

FRÉDÉRIC THOMAS

L'ABOMINABLE SECRET DU CANCER



humen**Sciences**

FRÉDÉRIC THOMAS

L'ABOMINABLE SECRET DU CANCER



humenSciences

FRÉDÉRIC THOMAS

Avec la collaboration de Sophie Pujas

**L'ABOMINABLE
SECRET DU
CANCER**

humen**Sciences**

Note de l'éditeur

L'image de couverture, ce singe courbé qui avance en se redressant et s'humanisant pour devenir *Homo sapiens*, n'a aucune prétention scientifique, bien qu'elle soit très souvent utilisée pour *représenter* l'évolution de l'Homme. Le chimpanzé n'est pas l'ancêtre de l'Homme, celui-ci n'est pas la finalité de l'évolution, et il continue d'ailleurs à évoluer comme les autres animaux. De même, il va de soi que le crabe n'a jamais donné le cancer... Avec ces deux images, nous parlons à l'inconscient collectif.



**Prolongez l'expérience avec la newsletter de Cogito
sur www.humensciences.com**

Le code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes des paragraphes 2 et 3 de l'article L122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, sous réserve du nom de l'auteur et de la source, que « les analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information », toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite (art. L122-4). Toute représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, notamment par téléchargement ou sortie imprimante, constituera donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L 335-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle.

ISBN : 978-2-3793-1017-1

Dépôt légal : mars 2019

© Éditions humenSciences / Humensis, 2019
170 bis, boulevard du Montparnasse, 75014 Paris
Tél. : 01 55 42 84 00
www.humensciences.com

PRÉFACE

« Et si nous étions passés à côté ? À côté d'une dimension essentielle du cancer, de sa nature réelle ? » Ainsi débute l'ouvrage de Frédéric Thomas, à côté duquel il ne faut surtout pas passer, tant il dévoile une conception nouvelle du cancer. Une conception évolutionniste, mais aussi révolutionnaire.

Frédéric Thomas est un explorateur des temps modernes, qui tient étonnamment autant de Darwin que d'Indiana Jones. Il puise dans la biologie de l'évolution des théories nouvelles sur les causes du cancer. Pour les étayer, il les nourrit d'observations venues du fin fond de l'Australie ou des océans, qu'il va souvent chercher lui-même.

L'auteur nous propose un voyage extraordinaire dans le temps et dans l'espace. L'histoire commence dans la nuit des temps, où l'ennemi cancer est apparu il y a près d'un milliard d'années. Le voyage – ou plutôt l'expédition – foisonne d'études et de rencontres avec des animaux fantastiques : des dinosaures du Jurassique déjà atteints aux diables de Tasmanie et leur mystérieux cancer contagieux apparu très récemment ; de l'affreux rat-taube glabre résistant au cancer aux requins du Groenland qui peuvent vivre jusqu'à quatre cents ans ; des léopards des neiges dont la consanguinité augmente le taux de cancers aux tortues vertes de Floride qui font face à une épidémie de cancers d'origine environnementale.

Au-delà de l'observation et de ce beau voyage, Frédéric Thomas nous amène à une réflexion profonde sur notre évolution et notre environnement. Il ouvre des voies essentielles vers une compréhension de *l'abominable*

secret du cancer mais aussi, par là-même, vers d'importantes voies thérapeutiques.

Le livre fait un remarquable écho aux consultations et aux problématiques actuelles du malade atteint de cancer dont je suis le témoin. En tant que clinicien, j'observe une interrogation quasi systématique du patient en cancérologie sur deux points : l'origine du cancer et nos capacités à le combattre.

Sur le plan du déterminisme, ce livre permet d'éclairer d'importantes zones d'ombre, de lever le voile sur une partie de son « abominable secret ». Il propose un modèle d'évolution darwinienne, où le cancer pourrait résulter d'orientations biologiques, d'un équilibre existant entre les moyens du vivant visant à maximiser la reproduction et ceux protégeant contre le cancer. Les concepts les plus modernes, tels que l'influence de l'environnement, de l'immunité, de l'instabilité génétique, du « *bet-hedging* » du micro-environnement tumoral, sont abordés en termes simples et accessibles. Avec rigueur scientifique mais aussi, et c'est remarquable pour un ouvrage de ce type, avec légèreté, ouverture et humour.

Sur le plan thérapeutique, il permet d'entrevoir des approches nouvelles, notamment une, révolutionnaire, où le traitement serait suboptimal et donc mieux toléré, mais au final plus efficace pour le malade.

Pour ces deux questions du déterminisme et du traitement, omniprésentes lorsque l'on affronte la maladie, les théories du docteur Thomas dévoilent des perspectives nouvelles au patient, déculpabilisantes pour ce qui est de la cause, et prometteuses au plan thérapeutique.

Après tant d'idées reçues, battues en brèche, de livres de recettes contre le cancer et de théories bien discutables scientifiquement, jouant souvent sur les peurs, voilà enfin du nouveau et du solide. Un livre scientifiquement lumineux et porteur de vrais espoirs.

La passion d'explorateur de Frédéric Thomas permet d'offrir un regard nouveau pour tenter de résoudre un des mystères essentiels de la biologie, de l'évolution et de la vie, celui du cancer. De faire un pas de plus dans la longue marche vers « son abominable secret ».

*Professeur Pascal Pujol,
chef du service d'oncogénétique du CHU de Montpellier*

1

UN ENNEMI VENU DE L'AUBE DES TEMPS

Et si nous étions passés à côté ? Passés à côté d'une dimension essentielle dans notre approche du cancer, de sa nature réelle ? Après tout, il s'agit de l'un de nos plus vieux ennemis, décrit dès l'Antiquité par Hippocrate, le père de la médecine, sous le nom de *karkinos* (le crabe, en grec ancien). On imagine volontiers que ce fléau qui mobilise la recherche médicale a été examiné sous tous les angles... Eh bien non. Même si l'idée peut sembler incroyable.

Quand on effectue une recherche bibliographique avec le mot cancer, *Google Scholar*, l'un des services de Google dédié aux recherches d'articles scientifiques, trouve près de cinq millions d'articles ! Les recherches portent aussi bien sur la prévention, la détection précoce, les traitements d'une tumeur localisée ou d'un cancer métastatique, que sur les vaccins préventifs ou l'identification des agents pathogènes (par exemple hépatites ou papillomavirus) qui font basculer les cellules saines en cellules cancéreuses. Pour nous scientifiques, le cancer est un univers gigantesque.

Et pourtant... La biologie de l'évolution, discipline à laquelle je me consacre, nous offre de nouvelles clefs de compréhension. Autant de pistes qui commencent à peine à être explorées. Le cancer ne se réduit pas à une maladie, aussi terrible soit-elle, affectant l'Homme et les animaux. Il est bien davantage. C'est un processus biologique qui a influencé l'ensemble du monde vivant. Il peut même nous aider à comprendre l'origine et la diversification des organismes multicellulaires dont l'Homme fait partie.

Pour saisir les liens qui entrelacent les organismes vivants et le cancer, il faut remonter à la naissance de cette relation, à l'aube de la multicellularité. C'est-à-dire au Précambrien, la première ère géologique de notre Terre, qui débuta voici 4,5 milliards d'années avec la création du globe pour s'achever il y a 540 millions d'années ! Car c'est à cette période reculée que l'ennemi est apparu.

Le cancer est un processus écologique régi par les mêmes règles que celles qui gouvernent les autres systèmes biologiques. C'est donc à la lumière de la biologie de l'évolution qu'il nous faut reconsidérer toute notre relation avec cette maladie. De manière étonnante, c'est grâce à une théorie élaborée en 1859, celle de Charles Darwin, que nous allons pouvoir mieux comprendre et peut-être un jour vaincre le *crabe*. En 1879, Charles Darwin évoquait dans une lettre à son ami le botaniste Joseph Hooker « l'abominable mystère » de l'émergence et de la propagation fulgurantes des plantes à fleurs (également nommées « angiospermes »). Tout aussi troublant, et pourtant explicable, est le succès évolutif au long cours du cancer.

C'est ce que je vais vous raconter dans ce livre, en m'appuyant sur les plus récentes recherches, les miennes et celles de mes confrères.

Comment en suis-je venu, moi biologiste de l'évolution, à m'intéresser au cancer ? Il a fait irruption dans ma vie, très tôt et de manière brutale. Ma mère a développé un cancer du sein alors que j'avais seize ans. Elle accompagnait en consultation une amie inquiète, et avait souhaité elle aussi faire une mammographie dans la foulée. Finalement, son amie n'avait rien. En revanche, on décela chez ma mère une tumeur de six millimètres. L'annonce de sa maladie fut un immense choc, pour moi comme pour mon père et ma sœur, d'autant que les premières analyses médicales n'étaient pas encourageantes. L'oncologue insistait sur la nécessité d'opérer au plus vite. L'adolescent que j'étais a soudain perçu que la vie pouvait à tout moment basculer dans une dynamique à l'issue incertaine. Ma mère allait-elle guérir, mourir du cancer ou être condamnée à vivre sous la menace d'une épée de Damoclès au-dessus de la tête ? Ce furent le dernier puis le second scénario qui se produisirent. Sa maladie a duré vingt-cinq ans. Durant tout ce temps, au rythme des récidives et des nouvelles, bonnes, moins bonnes ou catastrophiques, elle a connu tous les traitements de l'époque : ablation, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie...

Jusqu'à ce que le *crabe* les contourne tous, se généralise et l'emporte. J'avoue avoir longtemps cru qu'elle ne mourrait pas de son cancer : j'étais convaincu que, grâce au suivi médical régulier dont elle faisait l'objet, tout nouveau cancer ou toute récurrence serait forcément pris assez tôt et donc, en théorie, facilement guérissable. Je me souviens de ce mélange de stupeur et tristesse quand je pris conscience, quelques mois avant qu'elle ne décède, que la maladie était devenue hors de contrôle. La nouvelle question, et la seule désormais, était de savoir combien de temps il lui restait à vivre, et dans quelles conditions. Combien de temps pourrait-elle continuer à savourer le simple et beau sentiment de se sentir vivante ?

À l'annonce de son cancer et pendant des années, je ne me suis pas senti directement concerné par la recherche scientifique sur cette maladie. Telle qu'on nous la présentait alors, elle relevait des sciences médicales. Or, depuis ma plus tendre enfance, j'étais passionné par la biologie. Ma curiosité me portait vers l'écologie et le comportement animal, ainsi que vers les sciences de l'évolution – la façon dont les espèces, depuis l'origine de la vie sur Terre, évoluent par sélection naturelle. Je ne saurais expliquer d'où venait cette passion, elle était comme une évidence, « dans mes gènes » comme on dit en langage commun. J'étais loin de m'imaginer qu'il était possible d'étudier le cancer avec ces approches-là. Loin de m'imaginer également qu'un jour je serais assis à côté de ma mère endormie, mourante, en train de rédiger ma première publication scientifique sur le cancer inspirée par la biologie évolutive. Cet article fut publié dans la revue *Infections, Genetics and Evolution*. Je ne remercierai jamais assez l'éditeur en chef, le docteur Michel Tibayrenc, de l'avoir accepté. Ce fut pour moi un antidote à mon sentiment d'impuissance, et cela me conforta dans l'idée que je pouvais aussi, avec la science qui était la mienne, contribuer à la recherche sur le cancer.

Le cancer est l'une des maladies les plus difficiles à soigner et à supporter psychologiquement, parce qu'elle s'apparente à une trahison interne. Le *crabe* n'est pas une bactérie ni un virus, qui sont des agresseurs externes. Le mal vient de l'intérieur, de nos propres cellules... Mais dans le même temps, le cancer est un *alien*. Or les sciences de l'évolution nous expliquent justement pourquoi le cancer peut être à la fois « nous » et « autre ».

Très tôt, par intuition, j'ai compris que le *crabe* était une entité vivante. Cette maladie n'a rien à voir avec un simple problème de *tuyauterie*. Nous ne sommes pas face à une artère obstruée qu'il suffit de déboucher pour réparer.

Les cellules cancéreuses prolifèrent comme le font les organismes unicellulaires. Mais sous l'ordre de qui et pourquoi ? Après tout, il s'agit de nos propres cellules, et cette prolifération peut nous tuer. Il est donc légitime de se demander qui gouverne ce comportement bien singulier. Autre chose me troublait dans cette pathologie : son caractère sournois, vicieux, notamment sa capacité étonnante à soudainement devenir insensible aux traitements. On n'a jamais vu une artère débouchée chercher à contourner un traitement afin de se reboucher au plus vite. Seule une entité vivante, qui change et évolue, peut réaliser une telle prouesse. Envisager le cancer comme une entité vivante n'est pas seulement un problème de sémantique. Cela signifie qu'il est forcément régi dans son comportement et dans son évolution par les mêmes règles que celles qui s'appliquent aux autres organismes vivants sur la planète. Le regard d'un biologiste de l'évolution s'avère donc indispensable. Hélas, lorsque j'étais étudiant à l'université, il n'y avait pas de cours faisant l'interface entre la médecine, la santé et les sciences de l'évolution ; cela commence d'ailleurs à peine en France¹. Happé par mon engouement pour le monde animal, je me suis donc orienté vers de tout autres directions. Et en particulier la parasitologie, cette discipline fascinante qui explore la façon dont certains organismes se spécialisent dans l'exploitation du vivant, et comment ceux qui sont exploités subissent la contrainte parasitaire, la gèrent et évoluent avec elle. J'ai ainsi eu la chance de réaliser une thèse sous la direction de deux scientifiques passionnés et passionnants, François Renaud, directeur de recherche au CNRS, et Frank Cézilly, professeur à l'université de Dijon, respectivement spécialistes de l'évolution des parasites et du comportement animal. J'ai complété cette formation sur l'écologie et l'évolution du parasitisme dans le cadre d'un stage postdoctoral à l'université d'Otago, en Nouvelle-Zélande, chez le professeur Robert Poulin. Ces trois mentors ont fortement contribué à façonner ma vision scientifique. Je l'ignorais alors, mais ces connaissances et les recherches qui ont suivi devaient remettre le cancer sur ma route.

Aussi surprenant que cela puisse paraître, les cellules cancéreuses sont, à bien des égards, comparables à des parasites ! Elles aussi nous utilisent comme un hôtel-restaurant... Des années plus tard, alors que mes recherches sur les parasites capables de manipuler le comportement d'autres organismes vivants commençaient à se faire connaître, j'ai découvert les travaux du professeur Robert Gatenby, qui étudiait le cancer à la lumière des sciences de l'évolution. Quand j'ai vu à l'époque qu'il était conférencier invité à un congrès sur le thème « Évolution et cancer », à San Francisco, j'ai décidé de m'y rendre pour le rencontrer. Bob, comme j'ai fini par l'appeler à force de le côtoyer et d'échanger avec lui, est un scientifique exceptionnel. Tout à la fois oncologue, évolutionniste, mathématicien, incroyablement intelligent et, qui plus est, d'une gentillesse et d'une humilité incroyables. Bob dirige donc le département de radiologie du Moffitt Cancer Center en Floride, un centre adossé à l'hôpital, dédié à la recherche sur le cancer par le prisme de la biologie évolutive. Sur les murs du bâtiment, à l'entrée, il est écrit en grandes lettres : « *Courage is stronger than cancer* » (« Le courage est plus fort que le cancer »). Bob précise toutefois qu'il n'aime pas du tout cette phrase, en soulignant que si son propre père était décédé du cancer, ce n'était pas par manque de courage mais parce que le traitement avait échoué. Ce fut aussi le cas pour ma mère, et nous sommes sans doute des millions à pouvoir apporter ce genre de témoignage relatif à des proches que le cancer a emportés. Un autre scientifique a beaucoup compté pour moi, le professeur Carlo Maley, qui exerce maintenant en Arizona. Ses recherches, à l'interface entre les sciences de l'évolution et la cancérologie, ont forgé ma conviction que je pouvais moi aussi, biologiste de l'évolution, participer à l'exploration du cancer.

Vous l'avez compris, la connaissance de cette maladie va bien au-delà des sciences médicales. C'est même un pur problème de biologie évolutive. Comme le disait le biologiste Theodosius Dobzhansky en 1973, « rien n'a de sens en biologie si ce n'est à la lumière de l'évolution ». Le cancer n'échappe pas à cette règle. Une fois le mal déclaré, cette entité vivante évolue dans notre corps, avec les mêmes règles et contraintes que celles qui régissent le vivant dans les autres écosystèmes : besoin de ressources, compétition, prédation, migration... Le cancer relève d'une évolution somatique, ce qui signifie qu'elle concerne les cellules du soma, toutes les

cellules de notre corps qui ne sont pas sexuelles. Ces cellules peuvent ainsi évoluer au cours de la vie et certaines conduire au cancer. Habituellement, quand on parle d'« évolution », on pense à celle qui se réalise au fil des générations, à travers les cellules sexuelles, et non à l'évolution qui concerne nos propres cellules durant l'existence. Et pourtant cette évolution somatique est réelle. Ce n'est pas étonnant. Imaginez, par exemple, que vous introduisiez une espèce d'oiseau sur une île et que vous ayez la possibilité de revenir cinq millions d'années plus tard. Vous ne seriez pas surpris de constater que l'espèce aura évolué. Elle se sera diversifiée en plusieurs autres espèces, dites « espèces filles ». Si au lieu de cinq millions d'années, vous reveniez seulement cinq cent mille ans plus tard, l'évolution serait moindre mais néanmoins notable. Si vous vous contentiez d'attendre cinq cents ans, vous verriez au moins que les fréquences des variants de certains gènes ont déjà changé. Il est alors logique de penser qu'à l'échelle des cellules, qui sont les habitantes de l'île vivante que nous sommes, une période de quatre-vingts ans, par exemple, est largement suffisante pour qu'une évolution se fasse. Cette évolution est d'autant plus probable que, vous en conviendrez, l'île a changé sur bien des aspects entre la phase fœtale et le stade octogénaire. Cela va sans doute vous sembler étrange, mais vous allez voir que les cellules cancéreuses sont, dans cette perspective, comparables à des poissons cavernicoles.

J'ai l'immense chance de travailler au CNRS, où les chercheurs ont carte blanche. En 2011, j'ai ainsi pu créer le Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer (CREEC²). Mon autre chance est d'avoir pu être rejoint quasiment aussitôt par un scientifique brillantissime, spécialiste également en biologie évolutive et en modélisation des maladies, Benjamin Roche, devenu depuis directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Nous codirigeons ce centre. Comme moi, Benjamin avait envie d'explorer le cancer avec une approche scientifique différente. Et comme moi il avait perdu un parent du cancer.

C'est aussi en 2011, lors d'un second congrès à San Francisco, que j'ai rencontré Beata Ujvari, une chercheuse de l'université Deakin en Australie. Beata et moi étions exactement sur la même longueur d'onde. Depuis cette date, il ne s'est pas écoulé plus de trois jours consécutifs sans que nous échangions sur nos travaux, par e-mail ou visiophonie. Pour faciliter notre

collaboration, nous avons créé ensemble un Laboratoire international associé (LIA), qui nous réunit sur le plan administratif et scientifique malgré la distance. Laurent Le Cam et Florence Bernex, brillants chercheurs de l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, ainsi que Bob Gatenby, Pascal Pujol et Catherine Panabières dont nous reparlerons, sont en train de rejoindre ce laboratoire « sans murs » mais très actif. Une partie de nos recherches concerne l'incroyable cancer contagieux qui frappe les diables de Tasmanie, dont je parlerai plus loin.

Trop longtemps, la cancérologie et les sciences de l'évolution se sont développées en s'ignorant. Alors même que, dès le milieu des années 1970, des publications majeures présentaient le cancer comme un problème de biologie évolutive ! Mais les mentalités n'étaient pas prêtes, et ces études passèrent quasiment inaperçues. Depuis une dizaine d'années seulement, le monde de la recherche prend conscience que la biologie évolutive est indispensable pour comprendre le cancer, son origine, la façon dont se développent les tumeurs, et les raisons pour lesquelles il peut devenir incontrôlable et tuer.

Si la biologie évolutive est indispensable pour percer les mécanismes profonds du cancer, cela signifie qu'il faut l'intégrer à la recherche médicale. Les biologistes de l'évolution n'ont pas de solution clef en main. Nous regardons simplement le même paysage que les oncologues sous un angle distinct, ce qui nous permet de voir des choses différentes. C'est en travaillant ensemble que nous finirons par mieux prévenir le cancer, rendre plus efficaces les thérapies et mettre ainsi, espérons-le, le *crabe* hors d'état de nuire.

L'objectif de ce livre est de vous raconter cette nouvelle aventure scientifique. Mais aussi de vous faire entrer dans la tête d'un chercheur, pour partager avec lui les mille et une questions qu'il se pose, et son obsession de décortiquer la maladie dans l'espoir de trouver la faille qui changera tout.

2

NOUS AVONS TOUS LE CANCER

Le cancer n'est pas une seule maladie, mais une famille de maladies, caractérisées par une prolifération anarchique de certaines de nos propres cellules, qui deviennent en quelque sorte des cellules voyous dans notre organisme. Ce passage s'effectue à la suite *d'accidents génétiques* dans la cellule, qui modifient l'ADN. Ces accidents font sauter des barrières de protection qui avaient été spécifiquement conçues au cours de l'évolution pour éviter ce scénario ! Non seulement ces cellules n'assurent plus leurs fonctions collectives, celles qui permettent à l'organisme de fonctionner correctement, mais leur développement en parasite de l'organisme est nuisible à notre santé. Au cours du temps, les cellules tumorales s'organisent souvent en tumeurs. Ces dernières ne sont pas de simples sacs de cellules, mais au contraire des ensembles très structurés et fonctionnels, comparables à des organes, et notamment capables de manipuler les cellules saines environnantes pour se faire nourrir par des vaisseaux sanguins spécialement créés à cet effet. Il arrive que par ces mêmes vaisseaux, les cellules cancéreuses migrent et installent des foyers cancéreux secondaires. Ce sont les métastases, du grec ancien *metastasis* (transformation). Dans environ 90 % des cas, ce sont ces métastases qui tuent les malades, pas les tumeurs primaires, sauf lorsqu'elles sont localisées dans des organes clefs comme le cerveau. Le cancer est donc avant tout une maladie causée par une croissance et une migration cellulaire inappropriées et incontrôlées.

Attention : toutes les masses de cellules anormales, que l'on appelle aussi « néoplasmes », ne sont pas dangereuses pour l'organisme. La plupart de

nos grains de beauté sont des néoplasmes bénins qui restent localisés. De même, les polypes du côlon sont souvent des tumeurs dites « précancéreuses », qui ne sont ni destructrices ni invasives, même si cette situation peut parfois évoluer avec le temps. Les néoplasmes malins, eux, sont des tueurs potentiels car ils métastasent, produisant des cellules capables de se disperser, d'envahir et de coloniser d'autres tissus, puis de conduire à des cancers généralisés. C'est indéniablement l'évolution somatique la plus dangereuse qui puisse survenir au cours de notre vie.

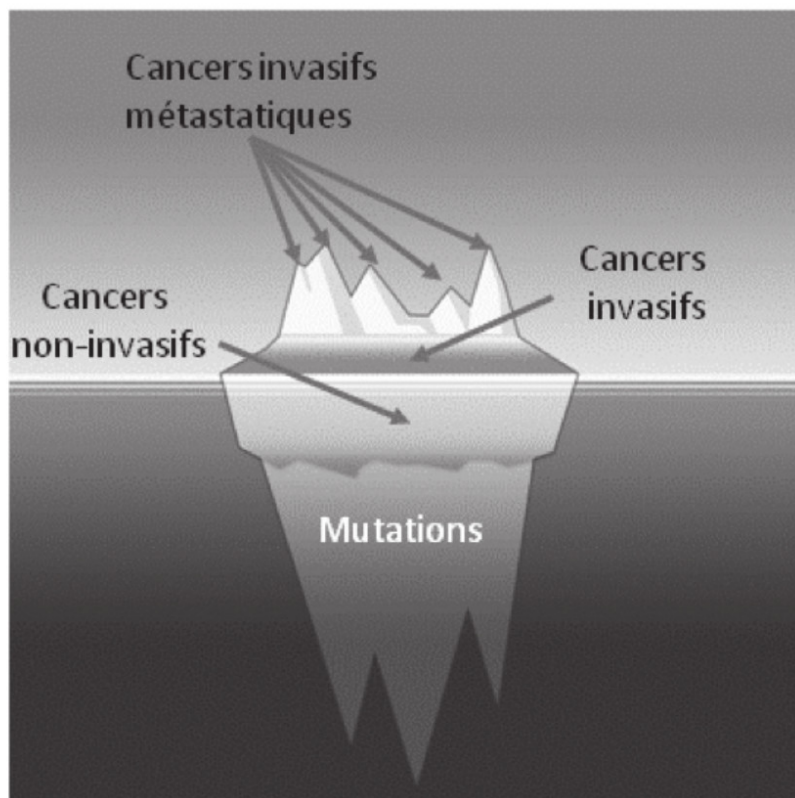
Quand on classe les cancers par types de tissus, on distingue trois grandes catégories : les carcinomes, les sarcomes et les leucémies. Les carcinomes représentent 90 % des tumeurs et se développent à partir des cellules épithéliales, c'est-à-dire des cellules constitutives des tissus recouvrant les surfaces internes, comme le revêtement des organes, ou externes, telles que l'épiderme par exemple. Les sarcomes représentent, eux, 2 % de toutes les tumeurs et se développent dans les tissus conjonctifs, c'est-à-dire de « support », tels que les os, la graisse ou les muscles. Les leucémies enfin, qui inondent le sang de cellules anormales, ou les lymphomes, sont des tumeurs dites « liquides », qui représentent 8 % de toutes les tumeurs et se développent dans les tissus circulatoires ou lymphatiques.

LE CONTINUUM DES CANCERS

Dans les pays industrialisés, 40 % des gens développent un cancer. Même s'ils n'épargnent pas les enfants ni les jeunes adultes, 90 % des cancers surviennent après cinquante ans. C'est le cas par exemple des cancers du poumon, du sein, du côlon ou encore de la prostate. Le cancer frappe aussi les animaux. En fait, on le retrouve chez quasiment tous les organismes multicellulaires, des hydres aux baleines, et il sévissait déjà chez certaines espèces multicellulaires disparues comme les dinosaures du Jurassique. Le cancer existe également chez les végétaux, bien qu'il soit assez différent de celui des animaux, en général non mortel car non envahissant, et le plus souvent induit par des agents infectieux tels que des virus, des bactéries ou des champignons.

Plutôt qu'une vision dichotomique « cancer *versus* pas de cancer », il faut imaginer un continuum dans les processus oncogéniques, allant des

mutations et lésions précancéreuses aux cancers invasifs et métastatiques. Si l'on devait représenter par une image les processus cancéreux dans leur ensemble, on choisirait celle d'un iceberg comme ci-après. Il est frappant de constater que les cancers généralisés, ceux-là mêmes qui nous angoissent par leur caractère mortel, sont très minoritaires.



© Éric Pélatan

Nous avons donc tous en nous des formes plus ou moins graves de cancer qui sommeillent, et plus nous vieillissons, plus leur nombre augmente ! Cette omniprésence grandissante des processus cancéreux est la conclusion à laquelle aboutissent une quantité croissante d'études, fondées notamment sur des examens *post-mortem* d'accidentés de la route ou de personnes victimes de pathologies autres que le cancer. On sait que 34 % des hommes dans la quarantaine ont des microtumeurs dans la prostate, mais ce n'est pas forcément un cancer de la prostate qui provoquera un jour leur décès. Chez les vingt-trente ans, cette proportion est déjà de 9 %. Ces mêmes études montrent qu'à la quarantaine, 39 % des femmes hébergent des formes plus

ou moins graves de cancer du sein. Des résultats comparables sont observés dans d'autres organes, tels que la thyroïde, les poumons ou le pancréas. La présence de lésions dans la thyroïde est même tellement fréquente que l'on considère aujourd'hui ce phénomène comme normal. Tous les adultes ont ainsi des milliers de néoplasmes précancéreux qui peuvent, ou non, acquérir au cours du temps les mutations qui les transformeront en cancer invasif. Et plus le temps passe, plus cette probabilité augmente. Comme le souligne à juste titre le biologiste Steve Stearns, si nous vivions assez longtemps nous finirions probablement tous par décéder d'un cancer !

FAUT-IL DÉTECTER TOUS LES CANCERS ?

Alors que des technologies de plus en plus performantes nous permettront d'ici peu de détecter des amas de quelques cellules cancéreuses, la vraie question n'est plus de savoir si nous en hébergeons ou non, mais de prédire celles qui évolueront vers des formes invasives susceptibles de nous tuer précocement, de trouver en quelque sorte leurs signatures, et d'adopter des traitements en conséquence. Nous commençons à comprendre que la détection anticipée et généralisée des processus oncogéniques est une fausse route. À tout le moins, elle présente de nombreux inconvénients. Des scientifiques de l'*Institute for Health Policy and Clinical Practice* de Dartmouth ont récemment publié une étude, dans laquelle ils comparent le taux de diagnostics de quatre types de cancers (sein, prostate, mélanome et thyroïde), dans les comtés dont les habitants ont des revenus élevés par rapport à des comtés plus pauvres. Sans surprise, ils montrent que les comtés riches présentent des taux de diagnostics beaucoup plus élevés ; en revanche, soulignons-le, le taux de mortalité combiné reste similaire partout. Quand on cherche, on trouve...

