

- contrôlées par la compétition avec les cellules sensibles qui ont survécu. Le principe est de conserver l'environnement compétitif entre les cellules cancéreuses résistantes et sensibles, en préférant à une pression chimiothérapeutique forte une plus faible mais régulière. Testé avec des modèles théoriques, puis sur des souris, ce type de thérapie fondée sur des principes d'écologie évolutive est aujourd'hui testée dans plusieurs essais cliniques aux États-Unis.

RÉSISTANTES OU VULNÉRABLES

Puisque le cancer provoque souvent la mort, pourquoi les vulnérabilités à cette pathologie ont-elles persisté chez les espèces multicellulaires? En d'autres termes, si la « guerre au cancer » a commencé avec l'évolution des organismes multicellulaires il y a plus d'un demi-milliard d'années, pourquoi la sélection naturelle n'a-t-elle pas mieux réussi à rendre les organismes multicellulaires totalement résistants aux invasions malignes? On peut apporter plusieurs éléments de réponse.

Rappelons d'abord que même imparfaites, des solutions anticancer existent et sont mêmes remarquablement redoutables. De fait, dans les 30000 milliards de cellules d'un être humain, face à la multitude de mutations possibles et à l'instabilité génomique qui s'ensuit, la capacité à freiner la croissance maligne apparaît extrêmement efficace. La sélection naturelle a favorisé de très nombreuses adaptations qui empêchent la formation de tumeurs ou contrôlent leur croissance et leur progression: citons, entre autres, l'apoptose, la réparation de l'ADN, les points de contrôle du cycle cellulaire, la surveillance immunitaire...

La théorie prédit que, toutes choses étant égales par ailleurs, les probabilités de cancer devraient être supérieures chez les animaux de grande taille, car chaque division cellulaire comporte un risque potentiel de mutations vers une lignée maligne. Au sein d'une même espèce, cette prédiction se vérifie, les individus plus grands étant souvent plus vulnérables au cancer que les plus petits. Par exemple, plusieurs études chez l'être humain suggèrent que les risques de cancer sont souvent positivement corrélés avec la taille.

Il en va autrement quand on compare les espèces. Les données ne montrent aucun lien entre l'incidence du cancer, la taille et la durée de vie. Cette incohérence apparente est le paradoxe de Peto. Il indique que des espèces de grande taille ou à longue durée de vie ont développé des mécanismes efficaces de suppression du cancer. Certaines espèces ayant une résistance élevée au cancer sont d'ailleurs particulièrement étudiées.

Par exemple, les éléphants ont vingt copies du gène suppresseur de tumeur *TP53*, là où les

humains n'en ont qu'une. Ce gène, surnommé le « gardien du génome », est particulièrement central dans l'élimination de cellules anormales. L'éléphant est bien protégé! Une autre espèce très suivie est le rat-taube nu, chez qui pratiquement aucun cas de cancer n'a été reporté. Malgré de nombreux travaux, les mécanismes sous-jacents, qui pourraient se révéler utiles pour les humains, n'ont pas encore livré tous leurs secrets.

Le cancer est une maladie des gènes, mais la plupart des mutations cancérogènes sont acquises au cours de la vie. La sélection naturelle ne peut donc exercer complètement son effet de purge, puisque la plupart des individus ont des gènes sains à la naissance et pendant une bonne partie de leur vie. Dans la plupart des cas, la sélection naturelle ne peut alors que favoriser l'évolution de mécanismes qui empêchent les processus oncogéniques d'affecter la valeur sélective de leur hôte. Les organismes multicellulaires pourraient théoriquement avoir développé de meilleurs mécanismes pour supprimer le cancer que ceux observés, mais les coûts de tels mécanismes pourraient dépasser les avan-

**Les éléphants
ont vingt copies du
gène suppresseur
de tumeur *TP53*,
là où les humains
n'en ont qu'une**

tages en termes de succès reproductif. Ainsi, la sélection naturelle a principalement favorisé des adaptations du cancer qui agissent avant ou pendant la période de reproduction. Après, la pression de sélection est moindre.

Une autre façon de gérer le coût des mécanismes de suppression du cancer consiste à utiliser des mécanismes protecteurs « à faible coût » qui n'impliquent pas l'éradication totale des tumeurs: la tolérance au cancer peut ainsi être une meilleure stratégie qu'une suractivation coûteuse du système immunitaire.

Des cancers (environ 5% chez les humains) résultent de mutations non pas acquises au cours de la vie, mais congénitales, c'est-à-dire transmises par les parents. Dans les populations



Le cancer DFTD (pour *devil facial tumour disease*) du diable de Tasmanie se traduit par des tumeurs faciales. Il est un des rares cancers contagieux connus. Peut-être parce que les autres cancers de ce type on conduit à l'extinction de leurs espèces hôtes.

naturelles, la fréquence de ces mutations est souvent supérieure à ce que prévoit l'équilibre mutation/sélection, c'est-à-dire l'équilibre entre l'apparition d'allèles délétères et la vitesse d'élimination par sélection. Ce paradoxe peut s'expliquer par divers processus évolutifs. Par exemple, il est peu probable que la sélection naturelle soit forte sur ces mutations si leurs effets néfastes surviennent après la période de reproduction. Dès lors, c'est comme si elles étaient neutres.

