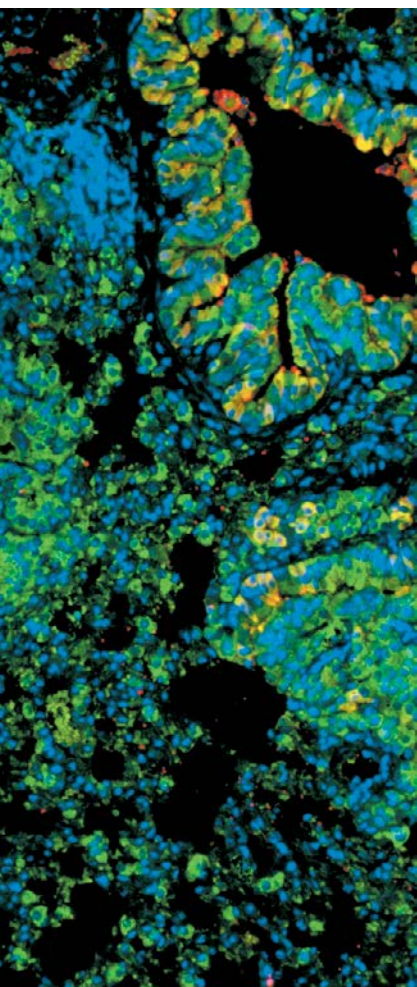




les choses que nous savons bénéfiques, comme de l'exercice physique, manger équilibré et ne pas fumer, peut améliorer le maintien de nos tissus et est sans doute la meilleure stratégie disponible actuellement. Mais si nous réussissions à déterminer quels facteurs environnementaux tissulaires clés favorisent 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.