique du cancer.

De quoi s'agit-il ?

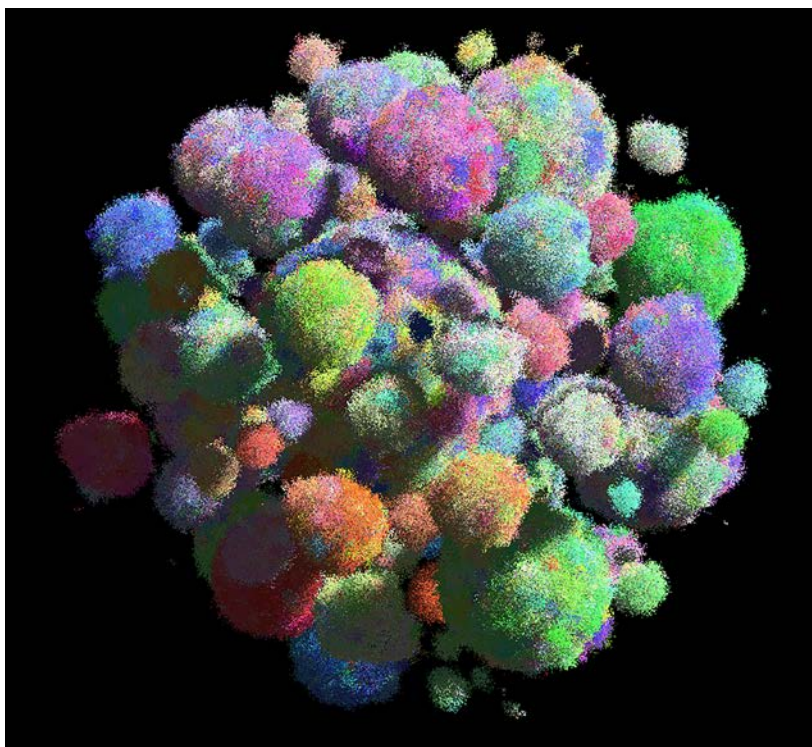
Selon cette hypothèse, le cancer correspondrait à la réactivation de programmes ancestraux sélectionnés pendant le Précambrien. Il y a 2 milliards d'années, la Terre n'était peuplée que d'organismes unicellulaires et, pour faire simple, la seule chose qu'on leur demandait était de proliférer, souvent dans des conditions ➤

> difficiles. Puis, il y a plus de 1,5 milliard d'années, la multicellularité s'est construite à partir de cette unicellularité. Si la sélection naturelle travaillait comme un parfait ingénieur, elle aurait bâti le monde multicellulaire simplement en éliminant nombre des adaptations des organismes unicellulaires. Mais elle travaille comme un bricoleur dépourvu de tout sens moral qui ne fait qu'optimiser une situation par rapport à l'étape précédente, sans objectif à long terme. Dans ce cadre, certaines adaptations de ces organismes unicellulaires n'auraient pas été complètement éliminées de nos génomes, et leur réactivation accidentelle conduirait à ce résultat ubuesque, où des organismes complexes et modernes se retrouveraient soudainement en compétition avec des entités unicellulaires qui disposent d'outils du Précambrien. Cela expliquerait peut-être pourquoi les cellules cancéreuses sont particulièrement à l'aise dans des environnements acides, anoxiques, puisque ces conditions prévalaient souvent à l'époque.

Pourquoi l'évolution n'a-t-elle pas éliminé le cancer, s'il est délétère pour les individus ?

Parce que c'est trop coûteux en énergie, comme pour les parasites : on pourrait avoir des défenses pour tuer tous les parasites, mais l'évolution ne peut retenir une telle option si celle-ci se fait au détriment de la reproduction... En théorie, nous pourrions être beaucoup plus résistants au cancer. Mais imaginez que cela nécessite tellement d'énergie et de ressources que vous ne vous reproduisiez plus. En monnaie darwinienne, cela ne marchera jamais : à l'échelle de l'évolution, il vaut mieux être vulnérable au cancer en s'étant reproduit auparavant que complètement résistant sans avoir la capacité de se reproduire tant la résistance est coûteuse. Car, rappelons-le, la sélection naturelle favorise non pas la survie, mais la reproduction. Elle a ainsi fortement favorisé notre résistance au cancer tant que nous sommes reproducteurs. C'est le drame de la sénescence, qui a horrifié Charles Darwin lorsqu'il est arrivé à cette conclusion que tout ce qui nous arrive après la reproduction est quasiment neutre d'un point de vue évolutif, sauf chez les espèces qui prodiguent des soins grands-parentaux.

