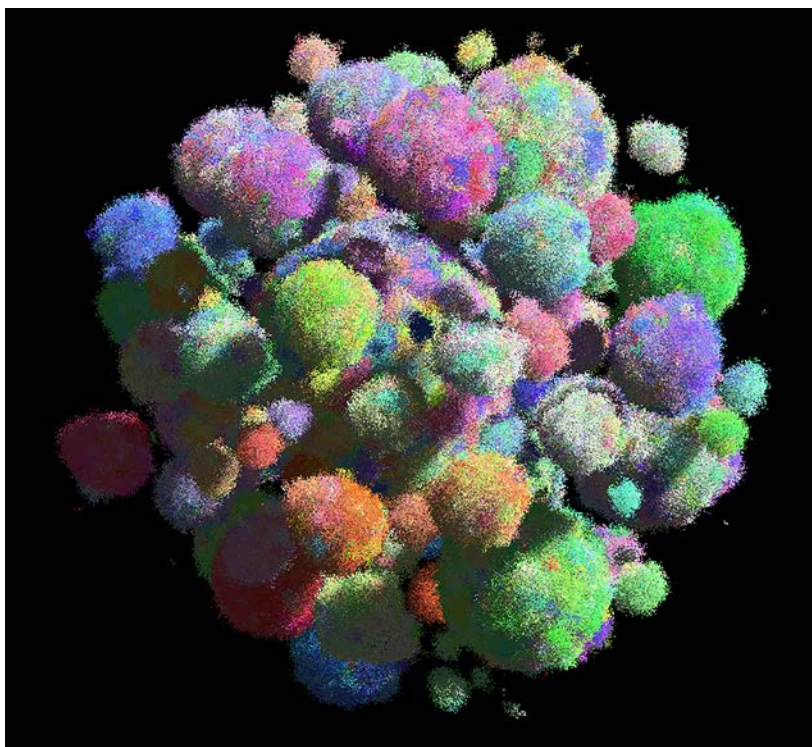


> difficiles. Puis, il y a plus de 1,5 milliard d'années, la multicellularité s'est construite à partir de cette unicellularité. Si la sélection naturelle travaillait comme un parfait ingénieur, elle aurait bâti le monde multicellulaire simplement en éliminant nombre des adaptations des organismes unicellulaires. 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 viciieux 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.

Réparation de l'ADN, système immunitaire, apoptose... l'organisme a développé de nombreux mécanismes pour éliminer les cellules dissidentes. Comment un cancer s'établit-il chez un individu ?

Le monde ne se divise pas en deux, ceux qui auraient un cancer et ceux qui n'en auraient pas. Nous avons tous des processus oncogéniques dans le corps. Et plus on vieillit, plus on en a. C'est la conclusion à laquelle un nombre croissant d'études arrivent, fondées sur l'analyse sur autopsie de personnes mortes pour d'autres raisons (autres maladies, accidents de voiture...) : nous sommes tous au minimum des cancéreux asymptomatiques. Nous avons en permanence des cellules précancéreuses, voire cancéreuses, partout dans l'organisme. Donc la vraie question est de savoir lesquelles évolueront vers cette toute petite fraction qui conduira à un cancer invasif. La plupart du temps, les autres processus oncogéniques sont inoffensifs. S'ils devaient vous tuer, ils le feraient à vos 210 ans. Il n'y a donc aucun intérêt à les retirer. La vraie prévention serait de retirer uniquement la fraction destinée à devenir invasive.

A-t-on des pistes pour y parvenir ?

