

> 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 essayent 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

Les cellules cancéreuses ne sont pas des démons darwiniens

qui n'auraient eu aucun effet sur la grande population, terminent le travail, sans sélectionner de résistance. En juillet dernier, en s'appuyant sur un modèle mathématique, l'équipe de Robert Gatenby a proposé d'utiliser la même stratégie contre des cancers métastatiques : on commencerait par frapper fort avec une thérapie drastique. On l'arrêterait avant que les cellules cancéreuses développent des résistances et on appliquerait ensuite une multitude de petites thérapies sublétales pour le cancer.

Pour James DeGregori, de l'université du Colorado à Denver, le problème du cancer n'est pas tant la survenue de mutations que l'apparition d'un microenvironnement favorable à la croissance des cellules qui les portent. La difficulté survient lorsque le paysage sélectif change et avantage les cellules porteuses de ces mutations. C'est ce qui se passe quand on vieillit ou quand on modifie son habitat, en fumant par exemple. L'idée de James DeGregori est de rétablir les paramètres de l'habitat pour diminuer l'avantage sélectif des cellules porteuses de mutations en jouant sur le microenvironnement, et non sur les cellules elles-mêmes.

D'autres pistes visent non pas à tuer le cancer, mais à réduire sa vitesse d'évolution en diminuant le taux de mutation ou de division cellulaire, ou en réduisant les différences entre cellules cancéreuses. On parle même d'écologie tumorale pour décrire le fait qu'une tumeur qui grossit est le résultat net d'un ensemble d'interactions variées : coopération, parasitisme, compétition, prédation par le système immunitaire... Comprendre cette écologie tumorale nous aidera peut-être à manipuler ces interactions pour déstructurer les tumeurs. Par exemple, comme un parasite, le cancer repose sur l'exploitation des cellules saines alentour. Or ces cellules sont beaucoup plus faciles à tuer car elles ne varient pas. C'est certainement une voie intéressante.

Pourquoi les tumeurs produisent-elles parfois des métastases ?

On ne sait pas pourquoi, brusquement, des cellules cancéreuses quittent la tumeur. Est-ce un problème purement physique ? Des conditions

écologiques locales devenues désastreuses ? Pas assez de nourriture, un métabolisme particulier qui rend la situation intenable ? L'équipe de Robert Gatenby a observé qu'en nourrissant les tumeurs avec de petites quantités, très régulièrement, on diminue leur propension à produire des métastases. En revanche, si on les affame, avec par exemple un traitement qui bloque la croissance des vaisseaux sanguins, et si un vaisseau réussit quand même à s'installer dans la tumeur, les cellules cancéreuses s'échappent massivement.

Qu'étudiez-vous plus spécifiquement ?

Toute une partie de nos recherches est consacrée au rôle des processus cancéreux chez les espèces animales et dans le fonctionnement des écosystèmes. Le cancer a façonné le vivant depuis plus d'un milliard d'années et certaines espèces ont développé des défenses. L'éléphant possède 20 copies d'un gène suppresseur de tumeurs là où l'humain n'en a qu'une. Le rat-taube nu, particulièrement résistant au cancer, le doit en partie à l'acide hyaluronique qui encercle les cellules de sa peau et les empêche de se multiplier de façon anarchique. Nous essayons de comprendre comment le cancer influence le vivant. Par exemple, les individus plus vulnérables au cancer ont-ils besoin de plus de sommeil ? Nous avons aussi récemment proposé que le cancer soit à l'origine du sexe : comme il a plus de chances de passer chez un embryon identique à la mère, l'évolution aurait privilégié la reproduction sexuée, qui brasse les gènes.

Nous avons par ailleurs soumis un article sur l'évolution de la ménopause : pourquoi seuls les humains et deux espèces de baleines ont un arrêt de la reproduction avant l'arrêt de la vie ? On s'est aperçu qu'à chaque grossesse, les tumeurs déjà présentes chez une femme grossissent. Donc plus elle se reproduit tard, plus le risque que ces tumeurs deviennent cancéreuses est grand. La sélection naturelle aurait ainsi favorisé les femmes qui avaient une cessation de reproduction, ce qui non seulement diminuait le risque de développer un cancer, mais permettait de prodiguer des soins aux petits-enfants.

