

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 >

> des mutagènes en tous genres. Notre arsenal de défense contre le cancer s'est donc mis en place à une époque révolue et n'est pas optimal pour nous protéger aujourd'hui. Cela signifie que forcer notre système immunitaire à tuer plus de cellules cancéreuses qu'il n'a prévu de le faire, comme le font certaines immunothérapies, est potentiellement dangereux puisque l'on risque de se retrouver dans l'impasse d'une sélection trop forte sur les cellules cancéreuses.

Attention, cela ne signifie pas qu'il faut jeter l'immunothérapie. Elle fait partie des voies les plus prometteuses pour plusieurs raisons. D'abord parce que, la sélection naturelle ayant optimisé nos défenses pour maximiser la reproduction, quitte à mourir tôt, il n'y a pas lieu de se satisfaire de thérapies naturelles qui nous amènent à une issue ne correspondant plus à notre attente – vivre plus longtemps en bonne santé. Or en modifiant des cellules immunitaires pour qu'elles ciblent mieux les cellules cancéreuses, l'immunothérapie offre un outil pour nous mettre en adéquation avec notre attente. Ensuite, si l'immunothérapie est bien ajustée, si l'on arrive à gérer les dégâts collatéraux, elle peut très bien fonctionner.

Quelles autres idées explore-t-on pour contraindre l'évolution du cancer ?

Une thérapie très intéressante en cours d'élaboration est celle des « faux médicaments ». La plupart du temps, les cellules cancéreuses résistantes le sont parce que leur membrane porte des pompes qui détectent le poison. Le poison rentre, les pompes l'expulsent et les cellules ne sont pas tuées. Imaginez un faux médicament qui imite l'effet d'un vrai poison, obligeant les cellules résistantes à l'expulser. Elles vont simplement s'épuiser, ce qui donnera un avantage sélectif à la partie de la population sans pompe, et donc sensible au poison. Si vous donnez ensuite un vrai médicament, vous tuerez une partie des cellules sensibles, ce qui empêchera la tumeur de grossir. En alternant vrai et faux médicament, on devrait ainsi en théorie obtenir un système stable et reléguer le cancer au rang de maladie chronique dont on ne meurt plus.

Une autre piste prometteuse est d'utiliser le principe du détecteur de fumée. Les cellules cancéreuses sont extrêmement instables génétiquement. Elles doivent en permanence réparer leur ADN sinon elles ne fonctionneraient plus. Une première idée a donc consisté à les empêcher de se réparer, à l'aide du principe de « létalité synthétique ». Cette thérapie est fascinante. Elle vise à exploiter une faiblesse du cancer : on regarde où les cellules cancéreuses sont mutées et on sabote les voies alternatives qu'elle utilise. Par exemple, les gènes *BRCA* interviennent dans la réparation de l'ADN. Quand leur mutation survient localement dans une tumeur, la fréquence des mutations dans ces cellules augmente, faute

de réparation. Mais si l'on bloque une autre voie de réparation de l'ADN (la voie PARP), les cellules cancéreuses ne se réparent plus du tout et en meurent. Toutefois, tôt ou tard, elles trouvent une parade. Aussi, Marie Dutreix, à l'institut Curie, et ses collègues ont eu une autre idée : au lieu d'empêcher les cellules de se réparer, ils les inondent d'un signal (un fragment d'ADN imitant une cassure de la molécule) leur faisant croire que des problèmes surviennent tout le long de leur ADN. Alertées par cette fausse alarme, les cellules cancéreuses essaient massivement de réparer leur ADN... pour rien. Épuisées, devenues moins compétitives, nombre d'entre elles meurent en dix semaines. Et celles qui résistent arrêtent de répondre à l'alarme, comme on le ferait avec un détecteur de fumée mal réglé. Quand elles ne réagissent plus, c'est le moment de les attaquer, ce qui cause des dégâts considérables dans la tumeur. Des essais sur la souris sont en cours.

L'écologie est même une source d'inspiration...

Oui, comme le principe de la double contrainte, très exploité en lutte biologique. Une façon de canaliser la démographie d'un organisme nuisible est de lui imposer une double contrainte : par exemple obliger une population de rongeurs à fréquenter un habitat où des rapaces les attaquent ou un endroit peuplé de serpents. Ce principe est largement utilisé en trithérapie. On s'aperçoit aussi que l'on a beaucoup à apprendre de l'extinction des espèces. Dans la plupart des cas, le scénario est le même : un événement majeur fait passer une grande population, avec toute sa diversité, à son seuil minimal de viabilité. Puis de petits événements,

Le rat-taupe nu est doté d'une étonnante longévité : il est capable de vivre plus de trente ans en captivité, contre quatre ans pour un rat. Il est aussi très résistant au cancer. Pourquoi ? Pour Frédéric Thomas, la réponse vient peut-être de son mode de vie eusocial : comme chez les fourmis, seuls quelques individus se reproduisent ; les autres sont des ouvriers. Les colonies avec ouvriers sans sénescence ont certainement eu un avantage évolutif sur les autres.



© Neil Bromhall / shutterstock.com