Non seulement cette stratégie du surdiagnostic risque d'être onéreuse, mais elle est très souvent inutile : quel est l'intérêt de retirer une tumeur qui, si elle devait vous tuer, le ferait à cent quatre-vingts ans, c'est-à-dire bien au-delà de votre espérance de vie ? D'autant que le fait même de le savoir générera des stress collatéraux. Une personne à qui on annonce qu'elle a une tumeur en subit les conséquences : anxiété, sommeil perturbé, perte de la joie de vivre... C'est pourquoi cette annonce devrait s'accompagner d'un

travail d'information, afin de remettre à sa juste place la découverte d'une tumeur qui, dans bien des cas, ne sera pas grave et/ou sera facilement soignable. Les enquêtes montrent que nous nous habituons à l'idée que le cancer fera tôt ou tard partie de notre vie sans être forcément mortel.

Avec plusieurs confrères, nous avons baptisé « oncobiote » ce continuum allant des cellules précancéreuses aux cancers métastatiques. Nous avons tous un oncobiote, puisque nous hébergeons tous dans notre corps des processus cancéreux, au moins sous la forme de lésions précancéreuses. L'enjeu est donc davantage de surveiller, contrôler et prédire l'évolution de cet oncobiote que de chercher à l'éradiquer, car il fait partie, comme nous allons le voir, des processus biologiques normaux.

3

UNE FENÊTRE SUR NOS ORIGINES

Les cancers sont en passe de devenir la première cause de mortalité dans le monde, avec plus de huit millions de morts par an pour une quinzaine de millions de cas déclarés chaque année. Mais ils sont aussi une fenêtre sur notre origine, qui est également celle des êtres multicellulaires. J'en conviens bien volontiers, cela mérite une explication. Avant d'être complexe et multicellulaire, c'est-à-dire à plusieurs cellules, comme vous et moi, la vie sur Terre, apparue il y a 3,5 milliards d'années, était constituée d'êtres unicellulaires, soit des organismes à une seule cellule. Durant les deux à trois premiers milliards d'années, elle est demeurée unicellulaire. Aujourd'hui encore, de nombreux organismes vivants ne sont formés que d'une seule et unique cellule. La sélection naturelle, par définition, favorise cependant les individus qui portent des traits maximisant la reproduction et la survie, quand cette dernière permet de maximiser le succès reproducteur. Les premiers organismes unicellulaires n'ont pas échappé à cette règle. La sélection a promu ceux qui proliféraient plus que les autres, en se divisant chaque fois que cela était opportun, pour donner au cours du temps plus de cellules filles que les autres.

La multicellularité est apparue il y a plus de 1,5 milliard d'années, à l'époque du Précambrien, un monde bien différent du nôtre, et même hostile, avec une activité volcanique soutenue, et des habitats acides et anoxiques. La fin de cette ère géologique, notamment la période appelée

l'« Édiacarien », il y a 635 à 542 millions d'années, marque un tournant décisif dans l'histoire de la vie. C'est en effet à ce moment-là qu'apparaissent les premiers organismes pluricellulaires complexes, dont les éponges et les cnidaires, un groupe d'animaux aquatiques parmi lesquels on peut citer les coraux et les méduses. La multicellularité s'est extraordinairement diversifiée durant tout l'Édiacarien et dans la période qui a suivi (le Cambrien), jusqu'à nos jours. La multicellularité est le résultat d'une coopération cellulaire. Or le cancer, comme nous allons le voir, n'est rien d'autre qu'un système de triche qui, de façon inéluctable, émerge, évolue et profite de la structure collective offerte par l'organisme multicellulaire.

Pourquoi la multicellularité a-t-elle été favorisée par l'évolution si elle conduit au risque de cancer ? Pour les évolutionnistes, c'est parce qu'elle avait, en monnaie darwinienne, autrement dit en termes de transmission du patrimoine génétique, plus d'avantages que d'inconvénients. En clair, même si la multicellularité s'accompagne d'un risque de cancer, le bénéfice est plus élevé que le prix à payer, et la sélection naturelle ne considère que le résultat net, dès lors qu'il maximise la reproduction.

UNE SOCIÉTÉ DE CLONES ET MÊME UNE CHARTE

Un organisme multicellulaire est une société de clones. Pourquoi a-t-il pu être avantageux et donc encouragé par la sélection naturelle pour une cellule unique de passer de la solitude à une société de clones ? Parce que ces clones ont la faculté de se spécialiser et que ceci procure bien des bénéfices. Imaginez un chercheur seul dans son laboratoire et devant mener à bien toutes les tâches : la production des concepts et des hypothèses, la réalisation des expériences, le secrétariat, la rédaction des publications, l'enseignement, les conférences et j'en passe... Ce chercheur hypothétique n'irait pas loin, surtout dans le monde actuel ! Car il est physiquement impossible d'être partout, et de tout faire en excellant. Imaginez à présent un système collectif avec, aux côtés du chercheur, des techniciens, des ingénieurs, un secrétariat, des étudiants, etc. Grâce à la répartition des tâches, il devient possible à l'équipe de recherche d'accomplir des avancées significatives. La compétition peut par la suite s'installer entre les équipes

ainsi structurées. La même logique s'applique à un médecin généraliste isolé face aux hôpitaux regorgeant de spécialistes...

Le passage de l'unicellularité à la multicellularité a suivi cette logique : la coopération entre cellules, qui plus est génétiquement identiques, a permis de multiples avantages par rapport à la cellule isolée. Parmi ces gains, une moindre vulnérabilité aux prédateurs ou aux aléas environnementaux, la possibilité d'exploiter de nouvelles niches écologiques, c'est-à-dire de nouveaux espaces et donc de nouvelles ressources, une durée de vie augmentée, une capacité de dispersion supérieure, ou une plus grande efficacité de fonctionnement grâce à la répartition des tâches. En effet, bien que génétiquement identiques, les cellules d'un organisme multicellulaire se spécialisent et se différencient, en activant des parties différentes de leur ADN commun. Chez l'être humain, à partir du même ADN, on obtient ainsi près de 300 sortes de cellules distinctes qui font fonctionner quelque 80 organes dans notre corps. Et de la même façon que les laboratoires de recherche précédemment évoqués entrent tôt ou tard en concurrence, les organismes multicellulaires finissent par se trouver en compétition entre eux. L'unité de sélection, au regard de la sélection naturelle, ne fut plus la cellule elle-même mais l'organisme tout entier, favorisant ceux qui se débrouillaient mieux que les autres pour qu'ils transmettent leur patrimoine génétique à la génération suivante.

Une fois cette logique évolutive enclenchée, la sélection a donc donné un coup de pouce aux adaptations qui optimisaient la survie et la reproduction de l'entité multicellulaire, en augmentant, par exemple, leur compétitivité pour l'accès aux ressources, leur capacité à échapper aux prédateurs, ou les mécanismes de protection vis-à-vis de toute forme de vie parasitaire tentée d'exploiter les bénéfices générés par ce système collectif. Dans le monde du vivant, il existe des myriades d'adaptations, souvent spectaculaires. Chez beaucoup d'insectes, notamment, les capacités d'olfaction sont incroyablement développées et permettent aux mâles de détecter des partenaires sexuelles à des distances pouvant atteindre le kilomètre. D'autres, comme les phasmes, se fondent totalement dans le décor et sont quasiment indécélables pour les insectivores. À l'inverse, ce sont parfois les prédateurs qui sont mimétiques, telles les araignées-crabes adoptant la couleur des fleurs d'ombellifères. Mais la sélection naturelle a aussi soutenu

des organismes parasites et donc, avec eux, la stratégie qui consiste à exceller dans l'exploitation des autres !

La réponse du système immunitaire face à ces parasites est sans doute l'illustration la plus emblématique des adaptations destinées à sauvegarder l'organisation pluricellulaire des profiteurs. Ce système est une véritable police interne, constituée d'éléments de reconnaissance et de défense dont la fonction est de discriminer le soi du non-soi. Ce qui est détecté comme du non-soi susceptible d'exploiter ou de tuer l'organisme, tel que les virus, les bactéries pathogènes, les parasites ou certaines molécules poisons, est détruit. Plusieurs types de systèmes immunitaires plus ou moins élaborés existent dans le monde animal, mais l'idée reste la même : protéger l'entité multicellulaire contre les profiteurs de la société de clones.

Une société de clones est certes efficace, mais un risque d'une autre nature la menace, une nouvelle catégorie d'ennemis, cette fois venus de l'intérieur. Cela survient lorsqu'une ou plusieurs cellules constitutives du système renoncent à leur fonction collective, deviennent égoïstes et exploitent l'hôtel-restaurant qui les héberge, menant en quelque sorte une forme d'insurrection. À tel point que certains biologistes, comme le professeur David Gisselsson, spécialiste des cancers pédiatriques en Suède, proposent de s'inspirer des stratégies antirébellions pour imaginer des thérapies anticancer. Le biologiste Francesco Colotta parle, quant à lui, de régression de la logique sociale et collaborative des organismes multicellulaires à une logique anarchique, égoïste et archaïque des organismes unicellulaires.

Les êtres multicellulaires peuvent être constitués de milliards de clones. Trente mille milliards chez l'être humain, à partir d'une seule cellule... Quel prodige ! Le système a été sélectionné pour que les cellules travaillent dans un but commun : propager le patrimoine génétique qu'elles partagent. C'est en raison de cette sélection que nos cellules, dans leur immense majorité, renoncent à leur réflexe ancestral égoïste de prolifération, et remplissent pour le bien collectif la fonction qui est la leur sans chercher à se multiplier pour elles-mêmes. Seules nos cellules sexuelles, que l'on appelle aussi « germinales », ont vocation à assurer la reproduction.

Ainsi, la première raison des cellules autres que sexuelles d'exister dans le corps des organismes multicellulaires comme l'Homme est de servir de véhicules pour amener les cellules sexuelles à bon port. Peu satisfaisant

pour notre orgueil, certes... Quand des cellules non sexuelles prolifèrent, c'est parce qu'elles ont reçu un ordre collectif extérieur, par exemple si vous vous êtes coupé et qu'il faut cicatriser la plaie. Aucune angoisse. À cet instant, la prolifération rapide est normale et contrôlée. Elle assure même une fonction bénéfique, voire salutaire, pour la protection de la société de clones : vous réparer et empêcher au plus vite que les profiteurs externes, des parasites en tous genres, s'y installent.

Enfin, la multicellularité s'est rendue durablement fonctionnelle grâce à une innovation indispensable, une troisième catégorie cellulaire : les cellules souches, qui assurent l'entretien des tissus en renouvelant les cellules usées. Sans elles, il serait impossible d'entretenir les tissus érodés ! Leur caractéristique est de conserver la possibilité de se différencier, certaines globalement, ce sont les cellules souches embryonnaires, d'autres localement, parce qu'elles sont situées dans des tissus spécifiques. Toutes se tiennent prêtes à remplacer les cellules épuisées.

4

QUAND NOS CELLULES NOUS TRAHISSENT

La multicellularité est donc une charte passée entre trois catégories de cellules : les germinales, ou sexuelles, qui propagent les gènes ; les somatiques, qui ont vocation à remplir des tâches nécessaires au fonctionnement collectif sans se multiplier, sauf autorisation locale et ponctuelle ; et les cellules souches, qui assurent l'entretien et le renouvellement des tissus usés. Le cancer survient lorsque certaines cellules non sexuelles se désengagent de cette charte, renoncent à leur fonction collective et décident de favoriser leur propre reproduction. On comprend alors pourquoi ce problème est apparu quasiment en même temps que l'évolution de la multicellularité.

Le cancer est une trahison. Mais laquelle des trois catégories de cellules est coupable ? On sait aujourd'hui que la plupart des cancers sont issus des cellules souches. Ainsi, cette innovation indispensable à notre existence d'êtres multicellulaires se révèle aussi une bombe à retardement qui menace notre organisme ! Leur capacité d'auto-renouvellement, pour remplacer les cellules usées, les expose à l'accumulation de mutations sur de longues périodes et donc aux déraillements qui les font basculer dans un mode de vie cancéreux. Le nombre de cellules souches varie selon les organes ; il a probablement été optimisé par la sélection en fonction du compromis entre le besoin local de renouveler les cellules usées et celui de limiter le risque cancéreux. Les cellules différenciées ont, quant à elles, une durée de vie

généralement trop courte pour accumuler des mutations qui les rendraient cancéreuses.

Entre 50 et 70 milliards de nos cellules (l'équivalent de dix fois la population mondiale !) meurent chaque jour dans notre corps et doivent être renouvelées. Certaines, comme celles de nos voies aériennes, de l'estomac et de l'intestin, sont programmées pour ne vivre que quelques jours. Elles sont exposées à des substances agressives, toxiques ou mutagènes (capables de produire des mutations du génome). Il est en conséquence important de ne pas les garder longtemps et de les remplacer régulièrement. D'autres, telles que les cellules nerveuses, ne sont pas autant exposées, et ont une durée de vie plus longue. Globalement, il existe ainsi une forte variance de la longévité de nos cellules : les globules blancs sont remplacés au bout de quelques heures, les cellules de la peau toutes les semaines et celles très spécialisées et protégées, comme les cellules du cerveau, peuvent échapper à la mort programmée pendant des décennies.

LA MÉTAPHORE DE LA VOITURE ET LE FACTEUR (MAL)CHANCE

Dans une cellule normale, la prolifération et la mort cellulaire sont en règle générale des événements très bien contrôlés, grâce à l'intervention de protéines spécifiquement élaborées dans ce but. Dans les cellules cancéreuses, ces mêmes protéines, suite à des altérations des gènes qui les produisent, n'assurent plus leur fonction correctement ; la cellule peut alors se mettre à proliférer à des taux anormaux et/ou échapper à la mort par apoptose³.

Pour illustrer cette situation, le biologiste Francesco Colotta a recours à l'image de l'accélérateur et du frein dans une voiture. Quand tout va bien, la vitesse du véhicule est maîtrisée et peut s'adapter aux situations rencontrées. Les choses deviennent plus problématiques lorsque la pédale d'accélérateur se coince ou que le frein ne fonctionne plus. Si les deux dysfonctionnements surviennent en même temps, les événements tournent à la catastrophe. C'est hélas ce qui arrive progressivement dans les cellules cancéreuses. Les altérations de l'ADN à l'origine des dysfonctionnements de l'accélérateur, qui activent des protéines oncogènes, ou celles à l'origine des dysfonctionnements du frein, qui désactivent des protéines onco-

suppressives, sont de multiples natures. Elles incluent des déplacements ou des pertes de fragments d'ADN, et des augmentations du nombre de copies d'un gène ou des mutations.

Ces altérations génétiques se produisent pour plusieurs raisons. Plus nous vieillissons, plus elles foisonnent au sein de nos cellules souches, raison pour laquelle le risque de cancer augmente avec l'âge. Outre ces accidents génétiques naturels, notre mode de vie peut nous exposer à des facteurs mutagènes, tels que le tabac, l'alcool ou les rayons ultraviolets du soleil.

Pour revenir à notre voiture, de même qu'un garagiste peut remettre en état un véhicule, la cellule possède des mécanismes de réparation de l'ADN. De façon logique, les altérations qui favorisent le cancer sont aussi celles qui rendent inactifs les gènes garagistes. Les cellules cancéreuses utilisent des outils spécifiques, un peu comme le feraient des professionnels non conventionnés. Quand l'accélérateur et le frein sont bloqués et qu'il n'y a plus de garagistes, le dernier espoir est que la police stoppe le véhicule devenu fou. Dans le cas du cancer, cet ultime rempart existe aussi : le système immunitaire. Mais, comme nous le verrons, il peut être contourné à son tour.

Les dégâts subis par l'ADN ne se produisent pas uniquement dans ces zones ; ils ont lieu partout, mais la plupart ne sont pas graves. La malchance entre donc en jeu dans le déclenchement d'un cancer, car il faut que les gènes impliqués dans la prolifération (l'accélérateur), la mort cellulaire (le frein) ou la réparation (le garagiste) soient spécifiquement endommagés pour que s'enclenche le processus néfaste. Quelle est la proportion de notre ADN directement impliquée dans ces fonctions ? On l'estime aujourd'hui à environ 350 gènes, soit 1 à 2 % seulement de notre génome. Eh oui, guère plus... Par ailleurs, comme nous l'avons vu, la plupart des mutations vraiment dangereuses se produisent dans l'ADN des cellules souches uniquement, pas dans celui des cellules différenciées. Mais si l'on s'expose à des mutagènes, la probabilité que des dommages aient lieu dans les 1 à 2 % de l'ADN des cellules souches augmente. Nous savons aussi que chaque tumeur possède sa propre combinaison de mutations des gènes susceptibles de provoquer le cancer parmi les 350 identifiés. Bref, la combinaison fatidique est le résultat d'une série de facteurs, au même titre qu'une collision en voiture peut résulter d'un problème de frein ou d'accélérateur, aussi bien que de plusieurs autres pépins simultanés...

De surcroît, les recherches en cours dans de nombreux laboratoires montrent que les choses sont certainement encore plus complexes. Des zones de notre ADN qui ne codent pas pour des protéines, ce qui représente la majorité de notre génome, peuvent toutefois jouer un rôle significatif dans le fonctionnement de la cellule, et être spécifiquement modifiées en cas de cancer. Il existe aussi des mécanismes dit « épigénétiques », c'est-à-dire qui bouleversent la façon dont une protéine va s'exprimer, sans pour autant transformer la séquence d'ADN des gènes qui la produisent. Ces processus épigénétiques viennent en quelque sorte allumer ou éteindre des gènes, mais sans les changer. Cela ajoute un niveau de complexité, puisqu'un changement dans le fonctionnement de la cellule peut être indétectable dans l'ADN. Les processus épigénétiques pourraient même s'avérer plus importants que les processus génétiques, certains cancers n'ayant, par exemple, que des épimutations mais pas de mutations. Dans la plupart des cas, ces modifications épigénétiques s'ajoutent à l'hétérogénéité génétique et contribuent à l'extraordinaire diversité des cellules cancéreuses dans une tumeur.

Enfin, illustration supplémentaire du casse-tête invraisemblable auquel les chercheurs se heurtent pour comprendre comment tout ceci fonctionne, les mêmes gènes, en fonction des tissus du corps, peuvent jouer un rôle protecteur ou au contraire facilitateur du cancer !

L'ÉNIGME DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES

Si le cancer est initié par des mutations qui font *dérailleur* notre ADN, pourquoi le vivant, au cours de l'évolution, n'a-t-il pas éliminé ce périlleux phénomène ? En fait pour plusieurs raisons. Sur le plan évolutif, la mutation est indispensable à la variation génétique qui alimente la sélection naturelle, laquelle trie et favorise, parmi les mutants, ceux qui à un instant donné sont mieux adaptés à l'environnement que d'autres. Dès lors, les lignées qui seraient potentiellement exemptes de mutations seraient plus ou moins rapidement condamnées à l'extinction, car incapables de s'adapter aux changements permanents de l'environnement. De plus, toutes les mutations ne survenant pas dans les zones de notre ADN impliquées dans le risque cancéreux, elles n'ont pas la même dangerosité.

Une autre raison est que l'origine des mutations correspond à des erreurs de recopiage. Chez notre espèce, chaque fois qu'une cellule se divise, ce sont 3,3 milliards de nucléotides, les éléments de base de l'ADN, qui doivent être copiés ! Les erreurs sont nombreuses et, comme nous le verrons plus tard, certains chercheurs les considèrent même comme la principale cause des mutations à la source des cancers ! D'autre part, les mutations se déclenchent également parce que l'ADN s'abîme, sous l'effet de facteurs environnementaux. Il faut savoir que l'exposition chronique à des mutagènes est tout aussi dommageable que des expositions aiguës, voire davantage. Enfin, le processus peut s'emballer si les mutations inactivent des gènes protecteurs du génome, car cela conduit à une instabilité génomique, qui augmente considérablement le taux de mutation et la probabilité de renforcer l'efficacité de la logique cancéreuse. Il n'est donc pas possible, ni souhaitable pour des raisons de potentiel évolutif, d'éliminer les mutations dans notre génome.

Qui plus est, les mutations génétiques pourraient ne pas être la cause première de la cancérogenèse. Ainsi, le chercheur Jean-Pascal Capp, docteur en cancérologie moléculaire et maître de conférences à l'Institut national des sciences appliquées de Toulouse, remet en question la vision purement génétique de l'origine du cancer en vigueur depuis des décennies. Selon ce scientifique et d'autres, l'environnement des cellules jouerait un rôle crucial au travers du dérèglement des relations entre cellules. En d'autres termes, les mutations génétiques qui favorisent la progression du cancer peuvent être présentes, mais le cancer ne démarrera que si l'équilibre dans le tissu est perturbé.

Il s'agit en fait de renverser la perspective : la rupture de l'équilibre tissulaire serait l'événement initiateur et les mutations génétiques et épigénétiques les éléments promoteurs et accélérateurs. Ainsi, dans le cas des agents mutagènes et des prédispositions génétiques au cancer, l'initiation serait bien liée à un échec du contrôle des cellules par l'environnement tissulaire, mais la probabilité que les cellules précancéreuses soient plus agressives plus rapidement serait augmentée par des agents mutagènes ou par les prédispositions génétiques au cancer. Si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu, la probabilité qu'une tumeur se forme serait également amplifiée. Cette nouvelle perspective permet, par exemple, d'expliquer la présence massive dans une peau saine

d'altérations génétiques supposées capables d'initier le cancer, alors que, comparativement, peu d'individus développent la maladie. De la même façon, tandis que les cellules souches du foie, de l'intestin grêle et du gros intestin accumulent environ 2 500 mutations au cours de la vie, l'incidence des cancers dans le côlon est plus élevée que dans le foie et l'intestin.

La présence de mutations oncogéniques dans les cellules n'est donc pas suffisante en soi, il faut prendre en compte le rôle crucial du micro-environnement et des capacités, chez les cellules saines, à *normaliser* les cellules cancéreuses par le biais des interactions que ces cellules établissent. Ces perspectives rejoignent la théorie de l'oncogenèse adaptative que nous verrons plus loin. Dans tous les cas, l'avenir et les recherches scientifiques préciseront la nature des interactions entre les mutations et le micro-environnement dans l'initiation et la progression des cancers.

LA TENTATION DE LA TRICHERIE

Des tricheurs, il s'en rencontre dans tous les systèmes collectifs. On parle de tricherie dès lors que l'individu profite des avantages d'un système coopératif sans assumer sa contribution pour que le système fonctionne. Nous-mêmes humains, trichons au cours de notre existence. Nous sommes en général heureux et rassurés de vivre dans une société qui garantit la présence de ressources, un système de santé, l'école de la République, des routes en bon état, des ordures régulièrement enlevées... En contrepartie, existent bien sûr des règles, telles que les feux tricolores, des impôts et taxes en tous genres à payer. La plupart d'entre nous ne renonceraient pas à ce système. Pour autant, jouons-nous tous le jeu de l'intérêt général ? Dès lors qu'il est possible de tirer un bénéfice individuel du contournement des règles de ce système, la tentation est grande. Peu d'entre nous signalent qu'ils n'ont pas payé la redevance télé, ou demandent au fisc d'être imposés sur une somme perçue en liquide, alors qu'en principe cela fait partie des règles du fonctionnement collectif. La preuve : si on vous attrape, non seulement vous devrez payer, mais vous serez aussi soumis à une sanction. Il existe ainsi une tension permanente entre l'intérêt collectif et l'intérêt individuel.

Cette propension à la tricherie est facilement explicable d'un point de vue évolutif, puisqu'un tricheur qui ne se fait pas attraper tire à la fois partie des avantages du système collectif et de ceux apportés par sa tricherie. Le marin pêcheur qui refuse d'utiliser des filets aux normes bénéficie des mesures globales mises en place pour préserver les ressources halieutiques, tout en capturant plus de poissons que ceux qui respectent les règles. Celui qui refuse de se faire vacciner dans une société où une majorité le fait profite de la couverture vaccinale globale, l'immunité de masse, sans prendre le risque d'éventuels effets secondaires. Si l'épidémie ne démarre pas, c'est grâce à ceux qui ont pris le risque de recevoir le vaccin. Toutefois, lorsque beaucoup de personnes refusent la vaccination, ce qui devient hélas de plus en plus fréquent, il n'y a plus d'immunité de masse. La recrudescence des épidémies de coqueluche et de rougeole correspond aux zones géographiques où se trouvent le plus de parents opposés à la vaccination de leurs enfants. Comme l'a montré le biologiste Steve Stearns, les premières victimes sont les nourrissons de moins de 12 mois, trop jeunes pour recevoir toutes les doses du vaccin.

À l'instar d'une société humaine où l'on trouve des petits, moyens et gros tricheurs, les cellules d'un organisme multicellulaire peuvent tricher un peu ou énormément. Certaines n'assurent plus leur fonction mais sont inoffensives. Par exemple, il se trouve dans notre corps des cellules dites « zombies ». Elles sont sénescents. En clair, elles fonctionnent de plus en plus mal mais refusent de mourir. Avec le temps, elles s'accumulent, ne coopèrent plus, sans être pour autant dangereuses, même si, évidemment, elles consomment un peu de ressources. Toutefois, si vous les retirez, il semblerait que vous puissiez bénéficier d'une cure de jouvence. D'autres cellules non coopératrices s'agencent en systèmes structurés parallèles, comme les tumeurs invasives, et sont en cela comparables à des organisations criminelles. Une illustration étonnante de la tricherie à l'œuvre dans le processus du cancer est ce que l'on appelle le « cancer social », parce qu'il touche certains insectes dits « sociaux » tels que les fourmis ou les abeilles. Dans leurs colonies, on note en général une forte répartition des tâches, avec souvent peu d'individus reproducteurs, parfois même un seul couple. Les autres occupants de la colonie, les ouvrières, ne se reproduisent pas. Bien qu'une fourmilière compte jusqu'à des milliers d'individus, l'ensemble fonctionne comme un seul organisme, selon ce

principe de division du travail. Les biologistes parlent de « super-organisme ». Comme pour nos cellules, le sacrifice de la non reproduction chez les ouvrières n'est qu'apparent, car le système génétique chez ces insectes fait que l'apparement est très fort entre les individus de la colonie. Il est donc acceptable pour une ouvrière de faire une croix sur la reproduction pour favoriser celle du ou des quelques couples reproducteurs, avec qui elle partage un patrimoine génétique commun. Toutefois, il arrive que certaines ouvrières tentent, comme nos cellules non sexuelles, de ne plus travailler dans l'intérêt collectif et de se reproduire malgré tout. Chez d'autres espèces, tout le monde a le droit de procréer, mais doit assurer des tâches collectives en contrepartie. Certains trichent, ils se reproduisent sans participer au labeur, et profitent ainsi pleinement des bénéfices collectifs. Les causes précises de ce phénomène restent mal comprises, mais il semblerait que ces tricheries surviennent surtout quand les ressources abondent. Comme les dégâts infligés par les cancers sociaux peuvent, dans certains cas, conduire à la mort d'une communauté, il existe dans ces sociétés d'insectes, des individus spécialisés dans la recherche et l'élimination des ouvrières manifestant des velléités reproductrices. Ils jouent le rôle de notre système immunitaire et sont particulièrement efficaces dans les jeunes colonies en croissance, c'est-à-dire là où des tricheurs auraient, toutes choses étant égales par ailleurs, un effet particulièrement néfaste.

On le voit bien, pour bâtir une multicellularité fonctionnelle, certaines de nos cellules ont été contraintes de renoncer à leur propre reproduction. Si la multicellularité a évolué et conduit à des organismes multicellulaires opérationnels, efficaces et compétitifs en réprimant le cancer, notre corps fonctionne grâce à des milliards de sacrifices cellulaires ! La transition entre organismes unicellulaires et multicellulaires, dans l'histoire de la vie, ne s'est pas faite en une mais en une douzaine de fois depuis le Précambrien. Les avantages associés à la pluricellularité ont encouragé cette transition. On pouvait s'y attendre, à chaque fois ce dilemme social s'est posé. Si dans l'univers, il se trouve des formes de vie extraterrestre comparables sur le plan de la construction, je fais le pari que la même tension y existe et que des cancers s'y développent aussi !

LE CANCER, UN CONFLIT PARMI D'AUTRES...

