

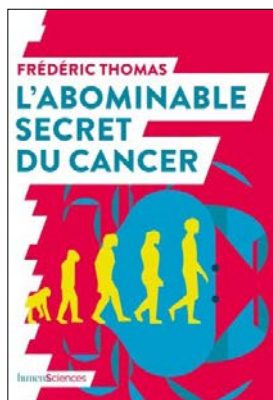
FRÉDÉRIC THOMAS

est directeur de recherche au CNRS dans le laboratoire Mivegec, à l'université de Montpellier, où il codirige le Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer. Dans son livre *L'Abominable Secret du cancer* (Humensciences, 2019), destiné au grand public, il revisite le cancer à la lumière de la biologie de l'évolution.



Nous sommes tous au minimum des cancéreux asymptomatiques

Et si le cancer était un processus inhérent à la vie des organismes complexes et soumis aux mêmes lois de l'évolution ? Cette idée modifie radicalement notre compréhension de la maladie. Les explications du biologiste de l'évolution Frédéric Thomas.



Frédéric Thomas a récemment publié : **L'Abominable Secret du cancer** (Humensciences, 2019).

Comment vous êtes-vous intéressé au cancer ?

Historiquement, j'ai été recruté au CNRS pour travailler sur les parasites, notamment les manipulateurs de comportement. Pendant plusieurs années, j'ai ainsi étudié des cas fascinants, comme ces vers trématodes qui atteignent le cerveau de petits crustacés, les gammare, et les font tourner à la surface de l'eau, offrant des proies faciles aux oiseaux aquatiques. Ou encore ce ver gordien qui pousse son hôte, un grillon des bois, à se suicider dans l'eau. Puis j'ai commencé à m'intéresser au cancer. Ma mère est morte d'un cancer. J'étais biologiste, mais n'ai rien pu faire. Cela m'a beaucoup affecté. Je voulais aussi me rendre davantage utile. J'ai donc décidé de partager l'activité du laboratoire entre parasites et cancer. On s'est alors aperçu qu'on était extrêmement productif sur le cancer parce que l'on arrivait avec un angle différent : on étudiait la maladie avec le prisme des sciences de l'évolution. De façon générale, on peut regarder toutes les maladies avec l'angle de la biologie évolutive. C'est ce qu'on appelle la médecine évolutionniste, qui rapproche santé, médecine et sciences de l'évolution.

Cet angle était nouveau dans l'étude du cancer ?

Pas exactement. Les premiers papiers qui ont commencé à présenter le cancer comme un problème d'évolution sont parus au milieu des années 1970, l'un dans *Nature*, l'autre dans *Science*. Mais, sans doute parce que les esprits n'étaient pas prêts à l'interdisciplinarité, ces articles sont passés à la trappe. C'est seulement durant la dernière décennie que l'on a commencé à réaliser à quel point l'adoption d'une vision évolutionniste du cancer améliore notre compréhension de la croissance des tumeurs, aide à mieux prévenir le cancer et à imaginer de nouvelles thérapies. En France, l'approche est encore peu développée, mais elle gagne de l'importance. Par exemple, en février dernier, la Société française du cancer m'a demandé d'organiser une journée de conférences sur le thème « Évolution et cancer ». Avec le budget accordé, nous avons réuni les meilleurs spécialistes au monde, venus des États-Unis, d'Australie, d'Angleterre – et ce à la demande des oncologues. Je suis aussi régulièrement invité dans des congrès de cancérologie. C'est la preuve que les idées font leur chemin. La biologie évolutive est devenue incontournable dans la compréhension du cancer.

Comment est venue cette prise de conscience ?

Les thérapies anticancéreuses fonctionnaient chez les patients, puis n'avaient plus d'effet. Pendant longtemps, les oncologues se sont demandé pourquoi. La biologie évolutive apporte une réponse simple : la sélection de résistances. Pesticides, bactéricides, insecticides... Les humains sont des spécialistes dans ce scénario qui

consiste à éliminer tous ses ennemis et qui, très souvent, conduit à la sélection de résistances. Or il faut savoir que la quasi-totalité des gens qui meurent du cancer aujourd'hui sont des personnes chez qui les traitements ont sélectionné des résistances contre lesquelles on ne peut plus rien. Les thérapies extrêmement agressives contre le cancer ne sont donc qu'un exemple parmi une longue liste de stratégies martiales ignorant que la sélection existe et qu'elle constitue même une des forces les plus puissantes du vivant. Bien sûr, il faut traiter les personnes atteintes d'un cancer, sinon elles mourraient plus tôt. Mais il s'agit de trouver des traitements qui sauvent durablement les personnes et leur offrent un mode de vie acceptable. Le cancer évolue. C'est certes une mauvaise nouvelle, mais aussi une bonne pour les biologistes, car cela signifie qu'en théorie, on peut apprendre à orienter son évolution jusqu'à un état stable qui ne nous tuera pas. C'est tout l'enjeu des thérapies modernes : apprendre à gouverner l'évolution du cancer.