Nous avons aussi un projet de recherche sur les cancers transmissibles avec l'Australie, et plein d'autres très variés, comme étudier les cancers d'origine infectieuse, examiner si les souris détectent une congénère atteinte d'un cancer ou encore comprendre l'évolution des cancers chez les hydres – des animaux immortels chez qui le cancer se transmet de mère en fille. Plus que jamais, les équipes interdisciplinaires sont prometteuses contre le cancer et, plus que jamais, il faut faire confiance aux médecins et aux chercheurs, et garder espoir. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. F. Lemaitre et al., **Eco-evolutionary perspectives of the dynamic relationships linking senescence and cancer**, *Functional Ecology*, sous presse.

F. Thomas et al., **Transmissible cancer and the evolution of sex**, *Plos Biology*, vol. 17, article e3000275, 2019.

F. Thomas et al., **Is adaptive therapy natural ?**, *Plos Biology*, vol. 16, article e2007066, 2018.

C. Maley et al., **Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms**, *Nature Reviews Cancer*, vol. 17, pp. 605-619, 2017.

Propos recueillis par
Marie-Neige Cordonnier

L'ESSENTIEL

> Les mouvements au sein du noyau de fer liquide de la Terre créent un effet dynamo, à l'origine du champ magnétique de la planète.

> Si Joseph Larmor a esquissé les grandes lignes de ce mécanisme il y a cent ans, le phénomène reste encore un domaine de recherche

actif, à la frontière de diverses disciplines : la géophysique, les mathématiques et la physique expérimentale.

> De prochaines expériences visent à mieux comprendre les mécanismes de génération du champ magnétique et la dynamique d'inversion des pôles.

L'AUTEUR



EMMANUEL DORMY
directeur de recherche du CNRS à l'École normale supérieure, à Paris, et professeur à l'École polytechnique, à Palaiseau

La dynamo terrestre, un défi centenaire

D'où provient le champ magnétique de la Terre ? Il y a cent ans, Joseph Larmor proposait une réponse : un effet dynamo dû aux mouvements du fer liquide au sein du noyau terrestre. En dépit des difficultés mathématiques et techniques, calculs théoriques, simulations numériques et expériences de laboratoire confirment ce scénario.

Nous avons tous joué un jour avec une boussole. L'expérience, bien que simple, est fascinante. L'aiguille s'oriente systématiquement dans une direction privilégiée, le « Nord ». Lorsqu'on cherche à l'en dévier, elle oscille et revient dans sa direction d'origine. Si l'on approche un aimant, elle se met à osciller rapidement et finit par s'orienter vers l'aimant. Cette expérience à la portée de tous ne manque pas de surprendre et de réveiller la curiosité scientifique qui nous anime. Dans son autobiographie, Albert Einstein a écrit qu'à l'âge de quatre ou cinq ans, alors qu'il était malade, son père lui a offert une boussole. Il était captivé : « Que l'aiguille se comporte de façon aussi précise

sans qu'on la touche ne rentrait pas dans mes schémas de compréhension du monde... Je me souviens, ou je crois me souvenir, que cet événement me laissa une impression profonde et durable. Il devait y avoir un ordre caché derrière l'apparence des choses. » Ce besoin de comprendre a amené le jeune Einstein à faire des découvertes spectaculaires. Mais qu'en est-il de cette boussole si fascinante ?

Dès le IV^e siècle avant notre ère, les Chinois utilisaient un « indicateur austral » (les boussoles chinoises indiquaient de préférence le sud) pour se repérer. À l'époque Han, la boussole était constituée d'une cuillère en magnétite (un oxyde de fer présentant une aimantation permanente) dont la queue pointe vers le sud. Il faut attendre le XI^e siècle pour voir les premières références à l'utilisation de >