Le cancer est donc un conflit mal réprimé entre l'intérêt collectif et individuel. Cela dit, il est loin d'être le seul antagonisme de cette nature. Au contraire, le vivant en regorge, ce qui conduit aussi à des problèmes de santé. Mais pourquoi autant de luttes ? Toujours à cause de la sélection naturelle : en plus de celle qui se déroule entre les organismes, il se joue aussi une sélection naturelle dans l'organisme, à savoir une compétition entre les petites unités comme les cellules et les gènes. On entend souvent que la sélection favorise les organismes qui se reproduisent le plus efficacement. Au fil des générations, elle façonne ainsi des ajustements divers et variés, qui augmentent le degré d'adaptation des individus à l'environnement pour, *in fine*, une reproduction plus efficiente. Si elle donne effectivement l'avantage aux entités plus efficaces à se répliquer elles-mêmes, les premières concernées ne sont toutefois pas les organismes mais les gènes. Comme le souligne Jean-Baptiste André, chercheur au CNRS et spécialiste des conflits du vivant, dans la très grande majorité des cas, la meilleure façon pour un gène d'être bien représenté dans la génération suivante est de participer à la construction de l'organisme le plus fonctionnel possible, car c'est au travers de la reproduction de cet organisme que ce même gène se transmettra lui aussi. Une logique analogue s'applique avec les cancers sociaux chez les insectes : lorsque des reproductions anarchiques mènent au désastre de la colonie dans son ensemble, la sélection privilégie les comportements de renoncement reproductif dans la classe ouvrière, une sorte d'autocensure. Hélas, dès lors qu'il existe d'autres voies par lesquelles un gène peut favoriser sa transmission, la sélection peut aussi la choisir, même si cela génère un conflit avec le fonctionnement de l'organisme dans sa globalité. On parle dans ce cas d'éléments génétiques égoïstes, lesquels, en affectant négativement le collectif, peuvent logiquement conduire à des problèmes de santé.

Chez notre espèce, quand un individu se reproduit, seuls 50 % de ses gènes sont transmis par ses gamètes à chaque descendant, la seconde moitié étant apportée par l'autre parent. En principe, le processus de ségrégation qui en décide est aléatoire, c'est une loterie que l'on peut donc qualifier

d'équitable. Certains gènes sont toutefois capables de biaiser le processus, de manière à être transmis à une fraction disproportionnée de descendants ! Autrement dit, la loterie est biaisée en leur faveur. Dans ces situations, on parle de « distorsion de transmission ». C'est ce qui arrive, par exemple, dans le cadre de la dystrophie myotonique de Steinert, une pathologie des muscles, dont l'allèle responsable est légué à environ 60 % des descendants au lieu de 50 %. Dans ce cas précis, il semblerait que le biais soit dû à l'avantage conféré par l'allèle malade dans la compétition entre les spermatozoïdes pour féconder l'ovule. Le cancer, que l'on retrouve toujours dans les mauvais coups, intervient parfois dans les distorsions de transmission. C'est le cas avec le rétinoblastome, un cancer de la rétine chez l'enfant : il existe une distorsion de transmission en faveur de l'allèle malade lorsque le père est touché. Là encore, à cause d'un avantage que cet allèle donnerait aux spermatozoïdes qui le portent. Il existe de nombreuses autres maladies génétiques humaines sujettes à des biais de transmission. Toutes ces situations illustrent la notion de conflits génétiques, entre ce qui est profitable pour la transmission d'un gène et ce qui est bon pour la santé de l'individu.

Depuis les travaux de la scientifique américaine Barbara McClintock dans les années 1950, on sait aussi qu'au sein de notre ADN, certains éléments génétiques sont égoïstes : ils ne travaillent que pour leur propre expansion et leur terrain de jeu est notre génome ! Barbara McClintock reçut d'ailleurs, en 1983, le prix Nobel de médecine pour la découverte de ces facteurs génétiques mobiles. Ces éléments, appelés « transposons », sont ainsi capables de proliférer dans nos génomes et de littéralement les envahir. Ce sont en général de courtes séquences d'ADN qui codent pour une ou plusieurs protéines dont la fonction est seulement de répliquer la séquence et de permettre son insertion dans un autre endroit du génome. Ces proliférations ne sont pas anodines pour notre santé, ne serait-ce que parce qu'elles coûtent de l'énergie et des ressources. D'autre part, lorsque ces éléments égoïstes s'insèrent dans d'autres endroits de notre génome, ils peuvent causer des mutations dans l'ADN, ce qui n'est pas toujours neutre selon la zone touchée. Sur le plan quantitatif, ces éléments égoïstes sont loin d'être anecdotiques : plus de la moitié de notre génome est colonisé par les transposons !

Même le joli moment de la grossesse comporte sa part de conflits, entre la mère et l'enfant. En effet, du point de vue du fœtus, il est avantageux d'obtenir le maximum de ressources de la part de sa mère. Au cours du temps, la sélection naturelle a favorisé les gènes qui, à ce stade de la vie de l'individu, permettent cette acquisition maximale. Pour la mère, les choses sont un peu différentes. Les ressources métaboliques de la gestation, de même que le temps et l'énergie nécessaires aux soins maternels, sont à distribuer entre les différents enfants qu'elle aura. Il lui faut, en outre, vivre assez longtemps pour élever correctement plusieurs descendants. Au plan évolutif, il n'est donc pas optimal de tout donner au bébé du moment. Cette situation conduit à une lutte *in utero* entre la mère et l'enfant pour l'accès aux ressources, et là encore ce n'est pas toujours anodin en termes de santé. Par exemple, le glucose plasmatique maternel est un apport essentiel pour le fœtus lors de son développement. Au moyen d'hormones, il va donc chercher à augmenter la glycémie maternelle de manière à maximiser cet apport. La mère, quant à elle, va contrecarrer cette augmentation qui peut être négative pour sa santé, puisqu'elle lui fait courir le risque de rester diabétique après l'accouchement ou de développer plus tard dans la vie un diabète de type 2, la forme non innée de la maladie. En France, dans 1 à 5 % des grossesses, la femme enceinte ne réussit pas à réguler correctement sa glycémie, et on parle alors de « diabète gestationnel ». Un autre conflit mère-enfant impacte la tension artérielle maternelle. Le flux sanguin, sous le contrôle de la tension artérielle, influence l'approvisionnement en ressources du fœtus. Celui-ci, pour en recevoir davantage, manipule l'organisme maternel de façon à faire augmenter la tension artérielle. Dans 6 à 7 % des grossesses, cette manipulation devient excessive, on parle de « pré-éclampsie ». Dans les pays développés, c'est la première cause de mortalité maternelle !

Les cancers sont donc une forme de conflit du vivant. Globalement le fonctionnement de nos milliards de cellules est harmonieux, car la sélection qui favorise les organismes les plus compétitifs est forte. C'est grâce à cette compétition et à la sélection qui en résulte, que des entités plus petites, telles que les gènes et les cellules, sont formatées pour fonctionner de manière coordonnée et collective. Mais comme la sélection peut aussi agir à une moindre échelle et à une autre échelle de temps, il arrive que la sélection naturelle interne à l'organisme subsiste et conduise au cancer.

5

DES MÉCANISMES ANTICANCER

Nos défenses contre ces tricheurs sont nombreuses, très efficaces et opèrent à plusieurs niveaux. Mais hélas, elles restent contournables. De surcroît, leur efficacité se maintient essentiellement tant que nous sommes reproducteurs. C'est une fois de plus la logique de la sélection naturelle et, de fait, passé cette période, il n'y a pas lieu de maintenir des adaptations qui nous protègent aussi activement. Pire encore, les ressources internes étant nécessairement limitées, la sélection naturelle a même, au travers de différentes combinaisons, maximisé les protections anticancer quand le succès reproducteur est le plus fort, quitte à hypothéquer notre niveau de résistance ultérieur... Mais alors, me direz-vous, les hommes ne sont *a priori* pas autant contraints que les femmes, l'andropause survenant beaucoup plus tard que la ménopause. Certes, sauf que dans les faits ce ne sont pas les hommes âgés qui se reproduisent le plus, mais bien les plus jeunes. La même logique s'applique donc pour eux.

Par ailleurs, chez de nombreuses espèces animales, la sélection naturelle a induit une sorte de pénalité masculine : la compétition pour l'accès aux femelles implique que les mâles soient au maximum de leur vigueur et de leur énergie tôt dans la vie, bien que cela s'effectue au détriment d'une sénescence plus rapide par la suite, ce qui augmente les risques de cancer. Qui plus est, dans les sociétés monogames où les hommes se marient en moyenne au même âge que leur épouse, la ménopause de cette dernière va,

sauf divorce et remariage avec une femme plus jeune, conduire les hommes au même état de cessation reproductive. Comprendre qu'aux yeux de la sélection naturelle, nous n'avons pas autant d'importance une fois notre rôle de reproducteurs terminé n'est pas drôle, j'en conviens, d'autant que j'entre à mon tour dans cette catégorie... Mais pour que la sélection naturelle fonctionne, il existe nécessairement des compromis à faire dans l'allocation des ressources. Au-delà du problème du cancer, c'est bien tout le drame de la sénescence : les pathologies qui surviennent après la période reproductive ne changeront pas, en général, le nombre de descendants que vous laisserez. Aux yeux de l'évolution, elles sont neutres, et nous n'avons donc pas été optimisés pour nous y opposer fortement. Une bonne nouvelle toutefois : les modèles mathématiques montrent que chez les espèces où sont pratiqués des soins parentaux ou entre apparentés de longue durée, voire des soins grands-parentaux, comme chez l'Homme, certains primates non humains, les dauphins, les baleines et quelques oiseaux, la sélection devrait favoriser les individus qui restent en bonne santé plus longtemps, y compris vis-à-vis du cancer. Plus ces soins parentaux ou grands-parentaux étendus sont cruciaux pour la survie et la reproduction des descendants, plus la sélection maintiendra des défenses anticancer fortes, malgré l'avancement en âge. À méditer...

Chez certains organismes vivants, certes rares, la multicellularité est étonnamment facultative ! Il n'y a donc pas de conflits, puisqu'il est normal, chez ces espèces, que chacun « reprenne ses billes » dès que cela est opportun. C'est le cas de l'amibe *Dictyostelium*, de son nom latin, vivant dans les sols forestiers. Lorsque la nourriture regorge dans l'environnement, son mode de vie est unicellulaire. Pour faire simple, quand les bactéries du sol abondent, chacun peut subvenir aisément à ses besoins, et la voie de l'égoïsme l'emporte. En revanche, quand la nourriture vient à manquer, les individus envoient une molécule signal, qui a pour effet de stimuler un regroupement. Les amibes forment alors ce qui ressemble à une petite limace, un « pseudoplasmode » pour être exact sur le terme scientifique, qui se déplace à la recherche de conditions plus favorables. C'est un assemblage de quelque 100 000 amibes temporairement unies dans une logique sociétale. Le pseudoplasmode va ensuite « fructifier », élaborant une tige avec, à son extrémité, une boule d'amibes qui se différencient en spores et se reproduisent, tandis que les amibes situées dans la tige meurent

sans perpétuer leur patrimoine génétique. Il existe donc quand même des conflits d'intérêts, mais ils restent faibles, car l'apparement entre les amibes d'un même secteur est important.

Chez les êtres multicellulaires complexes, comme vous et moi, ce genre de flexibilité réversible n'est plus possible (fort heureusement d'ailleurs, imaginez la scène !). Le bon fonctionnement de l'organisme implique le maintien d'une multicellularité stricte, c'est-à-dire d'un système durablement et obligatoirement coopératif. Dans ce pacte irrévocable, naît alors nécessairement un conflit d'intérêts, voire une véritable guerre, vis-à-vis des ennemis de ce système, aussi bien externes – prédateurs et parasites – qu'internes, avec de multiples mécanismes pour barrer la route, éviter l'adversaire ou le combattre. Entre prédateurs et proies, par exemple, la capacité de ces dernières à survivre est souvent supérieure à la faculté des prédateurs à les attraper, en raison du principe « dîner *versus* vie ». Un lapin qui détale pour échapper à un renard joue sa vie, alors que le renard, lui, court seulement pour un repas. L'enjeu n'est pas le même et la sélection naturelle a donc priorisé chez le lapin de fortes aptitudes à sprinter pour échapper à ses prédateurs.

LA SÉLECTION NATURELLE NE NOUS PROTÈGE PAS À TOUT PRIX

Mais que ce soit face aux prédateurs ou aux parasites, nos systèmes de défense, aussi puissants soient-ils, ont leurs limites. Si dans le monde vivant, les espèces proies possèdent des adaptations antiprédateurs efficaces, des milliards d'entre elles finissent néanmoins chaque jour dans l'estomac des carnassiers. De même, notre système immunitaire, que l'on peut qualifier de puissant puisqu'il empêche quotidiennement des dizaines ou des centaines, voire davantage, d'organismes opportunistes de nous exploiter, n'empêche pas que nous soyons parfois colonisés par des pathogènes ayant contourné nos défenses. Aucun système n'est infallible !

L'option qui consisterait à avoir une protection surpuissante, au détriment de notre reproduction car elle solliciterait beaucoup de ressources, ne peut être retenue par la sélection naturelle, dans la mesure où, comme nous l'avons vu, cette dernière optimise la reproduction – rappelez-vous : pas de

protection extrême sans reproduction ! Dans le cadre des cellules cancéreuses, se rencontre hélas le même dilemme. Tout repose finalement sur un équilibre entre l'apparition régulière de cellules cancéreuses dans notre corps et la capacité de nos systèmes de défense à les éliminer. Avec nos milliards de cellules candidates au cancer, notre système est globalement très efficace. Mais il peut se faire déborder, notamment lorsque nous vieillissons, car nos défenses s'affaiblissent. De surcroît, les cellules souches ayant accumulé des mutations, celles susceptibles de dérailler sont plus nombreuses. Nous devons alors affronter un danger grandissant avec une capacité de défense amoindrie, et c'est bien tout le problème...

Cependant, il est raisonnable de dire que c'est grâce à l'efficacité, ainsi qu'à la diversification progressive depuis le Précambrien de nos défenses anticancer, que l'on a vu apparaître des espèces de plus en plus grandes et vivant longtemps. Réciproquement, on peut affirmer que les bénéfices associés à l'acquisition d'une grande taille et d'une longévité importante, comme un meilleur succès reproducteur, ont favorisé la sélection de nouveaux mécanismes anticancer. Selon le biologiste Leonard Nunney, évolutionniste spécialiste du cancer, basé à l'université de Californie à Riverside, cette évolution a dû se faire par paliers successifs : dès qu'une défense apparaissait et était sélectionnée en raison de son avantage à contrôler les cellules tricheuses, les organismes qui la portaient pouvaient évoluer vers des tailles sans cesse croissantes. Les problèmes cancéreux étaient ainsi gérés, malgré un plus grand nombre de cellules à surveiller. Toutefois, cette augmentation en taille était tôt ou tard à nouveau bloquée par le risque cancéreux, car la défense en question, au-delà d'un certain nombre de cellules, atteignait aussi les limites de son efficacité. La taille et la longévité stagnaient alors derechef, jusqu'à ce qu'une seconde défense apparaisse, soit retenue et relance la sélection pour gagner encore en taille et en longévité, jusqu'à toucher une nouvelle limite, etc. On perçoit à quel point le risque cancéreux s'est imposé en arbitre dans l'évolution du vivant.

DES DÉFENSES MULTIPLES

Quels sont les mécanismes anticancer ? Nos défenses sont multiples, preuve indirecte de leur nécessité, pour une multi-cellularité viable et donc

efficace dans la prévention et l'éradication des tricheurs internes. Par ordre hiérarchique, ces mécanismes protecteurs commencent par la cellule elle-même. L'évolution de la multicellularité a en effet privilégié la mise en place de moyens d'autosurveillance, la sélection ayant conduit, pour ainsi dire, à ce que les cellules soient socialement responsables : en cas de fonctionnement aberrant, comme une surprolifération, une surconsommation de ressources ou une survie anormalement longue, la cellule est programmée pour activer un plan interne d'autodestruction, le fameux suicide nommé apoptose. Par ailleurs, les cellules souches, qui sont les plus susceptibles d'initier des cancers du fait de leur division illimitée, possèdent également des systèmes de pompes plus puissants que les autres, pour évacuer à l'extérieur les substances toxiques, notamment les carcinogènes qui pourraient les faire dérailler. Pour résumer, la protection est renforcée sur les sites sensibles.

L'évolution de la multicellularité s'est aussi réalisée en plébiscitant des mécanismes par lesquels les cellules se surveillent : si l'une d'elles développe un comportement aberrant, comme ceux cités auparavant, les autres dans son entourage immédiat lui envoient des signaux pour qu'elle entre en apoptose et se supprime ! Au passage, on retrouve ce phénomène avec les cancers sociaux : même les ouvrières classiques se surveillent entre elles pour détecter et éliminer les tricheuses qui chercheraient à se reproduire en douce ! Enfin, la police immunitaire patrouille et élimine les suspects, au cas où les deux autres options auraient échoué. Ces défenses à plusieurs niveaux sont le résultat de la sélection naturelle, et ont été mises en place progressivement au cours de l'évolution des organismes multicellulaires. Ainsi qu'énoncé précédemment, les défenses anticancer à l'aube de la multicellularité étaient certainement basiques. C'est donc au fur et à mesure que les organismes se sont complexifiés qu'elles ont fait de même. Car plus on est grand et plus on vit longtemps, plus il faut des outils sophistiqués pour dénicher et éliminer les tricheurs, tout comme un village et une mégapole ne nécessitent pas les mêmes moyens de maintien de l'ordre.

Les trois niveaux de défenses évoqués ont malheureusement leurs limites, ce qui n'est pas surprenant puisque, là encore, posséder des défenses parfaites se ferait au détriment de la reproduction. Autrement dit, nous pourrions être beaucoup plus efficaces pour éliminer le cancer, mais

considérant le prix à payer en monnaie darwinienne, le meilleur compromis restera toujours celui qui maximise la reproduction.

Cette logique explique aussi l'inéluctabilité de la sénescence. Comme toute chose, un organisme vivant s'use inexorablement avec le temps. Si, en théorie, nous pourrions remédier à cette usure, les mécanismes qui permettent le maintien et la réparation de l'organisme ne sont pas gratuits, ne serait-ce qu'en termes de temps, d'énergie et de matière. Les ressources de l'organisme étant nécessairement limitées, la réparation permanente d'un corps vieillissant ne peut s'accomplir sans désavantager d'autres fonctions, dont en premier lieu la reproduction. Nous sommes coincés par la sélection naturelle : il est impossible de sélectionner des individus qui sacrifieraient leur reproduction pour maximiser leur survie grâce à des mécanismes de maintien et de réparation parfaits, car ils ne transmettraient pas leurs gènes. Seul l'inverse est possible et sera même avantagé par la sélection !

Nos défenses naturelles contre le cancer suivent cette même logique : si une très forte résistance aux processus cancéreux s'opérait au détriment des capacités reproductrices, cette option ne pourrait être retenue. Dans la logique darwinienne, il est hélas préférable d'avoir un cancer en s'étant beaucoup reproduit auparavant que de vivre longtemps protégé du cancer sans avoir de descendance... Ce constat est rageant, vous en conviendrez, surtout quand on n'est pas préoccupé par la maximisation de son succès reproducteur ! Il n'est toutefois pas simple de changer les lois universelles du vivant.

LE PRINCIPE DU DÉTECTEUR DE FUMÉE

D'autre part, nos soucis de santé ne proviennent pas seulement de l'imperfection de nos défenses. Quand elles sont excessives et déclenchent un plan Orsec⁴ pour rien, la situation est tout aussi problématique. Ainsi, l'excès de zèle de notre système immunitaire favorise l'asthme, les allergies et les maladies auto-immunes. Un des pères de la médecine évolutionniste, le professeur Randolph Nesse, basé en Arizona, compare ce problème au « principe du détecteur de fumée ». S'il est très ennuyeux qu'il ne signale pas assez tôt un incendie, il n'est pas pour autant souhaitable qu'il sonne à tout bout de champ, pour une simple odeur de pain grillé ou de cigarette.

Vous me répondrez qu'il est préférable d'être dérangé plusieurs fois pour rien que de mourir brûlé ou asphyxié. Certes, et cette logique s'applique à nos défenses naturelles, qui s'emballent assez souvent inutilement. Par exemple, mieux vaut vomir afin d'expulser rapidement un aliment douteux, que de laisser une toxine ou un agent infectieux entrer dans notre corps.

C'est d'ailleurs ainsi que l'on explique les nausées chez la femme enceinte, qui surviennent dans toutes les ethnies, principalement au cours des trois premiers mois de la grossesse, c'est-à-dire au moment de la formation des organes dans l'embryon. Comme le souligne Michel Raymond, directeur de recherche au CNRS à Montpellier et spécialiste de biologie évolutive humaine, les aversions de la femme qui attend un enfant s'inscrivent dans un syndrome alimentaire plus global, provoqué par une multiplication des papilles gustatives et un odorat plus développé. Tous les aliments ne sont pas également concernés : les dégoûts les plus forts et les plus constants sont en général ceux liés à la viande. Un évitement des aliments carnés à ce stade de la grossesse est plus bénéfique que préjudiciable, car la demande énergétique de l'embryon reste modeste durant les trois premiers mois, alors qu'il y a en revanche un bénéfice majeur à éviter d'avaler des parasites. Pourquoi la viande ? C'est l'aliment le plus susceptible de contenir des agents pathogènes. Il s'agit donc d'une adaptation comportementale qui vient compenser l'immunosuppression associée à la grossesse. Celle-ci est au demeurant elle-même adaptative, afin que le système immunitaire de la maman n'expulse pas l'embryon qui comporte 50 % de gènes étrangers.

Ce comportement, qui persiste de nos jours alors que les contrôles sanitaires ont considérablement diminué les risques d'infections, atteste bien à quel point nos défenses agissent souvent comme un détecteur de fumée sensible. Il révèle aussi que ce qui peut apparaître comme un coût excessif du point de vue du patient ou du médecin ne l'est pas forcément du point de vue de l'évolution, car il était, et reste dans certaines zones, largement compensé par les bénéfices du succès reproducteur. Un examen approfondi de nos défenses – l'immunité, la régénération des tissus, les réactions vis-à-vis des dangers externes ou encore la déshydratation – montre qu'elles sont toutes régies par la logique du détecteur de fumée.

Dans le cas du cancer, la fragilité de nos défenses s'illustre, par exemple, quand le gène TP53, qui dit à la cellule de se suicider, n'assure plus sa

fonction, notamment s'il a muté suite à un accident génétique, ce qui est assez fréquent avec les cancers. De la même façon, les cellules cancéreuses, par mutation, peuvent acquérir une insensibilité à l'ordre de se suicider émis par les cellules voisines. Enfin, toujours en mutant, les cellules cancéreuses trouvent des astuces pour ne plus être détectées par la police immunitaire. Elles deviennent invisibles à ses yeux en perdant leurs marqueurs de cellules cancéreuses ou se font passer pour des cellules normales en exprimant certains gènes qui leur donnent une apparence anodine. Ainsi, tout comme l'espèce humaine a acquis, en évoluant, un système immunitaire qui la défend, les cellules cancéreuses évoluent de leur côté pour les contourner, cette fois en temps réel.

DU VOYOU SOLITAIRE À LA MAFIA

Nous l'avons vu, le cancer commence quand une cellule cesse de coopérer et de remplir les tâches qui sont les siennes au sein du système collectif dont elle est issue. Elle devient non coopératrice, égoïste, tricheuse. Que fait dans une société un individu tricheur s'il est isolé ? En général pas grand-chose, si ce n'est quelques larcins ici et là pour survivre... C'est un petit parasite et il peut fort heureusement en rester là, telles les cellules zombies évoquées précédemment. Mais s'il entre dans un système collectif de voyous, il peut en revanche obtenir davantage de bénéfices. On passe alors du voyou solitaire à l'organisation de voyous, la mafia. De la même façon, la cellule saine qui devient cancéreuse a peu de chances d'avoir une influence négative significative en restant seule, pas plus qu'un seul pixel ne modifiera une image qui en contient des millions. Mais la sélection naturelle peut favoriser le passage à un système coopératif malin, la tumeur solide, et mettre ainsi en place une tricherie organisée, plus efficace et donc plus délétère pour l'organisme. L'existence des tumeurs solides est indirectement la preuve qu'une cellule égoïste isolée tirera de plus grands bénéfices en s'engageant dans la construction d'un nouveau système coopératif avec répartition de tâches, qu'en restant isolée. Ironiquement, on s'aperçoit qu'une logique semblable, qui a guidé au Précambrien la transition de l'unicellularité à la pluricellularité, se répète en temps réel dans l'organisme ! La tumeur solide elle aussi est une société de

clones et, de fait, un système coopératif. Ce n'est pas un amas désordonné de cellules, mais bien au contraire une structure complexe, façonnée par la sélection naturelle en temps réel pour être opérationnelle et obéir au principe de la répartition des tâches. Le chercheur évolutionniste Paul Ewald a proposé le terme de « sélection oncogénique » pour nommer cette forme particulière de sélection naturelle, qui conduit à construire le cancer tout en vous *détricotant* de l'intérieur.

Une fois présente, la cellule cancéreuse essaie, comme tout organisme, de survivre au mieux et de se répliquer dans un environnement sans merci. Selon sa logique, elle ne fait rien de mal, c'est même vous l'agresseur ! Elle utilise toutes les solutions, dont les outils des cellules normales, nous le verrons plus loin, pour subsister et prospérer. Mais gardez bien à l'esprit qu'aucune intention ne se cache derrière toute cette logique. Tout ceci résulte de l'inéluctabilité de la sélection naturelle dans tout système vivant. Cette sélection oncogénique, bien qu'elle soit destructrice, reste en réalité la logique du vivant...

On pourrait s'étonner du fait que la sélection encourage ce qui s'apparente à un suicide *idiot*. Par la destruction du système collectif, la tumeur va en effet éliminer son support de vie et disparaître dans la foulée. Il suffit pourtant d'observer autour de nous pour voir à l'œuvre cette logique du vivant. Ainsi, le plancton prolifère dans les étangs en été jusqu'à créer des crises dystrophiques qui asphyxient le milieu, où tout finit par mourir faute d'oxygène... Cette situation absurde illustre bien le fait que la sélection naturelle n'a pas de vision à long terme. Elle ne travaille pas pour le bien de l'espèce : elle favorise à tout instant les variants qui se reproduisent plus que les autres, avec des stratégies où tout est bon à prendre. Je me permets d'insister sur ce point pour corriger la vision souvent erronée de l'évolution colportée ici et là.

6

UNE FEUILLE DE ROUTE ENFOUIE ?

Même si une tumeur solide met en général plusieurs années à se constituer, ce processus peut, aux yeux d'un biologiste de l'évolution, apparaître comme curieusement rapide. Pourquoi cela ? Après tout, chez l'être humain, on passe d'une seule cellule à un bébé complet en seulement neuf mois. Certes, mais il existe une différence majeure avec une tumeur. Dans le cas d'un nouveau-né, l'évolution a, au cours du temps, façonné dans le génome tout un programme de construction précis, détaillé, chronologique et parfaitement orchestré. Avec le cancer et la construction de la tumeur solide, c'est une nouvelle histoire à chaque fois, puisque le cancer n'est pas transmis au fil des générations. Impossible, dès lors, de fabriquer une feuille de route indiquant exactement qui doit faire quoi et à quel moment, pour bâtir une société de cellules cancéreuses fonctionnelle. Le cancer est une maladie ancestrale, qui doit cependant sans cesse réinventer la roue. Non seulement il est surprenant de voir qu'il est finalement assez rapide d'édifier un système coopératif complexe sans instruction préalable, mais on peut également s'étonner de la similarité de construction entre les tumeurs solides dans les différents organes, entre individus et même entre espèces. Il existe plusieurs explications et hypothèses quant aux mécanismes sous-jacents à la réalisation de cette prouesse biologique.

LES OUTILS SONT DÉJÀ DANS NOTRE ADN

Avant de devenir délinquante, la cellule cancéreuse est saine, dotée du même génome que celui qui a permis de bâtir l'organisme et de le faire fonctionner. Dès lors, même s'il n'existe pas de plan établi pour fabriquer une tumeur solide, tous les outils sont déjà présents dans notre ADN. Nul besoin de les inventer, il suffit de les détourner ! Nous l'avons vu, ce sont les cellules souches, du fait de leur totipotence⁵, qui sont les plus susceptibles d'utiliser ces mécanismes à mauvais escient. Hélas, nous avons absolument besoin de ces cellules souches, car sans elles nous ne pourrions pas nous construire, nous maintenir ni nous réparer. Revers de la médaille : le risque que des systèmes voyous s'emparent de cette boîte à outils, contournent nos défenses, et fassent un commerce parallèle et destructeur à l'intérieur du corps. C'est ainsi que procèdent les cellules cancéreuses.

Ce détournement pourrait être particulièrement exacerbé chez les mammifères placentaires dont nous faisons partie. En effet, notre mode de reproduction implique la migration et l'invasion de cellules pour assurer l'ancrage du placenta dans la couche musculuse interne de la paroi utérine, le myomètre, et la formation de l'unité fœto-maternelle. L'invasion placentaire est un phénomène ancien, remontant à l'origine des mammifères placentaires, entre 65 et 105 millions d'années selon les spécialistes. Les cellules souches embryonnaires ont développé la capacité d'envahir l'endomètre, la muqueuse interne de l'utérus, et de prendre le contrôle de certaines fonctions placentaires. Cette innovation a été avantageuse en permettant d'avoir des périodes de gestation considérablement étendues, et donc d'atteindre de plus grandes tailles à la naissance, tout en bénéficiant plus longtemps de la protection maternelle. Ces étapes, essentielles à la grossesse, sont des propriétés hélas fort intéressantes à détourner dans un but malin. Car toutes nos cellules possèdent ces programmes. Or la plupart du temps, le cancer correspond à une dédifférenciation des cellules qui se mettent à réactiver des parties du génome en principe exprimées pendant le développement embryonnaire. Ironie du sort, les outils qui permettent de construire la vie peuvent aussi être à l'origine de sa destruction, s'ils tombent plus tard entre de mauvaises mains.