Des mécanismes encore plus viciieux maintiennent aussi, à une fréquence plus élevée qu'attendu, des mutations oncogéniques dans les populations. C'est le cas de la « pléiotropie antagoniste » – le fait que certains gènes ont un effet positif en début de vie et négatif en fin de vie. Si l'effet positif procure un avantage énorme à ses porteurs, la sélection naturelle le retient parce qu'il se traduit par une meilleure reproduction, même si, plus tard, il confère une maladie. Par exemple, au Mexique, les poissons mâles du genre *Xiphophorus* meurent souvent



d'un mélanome dû à une mutation congénitale. Des chercheurs se sont aperçus que les gènes qui conduisent à ce cancer sont extrêmement bénéfiques en début de vie, car les poissons porteurs ont une meilleure croissance : ils grandissent plus vite, deviennent plus gros et plus agressifs. Ils défendent donc bien mieux leur territoire et sont donc préférés des femelles dans le cadre de la sélection sexuelle. Ainsi, même s'ils meurent plus tôt que les autres, ils se reproduisent davantage.

C'est aussi le cas des diables de Tasmanie, qui sont victimes d'un cancer de la joue directement transmissible. Seuls les mâles agressifs, qui combattent les autres mâles, accèdent aux femelles. Mais c'est en mordant leurs adversaires qu'ils attrapent le cancer...

Observe-t-on des mécanismes similaires chez l'humain ?

Quelques travaux suggèrent qu'il y a également de la pléiotropie antagoniste chez l'humain. En 2012, notamment, Ken Smith, de l'université d'Utah, et ses collègues ont montré, sur une cohorte de mormons suivie depuis très longtemps, que les femmes mutées sur le gène *BRCA1* – ce qui augmente considérablement le risque de cancer du sein – avaient une fertilité supérieure. Plusieurs travaux ont aussi suggéré qu'un excès de testostérone chez l'homme influencerait sur sa musculature, certains traits du visage, sa voix et s'accompagnerait d'un succès reproducteur, mais favoriserait aussi le cancer de la prostate. Mais cela reste à confirmer.

Une tumeur ressemble à un écosystème : au fil de leurs divisions et de leurs déplacements, les cellules cancéreuses accumulent des mutations et forment des populations composites soumises aux lois de la sélection naturelle, comme le montre cette modélisation de la croissance d'une tumeur. Chaque point de couleur représente une cellule. Plus les couleurs sont proches, plus les génomes sont similaires.

Réparation de l'ADN, système immunitaire, apoptose... l'organisme a développé de nombreux mécanismes pour éliminer les cellules dissidentes. Comment un cancer s'établit-il chez un individu ?

Le monde ne se divise pas en deux, ceux qui auraient un cancer et ceux qui n'en auraient pas. Nous avons tous des processus oncogéniques dans le corps. Et plus on vieillit, plus on en a. C'est la conclusion à laquelle un nombre croissant d'études arrivent, fondées sur l'analyse sur autopsie de personnes mortes pour d'autres raisons (autres maladies, accidents de voiture...) : nous sommes tous au minimum des cancéreux asymptomatiques. Nous avons en permanence des cellules précancéreuses, voire cancéreuses, partout dans l'organisme. Donc la vraie question est de savoir lesquelles évolueront vers cette toute petite fraction qui conduira à un cancer invasif. La plupart du temps, les autres processus oncogéniques sont inoffensifs. S'ils devaient vous tuer, ils le feraient à vos 210 ans. Il n'y a donc aucun intérêt à les retirer. La vraie prévention serait de retirer uniquement la fraction destinée à devenir invasive.

A-t-on des pistes pour y parvenir ?