Les biologistes de l'évolution apportent des éléments de réponse. Notamment, en 2017, Carlo Maley, de l'université d'État de l'Arizona, et ses collègues ont élaboré un « index éco-évo » dans lequel ils ont défini 16 types de cancer en se fondant sur des variables écologiques comme le taux d'irrigation d'une tumeur, des variables d'environnement comme l'acidité et des variables évolutives comme le renouvellement cellulaire et le taux de prédation par le système immunitaire. Les tumeurs les moins dangereuses – les « déserts » – sont celles qui se renouvellent très peu, sont très peu irriguées et, de fait, évolutivement inertes. Les plus dangereuses – les « forêts humides » – se renouvellent très vite et sont fortement attaquées par le système immunitaire, ce qui fait que très rapidement, des cellules invisibles pour le système immunitaire sont sélectionnées. Il faut retirer ces tumeurs les plus dangereuses tant qu'elles n'ont pas commencé à diffuser, et adopter d'autres thérapies quand, hélas, elles sont devenues métastatiques. En 2018, Carlo Maley a obtenu 8 millions de dollars pour créer un Centre évolution et cancer en Arizona où biologistes de l'évolution et cancérologues travaillent ensemble. En évaluant le type de tumeur de chaque patient avec ces critères, il espère adapter de façon plus personnalisée les thérapies aux caractéristiques de la tumeur.

Quelles autres pistes thérapeutiques l'approche évolutive ouvre-t-elle ?

Actuellement, ce que l'on considère comme une bonne thérapie anticancéreuse est un traitement qui tue le maximum de cellules sans tuer

le patient. On n'examine que dans un deuxième temps si sa survie est améliorée. Or l'un n'implique pas forcément l'autre. La meilleure preuve est la thérapie adaptative proposée par Robert Gatenby, au Moffitt Cancer Center, à Tampa, en Floride (voir l'article page 26). Quand on découvre une tumeur, on s'aperçoit de plus en plus, même si la personne n'a pas encore de symptômes, qu'elle contient des variants de gènes résistants aux traitements. Cela signifie que si on les attaque avec une thérapie lourde, on tuera certes toutes les cellules sensibles, mais, ce faisant, on offrira une double victoire aux cellules résistantes : non seulement elles résisteront, mais elles n'auront plus de compétiteurs puisque les cellules sensibles seront mortes. C'est à tout prix le scénario qu'il faut éviter. Robert Gatenby traite une petite partie de la tumeur. Il l'empêche ainsi de grossir et, surtout, maintient la compétition avec les cellules sensibles. Il mise sur le fait que les cellules cancéreuses ne sont pas des démons darwiniens qui ont une capacité maximale sur tout. Elles ont leur talon d'Achille : leur résistance a un coût qui leur confère une faiblesse. Robert Gatenby a commencé avec des modèles mathématiques, puis a mené des expériences sur des souris. À présent, il traite des patients atteints de cancers métastatiques de la prostate résistants aux traitements classiques et obtient des résultats significatifs sur la survie.

C'est donc encore une question de coût...

Exactement. Ce qui nous a amenés à nous demander, au laboratoire, si Robert Gatenby était l'inventeur de la thérapie adaptative ou si la sélection naturelle l'avait créée. Imaginez une tumeur dont les cellules seraient résistantes non pas aux thérapies, mais à un système immunitaire. À force de traquer les cellules cancéreuses, ce dernier finirait par sélectionner celles qu'il ne détecte pas. Et s'il appliquait cette stratégie jusqu'au bout, il tuerait la totalité des cellules cancéreuses rencontrées et celles qui lui sont invisibles gagneraient deux fois pour les mêmes raisons. On mourrait ainsi très tôt. Il y a donc fort à parier que, sur des temps évolutifs, la sélection naturelle a optimisé notre système immunitaire pour qu'il ne tue pas la totalité des cellules cancéreuses qu'il détecte. Quand vous ne pouvez plus tuer votre ennemi, affaiblissez-le en lui laissant des compétiteurs.

Qu'en déduire pour les thérapies ?

Il ne faut pas oublier que nos défenses naturelles ont été mises en place à une période très différente de la vie humaine sur Terre. On vivait moins longtemps et on était moins exposé à des mutagènes : les hommes préhistoriques, par exemple, mangeaient bio. Il n'y avait ni gasoil ni particules fines... Aujourd'hui, le monde a changé. On vit plus longtemps, on est exposé à ➤