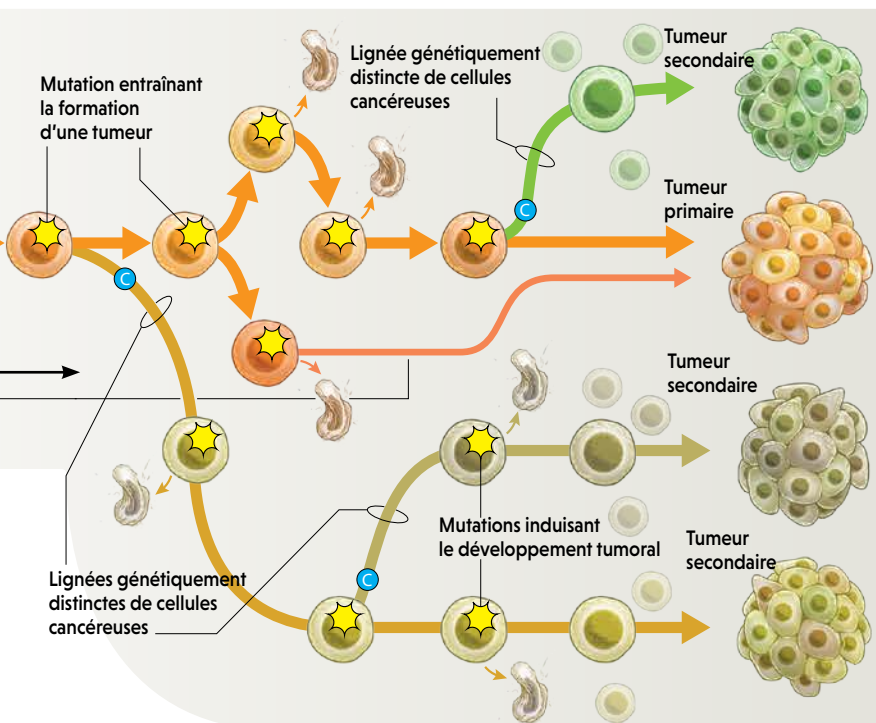
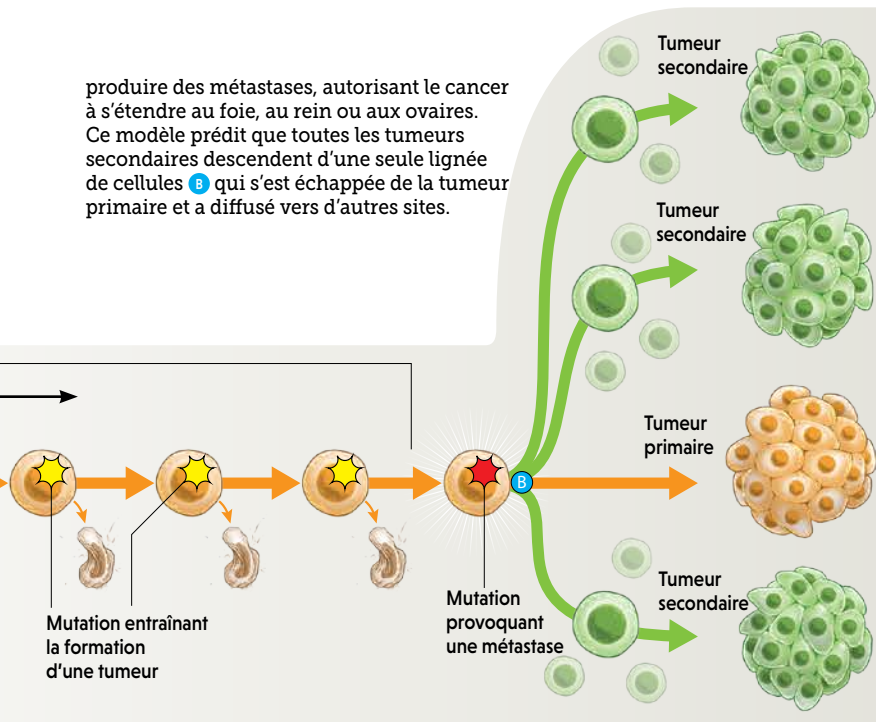


produire des métastases, autorisant le cancer à s'étendre au foie, au rein ou aux ovaires. Ce modèle prédit que toutes les tumeurs secondaires descendent d'une seule lignée de cellules **B** qui s'est échappée de la tumeur primaire et a diffusé vers d'autres sites.