Une façon de vérifier cette hypothèse serait de regarder au sein des espèces animales si celles qui présentent les placentas les plus invasifs sont aussi celles qui développent le plus de cancers capables de se généraliser.

Cette comparaison est possible, car le degré d'invasion placentaire varie entre les grands groupes, et s'est même plus ou moins perdu chez certains. La raison de cette perte pourrait être en relation avec les coûts associés à l'invasion placentaire tels que le risque de cancer métastatique justement. Ainsi, même à l'état adulte, nos cellules conservent dans leur génome les informations génétiques nécessaires pour diriger tôt dans la vie les mouvements des cellules souches. Il existe des correspondances plus que troublantes entre les cellules embryonnaires qui envahissent le placenta et les cellules de cancers métastatiques capables de se mouvoir dans l'organisme et de créer des foyers cancéreux secondaires, donc des cancers généralisés. Ces ressemblances sont, par exemple, des molécules d'adhérence similaires, ou encore l'angiogenèse, cette faculté de faire pousser des vaisseaux sanguins. Des recherches sont en cours, notamment menées par une jeune scientifique américaine dynamique, Amy Boddy, récemment recrutée par l'université de Californie à Santa Barbara. Il semblerait que les espèces ayant une placentation moins invasive, comme les chevaux ou les vaches, courent également moins de risques de développer certains cancers métastatiques, comparées à des espèces comme les chats ou les chiens, dont la placentation est plus invasive. Vu l'enthousiasme d'Amy Boddy quand elle parle de ses recherches, nul doute que l'on saura tôt ou tard si cette hypothèse est vérifiée. Si tel était le cas, ce serait alors, en plus de la longue période post-reproductive évoquée précédemment, une autre raison de la forte prédisposition de l'espèce humaine à développer des cancers. Pour les chercheurs, cela signifierait également que des études sur les mécanismes qui gouvernent et régulent la formation du placenta pourraient être très instructives pour comprendre, voire contrôler, les paramètres qui permettent l'invasion métastatique. Dans ce contexte, certains travaillent aussi à la mise au point de vaccins anticancer qui traquent les cellules exprimant une activité digne d'un embryon de deux ou trois mois.

L'HYPOTHÈSE ATAVIQUE

Pour les scientifiques comme l'oncologue canadien Mark Vincent, le cancer résulterait de la réactivation de programmes ancestraux sélectionnés

lors du Précambrien. En biologie évolutive, on nomme « atavisme » cette réapparition de caractères propres aux ascendants, demeurés latents pendant plusieurs générations. On a vu que la multicellularité s'est construite au Précambrien à partir de l'unicellularité. Si la sélection naturelle travaillait comme un parfait ingénieur, elle aurait sans doute purement et simplement éliminé bon nombre des adaptations des organismes unicellulaires pour bâtir une multicellularité fonctionnelle. Sauf que la sélection naturelle ne procède pas en parfait ingénieur, mais comme un bricoleur aveugle et dépourvu de tout sens moral, qui ne fait qu'optimiser une situation par rapport à la précédente. Dès lors, il est possible que plusieurs adaptations des êtres unicellulaires n'aient pas été totalement éliminées du génome, mais seulement réduites au silence tant que nous sommes reproducteurs. Leur réactivation accidentelle conduirait au cancer, une conjoncture quelque peu ubuesque dans laquelle les organismes multicellulaires modernes se retrouveraient soudainement en compétition avec des entités vivantes dotées d'adaptations datant du Précambrien.

Si on suit cette hypothèse, on pourrait supposer que parmi les programmes ancestraux en question, ceux impliqués dans les comportements sociaux des premiers organismes unicellulaires agissent comme des éléments facilitateurs de la construction des tumeurs solides. Autrement dit, il existerait finalement une feuille de route, un peu enfouie certes, mais bien présente, qui donnerait certaines directions en cas de réactivation. Au-delà, l'hypothèse atavique du cancer permettrait aussi d'expliquer pourquoi les cellules cancéreuses sont particulièrement à l'aise dans les environnements acides et pauvres en oxygène comme le sont les tumeurs, puisque ceux-ci étaient fréquents au Précambrien. À l'heure actuelle, on ne mesure pas la portée de cette hypothèse, bien que les preuves de sa pertinence semblent s'accumuler. On voit, par exemple, que les gènes qui s'expriment le plus dans les tumeurs ne sont pas ceux apparus avec les organismes multicellulaires, mais ceux qui étaient caractéristiques des unicellulaires et ont été conservés chez les organismes multicellulaires. On ignore quelle proportion de cancers repose sur de l'atavisme complet ou partiel, par rapport à ceux qui n'en ont pas besoin. L'hypothèse atavique n'exclut de toute façon pas le fait que la sélection opère dans le même temps, la résistance des cellules cancéreuses aux thérapies provenant

notamment de l'expression de gènes anciens. Un champ de recherche passionnant dans tous les cas...

7

LE *BET-HEDGING* OU L'ART DE PARTAGER LES RISQUES

Il est bien beau de disposer d'outils et d'être capable de s'en servir. Encore faut-il détenir un plan du projet, savoir quelle construction sera viable dans un foie, un poumon ou un rein... C'est là que le bât blesse pour la cellule cancéreuse qui, sauf atavisme, ne possède pas, comme un bébé humain, de programme déjà encodé pour l'élaboration de son système. Par ailleurs, pas plus que la sélection naturelle, la sélection oncogénique n'a de vision à long terme.

Un point intrigant dans toutes les tumeurs est en effet l'incroyable diversité des cellules cancéreuses qui la composent, quand on considère des critères génétiques ou autres (épigénétiques, cytogénétiques⁶). Dans une tumeur de quelques grammes, se trouve plus de variabilité qu'entre tous les humains de la planète, c'est dire ! Même si une tumeur est avant tout un clone, puisqu'elle est initiée par une seule cellule qui déraile, certains n'hésitent pas à dire qu'il n'existe pas deux cellules cancéreuses strictement identiques dans une tumeur. Cette énorme variabilité étant commune à toutes les tumeurs, c'est certainement un élément clef dans la biologie du cancer. D'un point de vue mécaniste, cette diversité considérable est visiblement due à une très grande instabilité génétique, qui fait qu'à chaque division, des cellules différentes peuvent apparaître. Ainsi, dans un intervalle de temps donné, les cellules cancéreuses accumuleront beaucoup plus de mutations que les cellules saines juste à côté. Toutefois, pour un biologiste de l'évolution, l'explication mécaniste ne suffit pas. Car on peut

se demander pourquoi la sélection favorise cette instabilité génétique. Il faut prendre conscience, avant tout, que nous percevons les seuls cancers qui réussissent à se développer, sur on ne sait combien de candidats qui tentent quotidiennement de prospérer. Il en va de même en ce qui concerne la biodiversité actuelle : on ne connaît que les espèces qui ne figurent pas parmi les disparues. Y compris au sein du registre fossile, seule reste la trace des compétiteurs qui ont triomphé. Pour les tumeurs, celles qui progressent et parviennent à leurs fins sont manifestement celles qui, dès le départ, fondent leur fonctionnement sur la forte instabilité génétique produisant tous ces variants. Pour certains scientifiques, il s'agit du reflet de myriades d'adaptations locales à des microconditions environnementales changeantes. L'hypothèse que j'ai proposée, avec des confrères, est que ce phénomène s'apparente à la stratégie du « *bet-hedging* ».

COMMENT BÂTIR À PARTIR DE RIEN

Qu'est-ce que le *bet-hedging* ? C'est une stratégie qui consiste à ne pas mettre tous ses œufs dans le même panier, c'est-à-dire à partager les risques. Elle est particulièrement pratiquée par les organismes qui vivent dans des environnements imprévisibles et imprédictibles. Beaucoup de plantes dans le désert y ont recours en produisant des graines dont la date de germination est variable. Comme l'arrivée de la pluie est aléatoire, il se trouve toujours un lot de graines prêtes s'il se met à pleuvoir. On comprend aisément que cette stratégie, même si elle est coûteuse – beaucoup de graines sont perdues –, reste plus adaptée que celle qui consisterait à produire une seule catégorie de graines avec l'énorme risque que tout arrive à germination au mauvais moment !

Sur le plan du métabolisme, les cellules cancéreuses semblent être des adeptes du *bet-hedging*. Au sein d'une tumeur, la cellule cancéreuse vit en effet dans un habitat imprévisible. Par exemple, les vaisseaux que la tumeur fait pousser pour recevoir de l'oxygène et des nutriments sont anormaux et fragiles, aberrants même, ce qui conduit à des approvisionnements très irréguliers et façonne, en retour, les adaptations des cellules cancéreuses. Ces dernières ont un métabolisme particulier, nommé « effet Warburg », du nom du biologiste allemand Otto Heinrich Warburg, qui n'est pas forcément

optimal par rapport à celui des cellules saines, mais leur permet de survivre dans ces conditions chaotiques, notamment lorsque l'oxygène vient à manquer. De façon intéressante, les cellules cancéreuses conservent ce métabolisme moins efficace, même quand l'approvisionnement en oxygène est bon, ce qui laisse penser que, dans cet environnement instable, la tumeur est le résultat d'une sélection favorisant une stratégie moins efficace, mais apte à survivre en toutes circonstances.

Certaines bactéries, lorsqu'elles rencontrent des conditions adverses, adoptent une tactique analogue. Cela leur permet, statistiquement, de perdurer dans le milieu. Lorsque les conditions sont propices, elles se divisent en donnant à chaque fois des individus similaires, ou assez similaires, c'est-à-dire finalement adaptés à l'environnement. Au contraire, en cas de situations stressantes, elles arrêtent de se multiplier normalement pour adopter un phénotype appelé « hypermutateur », lequel leur permet de produire une très grande diversité de bactéries, par un taux exacerbé de mutations. Dans le lot, il se trouve alors toujours des individus capables de rester en vie malgré le contexte défavorable.

La stratégie du *bet-hedging* pourrait aussi être le *secret* pour construire un système malin sans feuille de route, en produisant une foultitude de matériaux, dont certains seulement, compatibles entre eux, pourront édifier cet écosystème dans l'écosystème qu'est la tumeur solide. Cette hypothèse expliquerait que la fabrication des tumeurs solides mette souvent des années. En effet, le *bet-hedging* est en soi peu rentable, car le coût à payer pour produire les bons matériaux est de générer pour rien un grand nombre de combinaisons inadaptées. De plus, dans le cas de la formation tumorale, c'est un *bet-hedging* que l'on pourrait qualifier de tâtonnant, puisque la technique n'a pas pu être ajustée finement par l'évolution, les cancers disparaissant sans se transmettre dans l'immense majorité des cas. Les premiers *bet-hedging* dans l'histoire du vivant devaient être très approximatifs, avant d'être peu à peu affinés par la sélection naturelle. Autrement dit, rien à voir avec le *bet-hedging* actuel des plantes du désert, pour lesquelles seule la date de germination change, et dont la graine est parfaite. Le *bet-hedging* cancéreux, lui, est maladroit et imprécis.

Parfois même, il arrive un phénomène étrange, véritablement cataclysmique, nommé « chromothripsis ». Le phénomène se caractérise par la pulvérisation d'un ou de plusieurs segments chromosomiques et le

réassemblage aléatoire de ces morceaux au cours d'un seul événement catastrophique ! Le résultat est un réarrangement complexe et massif du génome, dont les chromosomes sont fortement remaniés, à l'image d'un patchwork, une machine à produire d'un coup une variabilité intense. En accord avec l'hypothèse atavique, certains organismes unicellulaires, comme le protozoaire aquatique cilié *Oxytricha trifallax*, sont aussi capables de soudainement briser leur propre ADN en millions de morceaux et d'en recréer une version inédite. Sans recul évolutif, le *bet-hedging* cancéreux produit dans le lot un bon nombre de cellules aberrantes ; c'est pour ainsi dire la *cour des Miracles* dans une tumeur. Les mutations qu'elles hébergent sont plus ou moins priorisées par la sélection du moment dans la tumeur. Celles qui permettent à la tumeur de grossir sont appelées des « *mutations drivers* », pour conductrices, alors que les autres sont qualifiées de « *passengers* », passagères. C'est en fait un continuum à la fois dans l'espace et le temps, car, au sein des *drivers*, certaines le sont davantage que d'autres et les *passengers* qui ne sont pas favorisées à un moment donné peuvent l'être plus tard, dans la mesure où la tumeur, en se construisant, modifie les conditions de son propre habitat. On parle, en écologie, de « construction de niche », j'y reviendrai plus tard, et ce phénomène s'applique ici aussi.

Dans tous les cas, cette énorme variabilité héritable fournit le substrat sur lequel la sélection oncogénique peut agir et influencer l'évolution de la tumeur, y compris dans la résistance aux thérapies. Il est intéressant de constater que les contraintes écologiques divergent dans les environnements liquides où la compétition avec les cellules saines est moins intense, et où il y a plus de place de par la nature même du milieu. Dans ce cas, la sélection promeut non pas un *bet-hedging* exacerbé, mais au contraire moins de variants plus adaptés et compétitifs. Comme cela prend aussi moins de temps pour que le système atteigne un équilibre, il n'est pas étonnant que les tumeurs liquides, comme les leucémies, soient en général moins variables que les tumeurs solides, et qu'elles puissent entraîner des problèmes graves à des âges plus précoces. Le fait que les tumeurs solides présentent de nombreuses similarités entre organes, entre individus et entre espèces suggère qu'il existe une forte sélection convergente : suite au *bet-hedging*, seuls les variants qui arrivent à se structurer d'une certaine façon échappent à la destruction par nos défenses. On parle, en jargon

scientifique, de « convergence évolutive », au même titre que la possession de nageoires de même forme est commune chez des organismes aquatiques pourtant très différents, tels que les mammifères marins et les poissons.

L'immense diversité des cellules cancéreuses est donc un problème majeur, parce que la sélection, rappelons-le, ne provoque pas le changement directement ; elle trie dans ce qui existe. C'est pourquoi, plus le système auquel elle se trouve confrontée produit de variants, plus il lui sera facile de sélectionner parmi eux rapidement et efficacement... Le professeur Carlo Maley a d'ailleurs montré que la gravité du cancer de l'œsophage était directement et positivement corrélée au degré de variabilité de la tumeur. Ainsi, rien qu'à partir de cette variabilité et par sélection, il est possible d'expliquer le caractère de plus en plus agressif et invasif du cancer, et l'avantage conféré aux variants capables de faire pousser des vaisseaux qui apportent nutriments et oxygène à la tumeur, ceux qui deviennent invisibles au système immunitaire et, hélas, comme nous le verrons plus loin, ceux qui résistent aux thérapies.

L'incroyable diversité des cellules cancéreuses dans une tumeur est aussi exploitée par les biologistes de l'évolution pour mieux comprendre le processus métastatique. Nous utilisons pour cela une discipline appelée « phylogénie », qui sert en principe à déterminer les relations de parentés entre les espèces, c'est-à-dire *qui descend de qui*, ou *qui est le plus proche parent de telle ou telle espèce*. En raison de la forte hétérogénéité au sein de la tumeur, on peut, par exemple, affirmer que les cellules en haut à droite de la tumeur sont très différentes de celles en bas à gauche... De ce fait, si un cancer se met à métastaser ailleurs, il est possible, en utilisant les méthodes de phylogénie, de déterminer quelle partie de la tumeur primaire, ou quelle tumeur primaire quand il y en a plusieurs, a le plus contribué à la formation des métastases, pour ensuite revenir sur ces cellules afin d'élucider les causes de cette propension à migrer. Grâce à ces approches, on peut retracer *a posteriori* l'histoire migratoire des métastases depuis leur tumeur d'origine. Le cancer du sein, par exemple, produit le plus souvent des métastases aux os, au foie, aux poumons ou au cerveau. Nul doute qu'avec l'accumulation d'études de ce type, les grands facteurs de migration et leur régularité pour les principaux cancers seront à l'avenir davantage connus.

8

L'ENNEMI COMMUNIQUE TOUJOURS

Une tumeur n'est pas un gang de cellules voyous isolé du reste. Cela peut sembler étonnant au premier abord, mais la communication avec l'ennemi est loin d'être interrompue. On sait désormais qu'il existe au contraire de nombreuses interactions entre les cellules saines et cancéreuses, et même que de nombreuses cellules saines sont présentes à l'intérieur de la tumeur, telles que les lymphocytes, macrophages ou fibroblastes ! Mais que font-elles au juste dans cette enclave ennemie ? Quelle est la nature des relations entre les unes et les autres à l'intérieur et autour de la tumeur ? Répondre à cette question est un défi pour les chercheurs qui travaillent sur le micro-environnement tumoral, c'est-à-dire l'intimité de la tumeur et des cellules saines avoisinantes. En effet, le développement d'une tumeur maligne se produit au cœur du théâtre qu'est l'organisme multicellulaire sain. Comprendre les dialogues moléculaires entre cellules cancéreuses et saines, ainsi que la raison évolutive de ces échanges, est fondamental pour percer le secret du cancer et le traiter. Certaines études montrent ainsi que la gravité du pronostic chez un individu atteint peut être prédite de manière plus fiable sur la base des caractéristiques du micro-environnement que sur celles de la tumeur elle-même. C'est dire l'importance de cette dimension...

Au-delà des dialogues moléculaires, c'est bien la complexité physique de l'habitat qui est à considérer, comme pour n'importe quelle entité vivante. L'interface entre l'organisme sain et la tumeur n'est autre qu'un écosystème

que la tumeur, par sélection, détourne à son avantage. Il s'agit de la construction de niche évoquée plus haut, un phénomène connu chez de nombreuses espèces animales qui transforment leur habitat afin de le rendre davantage adapté à leurs besoins, et modifient dans la foulée les pressions de sélection qu'elles subissent. Par exemple, les termites sont capables de construire des termitières spectaculaires et même, pour certaines espèces, de cultiver des champignons à l'intérieur. Ces capacités à modifier et domestiquer leur habitat leur procurent des avantages en termes de protection, d'apports alimentaire et hydrique, qu'elles ne trouvent pas directement à l'extérieur. Les castors vivent souvent le long des rivières, alors que les conditions écologiques optimales pour eux sont plus volontiers celles des lacs. Chacun sait qu'ils construisent des barrages sur ces rivières, ce qui crée de petits lacs dans lesquels ils peuvent habiter et exploiter le milieu. Étonnamment, la construction de niches existe aussi à l'intérieur des organismes ! Les parasites ne se contentent pas d'éviter nos défenses ; ils nous manipulent pour mieux nous exploiter ou se reproduire.

En termes de traitement, la connaissance du fait que la tumeur manipule son micro-environnement revêt une importance capitale : si on arrive difficilement à traiter le cancer, peut-on plutôt travailler sur l'environnement dans lequel il se développe ? Cette stratégie paraît pleine de bon sens aux écologistes et évolutionnistes. Pour débarrasser une zone des moustiques, on sait pertinemment qu'il sera plus efficace de modifier la gestion hydraulique des habitats dans lesquels les larves se développent que de tenter de tuer les moustiques un par un jusqu'au dernier...

MANIPULATIONS ET TRAHISONS

Que se passe-t-il en cas de guerre, quand un envahisseur colonise un nouveau territoire ? L'histoire nous a montré, à maintes reprises, que l'ennemi s'installe bien souvent en contraignant rapidement les populations locales à travailler pour lui ou en les convertissant à sa cause. On retrouve ces situations dans le cancer car, comme tous les parasites, il n'est pas autosuffisant. Un nombre important de travaux indique que ce sont visiblement les cellules cancéreuses qui produisent des signaux de nature à attirer les cellules saines dans la tumeur et à les obliger à collaborer avec

elles. Les cellules saines sont ainsi recrutées, utilisées, subverties, dans tous les cas contrôlées par les cellules tumorales pour répondre aux besoins de ces dernières. Cette manipulation s'exerce grâce à des arguments biochimiques : pour convaincre les cellules saines, il suffit de leur envoyer des signaux dans un langage qu'elles comprennent – toujours ce détournement des outils – et, hélas, dans un sens qui alimentera la machinerie cancéreuse. On peut même dire que le cancer est une maladie de la transmission des dialogues moléculaires. Ainsi, les tumeurs au-delà du demi-millimètre ont besoin de nutriments et d'oxygène pour continuer à se développer. Pour cela, elles sécrètent des molécules qui favoriseront la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à leur profit. Ce phénomène a donné des idées de thérapies. Les traitements dits « anti-angiogéniques », comme le bévacizumab et le sunitinib, empêchent cette vascularisation sanguine et tentent d'affamer la tumeur. D'autres cellules saines, telles que les fibroblastes, sont tellement manipulées, que les scientifiques les appellent dans ce cas les « CAF », pour « fibroblastes associés au cancer ». Cette catégorie est la plus représentée au cœur des tumeurs, et activée en permanence par des signaux chimiques émanant des cellules tumorales. Les fibroblastes ont en principe un rôle de soutien dans la trame de tous les tissus mais, sous l'emprise des cellules cancéreuses, ils participent à la création d'un environnement favorable à l'essor de la tumeur et à sa progression en métastases. De plus, leur manipulation n'est pas réversible : une fois qu'elle a eu lieu, le nouveau patron de ces cellules est le cancer. Pour des scientifiques comme Fatima Mechta-Grigoriou de l'Institut Curie, il est crucial de comprendre pourquoi et comment les CAF utilisent leurs propriétés physiques et biologiques pour interagir avec les cellules tumorales.

On sait également que les cellules cancéreuses parviennent à réduire au silence le système immunitaire – leur pire ennemi –, voire à le détourner et à s'en servir pour mieux se développer. Les travaux de l'équipe d'Emmanuel Farge, toujours à l'Institut Curie, publiés en 2015 dans la très renommée revue britannique *Nature*, montrent qu'il existe aussi un phénomène de manipulation conduisant à la transformation cancéreuse par compression physique de proche en proche. En effet, lorsque les cellules tumorales prolifèrent et forment une masse de plus en plus volumineuse, elles imposent nécessairement une pression physique sur les cellules saines

voisines, restreintes dans un organe de taille finie. Cette simple compression semble responsable d'une entrée progressive des cellules saines dans la voie de la conversion en cellules tumorales ! Cette équipe a aussi décrypté les voies moléculaires activées en cascades dans les cellules saines *comprimées*, notamment celles qui provoquent leur évolution en cellules cancéreuses. Fait capital, les cellules saines devenues tumorales demeurent différentes des cellules tumorales initiales qui les ont contraintes à cette métamorphose néfaste. Il faut donc établir une distinction entre l'ennemi véritable et les *collabos* récemment acquis à sa cause.

Sur le plan des variables physicochimiques, l'environnement tumoral est un habitat très particulier à bien des niveaux. Par exemple, il se caractérise par une acidité dix fois supérieure au milieu normal des cellules et une faible oxygénation. L'altération des paramètres de l'habitat par la tumeur peut aussi être sélectionnée, car cela lui permet de s'en assurer l'exclusivité, ces nouvelles conditions étant intenable pour des cellules saines, ce qui facilite l'invasion maligne. En raison de leur extraordinaire variabilité, les cellules cancéreuses arrivent, quant à elles, à s'en accommoder plus aisément. Une fois encore, cette stratégie d'exclusion des autres en rendant le milieu défavorable existe ailleurs. Par exemple, plusieurs espèces de plantes se donnent indirectement un avantage en transformant le milieu de telle sorte qu'il pénalise leurs concurrentes. Les composés qu'elles libèrent, dits « allélopathiques », se comportent comme des herbicides naturels et procurent un atout à celui qui les émet en excluant les autres.

Au sein même de la tumeur, les distances entre les vaisseaux sanguins environnants forment un écosystème très structuré. Au plan écologique, les chercheurs du Moffitt Cancer Center comparent ces situations aux rivières des zones désertiques. Aux abords de l'eau, on trouve une abondance de plantes appréciant l'humidité, en forte compétition pour l'espace et capables de se développer seulement dans les milieux riches en ressources. Quand on s'éloigne de quelques dizaines de mètres de la rivière, la densité de plantes diminue, et subsistent communément des espèces pourvues d'adaptations leur permettant d'exploiter des milieux moins riches en ressources et moyennement saturés en compétiteurs. Si l'on continue à s'éloigner, on rencontre cette fois des plantes qui n'ont plus besoin d'aptitudes à la compétition car la densité est devenue très faible, mais plutôt de bonnes capacités à s'accommoder du manque d'eau, notamment

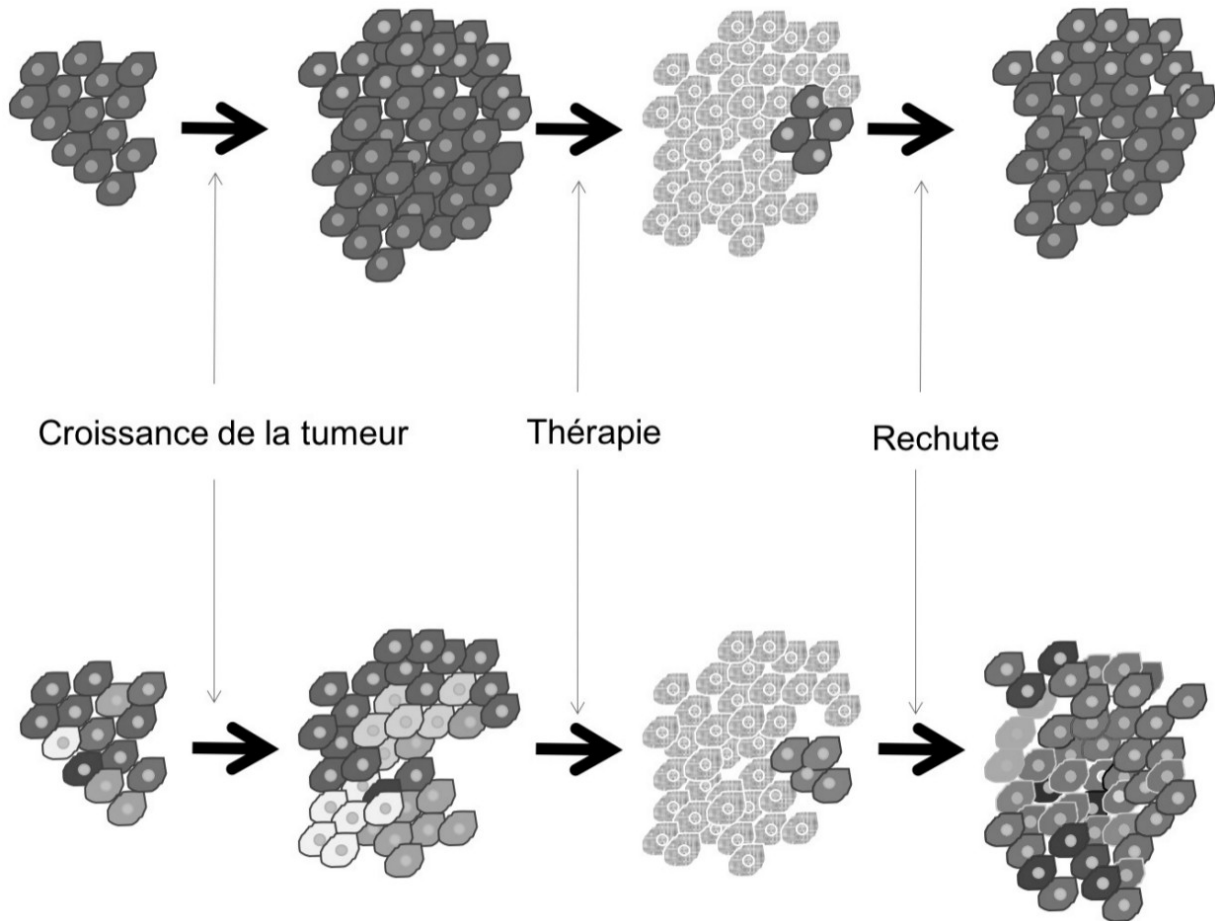
des racines profondes et une structure propre à tirer profit de la rosée et des rares nutriments. Au-delà, c'est le désert complet... Autour du vaisseau sanguin, on retrouve ce même gradient, avec cette fois des cellules cancéreuses au départ fortement dépendantes du glucose et de l'oxygène, puis des cellules capables de s'accommoder de la rareté des ressources jusqu'à la zone nécrotique, dans laquelle plus aucune cellule ne se développe. Une nouvelle fois le cancer s'apparente à un processus écologique régi par les mêmes règles et contraintes que celles qui gouvernent les autres systèmes biologiques. On comprend aussi pourquoi, dans la perspective d'une médecine de plus en plus personnalisée, les techniques et concepts mis au point en écologie du paysage peuvent s'avérer pertinents pour la description fine des tumeurs.

