

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 « oncogenèse 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

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.

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

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.

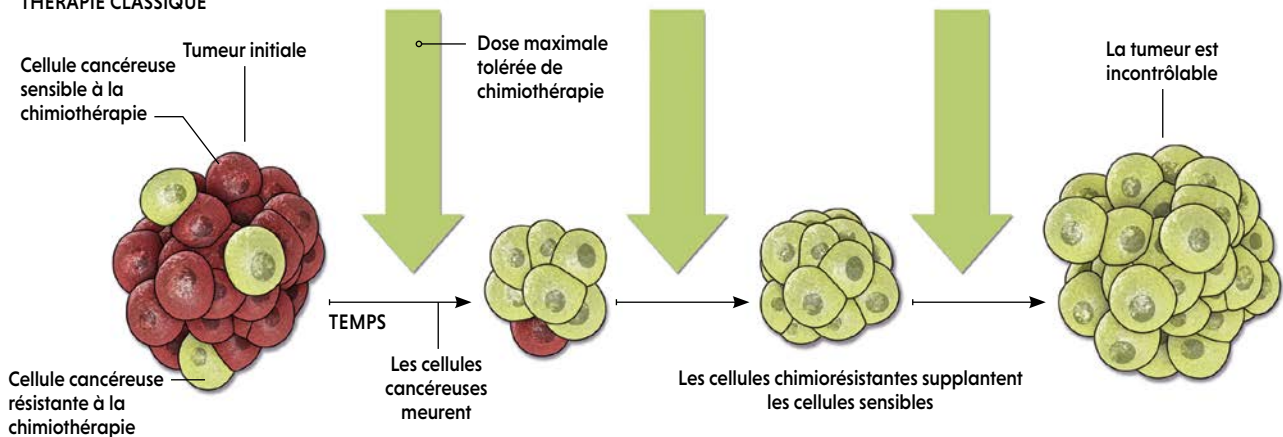
Par exemple, les cancérologues pensaient qu'une mutation causant le cancer conférerait toujours un avantage à la cellule qui l'a acquise, mais nous y avons plutôt vu un principe évolutif classique à l'œuvre : une mutation n'a pas automatiquement pour effet d'aider ou de désavantager un organisme. Au 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