Comment définiriez-vous le cancer d'un point de vue évolutif ?

C'est un processus d'évolution clonale à l'intérieur du corps. Un organisme multicellulaire est une société de clones qui coopèrent entre eux. L'humain en compte trente mille milliards, produits à partir d'une seule cellule ! Ces cellules se spécialisent et se différencient en activant différentes parties du même génome. Le cancer relève du même mécanisme. Ce qui est fascinant avec le cancer, c'est que tout repose sur le détournement d'une boîte à outils – la même qui a façonné la vie. Un œuf fécondé contient une boîte à outils avec un programme façonné par l'évolution, qui produit en neuf mois un joli bébé. Le cancer doit réinventer la roue à chaque fois, car en dehors des cancers transmissibles, rencontrés chez certains animaux comme le diable de Tasmanie, toute la diversité qu'il a produite chez un individu disparaît avec lui. À partir d'une seule cellule, le cancer arrive ainsi parfois à refabriquer l'équivalent d'un organe avec une structuration et répartition des tâches. Une tumeur est loin d'être un amas désorganisé de cellules, et tout cela se fait par sélection en temps réel. C'est pour cette raison que le cancer évolue en général assez lentement vers une tumeur solide. Sauf si on admet l'hypothèse atavique du cancer.

De quoi s'agit-il ?

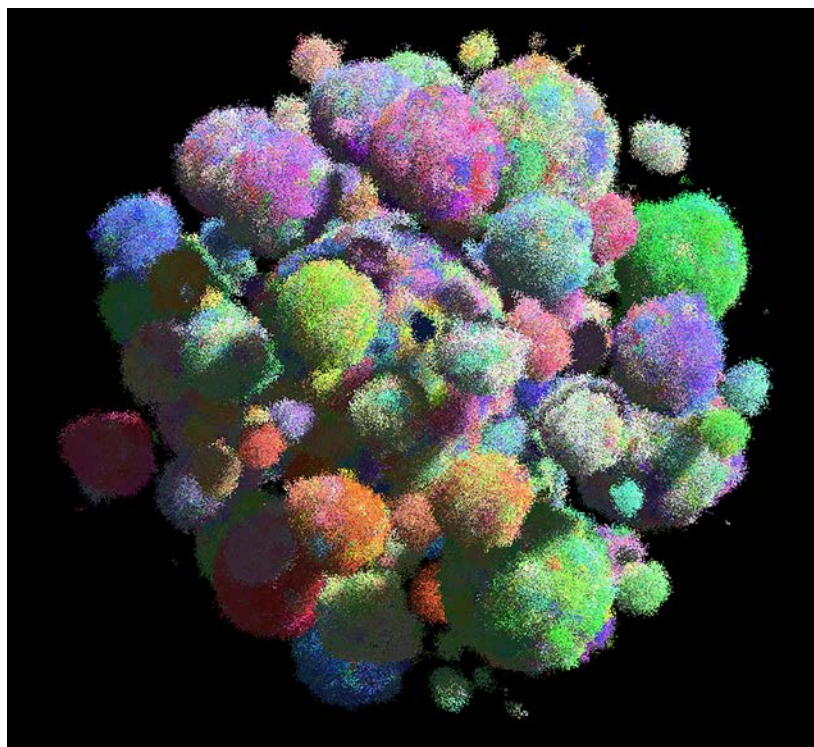
Selon cette hypothèse, le cancer correspondrait à la réactivation de programmes ancestraux sélectionnés pendant le Précambrien. Il y a 2 milliards d'années, la Terre n'était peuplée que d'organismes unicellulaires et, pour faire simple, la seule chose qu'on leur demandait était de proliférer, souvent dans des conditions ➤