Les biologistes de l'évolution apportent des éléments de réponse. Notamment, en 2017, Carlo Maley, de l'université d'État de l'Arizona, et ses collègues ont élaboré un « index éco-évo » dans lequel ils ont défini 16 types de cancer en se fondant sur des variables écologiques comme le taux d'irrigation d'une tumeur, des variables d'environnement comme l'acidité et des variables évolutives comme le renouvellement cellulaire et le taux de prédation par le système immunitaire. Les tumeurs les moins dangereuses – les « déserts » – sont celles qui se renouvellent très peu, sont très peu irriguées et, de fait, évolutivement inertes. Les plus dangereuses – les « forêts humides » – se renouvellent très vite et sont fortement attaquées par le système immunitaire, ce qui fait que très rapidement, des cellules invisibles pour le système immunitaire sont sélectionnées. Il faut retirer ces tumeurs les plus dangereuses tant qu'elles n'ont pas commencé à diffuser, et adopter d'autres thérapies quand, hélas, elles sont devenues métastatiques. En 2018, Carlo Maley a obtenu 8 millions de dollars pour créer un Centre évolution et cancer en Arizona où biologistes de l'évolution et cancérologues travaillent ensemble. En évaluant le type de tumeur de chaque patient avec ces critères, il espère adapter de façon plus personnalisée les thérapies aux caractéristiques de la tumeur.

Quelles autres pistes thérapeutiques l'approche évolutive ouvre-t-elle ?

Actuellement, ce que l'on considère comme une bonne thérapie anticancéreuse est un traitement qui tue le maximum de cellules sans tuer

le patient. On n'examine que dans un deuxième temps si sa survie est améliorée. Or l'un n'implique pas forcément l'autre. La meilleure preuve est la thérapie adaptative proposée par Robert Gatenby, au Moffitt Cancer Center, à Tampa, en Floride (voir l'article page 26). Quand on découvre une tumeur, on s'aperçoit de plus en plus, même si la personne n'a pas encore de symptômes, qu'elle contient des variants de gènes résistants aux traitements. Cela signifie que si on les attaque avec une thérapie lourde, on tuera certes toutes les cellules sensibles, mais, ce faisant, on offrira une double victoire aux cellules résistantes : non seulement elles résisteront, mais elles n'auront plus de compétiteurs puisque les cellules sensibles seront mortes. C'est à tout prix le scénario qu'il faut éviter. Robert Gatenby traite une petite partie de la tumeur. Il l'empêche ainsi de grossir et, surtout, maintient la compétition avec les cellules sensibles. Il mise sur le fait que les cellules cancéreuses ne sont pas des démons darwiniens qui ont une capacité maximale sur tout. Elles ont leur talon d'Achille : leur résistance a un coût qui leur confère une faiblesse. Robert Gatenby a commencé avec des modèles mathématiques, puis a mené des expériences sur des souris. À présent, il traite des patients atteints de cancers métastatiques de la prostate résistants aux traitements classiques et obtient des résultats significatifs sur la survie.

C'est donc encore une question de coût...

Exactement. Ce qui nous a amenés à nous demander, au laboratoire, si Robert Gatenby était l'inventeur de la thérapie adaptative ou si la sélection naturelle l'avait créée. Imaginez une tumeur dont les cellules seraient résistantes non pas aux thérapies, mais à un système immunitaire. À force de traquer les cellules cancéreuses, ce dernier finirait par sélectionner celles qu'il ne détecte pas. Et s'il appliquait cette stratégie jusqu'au bout, il tuerait la totalité des cellules cancéreuses rencontrées et celles qui lui sont invisibles gagneraient deux fois pour les mêmes raisons. On mourrait ainsi très tôt. Il y a donc fort à parier que, sur des temps évolutifs, la sélection naturelle a optimisé notre système immunitaire pour qu'il ne tue pas la totalité des cellules cancéreuses qu'il détecte. Quand vous ne pouvez plus tuer votre ennemi, affaiblissez-le en lui laissant des compétiteurs.

Qu'en déduire pour les thérapies ?

Il ne faut pas oublier que nos défenses naturelles ont été mises en place à une période très différente de la vie humaine sur Terre. On vivait moins longtemps et on était moins exposé à des mutagènes : les hommes préhistoriques, par exemple, mangeaient bio. Il n'y avait ni gasoil ni particules fines... Aujourd'hui, le monde a changé. On vit plus longtemps, on est exposé à ➤

> des mutagènes en tous genres. Notre arsenal de défense contre le cancer s'est donc mis en place à une époque révolue et n'est pas optimal pour nous protéger aujourd'hui. Cela signifie que forcer notre système immunitaire à tuer plus de cellules cancéreuses qu'il n'a prévu de le faire, comme le font certaines immunothérapies, est potentiellement dangereux puisque l'on risque de se retrouver dans l'impasse d'une sélection trop forte sur les cellules cancéreuses.