> lignée unique de cellules qui se seraient détachées de la tumeur primaire et auraient migré vers d'autres sites. Si tel est le cas, c'est-à-dire si une unique succession de mutations dans la tumeur primaire est la cause de toutes les métastases, on s'attend à ce que la séquence génétique de chaque tumeur secondaire soit plus étroitement liée à celle des autres tumeurs secondaires qu'à n'importe quelle partie de la tumeur primaire.

Ce n'est pas ce que nous avons vu. Dès l'analyse des premiers arbres, nous avons repéré des patients dont le tissu tumoral primaire était étroitement lié à certains tissus métastatiques, mais pas à d'autres. Ce qui ne pouvait signifier qu'une chose: les métastases ne résultaient pas d'une, mais de plusieurs lignées génétiques au sein de la tumeur primaire. Nous avons retrouvé cette configuration dans plus d'un tiers des cas où nous avons réussi à construire un arbre fiable.

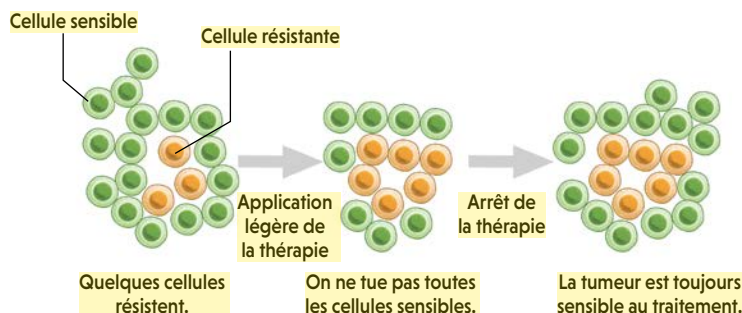
PAS DE MUTATION À L'ORIGINE DES MÉTASTASES?

Nous étions stupéfaits de voir que le modèle linéaire classique ne correspondait pas aux données réelles. Ce n'était pas un seul événement rare qui provoquait toutes les métastases, mais les changements génétiques précoces à l'origine même de la prolifération de la tumeur primaire. Ces mutations rendaient manifestement aussi certaines lignées cellulaires capables de métastaser.

De plus, dans les lignées cellulaires ayant évolué en métastases, il nous était impossible d'identifier un gène coupable. En dehors des gènes clés déjà connus pour déclencher la tumorigenèse (comme le gène *KRAS*, qui est muté dans les tumeurs primaires de presque tous les patients atteints d'un cancer du pancréas), aucun gène des tissus métastatiques n'était muté chez plusieurs patients. En fait, les mutations trouvées dans les branches conduisant à des tumeurs secondaires étaient indiscernables de celles de lignées n'ayant jamais quitté la tumeur primaire. Nous en avons déduit que d'autres facteurs que les mutations étaient à blâmer dans l'apparition des métastases, comme des modifications épigénétiques (des altérations de l'expression des gènes) d'une cellule de la tumeur primaire ou les caractéristiques de son microenvironnement.

Des modifications épigénétiques dans un petit groupe de cellules, dues par exemple à l'exposition à une substance cancérigène, pourraient en effet augmenter la propension des cellules à migrer. La position d'une cellule tumorale par rapport aux autres types de cellules de l'organisme pourrait aussi jouer un rôle dans le processus métastatique. Par exemple, certaines cellules tumorales pourraient se

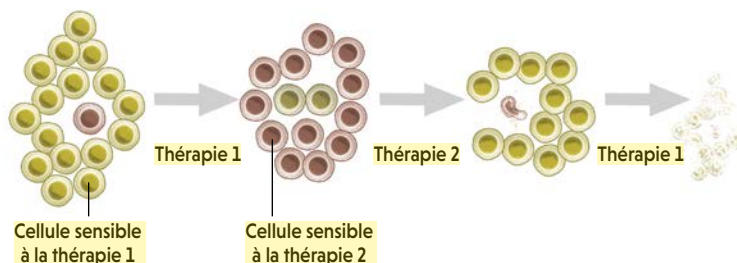
LA PISTE DE LA THÉRAPIE « ADAPTATIVE »