9

POURQUOI LES THÉRAPIES ÉCHOUENT

De nombreux traitements contre le cancer visent à tuer les cellules cancéreuses. Quand cela fonctionne, le patient se porte mieux, car la quantité de cellules cancéreuses dans son corps diminuera effectivement au fur et à mesure des séances. Il arrive fort heureusement que toutes les cellules cancéreuses soient tuées, et que la personne soit guérie du cancer, on parle de rémission complète. Ce premier point est à souligner fortement et à garder en mémoire pour lire la suite.

Hélas, il est aussi fréquent que la victoire ne soit que temporaire, que le traitement à terme ne fonctionne plus aussi bien, voire plus du tout, ou qu'il survienne une rechute, avec là encore le traitement initial mis en échec. Que s'est-il passé ? Comme le montre le schéma ci-après, on peut représenter les choses de deux façons : en haut la vision du passé, quand on ne comprenait pas vraiment la cause de l'échec, et en bas le même phénomène avec un regard évolutif, grâce auquel on voit bien que la thérapie sélectionne des résistants dans la grande diversité des variants, ce qui conduit à un risque de rechute.



© Frédéric Thomas

La sélection de résistance est un problème terrible dans le traitement du cancer, car elle finit par tuer le patient dans la plupart des cas... Les thérapies qui détruisent le maximum de cellules cancéreuses prolongent l'espérance de vie du malade. Mais si des cellules résistantes sont déjà présentes dans la tumeur avant le traitement, ce qui est parfois, voire souvent le cas, cette même thérapie confine progressivement à l'impasse, car elle sélectionne ces résistants et leur ouvre un boulevard où ils peuvent proliférer sans aucun compétiteur. Dès lors, si le médecin ne dispose pas d'autres outils thérapeutiques, il ne pourra qu'assister, impuissant, à leur prolifération jusqu'au décès du malade.

Bien qu'il s'agisse d'un pur problème évolutif de sélection, moins de 1 % des articles sur ce phénomène précis de résistance ou de rechute utilise des

termes de biologie évolutive, une situation inchangée depuis les années 1980. Même à l'heure actuelle, l'efficacité d'une thérapie anticancer est davantage évaluée au travers de sa capacité à détruire la masse tumorale présente, qu'au regard de la survie à long terme de la personne traitée. Or les deux ne sont pas forcément liées. La sélection de résistance, je l'ai personnellement observée avec le cancer de ma mère. L'avancement de sa maladie était tel que n'importe quelle chimiothérapie à ce stade ne pouvait que conduire à ce résultat. Je ne jette la pierre à personne, j'avais moi-même insisté à l'époque pour essayer malgré tout, car elle avait toujours bien répondu aux traitements. En tuant massivement les métastases qu'elle avait aux méninges, le traitement l'avait remise d'aplomb. Elle marchait à nouveau, était ravie de pouvoir exécuter les gestes du quotidien, cuisiner ou faire la vaisselle... jusqu'à ce que, quelques mois plus tard, les pertes d'équilibre et les chutes ne reviennent, de plus en plus fréquemment. La sélection de variants résistants à la thérapie était résolument et irrémédiablement en marche. C'était le début de la fin.

Certaines études ayant suivi des leucémies depuis leur commencement montrent que le variant le plus abondant à la fin, celui qui va pour ainsi dire tuer le patient, pouvait figurer parmi les plus rares au début de la maladie ! Les traitements, qu'il fallait de toute façon appliquer pour éviter que la personne ne décède beaucoup plus rapidement, avaient progressivement conduit ce variant résistant à devenir majoritaire et fatal. Il est donc primordial, avant d'appliquer une thérapie qui tue les cellules cancéreuses, de savoir si des variants résistants sont déjà présents dans la tumeur. Si ce n'est pas le cas, on peut espérer tout éliminer, mais s'ils sont déjà là, on risque au contraire de les favoriser. Plus un cancer est pris tardivement, plus la variabilité dans la tumeur risque d'être étendue, et donc plus la probabilité que les résistants soient là est importante. C'est en partie à cause de ce phénomène que les cancers d'enfants se soignent globalement mieux que ceux des adultes. En raison de leur jeune âge, leur cancer héberge des tumeurs qui, elles aussi, sont jeunes comparées à celles des adultes. Ces tumeurs plus récentes ont eu moins de temps pour se diversifier. Moins variables, elles sont par conséquent plus faciles à éradiquer pour de bon.

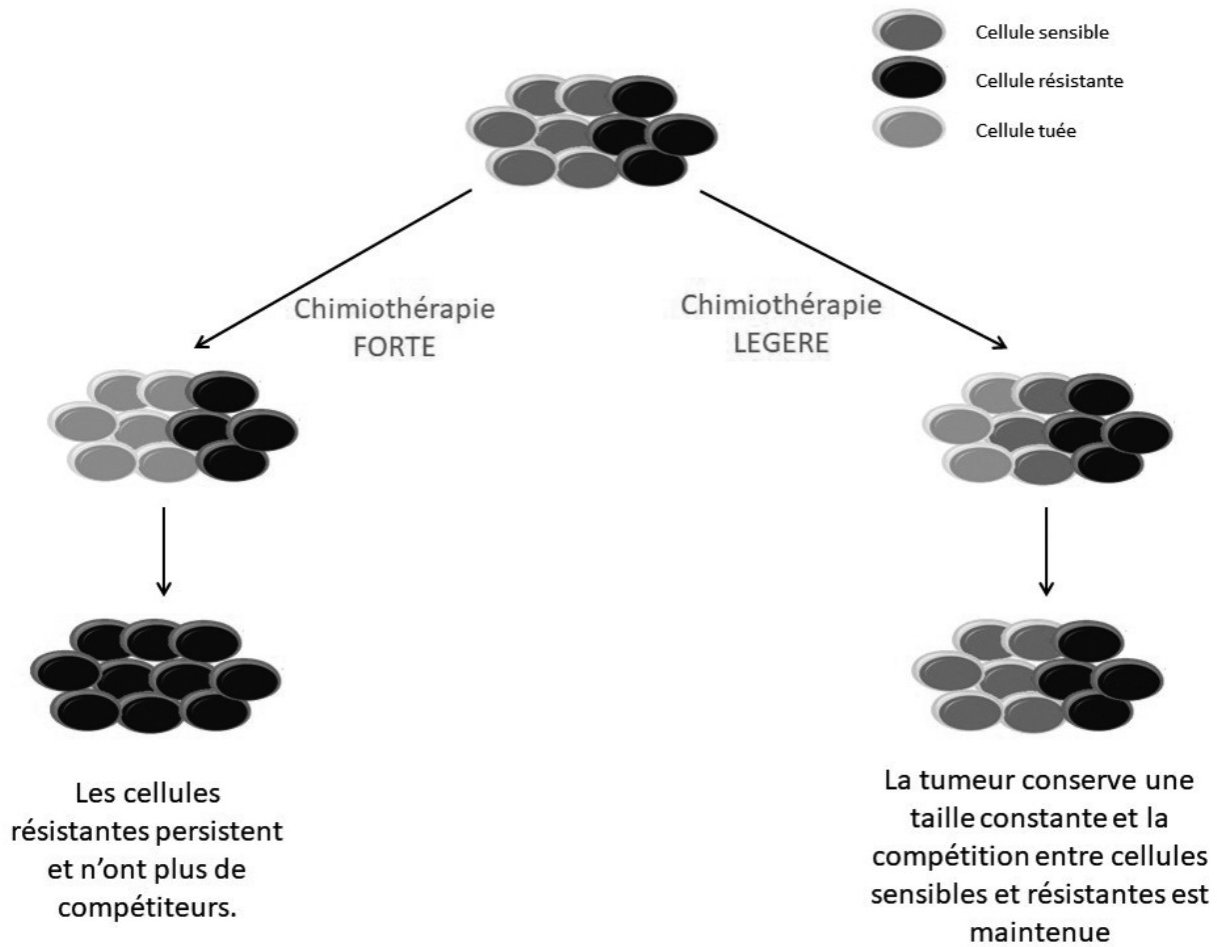
Bien sûr, l'idéal serait de disposer d'une plus grande quantité de molécules anticancéreuses pour tout tuer. Plus facile à dire qu'à faire compte tenu des milliards de variants dans une tumeur. Peut-être le

pourrons-nous un jour mais, pour l'instant, ce n'est absolument pas le cas une fois le cancer parvenu à un certain stade. Ce n'est d'ailleurs pas un problème spécifique à cette maladie : toutes nos tentatives pour éradiquer ce qui nous dérange, avec des *-icides* en tous genres, comme les fongicides, herbicides, pesticides, rodenticides, bactéricides et j'en passe, se soldent, tôt ou tard, par la sélection de résistances. Ces stratégies martiales de base oublient l'existence de la sélection naturelle et de l'évolution...

LA THÉRAPIE ADAPTATIVE, UNE RÉVOLUTION ?

C'est la raison pour laquelle le cancérologue et évolutionniste Bob Gatenby affirme qu'à partir du moment où on ne peut plus éradiquer un cancer, du fait de sa variabilité, il ne faut surtout plus chercher à le faire, au risque de sélectionner les variants résistants et de se retrouver dans l'impasse précédente ! Il faut changer de stratégie et proposer, notamment, la thérapie adaptative.

L'idée qui fonde cette thérapie se résume ainsi : si on ne peut pas tuer son ennemi, il est alors stratégique de lui laisser des compétiteurs pour l'affaiblir, car *l'ennemi de mon ennemi est mon ami*. En l'absence de traitement, les cellules cancéreuses résistantes à la chimiothérapie sont souvent désavantagées dans la compétition avec les cellules cancéreuses sensibles, car la capacité à résister au traitement nécessite des adaptations coûteuses et s'exerce au détriment de la prolifération. Une chimiothérapie lourde, en éradiquant toutes les cellules sensibles, retire les compétiteurs des cellules résistantes qui, elles, ne sont pas tuées. Comme l'illustre la figure ci-après, le malade ira rapidement mieux, car la quantité de cellules cancéreuses dans son corps aura diminué. Mais ce répit sera de courte durée : plus rien n'empêche les cellules résistantes de proliférer. En revanche, en détruisant seulement une partie des cellules sensibles, une chimiothérapie légère présente deux avantages : la tumeur demeure relativement constante en taille et les cellules cancéreuses résistantes restent contrôlées par la compétition avec les cellules sensibles ayant survécu.



© Camille Jacqueline

Le principe est de conserver l'environnement compétitif entre les cellules cancéreuses résistantes et sensibles, en préférant une dose plus faible mais régulière à une pression chimiothérapeutique forte – la dose maximale tolérée. Testé avec des modèles théoriques, puis sur des souris, ce type de thérapie fondée sur des principes d'écologie évolutive est aujourd'hui expérimenté dans plusieurs essais cliniques au Moffitt Cancer Center. En plus de garder la tumeur dans un état stable, cette thérapie est plus facile à tolérer pour les patients, car les doses de médicaments sont diminuées. Ceci nous montre aussi que l'on peut finalement obtenir un meilleur résultat en vivant avec son cancer, plutôt qu'en cherchant à le tuer. Dès lors, il faut sans doute changer notre vision de la maladie : au lieu d'un ennemi à éradiquer systématiquement, considérons-le comme un problème à gérer

pour le contenir à des niveaux non nuisibles. Nous reparlerons plus loin de cette logique, qui consiste à mettre en place des thérapies à l'épreuve de l'évolution.

NOTRE SYSTÈME IMMUNITAIRE NOUS EMPÊCHE-T-IL DE NOUS DÉFENDRE ?

La complexité des liens entre infections, système immunitaire et cancer mène parfois à des interactions aussi insolites que spectaculaires, conduisant à des régressions spontanées du cancer ! Cette histoire, à l'origine de l'immunothérapie, commence à New York en 1893. Le docteur William Coley, jeune et brillant chirurgien orthopédiste est profondément affecté par le décès de sa première patiente cancéreuse, une jeune femme de dix-sept ans, Elizabeth Dashiell, atteinte d'un cancer osseux à la main droite, visiblement un sarcome d'Ewing. Coley avait dû l'amputer du bras droit, mais trop tardivement, car le cancer, métastasé, entraîna le décès quelques semaines plus tard. Consterné, le jeune médecin se plonge alors dans les archives du New York Cancer Hospital, et en épiluche tous les dossiers, dans l'espoir de trouver d'éventuelles solutions par recoupement d'informations. Il découvre le cas d'un homme souffrant également d'un sarcome, qui avait mystérieusement vu sa tumeur diminuer de taille, suite à un érysipèle⁷ accompagné d'une forte fièvre. Coley décide de retrouver ce patient dans Manhattan, et constate en effet que ce dernier est bel et bien guéri. Il poursuit ses investigations bibliographiques, et tombe sur 47 autres cas de cancers ayant régressé suite à un épisode infectieux ! Il est alors convaincu qu'une relation de cause à effet existe, et décide, accrochez-vous bien, d'inoculer volontairement le streptocoque responsable de l'érysipèle à des patients cancéreux. Le 2 mai 1891, le docteur Coley pratique ainsi des injections locales de streptocoques à un patient de trente-cinq ans, considéré comme condamné, car souffrant d'un sarcome inopérable au niveau du cou et de l'amygdale droite. Au bout de deux semaines, pendant lesquelles le patient faillit bien mourir de l'infection, sa tumeur avait disparu. Il vécut encore huit années avant qu'une récurrence ne l'emporte.

Pour éviter les dangers liés à l'inoculation de streptocoques vivants, Coley imagina une mixture de bactéries mortes, appelée aujourd'hui

« toxines de Coley ». Ce cocktail, administré par injection jusqu'à entraîner de la fièvre, s'avéra efficace dans de nombreux cas, y compris face à des cancers métastasés. Il affina progressivement sa méthode, en précisant les durées optimales de l'épisode fébrile, les types de cancers les plus sensibles, etc., et démontra avant tout qu'il était possible d'augmenter l'efficacité du système immunitaire contre la tumeur en le stimulant avec des bactéries mortes. Même si ses travaux tombèrent aux oubliettes avec l'avènement de la chimiothérapie et de la radiothérapie, Coley jeta ainsi les bases conceptuelles de ce qui deviendra plus tard l'immunothérapie, dont l'objectif est de lever les freins qui empêchent les cellules immunitaires de s'attaquer efficacement au cancer.

Coley et ses toxines ont initié une stratégie toujours d'actualité pour traiter le cancer, et il est capital de continuer à creuser cette voie, notamment si on l'étaye d'un regard évolutionniste, car les liens entre tumeurs et système immunitaire sont encore loin d'être totalement dénoués. Le rôle de ce dernier est en principe de nous protéger des agresseurs, dont les cellules cancéreuses. Toutefois, nous avons vu que celles-ci évoluent et deviennent parfois invisibles ou ne sont plus reconnues. Ironie du sort, ce n'est pas leur *choix* d'évoluer de cette façon, c'est en réalité notre système immunitaire lui-même qui, en les traquant, favorise celles qui lui échapperont et participe ainsi bien malgré lui à leur essor ! Là encore, l'évolution somatique est à l'œuvre, sous la pression de nos défenses. Ce processus de sélection, que les Anglo-saxons nomment « *immunoediting* », comporte trois phases bien caractérisées : l'élimination, l'équilibre et l'évasion. Lors de la phase d'équilibre, il s'instaure une compensation entre la prolifération et l'élimination des cellules cancéreuses, et les choses peuvent fort heureusement en rester là pendant toute la vie d'un individu. Malheureusement, cet équilibre est instable et la traque du système immunitaire peut aussi conduire à l'évasion progressive et à la prolifération du cancer, si des variants invisibles ou non reconnus apparaissent et s'engouffrent dans la brèche.

Les immunologistes sont parfois perplexes devant le comportement de notre système immunitaire, qui paraît manquer d'efficacité dans son travail d'élimination des cellules cancéreuses, voire, paradoxe complet, semble protéger la tumeur et participer à son invasion. Peut-on corriger cela ? L'immunothérapie vise notamment à améliorer l'efficacité de notre

immunité, pour tuer davantage de cellules cancéreuses. J'assistais à l'automne 2017 à une conférence du brillantissime immunologiste Emmanuel Donnadieu de l'Institut Cochin. Ce pédagogue d'une rare qualité nous montrait des vidéos spectaculaires des macrophages – des cellules du système immunitaire – empêchant nos lymphocytes T en charge de l'immunité cellulaire d'aller tuer les cellules cancéreuses. J'avoue que j'étais stupéfait. Si cela peut inspirer des idées de traitements visant notamment à neutraliser l'action de ces empêcheurs, il y a également de quoi s'interroger sur les raisons qui motivent ce comportement singulier des macrophages. Pourquoi nos défenses nous privent-elles de nous défendre ?

Bien qu'une partie de l'explication soit peut-être du côté de l'hypothèse de la manipulation précédemment évoquée, avec Emmanuel Donnadieu, Bob Gatenby et plusieurs autres collègues, nous pensons qu'il pourrait aussi s'agir d'une forme de thérapie adaptative naturelle, un plan spontané de gestion de la résistance. Selon la même logique que dans la thérapie adaptative, il serait dramatique que le système immunitaire détruise toutes les cellules visibles qu'il rencontre, car il laisserait le champ libre aux invisibles. Néanmoins, les cellules devenues résistantes à notre système de défense ont des besoins comme les autres, et devraient donc être impliquées, quoi qu'il arrive, dans des phénomènes de compétitions avec les cellules visibles. Si tu ne peux plus voir et tuer ton ennemi, affaiblis-le en lui laissant des compétiteurs.

Comment ce plan de gestion de la résistance pourrait-il se mettre en place ? Une différence majeure entre notre système de défense et le cancer, son pire ennemi, est que nos protections évoluent depuis que le cancer existe, c'est-à-dire depuis le Précambrien, alors que le cancer est une histoire nouvelle à chaque fois, le résultat d'une évolution de quelques années, sauf les cancers transmissibles dont nous parlerons plus loin. Nos défenses bénéficient donc d'un recul évolutif gigantesque, et la sélection a largement pu ajuster le taux d'éradication des cellules cancéreuses pour maximiser notre valeur sélective. Par conséquent, il peut être opportun de ne pas décimer systématiquement toutes les cellules cancéreuses. N'oublions pas, en revanche, que la sélection naturelle optimise la reproduction, mais pas directement la survie. Ce plan de gestion de la résistance, s'il existe, a donc pu être mis en place pour nous épargner les

conséquences négatives du cancer, surtout tant que nous sommes reproducteurs.

LES PROMESSES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ET L'EXPÉRIENCE DES POUSSINS

Que faut-il alors penser des thérapies qui forcent notre système immunitaire à tuer plus de cellules cancéreuses que ce qui est prévu naturellement ? Si cette limitation résulte d'une manipulation par le cancer, il est judicieux de casser cette adaptation. S'il s'agit au contraire d'une adaptation de l'hôte, alors attention... D'une façon générale, il est toujours risqué en matière de santé de s'opposer aux adaptations naturelles, et il faut toujours prévoir des solutions complémentaires, car les effets collatéraux peuvent s'avérer sérieux. Par exemple, faire baisser la fièvre, qui est une adaptation de notre corps pour rendre le milieu inhospitalier aux pathogènes, est dramatique si on ne prescrit pas simultanément des antibiotiques qui tuent les bactéries. Il faut donc être prudent en manipulant le système immunitaire pour l'amener où il n'avait pas prévu d'aller. On commence d'ailleurs à voir des patients pour qui l'immunothérapie conduit aussi à la sélection rapide de variants résistants.

Toutefois, la prudence n'empêche pas de croire en l'immunothérapie, qui est extrêmement prometteuse pour plusieurs raisons. Nous sommes en effet en mesure, grâce au progrès scientifique, d'inventer des outils inédits dans l'histoire du vivant pour à la fois soigner – une appendicite se règle chez l'Homme moderne avec une opération chirurgicale et cette solution fonctionne plutôt bien –, et gérer les effets collatéraux. Ainsi, ce n'est plus un souci majeur de nos jours de faire baisser la fièvre. Par ailleurs, n'oublions pas que la sélection naturelle optimise la reproduction, alors que c'est la survie qui nous intéresse *a priori*. Dès lors, on ne peut se satisfaire de solutions mises en place pour un objectif qui n'est pas, ou plus, le nôtre aujourd'hui. Ce dernier point nous amène toutefois à envisager une autre piste : si une gestion naturelle de la résistance nous protège efficacement du cancer tant que nous sommes reproducteurs, est-il possible d'imaginer des traitements qui étendraient sa durée ? Après tout, il est peut-être plus simple

de prolonger des adaptations existantes que d'inventer des solutions qui, même efficaces, vont à leur rencontre.

Beaucoup de recherches en immunologie tendent à étudier la relation entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses comme si elle était déconnectée de la scène globale, du tissu d'interactions, dans laquelle elle s'inscrit. Certes, pour décortiquer un phénomène il convient souvent pour les scientifiques d'examiner ses composants séparément. Mais peut-on pour autant analyser les liens entre immunité et cancers en occultant que, dans la vraie vie, notre système immunitaire doit faire face à la fois aux cellules cancéreuses et à une myriade de pathogènes qui tentent de nous agresser, tels que des champignons, des virus, des bactéries ou des parasites ?

Bien que cela puisse laisser songeur, notre corps est en effet quotidiennement le théâtre d'un conflit entre ces organismes et notre système immunitaire. Peut-on ignorer le fait que, dans la réalité, tout individu doit gérer de multiples fonctions, au premier rang desquelles la reproduction, mais aussi la maintenance et la réparation de son organisme, et que toute énergie investie dans un but donné n'est plus disponible pour d'autres missions comme l'immunité ? De même, en raison de leur nature coûteuse en énergie et en ressources, les défenses immunitaires concourent à limiter l'investissement qui pourrait être consenti à d'autres fonctions essentielles, comme la croissance, la reproduction, la capacité à échapper aux prédateurs, etc. Si l'on augmente expérimentalement l'effort de reproduction chez des oiseaux, en ajoutant à leur insu des œufs supplémentaires dans leur nid, on s'aperçoit que les parents *surmenés* par l'excès de soins parentaux contractent davantage de maladies infectieuses par la suite, car leur système immunitaire a disposé de moins de ressources pour fonctionner. De quoi nous interpellier... À l'inverse, des individus souvent exposés à des infections disposent de moins de ressources et d'énergie à investir dans la reproduction. Chez des bourdons privés de nourriture, Yannick Moret, directeur de recherche au CNRS à Dijon, montre que les individus dont le système immunitaire a été activé par une injection d'antigène vivent moins longtemps que les autres, car leur système immunitaire a englouti une part non négligeable des ressources métaboliques. Autre point intéressant : quoique cela reste coûteux, ce ne sont pas les mêmes parties du système immunitaire qui sont sollicitées en fonction de l'antigène utilisé. Les compromis entre la réponse immunitaire

et d'autres fonctions concernent aussi la croissance, très gourmande pour le métabolisme. Le biologiste espagnol Juan José Soler a, par exemple, supplémenté des poussins de pie bavarde avec un acide aminé qui, sans constituer un apport énergétique significatif, stimule la réponse immunitaire : les oiseaux ainsi supplémentés ont connu une croissance ralentie. Les caractères sexuels secondaires, comme les ornements des mâles, eux aussi chers à produire, n'échappent pas au compromis avec l'immunité. Par exemple, des merles auxquels on injecte une suspension de globules rouges de mouton pour déclencher une activation du système immunitaire ont, trois semaines plus tard, un bec beaucoup plus pâle que les merles témoins ayant reçu du sérum physiologique, chez qui le bec est d'un jaune orangé vif.

La discipline scientifique qui étudie les liens entre le système immunitaire et les multiples compromis, omniprésents, régissant le fonctionnement des organismes se nomme « immuno-écologie ». Ce champ de recherche vise à comprendre comment la sélection naturelle a façonné et façonne encore l'investissement des organismes dans la fonction immunitaire. Au-delà du problème d'allocation des ressources, il faut garder à l'esprit que le système immunitaire a évolué pour permettre la reconnaissance et la discrimination du soi et du non-soi, et ainsi ne pas s'attaquer au soi. Il existe toutefois des limites dans ses performances à la discrimination avec, en cas d'erreurs répétées, un risque de maladie auto-immune, c'est-à-dire une agression du soi ! Ce risque étant intolérable en termes évolutifs, il est préférable de disposer d'une protection moins performante que de risquer une forme d'autodestruction. Le fait que nos défenses aient pour *mot d'ordre* de ne pas attenter au soi donne également l'avantage aux cellules cancéreuses qui se mettent à ressembler à des cellules saines... Nous sommes ainsi piégés, et ce phénomène conduit à ce que l'on nomme la « tolérance immunitaire ».

Si de nombreuses recherches en immuno-écologie ont illustré l'importance des contraintes parasitaires, le domaine reste quasi vierge en ce qui concerne le cancer. Comme on l'a vu, le système immunitaire doit gérer au quotidien à la fois les agents infectieux et les cellules cancéreuses. Dès lors, on peut se poser une question légitime : *lorsqu'il est au four, peut-il être au moulin ?* Dans la réalité, les réponses sont évidemment plus complexes, mais l'interrogation demeure pertinente. À l'intérieur du

système immunitaire, il existe des compromis entre les différentes parties. Avec cette logique, la jeune chercheuse Camille Jacqueline a démontré expérimentalement que chez des drosophiles développant un cancer, l'infection par différents types d'agents infectieux (champignons, virus, parasites) provoquait des variations de progression du cancer. Cette expérience nous enseigne au moins deux choses importantes. La première, c'est qu'en raison des compromis au sein même du système immunitaire, certains agents infectieux augmenteront ou, au contraire, diminueront son efficacité contre les cancers que nous pouvons éventuellement héberger. Le second enseignement est que même des agents infectieux *classiques*, c'est-à-dire autres que ceux typiquement identifiés comme oncogènes, peuvent impacter la progression de tumeurs présentes dans notre corps.

Un nouveau champ de recherche se dessine alors, pour tenter de répondre à des questions aussi simples que cruciales, comme : est-il bon ou pas d'avoir la grippe ou une bronchite chaque année ? Sachant que l'immunité consécutive à une infection peut durer des années, existe-t-il des infections ayant des effets protecteurs à long terme contre le cancer et, si tel est le cas, quelle est l'efficacité de cette protection ?

En raison des compromis entre le système immunitaire et les autres fonctions, nous avons vu qu'il fallait souvent *choisir* entre le risque parasitaire et un désagrément supplémentaire. Il est probable que ce choix s'impose aussi face au cancer, et que toutes les expériences précédemment citées avec les parasites puissent avoir leur équivalent avec les progressions cette fois tumorales. Plus que jamais, on s'aperçoit que la compréhension des liens entre le système immunitaire et le cancer, pour être complète, doit être intégrée dans le paysage sélectif global où cette relation s'inscrit depuis l'aube de la multicellularité. L'immuno-écologie du cancer est un nouveau champ de recherche, riche en développements scientifiques, que ce soit en termes de recherche fondamentale ou d'applications médicales.

10

COHABITATION AVEC NOTRE MICROBIOTE

Les organismes multicellulaires, dont l'Homme, ne sont pas des entités autonomes, mais plutôt des « holobiontes », du grec *holos* pour tout, et *bios*, la vie. Autrement dit, en plus de nos propres cellules, nous sommes formés d'une myriade de micro-organismes et de parasites qui nous colonisent. Notre corps héberge même davantage de bactéries que de cellules nous appartenant en propre. Dès lors une question vient immédiatement à l'esprit : ces bactéries peuvent-elles influencer les processus oncogéniques ? Si oui, dans quel sens et sous quelles conditions ? Peut-on éviter ce phénomène ou le favoriser en fonction des cas ?

Fort de 40 000 milliards de bactéries (soit tout de même 2 à 3 kg) réparties en plus de 500 espèces, le microbiote est de plus en plus pris en compte pour comprendre des enjeux de santé tels que l'obésité ou les maladies mentales. Il existe des microbiotes associés au tractus respiratoire, digestif, urogénital, à l'épiderme... Il a même été montré que pour la main droite et la main gauche, qui n'ont pas toujours le même usage, le microbiote diffère. Il n'est donc pas surprenant qu'il influence la surveillance anticancer exercée par notre corps. Et la recherche commence à identifier précisément les *bonnes* bactéries, celles qui maintiennent notre système immunitaire en alerte contre les cancers.