Attention, cela ne signifie pas qu'il faut jeter l'immunothérapie. Elle fait partie des voies les plus prometteuses pour plusieurs raisons. D'abord parce que, la sélection naturelle ayant optimisé nos défenses pour maximiser la reproduction, quitte à mourir tôt, il n'y a pas lieu de se satisfaire de thérapies naturelles qui nous amènent à une issue ne correspondant plus à notre attente – vivre plus longtemps en bonne santé. Or en modifiant des cellules immunitaires pour qu'elles ciblent mieux les cellules cancéreuses, l'immunothérapie offre un outil pour nous mettre en adéquation avec notre attente. Ensuite, si l'immunothérapie est bien ajustée, si l'on arrive à gérer les dégâts collatéraux, elle peut très bien fonctionner.

Quelles autres idées explore-t-on pour contraindre l'évolution du cancer ?

Une thérapie très intéressante en cours d'élaboration est celle des « faux médicaments ». La plupart du temps, les cellules cancéreuses résistantes le sont parce que leur membrane porte des pompes qui détectent le poison. Le poison rentre, les pompes l'expulsent et les cellules ne sont pas tuées. Imaginez un faux médicament qui imite l'effet d'un vrai poison, obligeant les cellules résistantes à l'expulser. Elles vont simplement s'épuiser, ce qui donnera un avantage sélectif à la partie de la population sans pompe, et donc sensible au poison. Si vous donnez ensuite un vrai médicament, vous tuerez une partie des cellules sensibles, ce qui empêchera la tumeur de grossir. En alternant vrai et faux médicament, on devrait ainsi en théorie obtenir un système stable et reléguer le cancer au rang de maladie chronique dont on ne meurt plus.

Une autre piste prometteuse est d'utiliser le principe du détecteur de fumée. Les cellules cancéreuses sont extrêmement instables génétiquement. Elles doivent en permanence réparer leur ADN sinon elles ne fonctionneraient plus. Une première idée a donc consisté à les empêcher de se réparer, à l'aide du principe de « létalité synthétique ». Cette thérapie est fascinante. Elle vise à exploiter une faiblesse du cancer : on regarde où les cellules cancéreuses sont mutées et on sabote les voies alternatives qu'elle utilise. Par exemple, les gènes *BRCA* interviennent dans la réparation de l'ADN. Quand leur mutation survient localement dans une tumeur, la fréquence des mutations dans ces cellules augmente, faute

de réparation. Mais si l'on bloque une autre voie de réparation de l'ADN (la voie PARP), les cellules cancéreuses ne se réparent plus du tout et en meurent. Toutefois, tôt ou tard, elles trouvent une parade. Aussi, Marie Dutreix, à l'institut Curie, et ses collègues ont eu une autre idée : au lieu d'empêcher les cellules de se réparer, ils les inondent d'un signal (un fragment d'ADN imitant une cassure de la molécule) leur faisant croire que des problèmes surviennent tout le long de leur ADN. Alertées par cette fausse alarme, les cellules cancéreuses essaient massivement de réparer leur ADN... pour rien. Épuisées, devenues moins compétitives, nombre d'entre elles meurent en dix semaines. Et celles qui résistent arrêtent de répondre à l'alarme, comme on le ferait avec un détecteur de fumée mal réglé. Quand elles ne réagissent plus, c'est le moment de les attaquer, ce qui cause des dégâts considérables dans la tumeur. Des essais sur la souris sont en cours.

L'écologie est même une source d'inspiration...

Oui, comme le principe de la double contrainte, très exploité en lutte biologique. Une façon de canaliser la démographie d'un organisme nuisible est de lui imposer une double contrainte : par exemple obliger une population de rongeurs à fréquenter un habitat où des rapaces les attaquent ou un endroit peuplé de serpents. Ce principe est largement utilisé en trithérapie. On s'aperçoit aussi que l'on a beaucoup à apprendre de l'extinction des espèces. Dans la plupart des cas, le scénario est le même : un événement majeur fait passer une grande population, avec toute sa diversité, à son seuil minimal de viabilité. Puis de petits événements,

Le rat-taupe nu est doté d'une étonnante longévité : il est capable de vivre plus de trente ans en captivité, contre quatre ans pour un rat. Il est aussi très résistant au cancer. Pourquoi ? Pour Frédéric Thomas, la réponse vient peut-être de son mode de vie eusocial : comme chez les fourmis, seuls quelques individus se reproduisent ; les autres sont des ouvriers. Les colonies avec ouvriers sans sénescence ont certainement eu un avantage évolutif sur les autres.



