

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 Epamarn 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**

france

**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

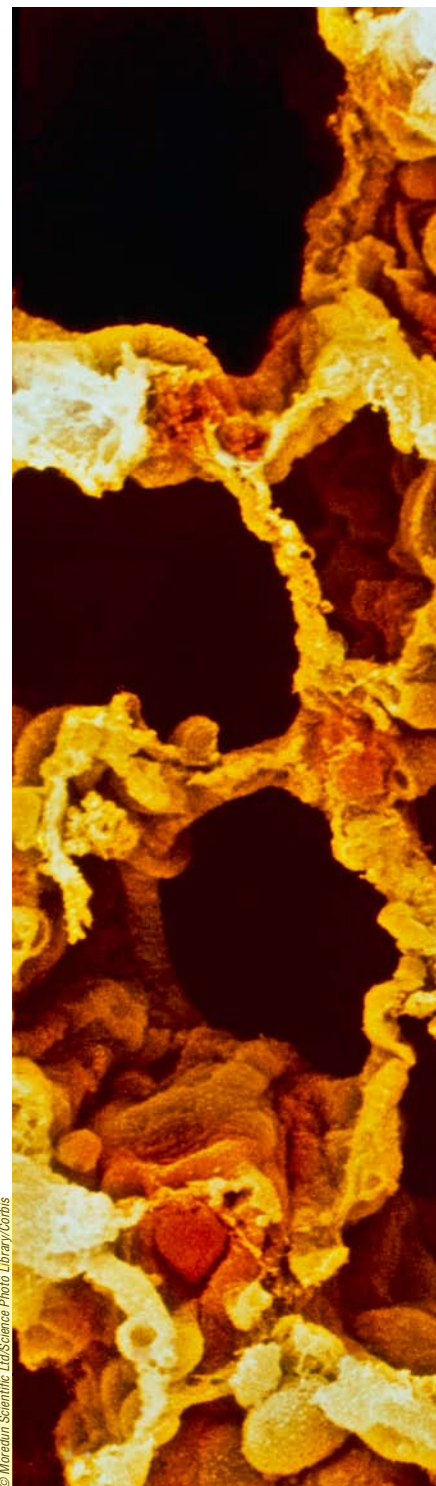
**Et si la cause première des cancers n'était pas une altération des gènes, mais un défaut de communication de cellules avec leur environnement ? Rétablir le contact pallierait les limites des thérapies actuelles.**

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](http://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