À l'inverse, un déséquilibre dans la composition du microbiote, ce que l'on nomme une « dysbiose », favorise logiquement le développement de cancers, en particulier intestinaux. L'alimentation jouant un rôle

prépondérant dans la structure et la dynamique de nos communautés de bactéries, il est légitime de penser que parmi les régimes visant à limiter les risques de cancer, on trouvera ceux qui préservent la qualité de notre microbiote. Un nombre grandissant de travaux vont effectivement dans ce sens. Même de brefs changements d'alimentation, de l'ordre de deux semaines, sont aussitôt détectables dans notre microbiote et les variables associées qui, à long terme, auraient des effets protecteurs ou au contraire facilitateurs sur la manière dont progressent les cancers. Par exemple, la consommation excessive d'acides gras saturés, que l'on trouve dans les plats cuisinés, les pâtisseries, le beurre, le fromage et les charcuteries, induit une dysbiose chez des souris de laboratoire, ce qui augmente leur risque de cancer colorectal. Dans ce cas, la survenue des tumeurs s'accompagne d'une diminution concomitante, dans les fèces des rongeurs, du taux de butyrate, un acide gras normalement issu de la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries du côlon. Lorsque l'on administre ce composé aux souris malades, pour mimer le retour à un microbiote moins déséquilibré, on observe une nette réduction des tumeurs. Dans le même ordre d'idées, en 2015, une équipe allemande a publié un travail dans lequel le microbiote intestinal de souris développant un cancer colorectal, suite à une consommation excessive d'acides gras saturés, a été transplanté à des souris saines, mangeant normalement, mais ayant une prédisposition génétique à ce cancer. La transplantation du microbiote déséquilibré a suffi à déclencher la maladie chez ces dernières. Preuve encore que le microbiote est bien au cœur du problème, si l'on administre cette fois des antibiotiques à la première catégorie de souris afin de traiter leur microbiote déséquilibré, on bloque dans la foulée la croissance des tumeurs, et ce y compris si leur alimentation est trop riche en acides gras saturés.

Le microbiote influence non seulement les risques de cancer, mais aussi l'efficacité des thérapies. Il a été récemment mis en évidence des liens forts entre l'efficacité de l'immunothérapie et certaines communautés de bactéries intestinales. Des chercheurs de l'Inserm et de l'université Paris-Sud Institut Gustave-Roussy se sont aperçus que des prises d'antibiotiques, en éliminant certaines bactéries de notre microbiote, pouvaient grandement modifier l'efficacité des traitements d'immunothérapies et expliquer, au moins en partie, pourquoi certaines personnes répondent mieux que d'autres à ce type de thérapies. Les recherches actuelles commencent à identifier

quelles sont les souches bactériennes qu'il est préférable d'avoir, ou au contraire de ne pas avoir, pour que le traitement fonctionne. La bonne nouvelle est que si l'on ne peut pas se passer des antibiotiques, par exemple en cas d'infections concomitantes, il est à présent envisageable d'effectuer des transplantations fécales pour corriger les microbiomes de ceux qui doivent recevoir une immunothérapie en plus de l'antibiothérapie. Cette dernière opération consiste en l'administration d'une suspension bactérienne issue des selles d'un individu sain, ce qui va rééquilibrer le microbiote de la personne malade. Même si la technique peut laisser perplexe, les résultats obtenus de ces greffes sont souvent spectaculaires, et prometteurs dans bien des domaines de la santé, tant le rôle du microbiote est important.

Enfin, l'injection volontaire de bactéries dans la tumeur peut, dans certains cas, renforcer la réponse immunitaire contre le cancer. Cette forme d'immunothérapie utilise notamment des salmonelles ayant une affinité naturelle pour les tumeurs, dans lesquelles elles s'infiltreront. Les salmonelles en question ont toutefois été modifiées génétiquement, pour être capables de sécréter une protéine de microbe aquatique, la FlaB. Lorsque cette protéine étrangère est produite par ces chevaux de Troie bactériens, les globules blancs macrophages aux aguets entrent en action et s'attaquent à la zone de production de la FlaB, ce qui a pour effet de diminuer la taille de la tumeur.

VIVRE AVEC L'ENNEMI

Les recherches suggèrent de plus en plus que la sélection naturelle a pu nous optimiser non pour détruire le cancer mais pour le tolérer. Et cette tolérance pourrait aussi expliquer pourquoi nous sommes si peu performants à éradiquer le *crabe*. La notion de tolérance vis-à-vis des agresseurs biotiques a été introduite il y a quelques années par le professeur Andrew Read, à propos des parasites. Originaire de Nouvelle-Zélande, vivant à présent aux États-Unis, il est l'un des biologistes les plus brillants et créatifs de la planète. Il possède une incroyable compréhension du monde vivant et de son fonctionnement à travers le prisme des sciences de l'évolution. Une chance pour l'humanité : il se penche depuis plusieurs

années sur les pathologies humaines. L'idée d'Andrew Read et de ses collaborateurs du moment fut la suivante : sachant qu'il est coûteux de s'attaquer à un parasite, car le système immunitaire ne travaille pas gratuitement, loin de là, il peut être équivalent – en coût énergétique et, *in fine*, là encore en monnaie darwinienne – de réparer les dégâts qu'il cause plutôt que de tenter de le tuer.

Si c'est le cas, la sélection naturelle a dû retenir également cette option dans certaines situations. Par exemple, si vous avez un parasite tel qu'une douve dans le foie, il peut équivaloir, au plan énergétique, d'essayer de supprimer le ver ou de restaurer les zones du foie qu'il a endommagées. Quand cela conduit aussi à une équivalence du succès reproducteur, les deux stratégies peuvent alors coexister. En revanche, leurs conséquences évolutives sont très différentes. Dans le cas de la résistance, comme le parasite est attaqué, il évolue de manière à contourner les agressions. Il s'ensuit ce que l'on appelle en biologie évolutive une « course aux armements » entre l'hôte et le parasite. Dans le scénario de la tolérance, cet effet est atténué puisque l'hôte, en se contentant de réparer les dégâts, ne s'en prend pas directement au parasite. De la même façon on peut imaginer que si lutter contre un cancer revient, du point de vue évolutif, à le tolérer, donc à ne pas différencier le succès reproducteur de l'individu, nos défenses n'ont pas été sélectionnées pour systématiquement l'agresser !

Si nos défenses, de manière intermédiaire, ne tuent que quelques cellules cancéreuses, on retombe sur la notion de thérapie adaptative naturelle précédemment évoquée. Parmi les exemples, je mentionnerai le cas de certaines tumeurs au cerveau que l'on découvre tardivement et qui sont énormes ! La croissance de ces tumeurs peut être si lente que le cerveau a maintenu sa fonctionnalité en compensant au fur et à mesure les dysfonctionnements causés par la croissance tumorale, jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de le faire. Et c'est seulement à ce moment-là que la personne ressent des troubles qui l'incitent à consulter. Beaucoup de cancers évoluent à bas bruit, n'entraînant pas de symptômes majeurs avant un stade avancé. La contribution des phénomènes de tolérance dans ces processus reste à préciser. Certains chercheurs comme Carlo Maley soulignent que l'on pourrait, en plus des thérapies visant à éliminer les cellules cancéreuses, développer davantage celles qui réparent les dégâts occasionnés, puisque *in fine*, ce sont les dysfonctionnements occasionnés

par le cancer, et non le cancer lui-même, qui génèrent les souffrances et conduisent au décès.

Un autre moyen naturel de tolérer le cancer consiste, au lieu de s'y opposer, à investir un surcoût de ressources dans la ou les reproductions immédiates, en somme se reproduire au maximum avant de mourir. Cette forme de tolérance peut être retenue par la sélection naturelle, mais là encore elle ne nous convient pas vraiment ! Elle existe en revanche chez l'animal. J'ai récemment démontré avec mon collègue Frédéric Mery, directeur de recherche au CNRS à Gif-sur-Yvette, que des insectes chez lesquels on déclenche artificiellement un cancer vont, au lieu de combattre la maladie, intensifier leurs efforts dans les épisodes de reproduction immédiats, avant de mourir en effet plus tôt du cancer. Les femelles cancéreuses pondront alors leurs œufs en moyenne deux jours plus tôt que les femelles saines. Pour leur induire un cancer, on leur inflige un choc thermique pendant une heure et quart, de façon à activer deux gènes qui provoquent la maladie. Attention, cela ne marche pas sur toutes les mouches, mais uniquement sur celles qui ont été génétiquement modifiées par les chercheurs, pour justement pouvoir déclencher un cancer en vue de son étude. Les insectes en question sont des drosophiles, ces petits diptères que l'on voit parfois autour des corbeilles de fruits. La drosophile est utilisée comme modèle biologique par les chercheurs du monde entier. On connaît parfaitement son génome et on peut le modifier à volonté, comme dans un simple jeu de Lego, ce qui est très pratique pour étudier les maladies.

Cette capacité à influencer sur la répartition de l'effort de reproduction consiste en une réallocation des ressources, la « plasticité phénotypique » en jargon scientifique. Fait intéressant, ce phénomène est bien connu chez les animaux victimes d'une infection par un parasite qui réduit leur survie ou les castré progressivement. Ainsi, chez certains escargots aquatiques infectés par des vers trématodes, lesquels les castré peu à peu en se développant dans leur gonade, des individus réagissent en pondant tous leurs œufs en urgence, avant que le potentiel reproductif ne soit réduit à néant, c'est-à-dire avant d'être évolutivement morts. C'est aussi le cas des moustiques contaminés par l'agent de la malaria *Plasmodium* : les femelles touchées pondent leurs œufs en moyenne deux jours plus tôt. Cette manifestation est également connue dans le monde végétal, c'est même un

secret de jardiniers : une plante placée en situation de stress produira souvent des graines plus rapidement.

D'un point de vue mécaniste, ce qui pourrait s'apparenter à une forme d'anticipation réfléchie ne l'est pas, il s'agit du fruit de la sélection. Cette dernière a retenu des adaptations qui suscitent un programme de reproduction précoce en cas de signaux précis (infection, cancer) synonymes de survie ou de reproduction prochainement réduites.

Ce type de réponse plastique peut déclencher à long terme des effets pervers sur la fréquence des mutations oncogéniques congénitales dans les populations. Dans certains cas, le cancer est effectivement dû à ces mutations transmises de génération en génération. Bien que la recherche progresse rapidement, on estime, dans l'état actuel des connaissances, que 5 % des cancers sont concernés alors que, dans l'immense majorité des cas, le mal est dû à des mutations acquises au cours de la vie, suite au vieillissement ou à l'exposition à des mutagènes (soleil, cigarette, etc.). Quand les mutations sont congénitales, elles sont présentes dans toutes les cellules du corps, mais les gènes malades, environ une centaine, ont une expression plus vive dans certains tissus, ce qui explique que les cancers qu'ils entraînent soient localisés. Si les porteurs de mutations congénitales se reproduisent également plus tôt, avant que le cancer ne survienne, cela signifie aussi qu'ils transmettront plus efficacement leurs mutations à la génération suivante. Encore une fois, ce qui est favorable à l'individu ne l'est pas nécessairement pour la population, témoignage supplémentaire que la sélection naturelle maximise le succès reproducteur de l'individu, mais ne travaille pas pour le bien du groupe ou de l'espèce. Par ailleurs, lorsque la sélection naturelle se relâche, ce qui est le cas chez notre espèce quand les progrès technologiques et scientifiques améliorent les conditions de vie et l'efficacité des traitements, on assiste à une augmentation de la fréquence des mutations délétères congénitales dans les populations. Il en découle une hausse concomitante des troubles pathologiques associés, comme certaines formes d'obésité, le diabète de type 1 ou les cancers. La médecine qui soigne les symptômes sans remplacer les gènes malades par des gènes sains peut ainsi avoir un effet positif sur l'individu, mais négatif à long terme sur les populations.

UN MÉCANISME PERVERS

La pléiotropie antagoniste ? Un terme barbare pour décrire un mécanisme incroyablement pervers, à l'origine du maintien, en fréquence plus élevée qu'attendu, des mutations oncogéniques héréditaires. Certains gènes, lorsqu'ils confèrent directement ou indirectement un avantage reproducteur, seront favorisés par la sélection naturelle, même si hélas ils ont des conséquences moins sympathiques plus tard dans la vie. Si l'effet net est avantageux, la sélection naturelle retiendra cette option malgré tout.

Ces gènes à deux effets, positifs en début de vie et négatifs par la suite, existent bel et bien. Par exemple, dans les populations naturelles du poisson *Xiphophorus*, les mâles développent souvent un mélanome, un cancer mortel du tégument. Mais les gènes responsables de ce cancer confèrent également à leurs porteurs une meilleure croissance en début d'existence, et une plus forte agressivité, de sorte que ces mâles sont préférés par les femelles car ils défendent mieux leur territoire. Ainsi, malgré une mort prématurée, les *Xiphophorus* porteurs de ces mauvaises mutations se reproduisent davantage que les autres et transmettent à la génération suivante leurs gènes à double effet. Pour cette raison, la sélection parvient difficilement à éliminer les gènes responsables de mélanomes dans les populations naturelles de ce poisson. Cet exemple illustre parfaitement le fait que la sélection n'optimise pas la survie, mais assurément la reproduction. Dans ce système biologique, on pourrait toutefois s'attendre à ce qu'au cours du temps des mutations dites « compensatrices » soient sélectionnées, notamment pour permettre aux individus souffrants de

contenir la maladie plus longtemps. Ce scénario offrirait aux poissons porteurs des mutations délétères et compensatrices le beurre et l'argent du beurre.

Il est même possible que la sélection dite « sexuelle » ait favorisé des gènes pléiotropes augmentant les risques de cancer. Cette forme de sélection, complémentaire de la sélection naturelle dans la théorie de l'évolution, intervient pour la reproduction et l'accès aux partenaires sexuels. Certains traits physiques sont en effet difficiles à expliquer par la sélection naturelle, car ils limitent la survie de leurs porteurs, en entraînant divers effets pervers. Coûteux à produire sur le plan énergétique, ils peuvent, de plus, augmenter la vulnérabilité aux prédateurs. C'est le cas de la ramure chez les cerfs, véritable handicap quand il s'agit, face à une meute de loups, de fuir au plus vite en se frayant un passage à travers les branches des sous-bois. Même chose avec les plumages éclatants chez les oiseaux, souvent les mâles : ils sont eux aussi énergétiquement chers à produire et rendent ces proies potentielles plus visibles aux regards de leurs prédateurs. Charles Darwin avait suggéré que si de tels caractères avaient malgré tout été retenus par l'évolution, c'est parce qu'ils conféraient un avantage reproductif à leurs porteurs. Les bois sont des armes qui, chez les cerfs, favorisent la compétitivité dans les combats et sont de nature à séduire les partenaires du sexe opposé en leur montrant que l'on possède de bons gènes. C'est le « principe du handicap » : si un mâle est affublé d'une ornementation coûteuse à produire et peu discrète, c'est qu'il a en contrepartie d'excellents gènes. Les femelles – qui ont en général l'apanage du choix du partenaire, car elles sont davantage limitées que les mâles dans leur potentiel reproducteur – optent en quelque sorte pour la qualité au détriment de la quantité. Autrement dit, elles sont sensibles au fait de s'accoupler avec des mâles qui apporteront de bons gènes à leur descendance.

Néanmoins, le système peut rapidement devenir pervers et favoriser, comme chez le poisson *Xiphophorus*, des traits avantageux au premier abord, mais qui rendent plus probable la survenue d'un cancer. Les hommes seraient eux aussi piégés par la sélection sexuelle, si les femmes préféraient des traits qui leur donnent le cancer plus tard. Bien que cela soit controversé, il est parfois dit que des excès de testostérone favorisent le cancer de la prostate chez l'individu masculin. Cette condition

interviendrait sur le choix du partenaire sexuel : le niveau de testostérone influencerait des critères physiques comme la musculature, certains traits du visage ou encore la voix, lesquels impacteraient les préférences féminines. Chez les diables de Tasmanie, comme nous le verrons, c'est en se mordant que les mâles se contaminent avec des cellules cancéreuses contagieuses. L'ennui, c'est que pour accéder aux femelles et se reproduire, il faut se battre... et en venir aux crocs. Il est alors impossible, en pareil contexte, de sélectionner des mâles pacifiques protégés du cancer : de tels individus, faute de pouvoir s'accoupler, ne transmettraient pas leurs gènes responsables de cette moindre agressivité. En accord avec cette idée, ce sont les individus dominants, les plus agressifs, qui sont le plus sujets à la maladie, car ils mordent tous les autres et s'exposent de ce fait à de forts risques d'infections.

Chez l'espèce humaine, on sait depuis 1998 que les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 augmentent considérablement le risque de cancer du sein chez la femme (chez l'homme aussi d'ailleurs). Environ deux femmes sur mille seraient porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. C'est ce qui a conduit Angelina Jolie à une double mastectomie préventive. L'actrice américaine, suite à un test génétique, avait en effet découvert qu'elle portait une forme mutée de BRCA1. Son opération lui a permis de faire chuter le risque de cancer de 65 % à 5 %, tout en diminuant la probabilité de développer un cancer de l'ovaire comme sa mère. En moyenne, les membres de familles portant des mutations BRCA1 et BRCA2 ont plus d'enfants, avec des intervalles plus courts entre deux naissances. Une étude, menée par le professeur Ken Smith de l'université d'Utah sur une cohorte de mormons suivis de longue date, indique que les femmes affectées par la mutation avaient en contrepartie une meilleure fécondité. Les raisons ne sont pas entièrement comprises. BRCA étant, comme TP53, un gène suppresseur de tumeur, il est possible, selon la chercheuse Athena Aktipis, spécialiste de la biologie évolutive du cancer, que les femmes mutées freinent moins l'invasion des tissus reproductifs tels que le placenta évoqué auparavant et favorisent ainsi l'implantation des fœtus.

C'est encore la pléiotropie antagoniste qui expliquerait, de l'avis de certains scientifiques, pourquoi les personnes originaires des tropiques et vivant actuellement dans les régions tempérées de l'hémisphère nord, ont en

moyenne davantage de cancers, ou des formes plus graves. Leur système immunitaire a évolué de manière à offrir des réponses puissantes et fréquentes pour contrer les agressions parasitaires récurrentes sous les tropiques. Cette adaptation, indispensable pour atteindre au moins l'âge de la reproduction, génère toutefois des réponses inflammatoires propices à la croissance des cancers. Pendant l'essentiel de notre histoire évolutive, ce problème n'en était pas un, puisque hommes et femmes ne vivaient bien souvent pas assez longtemps pour subir les désagréments cancéreux de ces adaptations aux maladies infectieuses. Évidemment, en migrant dans des contrées où le problème des maladies infectieuses est nettement diminué et où la médecine est plus performante, non seulement cette immunité surpuissante ne présente plus aucun avantage, mais elle augmente le risque de cancers. À l'inverse, certaines études proposent que les adaptations aux contrées froides ou d'altitude se répercutent aussi plus tard dans la vie par des préjudices cancéreux. La pléiotropie antagoniste témoigne de façon frappante des conflits entre l'intérêt des individus et celui des gènes.

L'exemple précédent illustre aussi à quel point il existe chez l'Homme ce que les biologistes de l'évolution appellent des « adaptations locales ». Bien que l'on en trouve beaucoup chez notre espèce, l'industrie pharmaceutique en a peu tenu compte. L'essentiel des médicaments ont été conçus après avoir été testés sur des hommes blancs. Et quand je dis hommes, c'est bien au sens masculin que je parle ! Malgré des différences biologiques fondamentales entre les deux sexes, la recherche médicale en général continue de considérer le sexe masculin comme un standard de la physiologie humaine, même lorsqu'il s'agit d'expérimenter des traitements s'adressant aux femmes. Alors que tout le monde peut être frappé par le cancer, et que l'on évoque de plus en plus une médecine personnalisée, certains scientifiques déplorent, à juste titre, que les mises au point de thérapies contre le cancer s'effectuent en excluant certaines catégories de personnes. Ces considérations sont également valables à l'échelle des différentes populations humaines, puisqu'en fonction des ethnies, les cancers peuvent, indépendamment de variables socio-économiques, présenter des spécificités significatives, y compris sur les sites de prédilection des métastases.

12

LE PARADOXE DE PETO OU LE SECRET DE L'ÉLÉPHANT

Toutes les espèces animales n'offrent pas la même vulnérabilité au cancer. Les recherches sur ce thème s'articulent autour du « paradoxe de Peto », du nom du professeur en statistiques médicales et épidémiologie d'Oxford qui l'a formulé, Richard Peto. L'idée est assez simple : si un cancer est avant tout initié par une cellule qui déraile, en toute logique plus un organisme est de grande taille, donc composé de beaucoup de cellules (une baleine bleue possède sept millions de fois plus de cellules qu'une souris) et vit longtemps (près de cent ans pour une baleine et de trois à quatre ans pour une souris domestique), plus il devrait être concerné par le cancer, car chaque division cellulaire est associée à un risque de mutations vers une lignée maligne.

Au sein d'une même espèce, cette prédiction se vérifie : les individus les plus grands sont souvent plus vulnérables au cancer que les plus petits. Plusieurs études chez l'Homme et chez le chien suggèrent que les risques de cancer sont souvent positivement corrélés avec la taille. La plus forte vulnérabilité aux cancers osseux des grands chiens est due à l'intense sélection artificielle imposée par l'Homme sur la stature, pratiquée trop rapidement pour que la sélection privilégie des adaptations anti-cancer suffisamment puissantes pour contrecarrer les effets indésirables de cette pression sélective accélérée. La consanguinité qui accompagne ces sélections n'arrange en rien les choses. Toutefois, cette relation disparaît quand on compare les espèces. Les études ne montrent aucun lien entre

l'incidence du cancer, la taille et la durée de vie. Ainsi, les baleines boréales ou les éléphants, malgré leur gros gabarit, n'ont pas davantage de tumeurs, ce qui suggère indirectement qu'ils sont extrêmement résistants au cancer !

L'explication de ce paradoxe est encore une fois l'évolution, qui stipule que les espèces de grande taille et connaissant une longévité importante ont pu évoluer et perdurer jusqu'à aujourd'hui parce que les individus ont été capables, par sélection, d'ériger de robustes barrières naturelles contre le cancer. Si les baleines, qui ont mille fois plus de cellules que les humains, avaient mille fois plus de cancers, elles n'existeraient plus ! Il est donc intéressant d'aller rechercher dans le fonctionnement et l'ADN de certaines espèces stratégiquement choisies les astuces que la sélection naturelle a retenues pour gérer le problème cancéreux. Les oiseaux, par exemple, ont assez peu de cancers pour leur taille et leur longévité, comparés aux mammifères. La professeure Hanna Kokko, de l'université de Zurich, a émis l'hypothèse, à confirmer, que leurs ancêtres, les dinosaures, avaient certainement de puissantes défenses anticancer, sélectionnées de façon concomitante à l'acquisition d'une grande taille. Ces boucliers auraient été conservés, même si leurs descendants sont de nos jours beaucoup plus petits. Quant à l'éléphant, son étonnante résistance au cancer tient au gène TP53, le fameux gardien du génome, dont il ne détient pas moins de vingt copies, tandis que les humains n'en possèdent qu'une seule avec deux allèles. Avec vingt copies, la moindre anomalie est détectée. La mise en place de cette adaptation au cours de l'évolution a permis à l'éléphant d'atteindre ses dimensions et sa longévité actuelles. Très récemment, des chercheurs de l'université de Chicago ont découvert un autre secret du pachyderme : la réactivation d'un « gène zombie », le LIF6. Alors que le gène LIF, un facteur inhibiteur de leucémie, est habituellement présent en une seule copie dans le génome des mammifères, les éléphants en ont dix. À l'exception de LIF6, ces copies surnuméraires ne sont cependant pas fonctionnelles, car elles ont accumulé avec le temps des mutations les empêchant de produire correctement leur protéine. On parle de « pseudogènes ». Le gène LIF6 est donc un pseudogène redevenu fonctionnel, et qui favorise la destruction de cellules cancéreuses. L'activité de ce gène ressuscité reste sous le contrôle du gène TP53. Ainsi celui-ci ne se contente pas de détecter les cellules dont l'ADN est endommagé, il active également d'autres gènes qui renforcent les protections anticancer.

Est-ce là *le* remarquable secret des animaux de grande taille ? Ont-ils tous convergé vers cette solution ? Il semblerait qu'il existe d'autres secrets, puisque le professeur Carlo Maley et ses collègues, en analysant le nombre de copies de TP53 chez 36 espèces de mammifères, n'ont pas trouvé de relation systématique. Pour les chercheurs, de nombreuses autres pistes sont possibles, par exemple : des taux de mutations plus faibles, des mécanismes de réparation de l'ADN plus efficaces, une résistance accrue aux pathogènes oncogènes, des systèmes immunitaires plus puissants, ou encore des architectures tissulaires différentes. Certains proposent même l'idée selon laquelle, chez les animaux de grande taille comme les baleines, les tumeurs finissent par s'autodétruire ! Pourquoi et comment ? En raison des plus vastes espaces et laps de temps pour se développer, les tumeurs atteindraient des stades d'hypertumeurs. Des variants très agressifs pourraient alors émerger et être préjudiciables à leurs tumeurs d'origine. Ce serait une sorte de guerre entre bandits, entraînant leur affaiblissement mutuel. Un groupe taxonomique encore peu étudié, mais qui semble l'un des plus prometteurs pour percer les secrets de la résistance au cancer, est celui des reptiles. En effet, les différentes espèces – lézards, serpents, tortues, etc. – sont incroyablement diversifiées quant à leur taille, leur longévité, leur écologie, leur physiologie, etc. Autant de variables susceptibles d'influencer la dynamique des processus cancéreux, et d'inspirer en retour la façon dont les uns et les autres gèrent le problème.

Chez notre espèce, la perte d'un des allèles dans notre unique copie de TP53 a des conséquences dramatiques. C'est ce qui arrive dans le cadre du syndrome de Li Fraumeni : une copie est manquante ou mutée, et les individus concernés sont très vulnérables au cancer. Peut-être pourrions-nous, un jour, ajouter des copies de TP53 dans notre génome pour le rendre plus résistant au cancer ? Mais il n'est pas certain que ce soit la solution miracle, ou tout au moins qu'il n'y ait pas de conséquences collatérales. Ainsi que nous l'avons indiqué auparavant, un système de vigilance trop puissant, surtout si nous n'avons pas évolué avec lui, pourrait être coûteux, avec des risques de fausses alertes régulières – rappelez-vous du détecteur de fumée – et donc de maladies auto-immunes. Il n'est décidément pas simple de s'affranchir de nos origines évolutives...

Un autre exemple, témoin d'une défaillance de nos protections anticancer ayant des conséquences dramatiques, concerne la pathologie nommée

« anémie de Fanconi ». À cause d'une mutation sur des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, les individus touchés, principalement des enfants, ont un risque 700 fois augmenté de développer une leucémie myéloïde. Comme on peut aussi s'en douter, une défaillance de notre système immunitaire favorisera les développements cancéreux, au même titre que, dans une société sans police compétente, les voyous peuvent davantage prospérer. Ainsi, les personnes atteintes du sida ont souvent, pour cette raison, un risque supérieur de vulnérabilité à certains cancers, notamment aux sarcomes et aux lymphomes.

LE RAT-TAUPE, CHAMPION DE LA RÉSISTANCE

Le champion actuel de la résistance au cancer est le rat-taupe glabre, un animal étonnant sous bien des aspects. Outre le fait qu'il soit totalement résistant au cancer, ou quasiment, le rat-taupe glabre vit une trentaine d'années, malgré sa taille équivalente à celle d'une souris qui, elle, ne dépasse pas quatre ans. Néanmoins, si vous allez voir sur Internet une photo de cet animal, vous penserez peut-être qu'il y a un certain prix esthétique à payer pour cette résistance... Autre bizarrerie, ce rongeur, qui habite sous terre en colonie en Afrique de l'Est, est eusocial : à l'instar des fourmis et des termites, il forme des colonies composées d'une reine et d'ouvriers non reproducteurs. Les recherches, en particulier celles du biologiste Andrei Seluanov publiées en 2013 dans *Nature*, ont en partie percé les secrets du rat-taupe glabre.

Chez cette espèce, l'acide hyaluronique, l'ingrédient de certains de nos cosmétiques, serait au cœur du mécanisme anticancer. Afin de préserver leur peau nue des blessures lorsqu'ils cavalent dans les tunnels étroits creusés avec leurs dents, la sélection naturelle les a progressivement dotés d'un tégument d'une extraordinaire plasticité. Cette adaptation repose sur une forme particulière d'acide hyaluronique, qui encercle les cellules et aurait aussi pour bénéfice de les empêcher de se multiplier de façon anarchique. Résultat : pas de tumeurs ! Lorsque les chercheurs inactivent expérimentalement un gène suppresseur de tumeurs chez une souris, elle développe rapidement un cancer, mais ce n'est pas le cas chez le rat-taupe,

grâce à cette adaptation. En revanche, si on empêche le rat-taube de produire son acide hyaluronique, il développe des tumeurs à son tour !

Ces découvertes ouvrent des pistes innovantes dans la recherche de nouvelles thérapies. Par ailleurs, l'eusocialité chez cette espèce a pu favoriser la sélection de mécanismes de résistance au cancer. En effet, chez certains insectes également eusociaux, telles les fourmis de l'espèce *Pheidole dentata*, les chercheurs n'ont observé ni baisse d'activité ni dégénérescence physique dues à l'âge : au bout de cent quarante jours environ, les individus meurent sans avoir subi de sénescence progressive. Selon le professeur Joel Parker, biologiste à l'université d'État de New York, cette capacité aurait évolué afin de nourrir et protéger les reines qui, dans le contexte du super-organisme qu'est la colonie, transmettent le patrimoine génétique. Les ouvriers non reproducteurs seraient donc *programmés* pour rester utiles jusqu'à leur dernier souffle.