© Neil Bromhall / shutterstock.com

Les cellules cancéreuses ne sont pas des démons darwiniens

qui n'auraient eu aucun effet sur la grande population, terminent le travail, sans sélectionner de résistance. En juillet dernier, en s'appuyant sur un modèle mathématique, l'équipe de Robert Gatenby a proposé d'utiliser la même stratégie contre des cancers métastatiques : on commencerait par frapper fort avec une thérapie drastique. On l'arrêterait avant que les cellules cancéreuses développent des résistances et on appliquerait ensuite une multitude de petites thérapies sublétales pour le cancer.

Pour James DeGregori, de l'université du Colorado à Denver, le problème du cancer n'est pas tant la survenue de mutations que l'apparition d'un microenvironnement favorable à la croissance des cellules qui les portent. La difficulté survient lorsque le paysage sélectif change et avantage les cellules porteuses de ces mutations. C'est ce qui se passe quand on vieillit ou quand on modifie son habitat, en fumant par exemple. L'idée de James DeGregori est de rétablir les paramètres de l'habitat pour diminuer l'avantage sélectif des cellules porteuses de mutations en jouant sur le microenvironnement, et non sur les cellules elles-mêmes.

D'autres pistes visent non pas à tuer le cancer, mais à réduire sa vitesse d'évolution en diminuant le taux de mutation ou de division cellulaire, ou en réduisant les différences entre cellules cancéreuses. On parle même d'écologie tumorale pour décrire le fait qu'une tumeur qui grossit est le résultat net d'un ensemble d'interactions variées : coopération, parasitisme, compétition, prédation par le système immunitaire... Comprendre cette écologie tumorale nous aidera peut-être à manipuler ces interactions pour déstructurer les tumeurs. Par exemple, comme un parasite, le cancer repose sur l'exploitation des cellules saines alentour. Or ces cellules sont beaucoup plus faciles à tuer car elles ne varient pas. C'est certainement une voie intéressante.

Pourquoi les tumeurs produisent-elles parfois des métastases ?

On ne sait pas pourquoi, brusquement, des cellules cancéreuses quittent la tumeur. Est-ce un problème purement physique ? Des conditions

écologiques locales devenues désastreuses ? Pas assez de nourriture, un métabolisme particulier qui rend la situation intenable ? L'équipe de Robert Gatenby a observé qu'en nourrissant les tumeurs avec de petites quantités, très régulièrement, on diminue leur propension à produire des métastases. En revanche, si on les affame, avec par exemple un traitement qui bloque la croissance des vaisseaux sanguins, et si un vaisseau réussit quand même à s'installer dans la tumeur, les cellules cancéreuses s'échappent massivement.

Qu'étudiez-vous plus spécifiquement ?

Toute une partie de nos recherches est consacrée au rôle des processus cancéreux chez les espèces animales et dans le fonctionnement des écosystèmes. Le cancer a façonné le vivant depuis plus d'un milliard d'années et certaines espèces ont développé des défenses. L'éléphant possède 20 copies d'un gène suppresseur de tumeurs là où l'humain n'en a qu'une. Le rat-taube nu, particulièrement résistant au cancer, le doit en partie à l'acide hyaluronique qui encercle les cellules de sa peau et les empêche de se multiplier de façon anarchique. Nous essayons de comprendre comment le cancer influence le vivant. Par exemple, les individus plus vulnérables au cancer ont-ils besoin de plus de sommeil ? Nous avons aussi récemment proposé que le cancer soit à l'origine du sexe : comme il a plus de chances de passer chez un embryon identique à la mère, l'évolution aurait privilégié la reproduction sexuée, qui brasse les gènes.