➤ difficiles. Puis, il y a plus de 1,5 milliard d'années, la multicellularité s'est construite à partir de cette unicellularité. Si la sélection naturelle travaillait comme un parfait ingénieur, elle aurait bâti le monde multicellulaire simplement en éliminant nombre des adaptations des organismes unicellulaires. Mais elle travaille comme un bricoleur dépourvu de tout sens moral qui ne fait qu'optimiser une situation par rapport à l'étape précédente, sans objectif à long terme. Dans ce cadre, certaines adaptations de ces organismes unicellulaires n'auraient pas été complètement éliminées de nos génomes, et leur réactivation accidentelle conduirait à ce résultat ubuesque, où des organismes complexes et modernes se retrouveraient soudainement en compétition avec des entités unicellulaires qui disposent d'outils du Précambrien. Cela expliquerait peut-être pourquoi les cellules cancéreuses sont particulièrement à l'aise dans des environnements acides, anoxiques, puisque ces conditions prévalaient souvent à l'époque.

Pourquoi l'évolution n'a-t-elle pas éliminé le cancer, s'il est délétère pour les individus ?

Parce que c'est trop coûteux en énergie, comme pour les parasites : on pourrait avoir des défenses pour tuer tous les parasites, mais l'évolution ne peut retenir une telle option si celle-ci se fait au détriment de la reproduction... En théorie, nous pourrions être beaucoup plus résistants au cancer. Mais imaginez que cela nécessite tellement d'énergie et de ressources que vous ne vous reproduisiez plus. En monnaie darwinienne, cela ne marchera jamais : à l'échelle de l'évolution, il vaut mieux être vulnérable au cancer en s'étant reproduit auparavant que complètement résistant sans avoir la capacité de se reproduire tant la résistance est coûteuse. Car, rappelons-le, la sélection naturelle favorise non pas la survie, mais la reproduction. Elle a ainsi fortement favorisé notre résistance au cancer tant que nous sommes reproducteurs. C'est le drame de la sénescence, qui a horrifié Charles Darwin lorsqu'il est arrivé à cette conclusion que tout ce qui nous arrive après la reproduction est quasiment neutre d'un point de vue évolutif, sauf chez les espèces qui prodiguent des soins grands-parentaux.

Des mécanismes encore plus vicieux maintiennent aussi, à une fréquence plus élevée qu'attendu, des mutations oncogéniques dans les populations. C'est le cas de la « pléiotropie antagoniste » – le fait que certains gènes ont un effet positif en début de vie et négatif en fin de vie. Si l'effet positif procure un avantage énorme à ses porteurs, la sélection naturelle le retient parce qu'il se traduit par une meilleure reproduction, même si, plus tard, il confère une maladie. Par exemple, au Mexique, les poissons mâles du genre *Xiphophorus* meurent souvent



d'un mélanome dû à une mutation congénitale. Des chercheurs se sont aperçus que les gènes qui conduisent à ce cancer sont extrêmement bénéfiques en début de vie, car les poissons porteurs ont une meilleure croissance : ils grandissent plus vite, deviennent plus gros et plus agressifs. Ils défendent donc bien mieux leur territoire et sont donc préférés des femelles dans le cadre de la sélection sexuelle. Ainsi, même s'ils meurent plus tôt que les autres, ils se reproduisent davantage.

C'est aussi le cas des diables de Tasmanie, qui sont victimes d'un cancer de la joue directement transmissible. Seuls les mâles agressifs, qui combattent les autres mâles, accèdent aux femelles. Mais c'est en mordant leurs adversaires qu'ils attrapent le cancer...

Observe-t-on des mécanismes similaires chez l'humain ?

Quelques travaux suggèrent qu'il y a également de la pléiotropie antagoniste chez l'humain. En 2012, notamment, Ken Smith, de l'université d'Utah, et ses collègues ont montré, sur une cohorte de mormons suivie depuis très longtemps, que les femmes mutées sur le gène *BRCA1* – ce qui augmente considérablement le risque de cancer du sein – avaient une fertilité supérieure. Plusieurs travaux ont aussi suggéré qu'un excès de testostérone chez l'homme influencerait sur sa musculature, certains traits du visage, sa voix et s'accompagnerait d'un succès reproducteur, mais favoriserait aussi le cancer de la prostate. Mais cela reste à confirmer.

Une tumeur ressemble à un écosystème : au fil de leurs divisions et de leurs déplacements, les cellules cancéreuses accumulent des mutations et forment des populations composites soumises aux lois de la sélection naturelle, comme le montre cette modélisation de la croissance d'une tumeur. Chaque point de couleur représente une cellule. Plus les couleurs sont proches, plus les génomes sont similaires.