Il existe d'autres espèces de rats-taupes, avec une écologie similaire, notamment le rat-taube aveugle du plateau du Golan et le rat-taube aveugle des montagnes de Judée. Seluanov et son équipe ont tout d'abord pensé que ces rats-taupes, qui n'ont pas de cancer non plus, possédaient les mêmes adaptations que le premier. Ce n'est pas le cas, ils développent des cellules cancéreuses, mais ces dernières ont une capacité étonnante à s'autodétruire !

Comme le clame à juste titre le professeur Seluanov, il n'est pas judicieux de rechercher les résistances naturelles au cancer chez des espèces qui développent quasiment toujours des tumeurs, comme les souris. Il est au contraire plus pertinent d'étudier celles qui sont résistantes pour faire des découvertes potentiellement fructueuses. Ainsi que le soulignait Louis Pasteur, il n'y a pas de recherche appliquée, il n'y a que des applications de la recherche fondamentale. On le voit encore ici, la recherche fondamentale n'est pas un luxe, c'est un enjeu majeur pour percer les mystères de la résistance naturelle au cancer.

QUELQUES PISTES DE RECHERCHE

Chez les requins, dont certaines espèces comme le requin du Groenland peuvent atteindre 5 m de long et avoir une longévité extrême, de l'ordre de

quatre cents ans, il existe des niveaux élevés de résistance au cancer – ce qui ne veut pas dire une absence totale de la maladie, comme le suggère une légende tenace. Cela signifie pourtant que l'espèce détient quelques secrets sous-jacents pour parvenir à cet exploit. Des recherches récentes, menées par des chercheurs de l'université Nova Southeastern et de l'université Cornell, ont montré que des modifications sur deux gènes impliqués dans la défense immunitaire, nommés « Bag1 » et « Legumain », étaient à l'origine de cette résistance.

Ces gènes, qui permettent aussi aux requins de cicatriser rapidement en cas de blessure, ont eu une évolution différente par rapport à celle observée chez notre espèce. En effet, chez l'Homme, la surexpression de ces gènes favorise la progression des cancers, car le gène Bag1, par exemple, produit une protéine qui empêche l'apoptose, la mort programmée des cellules. De ce fait, même des cellules en passe de devenir dangereuses ne sont pas pour autant éliminées efficacement, ce qui augmente le risque de les voir proliférer dans l'organisme et participer à la formation de tumeurs. Chez les requins et les raies, quelques modifications dans la séquence d'ADN du gène Bag1 aboutissent à la production d'une protéine *alternative*, qui n'évite pas le suicide des cellules malades ! Une petite différence qui a manifestement de grands effets... Dans tous les cas, soulignons que la consommation de requins ne permet pas de prévenir ni de combattre le cancer, l'effet est même possiblement inverse, car en tant que superprédateurs vivant longtemps, ils accumulent des niveaux élevés de polluants, comme le mercure !

À côté des résultats de la sélection naturelle, on peut bien sûr rêver, du moins en tant que chercheur, à une sélection artificielle qui sélectionnerait des résistances aux cancers. De l'évolution expérimentale ! Comment ? En exposant, en conditions contrôlées, des populations d'une espèce donnée à des quantités importantes de mutagènes, tout en respectant évidemment les règles d'éthique de l'expérimentation animale. Il est possible que bon nombre de ces populations s'éteignent, n'encaissant pas le traitement imposé. Cela dit, si certaines populations survivaient, il deviendrait alors fascinant de rechercher quelles ont été les options retenues dans le processus de sélection. Il est possible que nous retombions sur des choses connues, comme le secret de l'éléphant évoqué plus haut. Mais il est aussi envisageable que d'autres solutions apparaissent, peut-être inédites dans

l'histoire du vivant, si les doses de mutagènes utilisées dans l'expérience étaient également sans précédent. Ces réponses sélectionnées expérimentalement pourraient être à l'origine de nouveaux traitements.

Avec la même logique que celle du paradoxe de Peto, il est intéressant de se pencher sur les animaux vivant naturellement dans des habitats pollués ou au contact de mutagènes naturels depuis des lustres, comme les espèces exposées aux UV ou à la radioactivité naturelle : là encore, s'ils sont présents, c'est que par sélection ils ont développé des adaptations pour gérer les problèmes cancéreux. Il n'existe pourtant aucune étude à l'heure actuelle sur ce thème prometteur. Les polluants et mutagènes, à juste titre montrés du doigt comme des causes de cancer, pourraient au contraire aider le chercheur à identifier des solutions contre cette maladie. Pourquoi pas non plus, dans ce cadre, se pencher sur le cas des fumeurs invétérés qui ne développent pas de cancer ? Sont-ils chanceux ou possèdent-ils sans le savoir des résistances aux progressions malignes ?

Pour les biologistes de l'évolution, la sélection de la résistance naturelle au cancer ne se limite pas à un problème de taille et/ou de longévité. Le statut écologique de l'espèce doit, à nouveau pour des raisons évolutives, jouer un rôle. Par exemple, dans la nature, un petit rongeur peut bien sûr mourir d'un cancer. Mais seulement s'il n'est pas mort auparavant d'une autre cause plus probable telle qu'un prédateur (chouette, renard), une maladie infectieuse, ou un événement climatique (sécheresse ou inondation). Cela signifie que la probabilité est faible, chez une espèce pareille, de bénéficier des adaptations fortes contre le cancer, car la différence de valeur sélective entre les individus ne s'établira pas sur ce critère, mais plutôt sur leur capacité à échapper aux prédateurs. À l'opposé, chez d'autres espèces telles que les superprédateurs (lions, aigles) ou les animaux dépourvus de prédateurs (éléphants et baleines au stade adulte), la différence de valeur sélective entre les individus a, toutes choses étant égales par ailleurs, beaucoup plus de chances de s'exercer sur la résistance à des maladies comme le cancer. Ces espèces devraient donc avoir sélectionné des défenses naturelles anticancer plus puissantes. Chez l'Homme, même si l'on sait qu'il existe des adaptations locales (alimentation, soleil, altitude...), il ne semble toutefois pas que les populations ou les ethnies de grande taille aient sélectionné des résistances particulières au cancer.

L'ÉVOLUTION, C'EST DU BRICOLAGE

Les recherches à l'interface entre la santé, la médecine et les sciences de l'évolution ont montré que plusieurs des pathologies dont nous souffrons résultent de contraintes qui régissent le vivant à différentes échelles. Cette situation vient du fait que ce n'est pas un créateur aussi bienveillant que doué en ingénierie qui a construit notre corps, mais la sélection naturelle, sans plan préalable ni conception globale. Toute modification s'effectue à partir de l'état précédent, au service de ce qui est préférable à un moment donné. Et surtout, sans vision à long terme, c'est-à-dire sans objectif final ni capacité à forger des composants inédits pour les réaliser.

Vu que la sélection naturelle élimine les bricolages délétères, elle ne produit pas de grosses aberrations. Toutefois, comme celui de nombreuses espèces animales, notre corps comporte des myriades de petites imperfections ici et là, qu'un ingénieur ayant en tête le résultat à atteindre n'aurait pas commises. Ces imperfections ne sont pas toujours anodines pour notre santé. Un exemple, désormais classique et repris dans la littérature sur ce sujet, est l'œil des vertébrés, qui est le nôtre aussi. Il recèle un défaut de construction à la base ! La logique voudrait que la lumière soit focalisée sur la rétine, membrane sur laquelle se projette l'image. Pourtant, dans notre œil, les récepteurs qui enregistrent l'image et envoient cette information vers le cerveau se trouvent du mauvais côté de la rétine ! Il en résulte que la lumière doit d'abord franchir les diverses couches cellulaires de celle-ci avant de toucher les récepteurs. Un autre point gênant concerne le câblage desdits récepteurs, cause de notre *tache aveugle*, située à l'endroit où le nerf optique traverse la rétine.

Comment expliquer ces défauts de construction ? Comme le souligne le spécialiste de l'évolution Michel Raymond, dans les premiers stades de la sélection de l'œil chez les vertébrés, le sens d'organisation était peu important car l'essentiel était surtout de réussir à voir, une fonction rendue possible même avec un couplage rétine-récepteur imparfait. La sélection naturelle ne fait qu'optimiser une situation par rapport à la précédente, la suite s'est bâtie sur ces mauvaises fondations, alors que face à cette erreur, un ingénieur serait sans doute revenu sur ses plans plutôt que de bricoler à partir d'une base problématique. Autrement dit, pour l'évolution, les stades

intermédiaires qui accompagneraient un retour en arrière devraient aussi conférer un avantage immédiat pour être favorisés, et ce indépendamment de l'optimalité du point *a priori* le plus performant à atteindre. Pour rejoindre deux montagnes, il faut souvent passer une vallée, et l'évolution fonctionne difficilement en traversant des vallées où les avantages sont momentanément perdus. Elle améliore les fondements déjà existants, même quand ils ne sont pas initialement optimaux. De façon intéressante, le hasard de l'évolution a fait que, parfois dès le départ, les récepteurs se trouvaient du bon côté de la rétine, comme dans l'œil des mollusques, plus chanceux que nous...

Notre corps regorge de tels bricolages. Un autre exemple emblématique et fréquemment mis en avant par les scientifiques, comme Guillaume Lecointre, professeur au Muséum national d'histoire naturelle, concerne l'irritation du nerf phrénique ou, pour parler simplement, le hoquet. Chez les vertébrés, les nerfs qui connectent les parties distantes du corps transitent de façon protégée, par les vertèbres, vers la moelle épinière. En revanche, les nerfs que l'on appelle « crâniens », c'est-à-dire ceux qui s'occupent du visage, du nez, des yeux, de la langue, etc., ne rejoignent pas la moelle épinière, car leur lieu d'action est tout proche du cerveau. Si au cours de l'évolution, l'organe que le nerf crânien innerve se déplace peu à peu, alors ce nerf s'allonge à l'identique afin de pouvoir continuer à agir. Ce scénario est celui qui s'est produit pour le nerf phrénique, qui innerve le cœur et l'estomac, et présente un trajet alambiqué dans le corps humain. Ce nerf, situé près de la tête chez les poissons, a dû s'allonger lorsque, chez leurs descendants terrestres, ces deux organes se sont positionnés de manière plus distale. N'oublions pas que tous les vertébrés actuels sont le produit de modifications du corps d'origine des poissons. Compte tenu de son long circuit actuel dans le corps des mammifères, il aurait été logique de faire passer ce nerf dans la moelle épinière également. Une fois de plus, la sélection naturelle a amélioré une situation par rapport à un état donné, sans revenir en arrière. On se retrouve de ce fait avec l'un de nos nerfs crâniens sans protection élémentaire, et son irritation, suite par exemple à un repas trop copieux ou trop épicé, ou à une consommation excessive d'alcool, est directement responsable du hoquet. Comme le relève Guillaume Lecointre, c'est l'histoire et l'évolution qui ont façonné notre corps, et notre passé commun avec les poissons a laissé quelques traces...

Pour les croyants, la tâche est indéniablement complexe d'expliquer pourquoi un soi-disant créateur astucieux et bienveillant nous a laissés, nous, sa créature supposée chérie, avec des vulnérabilités au cancer, comme toutes ces erreurs de recopiage de l'ADN lors des divisions cellulaires, ou pire encore, des cancers dus à des mutations congénitales. C'est un peu comme un constructeur passionné de voitures qui aurait placé des boulons défectueux dans le moteur ; est-ce un problème de sadisme, d'incompétence ? Les deux ? Pour être honnête, je n'aimerais pas le métier d'avocat en pareilles circonstances. Autant le cancer dans son origine et sa dynamique s'explique fort bien par les sciences de l'évolution et notre histoire évolutive, autant il est problématique pour ceux qui prétendent expliquer le monde par des croyances révélées, avec l'Homme, minuscule cheveu dans la frise de la vie, incroyablement mis en position centrale.

NOS ORGANES NE SONT PAS ÉGAUX FACE AU CANCER

Tous nos organes n'offrent pas la même vulnérabilité au cancer. Il est par exemple beaucoup plus fréquent que le *crabe* s'attaque au sein ou à la prostate, qu'au cerveau, au cœur ou au pancréas. Mais si ce phénomène est clairement établi, ses causes intrinsèques comme extrinsèques font débat.

Parmi les causes intrinsèques, vient immédiatement à l'esprit le nombre de cellules souches en divisions dans un organe donné : en toute logique, plus elles sont nombreuses, plus est forte la probabilité que l'une d'elles déraile à cause d'erreurs de recopiage de l'ADN et initie un cancer. C'est d'ailleurs cet aspect qui a conduit certains journalistes, suite à la publication de Cristian Tomasetti et ses collègues dans la prestigieuse revue *Science*, à véhiculer l'information exagérée selon laquelle le cancer serait surtout dû à la malchance, prenant le risque de détruire des années de travail de prévention !

On peut également citer le taux de renouvellement cellulaire, variable entre les organes, très élevé pour le côlon mais faible pour le cerveau. De ce point de vue, il est donc prévisible que les cancers du côlon soient plus fréquents que ceux du cerveau. Si les cellules intestinales se reproduisent fréquemment, c'est parce qu'il est nécessaire de renouveler le revêtement interne de l'intestin tous les deux à trois jours. Les granulocytes sont un type particulier de globules blancs qui meurent en quarante-huit heures environ. Ils doivent alors être remplacés par de nouvelles cellules produites

dans la moelle osseuse. D'autres cellules, comme les fibroblastes, ne se multiplient que facultativement, par exemple pour cicatriser et réparer une blessure. Dans certains cas, il y a non seulement prolifération, mais aussi évolution, en particulier lors d'agressions microbiennes ou virales. Les cellules de la moelle osseuse se répandent alors rapidement afin de produire de nouveaux globules blancs aptes à reconnaître et neutraliser les agents infectieux. Cette partie du système immunitaire, sélectionnée en vue de pouvoir évoluer et ainsi s'adapter aux nouveaux agresseurs, permet certes une réponse très efficace contre ces derniers, mais constitue une vulnérabilité potentielle aux leucémies, car le *permis d'évoluer* va de pair avec le risque de dérailler ! Le problème des leucémies chez les enfants s'explique probablement en partie par ce phénomène.

Parmi les causes extrinsèques, enfin, on retrouve le degré d'exposition aux substances mutagènes. La peau ou les poumons sont par exemple en première ligne, comparés à des organes internes comme le pancréas ou la vésicule biliaire. Certains organes, nous le verrons plus loin, sont particulièrement ciblés par des pathogènes oncogènes tels que certains papillomavirus.

LE CORPS, CET ARCHIPEL

Toutes ces causes sont indéniablement importantes, mais une partie de l'explication réside très probablement dans des raisons écologiques et évolutives. Avec mon équipe, j'ai baptisé cette hypothèse « Écologie évolutive des organes ». Elle propose de considérer chaque organe comme une île dotée de caractéristiques écologiques particulières, et l'ensemble de notre corps comme un archipel plus ou moins interconnecté.

Cette conception du corps humain n'est pas une vision à vocation poétique. Elle permet, en utilisant les connaissances et les concepts liés à l'écologie des îles, de comprendre les comportements et la dynamique des sociétés de cellules cancéreuses qui colonisent nos organes. En effet, dès lors que l'on admet que les cellules cancéreuses sont des entités vivantes, elles sont nécessairement influencées par les conditions écologiques locales et la connectivité du réseau dans lequel elles vivent. Nos organes sont très différents les uns des autres sur le plan écologique. Par exemple, ils sont

plus ou moins riches en ressources, le pH n'est pas le même partout, tout comme la température, la quantité d'eau, le degré d'exposition aux UV et bien sûr également les cortèges bactériens qui y résident. Ainsi que pour les microbiotes, il est impensable d'imaginer que les paramètres abiotiques et biotiques locaux n'aient pas une influence, sans doute majeure, sur la trajectoire des cellules voyous qui apparaissent dans ces environnements. La théorie sur la biogéographie des îles développée en 1967 par deux grands écologistes, MacArthur et Wilson, et largement éprouvée par la suite, montre par exemple que le nombre d'espèces d'oiseaux dans les îles est fortement corrélé à la taille de ces îles, qui est en fait un indicateur de la quantité de ressources. En d'autres termes, plus les îles sont grandes, plus on y trouve des niches écologiques différentes avec des ressources associées, et plus sont diverses les espèces qui peuvent coexister au même endroit, car elles se spécialisent selon ces ressources distinctes. Bien qu'il existe de nombreux travaux relatifs aux facteurs responsables de la diversité des cellules cancéreuses dans les tumeurs, peu d'études ont tenté des parallèles avec les autres systèmes écologiques, au sujet desquels nous disposons pourtant de connaissances sur les liens entre biodiversité et structure de l'habitat.

LE CANCER ATTAQUE QUAND NOUS SOMMES VULNÉRABLES

Dans le même ordre d'idées, des travaux sur les plantes invasives, tels que ceux de Mark Davis, ont montré que les écosystèmes les plus vulnérables étaient souvent riches en ressources et soumis à des perturbations écologiques. Fasciné par ces travaux, j'ai contacté ce scientifique pour échanger avec lui sur l'éventualité que ce processus s'applique également au cancer. Selon Mark Davis, l'abondance locale de ressources diminue les risques de compétition directe d'un envahisseur potentiel avec les espèces résidentes – il est donc plus facile de s'y installer. L'existence de perturbations, quant à elle, crée des possibilités d'installation, en ouvrant des brèches non colonisées ou moins bien surveillées pour les opportunistes aux aguets. Regardez par exemple sur un vieux mur ou un trottoir défoncé quand vous vous promenez : dès qu'il existe une fissure contenant un peu de terre, très souvent une plante ou une

mousse s'y développe. Un jour, juste avant de donner une conférence, j'ai voulu soudainement inclure une photo de ce phénomène dans ma présentation ; il m'a suffi de faire quelques pas dehors pour obtenir des clichés très illustratifs. Faites l'expérience vous-même.

La logique selon laquelle la présence de ressources inexploitées, couplée à des perturbations écologiques, encourage l'installation et la progression d'espèces ou d'individus tricheurs se rencontre à toutes les échelles du vivant, des biofilms bactériens aux sociétés humaines. Prenez une riche avenue parisienne pleine de bijouteries : la ressource est là, mais personne, ou presque, ne tentera de la piller tant que tout est calme et surveillé. Si toutefois une bombe explose dans le quartier et que toutes les vitrines volent en éclats, les actualités nous montrent que les pillages sont alors instantanément la règle, tout comme après un séisme ou un ouragan... Dès lors, peut-on être surpris que les paramètres obésité et stress/chocs psychologiques soient tous deux connus pour favoriser le cancer ? Certes, pour les cellules cancéreuses, toutes les ressources nécessaires à leur prolifération sont en général déjà présentes dans l'organisme. Cependant, l'obésité, qui favorise le cancer au travers de multiples relations, certaines paradoxales comme nous le verrons, constitue aussi des réserves en excès. Les stress sont à l'échelle de l'écosystème multicellulaire des perturbations écologiques brisant l'homéostasie avec souvent à la clef des effets directs sur notre immunité, car fréquemment les personnes déprimées sont également immunodéprimées.

Sur le plan écologique, cela signifie que le cancer ne serait pas une maladie étrange, mais la manifestation d'un phénomène universel : ressources plus perturbations égalent prolifération des tricheurs, et ce décliné à l'échelle de l'écosystème particulier qu'est l'organisme multicellulaire. En termes d'applications, la piste est prometteuse pour tenter de comprendre à quel moment, au cours de l'existence, nous fabriquons le plus de cancers. Il est en effet plausible que la probabilité d'apparition de cancers ne soit pas strictement la même à tout instant de la vie. Alors à quel moment et pourquoi la brèche s'ouvre-t-elle ? Le défi est complexe pour nous scientifiques, car lorsqu'une tumeur est découverte, elle est souvent là depuis des années. Comme il se passe beaucoup de choses au cours de nos vies, il est difficile de relier les événements qui

pourraient s'apparenter à la mauvaise combinaison *ressources x perturbations*.

Pour élucider cette question, il serait judicieux d'utiliser des modèles animaux, telles des souris, et de les exposer à différentes combinaisons de régimes alimentaires et de stress, puis de regarder les conséquences sur la survenue de cancers. L'avantage de procéder ainsi est que, pour ces lignées de rongeurs de laboratoire, les seuls paramètres qui auront changé d'un lot à un autre, sont les variables qui nous intéressent. Identifier les causes de nos cancers et les créneaux pendant lesquels nous les fabriquons pourrait nous permettre d'éviter les combinaisons à risque ou, au pire, de prendre un traitement visant à éradiquer les cancers naissants en amont des périodes de fragilité vis-à-vis de la progression cancéreuse. Cette forme de prévention se fait d'ailleurs face à d'autres maladies : par exemple, on recommande à une personne devant se rendre dans un pays où la malaria sévit de prendre des antipaludéens pour passer l'épisode à risque. Depuis notre discussion, Mark Davis enseigne à ses étudiants universitaires que ses théories sur les invasions biologiques chez les plantes vont sans doute bien au-delà des communautés végétales.

TOUS LES ORGANES SONT IMPORTANTS MAIS CERTAINS PLUS QUE D'AUTRES

Une seconde composante de l'hypothèse d'écologie évolutive des organes considère qu'au sein des organismes multi-cellulaires, tous les organes servent certes notre organisme dans son ensemble, mais certains sont plus importants que d'autres pour nous maintenir en vie ou capables de nous reproduire. Par exemple, la valeur sélective d'un individu présente plus de chances de chuter drastiquement si ce dernier a un problème au cerveau, au cœur ou au pancréas, par rapport à un problème à la rate ou à la vésicule biliaire. Plusieurs de nos organes sont volumineux et doubles. L'évidence montre que certains individus arrivent à vivre si une seule des copies est réellement fonctionnelle, un seul poumon ou un seul rein, par exemple.

Dans ces conditions, il est attendu que les organes les plus déterminants pour nous maintenir en vie et aptes à la reproduction devraient avoir été

optimisés par la sélection pour mieux résister aux agressions et aux pathologies. De la sorte, les organes et les tissus vitaux sont mieux protégés contre les dommages mécaniques, chimiques et inflammatoires, que les organes non vitaux. Par conséquent, leurs performances sont relativement moins affectées par les agressions de l'environnement. Ainsi, le cerveau, le cœur et les poumons sont préservés des dommages mécaniques par le crâne et la cage thoracique. Le cerveau et les gonades sont également moins exposés aux composés chimiques toxiques, grâce à des barrières appelées « hémato-encéphalique » et « hémato-testiculaire ». Dans le cadre du cancer, cette hypothèse mériterait d'être étudiée en détail, en considérant l'ensemble des processus oncogéniques et le moyen de les gérer, depuis la résistance totale à la tolérance. Par exemple, on se figure davantage que, dans un organe crucial et de petite taille, tel le pancréas, même une petite tumeur peut être rapidement problématique par rapport, toutes choses étant égales par ailleurs, à un poumon. Il est donc logique que la sélection ait pu favoriser une vigilance anticancer supérieure dans le pancréas.

Il est autant prévisible que les parties du corps les plus à risque de développer un cancer, comme les zones naturellement exposées à des mutagènes, expriment des niveaux de défense plus élevés, car c'est aussi là que le danger d'un démarrage malin se propageant aux autres organes est prépondérant. Cette hypothèse semble se vérifier, y compris chez l'Homme. On peut aussi s'attendre à ce que les cancers qui parviennent à s'y développer soient plus agressifs, c'est-à-dire capables de contourner les défenses les plus actives. Il existerait donc des filtres sélectifs locaux, lesquels influenceraient les propriétés des cancers qui réussissent à émerger et donc ceux que l'on voit finalement. La peau, par exemple, est directement exposée au milieu extérieur et à ses mutagènes, et c'est aussi le premier rempart censé protéger les organes intérieurs. Les mélanomes, qui sont souvent des cancers très offensifs et capables de métastaser quasiment partout, pourraient être une illustration de cette catégorie de cancers. Le cancer du pancréas, rare, est souvent très agressif. Les modèles mathématiques montrent que certains organes considérés comme moins importants pourraient toutefois atteindre des niveaux de protection supérieurs à ceux auxquels on aurait pu penser compte tenu de leur importance, quand ils permettent le développement de tumeurs susceptibles de métastaser rapidement dans des organes clefs. L'hypothèse de l'écologie

évolutive des organes mérite d'être explorée plus en détail. Comme le souligne Jean-François Lemaitre, chercheur au CNRS à Lyon et qui malgré son jeune âge est déjà un spécialiste de la sénescence, on sait également que tous nos organes ne vieillissent pas à la même vitesse. On parle même de « sénescence mosaïque ». Les recherches à venir diront si les organes qui vieillissent le plus tôt sont aussi ceux qui connaissent les risques de cancer les plus élevés.

L'ONCOGENÈSE ADAPTATIVE

Selon le biologiste James DeGregori, professeur à l'université du Colorado, aux États-Unis, le problème du cancer n'est pas seulement dû à des mutations : le micro-environnement dans lequel vivent les cellules mutées aurait un rôle crucial. Avec sa théorie, il est possible d'expliquer pourquoi les mutations qui s'accumulent dans les cellules souches ont plus de chances de conduire à des cancers quand on vieillit. Il a baptisé son hypothèse « oncogenèse adaptative ». Il est en effet attendu que nos cellules souches aient été façonnées au cours de l'évolution pour être au maximum de leur bon fonctionnement lorsque nous sommes nous-mêmes au maximum de notre espérance de reproduction. Les mutations qui surviennent à cette période ont donc très peu de chances d'être sélectionnées, car elles ne peuvent conférer un avantage supplémentaire à ce qui est déjà le summum. Quand on est au sommet d'une montagne, il est impossible de monter plus haut. En revanche, lorsque nous vieillissons, nos tissus et organes se modifient et il se crée alors un décalage entre le point optimal de fonctionnement des cellules souches et leur nouvel environnement. Comme si dans le paysage, de nouvelles montagnes apparaissaient aux alentours, avec de nouveaux pics, ou comme si la position du pic initial avait changé. Il devient alors possible de rejoindre d'autres cimes. Avec nos cellules souches, c'est la même chose : certaines mutations peuvent être sélectionnées quand nous ne sommes plus au maximum d'adaptation dans ce nouveau contexte écologique que représente la sénescence. Certaines mutations, auparavant désavantageuses, peuvent même être mieux adaptées dans le nouvel environnement. Le risque qu'elles augmentent en fréquence est alors élevé... Cette plus grande

facilité à sélectionner des mutations expliquerait aussi pourquoi celles qui sont malignes peuvent s'insinuer dans le système.

Selon James DeGregori, l'oncogenèse adaptative s'applique à d'autres contextes que le vieillissement, par exemple pour expliquer les différents types de cancers du poumon entre fumeurs et non-fumeurs. Les abstinents qui développent un cancer du poumon sont surtout victimes d'une mutation sur le gène nommé « EGFR », alors que chez les fumeurs c'est le gène « KRAS » qui est touché. Voilà qui peut sembler étrange : *a priori*, les agents mutagènes contenus dans la cigarette ont peu de chances d'entraîner plus de mutations sur KRAS que sur EGFR. Il est alors logique de penser que le vieillissement chez les non-fumeurs conduit à un environnement pulmonaire dissemblable de celui des fumeurs. Entre alors en compte non seulement le vieillissement, mais aussi et surtout la cigarette. On peut en conclure que les mutations sur EGFR et sur KRAS sont différemment adaptées, et donc différenciellement avantagées, dans ces deux contextes. Pour revenir à la métaphore précédente, vieillissement et tabagisme font apparaître deux montagnes distinctes, deux pics séparés dans le paysage adaptatif. De la même façon que si vous placez une espèce animale donnée dans deux environnements nouveaux et différents de son habitat d'origine, elle évoluera sans que ce soit exactement les mêmes gènes qui permettent son adaptation aux deux milieux. Sur un laps de temps suffisant, on notera alors des modifications génétiques.

Bob Gatenby va plus loin, en comparant le développement des cancers à l'évolution des poissons cavernicoles. La comparaison est très pertinente quant à la similarité des processus évolutifs en jeu. En effet, chaque fois la même histoire se produit : les espèces cavernicoles dérivent toujours d'espèces vivant initialement à la surface, et doivent leur évolution au fait qu'un jour des individus se retrouvent coincés dans un milieu souterrain, contraints de s'adapter ou de périr.