Le fait que la prolifération de ces cellules cancéreuses soit régie par les mécanismes évolutifs n'est pas forcément une bonne nouvelle pour les thérapies. En effet, combattre un ennemi darwinien est souvent vu comme s'engager dans une course aux armements avec un adversaire qui ne sera jamais à court d'imagination. Dans le cas de la résistance aux antibiotiques, de nouvelles souches résistantes apparaissent tous les jours, de sorte que les laboratoires pharmaceutiques ont de plus en plus de difficultés à développer de nouvelles molécules antibiotiques. Néanmoins, cela soulève également des motifs d'espoir pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Il faut dire que les traitements anti-cancer, en grossissant le trait, relèvent encore aujourd'hui plus du remède de cheval que de la frappe chirurgicale. Ils consistent à essayer de tuer le maximum de cellules cancéreuses, en endommageant le moins possible les cellules dites saines. En conséquence, les traitements ciblent les cellules cancéreuses qui sont le plus présentes dans les tumeurs (et uniquement dans celles-ci). Si la tumeur est prise à un stade précoce (quand relativement peu de mutations sont présentes), ce type de traitement peut effectivement éradiquer la totalité des cellules cancéreuses.

En revanche, lorsque la tumeur est découverte à un stade plus avancé, l'hétérogénéité génétique au sein de la tumeur peut être particulièrement élevée. Ainsi, les cellules cancéreuses sensibles au traitement vont disparaître, mais parmi la grande diversité des cellules présentes dans la tumeur, certaines seront résistantes au traitement. Pire, le traitement ayant supprimé la quasi-totalité des cellules



La thérapie adaptative vise à éviter que des cellules résistantes s'installent dans la tumeur, par exemple en ajustant le temps de traitement en fonction de la réponse de la tumeur (*en haut*) ou en combinant plusieurs traitements au cours du temps (*en bas*).

sensibles, les cellules résistantes sont ainsi libérées de leur compétition avec les cellules sensibles pour l'accès aux ressources fondamentales à leur cycle cellulaire. C'est ainsi que se met en place la résistance aux chimiothérapies.

Une nouvelle approche, fondée sur la théorie de l'évolution, est en train de voir le jour pour combattre ce phénomène. Baptisée « thérapie adaptative », cette nouvelle forme de thérapie a un objectif radicalement différent de l'approche classique. En effet, au lieu de chercher à éradiquer la tumeur, l'objectif est de contrôler sa croissance pour qu'elle n'atteigne pas une taille dangereuse pour la santé de l'individu tout en s'assurant que les cellules cancéreuses résistantes soient toujours en compétition avec les cellules cancéreuses sensibles, et donc que les cellules résistantes ne deviennent pas majoritaires.

D'abord développée au sein de modèles mathématiques, puis testée avec succès sur des modèles expérimentaux, cette approche reposant sur des administrations plus légères de chimiothérapies à intervalles réguliers fait aujourd'hui l'objet de plusieurs essais cliniques chez l'humain aux États-Unis,

notamment au centre anti-cancer Moffit, à Tampa (Floride). Ainsi, sur le cancer métastatique de la prostate, seulement 1 patient sur 11 avait connu une réémergence de son cancer après 30 mois de traitement avec cette approche évolutionniste contre 14 patients sur 16 avec une approche classique. L'efficacité à long terme avait été multipliée par presque dix ! En outre, les patients avaient reçu en moyenne 47 % de chimiothérapie en moins avec la thérapie adaptative, ce qui a aussi eu pour conséquence de diminuer les effets secondaires du traitement. Si l'application des concepts de la biologie évolutive à la recherche sur le cancer n'en est qu'à ses débuts, la dynamique scientifique est bel et bien lancée et les promesses de l'approche défendue dans cet article et celle de la thérapie adaptative s'avèrent nombreuses.

BENJAMIN ROCHE

IRD, Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer, Montpellier

> propager dans l'organisme parce qu'elles se trouvent à proximité d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, tandis que d'autres cellules présentant les mêmes mutations, mais plus éloignées, resteraient inoffensives. Ces autres facteurs potentiellement capables d'agir sur la formation des métastases auraient alors peu ou rien à voir avec les mutations ultérieures apparaissant dans nos arbres phylogénétiques.

Une fois convaincus que des lignées divergentes de la tumeur primaire produisaient

parfois des métastases distinctes, nous nous sommes demandé à quel moment dans la vie du patient ces lignées métastatiques divergeaient. Or nos arbres de phylogénie moléculaire ne répondaient pas à cette question: la longueur des branches ne correspond pas au temps réel, mais au nombre de mutations qui distinguent différentes parties du cancer, par exemple la tumeur primaire et les métastases. Ils ne nous renseignent pas sur le temps nécessaire à une tumeur pour donner naissance à