Nous avons par ailleurs soumis un article sur l'évolution de la ménopause : pourquoi seuls les humains et deux espèces de baleines ont un arrêt de la reproduction avant l'arrêt de la vie ? On s'est aperçu qu'à chaque grossesse, les tumeurs déjà présentes chez une femme grossissent. Donc plus elle se reproduit tard, plus le risque que ces tumeurs deviennent cancéreuses est grand. La sélection naturelle aurait ainsi favorisé les femmes qui avaient une cessation de reproduction, ce qui non seulement diminuait le risque de développer un cancer, mais permettait de prodiguer des soins aux petits-enfants.

Nous avons aussi un projet de recherche sur les cancers transmissibles avec l'Australie, et plein d'autres très variés, comme étudier les cancers d'origine infectieuse, examiner si les souris détectent une congénère atteinte d'un cancer ou encore comprendre l'évolution des cancers chez les hydres – des animaux immortels chez qui le cancer se transmet de mère en fille. Plus que jamais, les équipes interdisciplinaires sont prometteuses contre le cancer et, plus que jamais, il faut faire confiance aux médecins et aux chercheurs, et garder espoir. ■

Propos recueillis par
Marie-Neige Cordonnier

BIBLIOGRAPHIE

J. F. Lemaitre et al., **Eco-evolutionary perspectives of the dynamic relationships linking senescence and cancer**, *Functional Ecology*, sous presse.

F. Thomas et al., **Transmissible cancer and the evolution of sex**, *Plos Biology*, vol. 17, article e3000275, 2019.

F. Thomas et al., **Is adaptive therapy natural ?**, *Plos Biology*, vol. 16, article e2007066, 2018.

C. Maley et al., **Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms**, *Nature Reviews Cancer*, vol. 17, pp. 605-619, 2017.

L'ESSENTIEL

> Les mouvements au sein du noyau de fer liquide de la Terre créent un effet dynamo, à l'origine du champ magnétique de la planète.

> Si Joseph Larmor a esquissé les grandes lignes de ce mécanisme il y a cent ans, le phénomène reste encore un domaine de recherche

actif, à la frontière de diverses disciplines : la géophysique, les mathématiques et la physique expérimentale.

> De prochaines expériences visent à mieux comprendre les mécanismes de génération du champ magnétique et la dynamique d'inversion des pôles.

L'AUTEUR



EMMANUEL DORMY
directeur de recherche du CNRS
à l'École normale supérieure,
à Paris, et professeur à l'École
polytechnique, à Palaiseau

La dynamo terrestre, un défi centenaire

D'où provient le champ magnétique de la Terre ? Il y a cent ans, Joseph Larmor proposait une réponse : un effet dynamo dû aux mouvements du fer liquide au sein du noyau terrestre. En dépit des difficultés mathématiques et techniques, calculs théoriques, simulations numériques et expériences de laboratoire confirment ce scénario.

Nous avons tous joué un jour avec une boussole. L'expérience, bien que simple, est fascinante. L'aiguille s'oriente systématiquement dans une direction privilégiée, le « Nord ». Lorsqu'on cherche à l'en dévier, elle oscille et revient dans sa direction d'origine. Si l'on approche un aimant, elle se met à osciller rapidement et finit par s'orienter vers l'aimant. Cette expérience à la portée de tous ne manque pas de surprendre et de réveiller la curiosité scientifique qui nous anime. Dans son autobiographie, Albert Einstein a écrit qu'à l'âge de quatre ou cinq ans, alors qu'il était malade, son père lui a offert une boussole. Il était captivé : « Que l'aiguille se comporte de façon aussi précise

sans qu'on la touche ne rentrait pas dans mes schémas de compréhension du monde... Je me souviens, ou je crois me souvenir, que cet événement me laissa une impression profonde et durable. Il devait y avoir un ordre caché derrière l'apparence des choses. » Ce besoin de comprendre a amené le jeune Einstein à faire des découvertes spectaculaires. Mais qu'en est-il de cette boussole si fascinante ?

Dès le IV^e siècle avant notre ère, les Chinois utilisaient un « indicateur austral » (les boussoles chinoises indiquaient de préférence le sud) pour se repérer. À l'époque Han, la boussole était constituée d'une cuillère en magnétite (un oxyde de fer présentant une aimantation permanente) dont la queue pointe vers le sud. Il faut attendre le XI^e siècle pour voir les premières références à l'utilisation de >