C'est d'autant plus vrai dans le cas de la pléiotropie antagoniste, quand l'expression d'un gène entraîne de multiples effets concurrents, et notamment lorsque des mutations oncogéniques à action tardive ont des effets bénéfiques à des âges plus jeunes. Par exemple, les femmes ayant des mutations des gènes *BRCA1/2* ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, mais les études montrent qu'elles sont également plus fécondes.

LES CANCERS CONTAGIEUX

Le destin ultime des cellules cancéreuses est le plus souvent de mourir avec l'hôte. Cependant, en infectant et en colonisant un autre organisme, les cellules cancéreuses pourraient échapper à ce destin tragique, persister dans la population et être ainsi fortement avantageées par la sélection. Un cancer aurait donc intérêt à être contagieux. On connaît quelques rares cas, et ils sont dévastateurs. Nous l'avons vu pour le diable de Tasmanie, décimé par la DFTD, qui se traduit par des tumeurs de la face (voir la photo ci-dessus). Ces animaux, agressifs, se transmettent des cellules tumorales *via* des morsures durant les combats.

Malgré l'avantage évolutif évident à devenir contagieux, on ne connaît que huit cancers transmissibles (les autres touchent les chiens

et les bivalves), sans infection sous-jacente par un pathogène. Comment expliquer la faible fréquence des cancers contagieux?

Pour être transmissibles, les cancers doivent surmonter plusieurs obstacles. D'abord, la cascade d'événements qui mènent aux métastases doit avoir lieu dans le premier hôte, afin que les cellules cancéreuses se retrouvent disséminées dans tout le corps. Ensuite, la transmission d'une cellule à un nouvel hôte et la colonisation doivent franchir la barrière d'histocompatibilité et s'affranchir des contraintes, par exemple les environnements freinant la croissance tumorale, les carences nutritives...

Chacune de ces étapes peut être interrompue. La réussite de la transmission des cellules cancéreuses nécessite donc une « tempête parfaite », la confluence de multiples caractéristiques de la tumeur et de l'hôte. Cette indispensable coïncidence explique la rareté de la transmission des cellules tumorales. Mais elle suggère aussi que, lorsqu'elle advient, des émergences multiples peuvent théoriquement se produire tant que persiste la fenêtre favorable : c'est d'ailleurs le cas actuellement avec l'émergence récente d'une nouvelle lignée de tumeurs faciales chez les diables de Tasmanie (DFT2).

Au cours de l'évolution, plusieurs cancers contagieux ont pu évoluer, mais leurs effets radicaux ont pu conduire soit à leur élimination par la sélection soit à l'extinction de leurs hôtes. Par conséquent, notre perception limitée de l'échelle des temps évolutive nous trompe peut-être en nous faisant apparaître comme rares les cancers contagieux.

La séparation traditionnelle entre l'oncologie et les sciences de l'évolution est plus que jamais une limite à abolir si l'on veut comprendre des processus aussi complexes que le cancer. Avant d'être une pathologie distincte d'un point de vue médical, le cancer est un phénomène inévitable régi par des relations écologiques et des principes évolutifs. Cette connaissance peut aussi apporter des solutions thérapeutiques qui stopperaient cette course aux armements entre l'évolution des cellules cancéreuses et le nombre de médicaments dont nous disposons.

Au-delà du cas humain, l'étude des animaux, en particulier ceux qui vivent dans des habitats contaminés par des substances mutagènes, et de leurs adaptations pour échapper au cancer est également une piste de recherche prometteuse. Elle pourrait révéler des mécanismes insoupçonnés contre la prolifération des cellules cancéreuses et transposables chez l'humain. Cette exploration serait aussi pertinente pour la conservation de la biodiversité, étant donné que la plupart sinon la totalité des écosystèmes de notre planète sont désormais pollués par des substances mutagènes. Il s'agit d'éviter de faire du cancer le grand vainqueur de l'évolution! ■

BIBLIOGRAPHIE

B. UJVARI, B. ROCHE ET F. THOMAS, *Ecology and Evolution of Cancer*, Elsevier, 2017.

F. THOMAS ET AL., Cancer adaptations: Atavism, de novo selection, or something in between?, *BioEssays*, vol. 39(8), 1700039, 2017.

A. ARNAL ET AL., The guardians of inherited oncogenic vulnerabilities, *Evolution*, vol. 70, pp. 1-6, 2016.

R. PYE ET AL., A second transmissible cancer in Tasmanian devils, *PNAS*, vol. 113, pp. 374-379, 2016.

L. NUNNEY ET AL., Peto's paradox and the promise of comparative oncology, *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 370, 20140177, 2015.