C'est, par exemple, ce qui est arrivé à *Astyanax mexicanus*. Au cours de son histoire, ce poisson résidant au nord du Mexique a dû apprendre à survivre dans des grottes calcaires, avec pour alimentation principale quelques rares fientes de chauves-souris. Bon appétit... Dans cet environnement très différent de celui de la surface, plusieurs attributs devenus inutiles, et même coûteux à produire en l'absence de bénéfice, ont été supprimés par sélection naturelle : ces poissons ont ainsi perdu leur

pigmentation colorée, leurs yeux se sont progressivement réduits et ont fini par disparaître. Parallèlement, s'est logiquement produite une réduction spectaculaire de la taille du système visuel du cerveau. Chez cette espèce devenue tributaire de son odorat et de ses capacités gustatives, les papilles se sont tout aussi logiquement agrandies et sont devenues plus nombreuses. Un changement d'autant plus facile à opérer qu'il n'y avait plus besoin d'investir dans les fonctions supprimées. Comparés à d'autres espèces, les *A. mexicanus* ont aussi développé une faculté accrue pour détecter les changements de pression mécanique, comme les mouvements de l'eau. Pas besoin d'être un grand biologiste de l'évolution pour comprendre que même si des mutations prédisposant à la vie souterraine existaient chez certains individus de surface, elles n'ont conféré un réel avantage à leurs porteurs qu'une fois ces derniers contraints de se débrouiller dans ce milieu souterrain. On réalise aussi que toute nouvelle mutation octroyant un avantage à la vie en milieu cavernicole a eu plus de chance d'être sélectionnée une fois que les individus furent contraints de vivre dans ce type d'environnement. Si l'on compare à présent les cellules saines aux poissons de surface, et le milieu cavernicole aux changements d'environnements que certaines de nos cellules doivent affronter dans un organisme vieillissant ou dans le poumon d'un fumeur, on saisit aisément que l'évolution somatique peut se mettre en marche et favoriser des mutations qui prédisposent nos cellules à ces nouveaux milieux ou celles qui apparaissent une fois les individus immergés dans le nouveau milieu. Une dernière chose remarquable : les différentes espèces adaptées aux biotopes cavernicoles présentent globalement les mêmes adaptations, même si cela n'implique pas toujours exactement les mêmes mutations. Ce qui est également observé au sein des tumeurs de différents organes, d'individus et d'espèces, et constitue des convergences évolutives. Et de la même façon que les espèces cavernicoles, généralement incapables de se disperser car elles sont bloquées par les contraintes physiques du milieu, périssent le jour où leur habitat disparaît, nos tumeurs succombent avec nous, sauf les cancers contagieux dont je parlerai plus loin.

La théorie de l'oncogenèse adaptative est finalement une extension logique de notre compréhension de l'évolution des organismes. L'évolution se réalise notamment quand l'environnement change et que des mutants, mieux adaptés aux nouvelles conditions écologiques, se retrouvent

avantages et augmentent en fréquence. Comme on pouvait le prévoir, chez les non-fumeurs, la probabilité d'avoir un cancer dépend surtout de l'âge, alors que chez les fumeurs elle est largement influencée par la consommation de tabac.

Les effets des thérapies, en particulier les plus agressives, sont à considérer également, car elles ne sont pas neutres sur l'écologie des tissus auxquels elles s'appliquent. Dès lors, il est important de savoir dans quelles directions ces modifications locales de l'habitat peuvent, dans un second temps, favoriser des mutations à l'origine de rechutes difficiles à traiter.

L'hypothèse de l'oncogenèse adaptative est compatible avec les conclusions à présent bien établies qu'une restriction calorique augmente la durée de vie chez quasiment tous les organismes vivants, poissons, oiseaux, mammifères... et semble également diminuer dans la foulée les risques de cancers. Des souris auxquelles on impose une restriction calorique non seulement vivront deux fois plus de temps que les autres, mais elles auront aussi deux fois moins de cancers, lesquels seront également plus tardifs. Toujours chez la souris, une étude récente de l'Inserm suggère que l'impact bénéfique d'un régime faiblement protéique est principalement dû à un accroissement de l'efficacité de la réponse immunitaire spécialisée dans la destruction des cellules cancéreuses. Ces dernières ne perdent pas leur capacité à proliférer mais, stressées par la carence de certains acides aminés, les constituants des protéines, elles se mettent à sécréter des cytokines, des molécules qui activent fortement la réponse immunitaire alentour. Sur le plan évolutif, la restriction calorique est perçue par l'organisme comme une indication que l'environnement est pauvre en ressources, et qu'au lieu de chercher à se reproduire, il est alors préférable d'investir dans la maintenance et la réparation des tissus en attendant des jours meilleurs. D'ailleurs, à cause de cette réponse adaptative, il est fréquent que les fillettes issues de pays où les famines sont régulières aient leurs premières règles quasiment aussitôt après avoir été adoptées dans un pays où la nourriture abonde. Dans tous les cas, l'investissement supérieur dans la maintenance et la réparation contribue à conserver les tissus dans le pic adaptatif initial, et donc limiterait la probabilité que des mutations nouvelles confèrent un avantage sélectif aux cellules qui les portent.

La théorie de l'oncogenèse adaptative rejoint fortement les idées défendues par Jean-Pascal Capp. Soulignons toutefois que chez l'Homme,

l'efficacité du jeûne, qui suscite un engouement croissant, au regard de la prévention et du traitement du cancer, fait l'objet d'un débat toujours vif. Selon l'Institut national du cancer, l'intérêt de cette pratique n'est pas prouvé et comporte des risques de dénutrition.

14

POURQUOI LES CANCERS SONT-ILS PLUS FRÉQUENTS QU'AVANT ?

Le cancer chez l'Homme n'est pas récent, il existe des preuves archéologiques de sa présence dès l'Antiquité, en Égypte et en Grèce. On entend souvent dire qu'il est de plus en plus fréquent aujourd'hui, mais qu'en est-il vraiment ? Si l'on regarde les données brutes, la conclusion est que les cas sont plus nombreux, et ce depuis la transition épidémiologique qu'a connue notre espèce au xx^e siècle. Cette transition a consisté en une baisse de la mortalité suite à l'amélioration de l'hygiène, de l'alimentation et de l'organisation des services de santé. Une profonde transformation des causes de décès a suivi : les maladies infectieuses ont régressé au profit des maladies chroniques comme le cancer, des pathologies dégénératives et des accidents. Mais il est impératif d'apporter des éclaircissements, car de nombreux facteurs contribuent à cet état de fait, y compris certains que nous considérons être des avancées positives et auxquels nous ne souhaiterions pas renoncer. Comme je l'évoquais au début de ce livre, dans le cadre des études effectuées aux États-Unis, entre comtés riches et pauvres, il n'est pas étonnant de trouver plus de cancers si on les recherche davantage, qui plus est à l'aide d'outils de détection toujours plus sophistiqués. Or nous disposons bel et bien de moyens de dépistages aux performances croissantes. Souvenez-vous de l'iceberg du

départ, dans cet ouvrage : tôt ou tard, nous serons capables grâce au progrès scientifique de le voir dans sa totalité.

Par ailleurs, la médecine a accompli des progrès considérables sur bien des fronts, notamment vis-à-vis des pathologies cardiovasculaires. Comme il faut bien mourir de quelque chose, les maladies les moins efficacement soignées rattraperont, *de facto*, tous ceux qui auraient dû mourir d'autre chose plus tôt. Pour le dire simplement, si vous ne décédez pas à soixante-cinq ans d'une crise cardiaque, vous risquez d'apparaître dans les statistiques des septuagénaires atteints d'un cancer. Cette maladie fait partie des pathologies dont l'incidence augmente en général avec l'âge, sauf chez les personnes très âgées, comme nous allons le voir un peu plus loin. C'est pourquoi il n'est pas étonnant que le prix à payer en vivant plus longtemps, ce qui est désormais globalement notre cas, soit d'être plus souvent concerné par le cancer. Cela devient d'ailleurs quasiment la norme dans les pays du Sud, dont les habitants vivent dorénavant en moyenne de plus en plus vieux du fait de l'amélioration des conditions sanitaires et d'une meilleure alimentation. Dans les pays industrialisés, gérer le cancer est déjà complexe. On peut imaginer que ce sera encore plus difficile pour les pays qui s'y trouvent nouvellement et brutalement confrontés.

LE GRAND ÂGE PROTÉGÉRAIT-IL DU CANCER ?

J'évoquais tout à l'heure le cas des personnes très âgées pour lesquelles les statistiques de cancers ne lassent pas d'intriguer. Alors qu'au cours de la vie adulte, l'incidence augmente avec les années, passé soixante-dix ans le risque de développer un cancer ralentit. Pour bon nombre d'individus, ce risque diminue même après quatre-vingts ans ! Le phénomène est d'autant plus étonnant que la plupart des autres causes de mortalité continuent de progresser.

Peut-on pour autant en conclure que le grand âge a un effet protecteur contre le cancer ? Ce n'est pas certain, car les causes de cette réduction sont multiples, sans compter les biais. Par exemple, le dépistage étant souvent moins régulier chez les personnes très âgées, moins on cherche, moins on trouve... Parallèlement, les individus vieillissants peuvent être depuis un certain temps moins exposés, voire plus du tout, aux mutagènes tels qu'une

consommation excessive de tabac ou d'alcool ou des séances de bronzage, ce qui en retour diminue les probabilités de déraillements cellulaires à l'origine de cancers. Dans ces situations, le mode de vie plus sain qui accompagne l'avancée en âge est davantage protecteur que l'âge lui-même. Les septuagénaires d'aujourd'hui ont peut-être été également moins exposés à des mutagènes dans leur jeunesse, ce qui expliquerait leur moindre risque de cancer. Un phénomène sélectif peut être invoqué par ailleurs : ceux qui atteignent des âges très élevés sont aussi ceux qui, globalement, possédaient dès le départ de bonnes défenses naturelles contre le cancer. Les autres individus plus fragiles tombant malades plus tôt, à la fin, seuls subsistent les résistants. Là encore, on ne peut pas dire dans ce scénario que l'âge serait protecteur en soi. Enfin, on peut objecter le fait qu'en vieillissant, le risque de mortalité dû aux facteurs autres que le cancer, par exemple des infections comme la grippe, prend une envolée telle que les personnes très âgées décèdent prioritairement de ces causes. Une fois de plus, cela ne signifie pas que le grand âge est un bouclier anticancer.

Malgré tous ces bémols, il existe des effets protecteurs, ainsi que le suggère une étude récente ayant exploré la manière dont les gènes s'expriment avec l'âge : chez les personnes très âgées, on retrouve de moins en moins la signature des gènes dont l'expression est typiquement associée aux développements cancéreux, alors que c'est l'inverse pour les gènes impliqués dans les maladies chroniques de la vieillesse. Chez ces personnes, les divisions cellulaires sont moins fréquentes, et cela concerne, entre autres, les cellules souches. Si ces dernières se divisent moins souvent, la probabilité qu'elles initient un cancer suite à des erreurs de recopiage de l'ADN est donc diminuée. Mais attention, cela ne signifie toutefois pas que si un cancer est déjà déclaré il sera, avec l'âge, ralenti lui aussi dans sa progression. Les cellules cancéreuses, par leurs mutations, peuvent facilement acquérir leurs propres dynamiques de prolifération, indépendamment de la sénescence de leur hôte. En d'autres termes, la dynamique du système voyou n'est pas nécessairement calquée sur celle du système sain qui le porte. Certes, lorsque c'est le cas, le cancer progresse lentement lui aussi, sinon il galopera au contraire à sa propre vitesse. Ce dernier scénario est volontiers fréquent, car les caractéristiques fonctionnelles des cellules cancéreuses et des cellules saines sénescents sont souvent opposées. Il n'est donc pas exact de dire que les cancers des

personnes âgées évoluent toujours lentement du fait que toutes les divisions cellulaires sont ralenties avec l'âge.

Par ailleurs, si les cellules saines se renouvellent moins vite, elles canalisent moins bien la progression des cellules cancéreuses, qui prolifèrent alors librement. On retrouve ce principe dans d'autres systèmes du vivant : contrairement à ce que l'on pourrait penser, la prolifération du plancton végétal dans les lacs ne culmine pas lorsqu'il y a le maximum de lumière, car c'est aussi à ce moment que la compétition entre l'ensemble des espèces végétales est la plus forte. En revanche, lorsque la lumière vient à baisser, les compétiteurs du plancton sont moins efficaces, ce qui permet à celui-ci de prendre l'avantage. Cette dernière logique avait aussi conduit le chercheur hongrois László Kozma à proposer l'hypothèse que dans les organismes jeunes, où les cellules souches remplacent rapidement les cellules saines, seuls de rares cancers très agressifs pourraient se développer, alors que chez des personnes âgées, dont les cellules souches se divisent lentement, même des cancers à prolifération très lente pouvaient réussir à trouver leur place et s'installer doucement mais sûrement. Dans cette hypothèse, l'impression à première vue d'une moindre agressivité moyenne des cancers chez les personnes très âgées ne doit donc pas être confondue avec une véritable protection. Nous sommes seulement face à une plus grande variabilité dans la gravité du mal.

LE PARADOXE DE L'OBÉSITÉ

La plupart des études épidémiologiques suggèrent que l'excès de poids et l'obésité sont mauvais pour la santé. Comparées au reste de la population, les personnes obèses souffrent en effet plus souvent de maladies cardiovasculaires, de diabète, de rhumatismes et aussi de cancers, sans parler des problèmes affectant leur psychisme et leur vie sociale, à cause des discriminations qu'elles subissent. Néanmoins, il existe un autre phénomène encore mal compris, nommé « paradoxe de l'obésité » : vis-à-vis de certaines pathologies, quelques kilos en trop peuvent s'avérer bénéfiques pour la santé en diminuant le taux de mortalité. Bien que débattu, le paradoxe de l'obésité semble ainsi s'exercer face à l'insuffisance cardiaque, la cirrhose, les maladies rénales chroniques, la pneumonie, le

diabète de type 2, les AVC et... les cancers, en particulier le cancer colorectal, selon une étude publiée en mai 2016 dans la grande revue américaine *JAMA Oncology*. De l'avis des chercheurs californiens du Kaiser Permanente d'Oakland, les personnes souffrant de surpoids ou d'obésité ont un risque supérieur de souffrir de cancer mais, paradoxalement, une fois celui-ci diagnostiqué, le pronostic est souvent meilleur que pour des patients au poids normal, en tout cas pour le cancer colorectal. Le risque est réduit de 55 % comparé aux malades ayant un poids normal. Faut-il alors devenir gros ?

La réponse n'est pas si simple, car plusieurs phénomènes peuvent se superposer et donner l'illusion d'une protection. Tant que les mécanismes biologiques pouvant expliquer le paradoxe de l'obésité dans le cancer seront mal compris, il restera difficile de répondre. Certes, un surpoids peut servir de réserve énergétique favorisant une meilleure survie face à l'adversité des traitements anticancéreux. Mais il peut aussi s'agir d'un biais si, par exemple, la population en surpoids bénéficie d'un suivi médical plus fréquent ou plus précoce, permettant de détecter plus tôt et donc de mieux soigner les cancers. Par ailleurs, si les obèses concernés sont âgés, cela signifie qu'ils ont réussi à survivre jusque-là malgré leur obésité. Il peut alors s'agir d'individus certes obèses, mais métaboliquement sains et dotés d'aptitudes physiques particulières. Comme le tabagisme favorise les cancers tout en réduisant souvent l'appétit, ce facteur doit aussi être considéré comme possiblement confondant.

Par ailleurs, si l'obésité contribue à la survenue de cancers, il est alors logique d'envisager qu'une plus grande palette de cancers, plus ou moins graves, réussiront à *pousser sur un terrain obèse*. En revanche, chez des personnes ayant une meilleure hygiène de vie, un filtre sélectif plus intense se mettrait en place face aux cancers susceptibles de se développer et seuls les plus agressifs, ceux qui émergent malgré des conditions défavorables et sont aussi plus rares, pourraient prendre leur essor. On retombe ici sur la notion de filtre sélectif à l'œuvre dans l'écologie évolutive des organes, mais cette fois le concept est décliné à l'échelle de l'organisme dans sa totalité. La protection conférée par l'obésité ne serait alors qu'une illusion, occasionnée simplement par une plus grande variabilité de la gravité des cancers chez les obèses.

Parallèlement, un autre scénario suppose l'existence d'interactions négatives entre tumeurs. Si les obèses développent plus tôt dans la vie des tumeurs en moyenne moins graves, et que la présence d'une tumeur a tendance à inhiber, comme nous le verrons plus loin, le développement d'autres tumeurs dans le corps, alors peut-être, en effet, les obèses sont-ils en partie protégés par leurs premières tumeurs. Notons toutefois que cette notion de protection est récente aux yeux de l'évolution, puisque des cancers qualifiés de facilement soignables nécessitent, quoi qu'il en soit, des traitements inventés par l'Homme depuis peu. La soi-disant protection conférée par ces tumeurs, si elle existe, devait être limitée par le passé. Chez les personnes qui guérissent du cancer, des travaux récents suggèrent aussi, pour le cancer du sein, qu'un léger surpoids semble associé à une meilleure qualité de vie... Mythe ou réalité, le paradoxe de l'obésité reste mal compris, et n'a donc pas fini de susciter l'attention des chercheurs.

LES *MISMATCHES* OU LE DÉCALAGE ÉVOLUTIF

Pour savoir si les cancers sont plus fréquents qu'autrefois, il est important de corriger les statistiques en interprétant les données à âge identique. Or, selon ce critère, on peut bel et bien dire que surviennent davantage de cancers. Certaines statistiques et projections sont même inquiétantes concernant les enfants et les jeunes adultes. Beaucoup de recherches sont actuellement menées pour tenter de comprendre cette recrudescence. Dans leur ensemble, les conclusions de ces travaux pointent la responsabilité de notre mode de vie. Ainsi, l'augmentation des cancers de la gorge et du poumon a résulté d'une consommation croissante de tabac et d'exposition à divers polluants. Là encore un regard évolutionniste peut apporter un éclairage et un cadre explicatif : il s'agit de « *mismatches* », à savoir des décalages entre nos conditions de vie actuelles et l'environnement dans lequel nous avons vécu et pour lequel nous avons été optimisés pendant quasiment toute notre histoire évolutive.

Imaginez un lion, carnivore, nourri de viande et un zèbre, herbivore, nourri avec de la viande. Nul besoin d'être un grand vétérinaire pour prédire que ces animaux verront tôt ou tard leur santé se dégrader, et mourront peut-être, car leur alimentation n'est pas adaptée. D'un point de vue

évolutif, il est toujours dangereux de s'éloigner des conditions environnementales dans lesquelles nous avons évolué, puisque c'est pour celles-ci que nous avons été optimisés par la sélection naturelle. En d'autres termes, on ne peut pas changer de façon brutale et radicale son mode de vie et s'imaginer que les adaptations mises en place pendant des milliers, voire des millions d'années d'évolution, suivront en se calant rapidement et parfaitement sur nos nouveaux choix de vie.

Comme le cancer a toujours existé, il est probable que la sélection ait ajusté nos défenses anticancer de manière que cette maladie ait un faible impact sur notre valeur sélective. Bien que cette hypothèse soit plausible, il faut toutefois souligner que cette sélection s'est opérée avec une exposition *a priori* minime aux mutagènes et une survie en moyenne plus réduite. Les conditions actuelles sont, comme chacun le sait, bien différentes. Les polluants sont désormais présents plus ou moins partout, dans ce que nous mangeons (les résidus de pesticides), l'air que nous respirons (les gaz d'échappement en ville), à la maison (les produits sanitaires et jusque dans nos salles de bains encombrées de produits *de beauté*). Toutes ces substances – ou tout au moins notre degré d'exposition à celles-ci – sont très récentes dans notre histoire évolutive. Si la sélection nous a globalement optimisés pour combattre l'apparition de cancers dans des conditions de faible exposition à des substances mutagènes, nos systèmes de défenses se retrouvent à présent complètement décalés et insuffisants. Bien sûr, à long terme, la sélection naturelle pourrait corriger cela en favorisant les individus qui, par exemple, réparent mieux leur ADN en cas de mutations, ou qui possèdent davantage de copies de gènes suppresseurs de tumeurs, à l'instar des éléphants.

Ce n'est pas la première fois dans l'histoire de l'humanité que des changements environnementaux majeurs se produisent pour notre espèce, induisant un décalage par rapport aux périodes précédentes et provoquant des problèmes de santé que la sélection vient toutefois corriger. Prenez l'exemple du lait, particulièrement illustratif. Nous sommes très inégaux devant cet aliment : 2 % à peine des Chinois adultes tolèrent le lait de vache, contre 98 % des Hollandais. Cette différence s'explique par la sélection d'une mutation génétique intervenue il y a plus de six millénaires, au Néolithique, soit aux premiers temps de l'élevage. Lorsque cette pratique s'est répandue avec la domestication des animaux, tous les adultes n'étaient

pas aptes à digérer le lait, car en général chez les mammifères, la lactase, l'enzyme qui permet sa digestion, devient inactive après le sevrage. Les humains ayant une lactase encore opérante après le sevrage possédaient dans ces foyers de domestication animale un atout évident pour la survie lors des périodes de disette. Cela explique pourquoi ce gène s'est maintenu et répandu dans cette région du monde. Malgré cet avantage, il a tout de même fallu plusieurs milliers d'années pour que la mutation permettant de maintenir une lactase efficace au-delà du sevrage se propage en Europe et atteigne, comme en Hollande, des fréquences élevées. Dans les parties du monde où cette domestication n'a pas eu lieu, comme en Chine ou en Indonésie, la sélection n'a pas œuvré pour garder la lactase active après le sevrage. Les individus adultes de ces régions ne digèrent donc pas le lait. Il est frappant également de constater que dans les différents foyers de domestication, si la lactase demeure active après le sevrage, ce ne sont pas exactement les mêmes mutations qui en sont responsables. La sélection a été une fois de plus convergente. Cet exemple connu révèle au moins deux points. D'abord, sur le long terme, la sélection naturelle arrive tôt ou tard à nous mettre en conformité avec notre environnement. Ensuite, sur le court terme, il apparaît préférable pour la santé de rester calé sur l'environnement d'*hier*. Pour en revenir à la situation actuelle, il est possible que la sélection finisse par atténuer les conséquences sanitaires négatives associées à l'exposition aux mutagènes, mais cela prendra du temps et se fera au détriment de la santé de nombreux individus.

Toujours pour des raisons évolutives, il arrive aussi, après un épisode de sélection suffisamment long, qu'il ne soit plus possible de revenir à ce qui était adapté auparavant. Une sorte de *mismatch* inversé ! En résumé, s'il est bon de rester calé sur l'environnement d'*hier*, il peut être préjudiciable de choisir celui d'*avant-hier*... Comme le souligne Michel Raymond, c'est ce qui arrive à nos contemporains adeptes d'une alimentation entièrement crue. Ce que les crudivores ignorent sans doute, c'est que nous sommes à présent adaptés à la consommation d'aliments cuits. La maîtrise du feu pour la cuisson des aliments est en effet un trait culturel ancien, qui date d'au moins deux cent cinquante mille ans. Si aujourd'hui l'envie vous prend de ne plus manger que de la nourriture crue, sachez que votre système digestif est devenu inapte à cette forme d'alimentation. Dans un premier temps,

cette option vous fera maigrir, et à plus long terme impactera votre santé en vous conduisant à un état de dénutrition.

La liste de nos *mismatches* est longue. Autre exemple, toujours par rapport au mode de vie de nos lointains ancêtres, nous mangeons clairement trop, et nous ne nous dépensons pas assez physiquement. Les conséquences sanitaires sont manifestes, notamment le diabète, l'obésité et les cancers. Un exemple particulièrement d'actualité est la consommation de sucre, un composé dont, qui plus est, nos tumeurs raffolent. Pour notre espèce, le sucre est resté, jusqu'à une période récente, une substance difficile à trouver dans la nature, tout au moins en abondance. Le miel et les fruits en étaient la principale source et seulement à certaines périodes de l'année. Puisque cet aliment rare est aussi incroyablement énergétique, la sélection naturelle a fortement favorisé les individus chez qui sa consommation s'associait à un profond plaisir gustatif. C'est parce qu'il est tout à fait naturel d'aimer le sucre, que nous sommes tombés aujourd'hui dans ce que l'on nomme un « piège darwinien ». Le sucre a aussi refaçonné le microbiote intestinal humain qui, désormais, nous manipule pour en recevoir davantage. Ce phénomène peut d'ailleurs être expérimentalement induit chez les drosophiles de laboratoire. On ajoute du sucre quasiment partout et on en consomme des quantités astronomiques par rapport au passé... pour le plus grand bonheur de nos cellules cancéreuses. Comme prévenait le médecin David Servan-Schreiber, dans son fameux livre *Anticancer*, toujours d'actualité : « Le cancer se nourrit de sucre. »

Ce phénomène est connu depuis les travaux d'Otto Heinrich Warburg, précédemment évoqué, qui ont révélé que le métabolisme des cellules cancéreuses, utilisant la fermentation, est dépendant du sucre. D'ailleurs, rien qu'en mesurant dans le corps les régions ayant une consommation excessive de glucose, on peut optimiser la détection des tumeurs. De plus, la sécrétion d'insuline qui accompagne la consommation de glucose participe à la croissance des cellules cancéreuses ainsi qu'à leur propension à envahir les tissus voisins.

Une étude récente a montré que des souris suivant un régime enrichi en sucre à un niveau équivalent au régime américain moyen développaient, après six mois, significativement plus de tumeurs mammaires que les souris témoins. Dans cette expérience, leur nourriture était tout particulièrement riche en fructose, un sucre entrant dans la composition de la plupart des

boissons sucrées, et très répandu dans l'industrie alimentaire. Ainsi, même si le fructose possède un index glycémique inférieur au glucose, il sustente le cancer également. En Europe, au milieu du XIX^e siècle, la consommation moyenne d'un individu était d'un morceau de sucre (5 g) par jour, contre plus de 20 g aujourd'hui ! Si le sucre est maintenant partout, nous restons pourtant équipés – génétiquement, physiologiquement et comportementalement – pour un environnement dans lequel il est rare. Depuis les années 1970, bon nombre d'industriels de l'agro-alimentaire ont exploité sans scrupules ce piège darwinien, en ayant parfois recours à un véritable travail de désinformation, allant même jusqu'à acheter le silence de scientifiques (pour qu'ils blâment préférentiellement le gras), et pour continuer à nous proposer une alimentation au final pro-maladies cardiovasculaires et pro-cancers, soit au détriment évident de notre santé. Considérant l'échelle, planétaire, à laquelle cette tromperie a été perpétrée, et les conséquences sanitaires associées, c'est une forme de *crime contre l'humanité*. Il existe hélas d'autres cas, par le passé, d'actions politiques basées sur la dissimulation des résultats de la recherche scientifique. Ces exemples éclairent l'importance des études réalisées par des scientifiques sans conflit d'intérêts, et également la nécessité dans toute publication de déclarer ses sources de financement. Pour le sucre, bien que la vérité soit de nos jours rétablie, le mal est fait.

Autre illustration de *mismatch* : celui des habitants des pays nordiques, à la peau bien blanche, qui partent vivre dans les pays chauds. Les cancers de la peau, extrêmement fréquents en Australie, s'expliquent en grande partie par ces migrations. Quand on ne peut pas éviter un *mismatch*, il faut alors essayer de le corriger. Dans ce dernier exemple avec des crèmes solaires qui limitent l'exposition aux UV lorsque le niveau de protection naturelle est trop faible. Un cas étonnant de *mismatch* étudié à l'heure actuelle concerne celui auquel seront confrontés les astronautes à destination de Mars car, pour le coup, aucun humain n'y est *a priori* préparé. Selon une étude récente, le risque de développer un cancer à cause du rayonnement cosmique pourrait être deux fois plus élevé que ce qui avait été précédemment estimé. Pour ceux qui pensaient se consoler en optant pour la Lune, ce ne sera hélas guère mieux pour notre ADN, à cause de la toxique poussière de surface, le régolithe. Moins connu est le *mismatch* de

notre vie reproductive, en particulier chez la gent féminine. S'il est fort banal pour une femme de notre époque d'avoir ses règles tous les mois, il n'en a pas toujours été ainsi dans l'histoire de l'humanité. Pourquoi ? Parce que par le passé, la plupart des femmes en âge de procréer étaient enceintes ou allaitaient... pour rapidement retomber enceinte après le sevrage de l'enfant. Elles n'avaient alors que quelques dizaines d'épisodes de règles dans leur vie, contre 300 à 400 en moyenne aujourd'hui. Un âge des premières règles avancé, une période d'allaitement réduite et une ménopause tardive contribuent notamment à ce phénomène. Ces disparités dans les modèles de reproduction conduisent à des différences d'exposition à l'œstrogène, une hormone qui présente un pic à chaque cycle et influence aussi le risque de plusieurs cancers reproductifs chez les femmes, en particulier du sein, de l'endomètre et de l'ovaire. La prolifération des cellules épithéliales, celles qui forment le tissu organique revêtant la surface interne ou externe de certains organes, et donc l'expansion du risque de cancer du sein, sont en effet sous le contrôle de cette hormone. Au passage, chez les transsexuels recevant de fortes doses d'œstrogène, le risque de cancer du sein peut se trouver augmenté aussi. Chez les femmes, la grossesse et la lactation induisent une différenciation tissulaire et réduisent le risque de ces cancers. Dans les populations où les taux d'œstrogène sont faibles, telles que les Asiatiques, la prévalence de ces cancers est également modérée. Les pilules contraceptives composées d'une combinaison d'œstrogène et de progestérone ont au contraire une action protectrice contre le cancer de l'ovaire, car la progestérone contrecarre les effets de l'œstrogène sur la prolifération cellulaire. Les facteurs de risque s'additionnent pour les personnes n'allaitant jamais et ne prenant pas de pilules contraceptives. Cela explique que les nonnes soient particulièrement sujettes au cancer du sein. Comme si c'était en quelque sorte le prix à payer quand on s'éloigne de ce pour quoi nous avons été optimisés par la sélection naturelle. Certains scientifiques proposent d'ailleurs, pour corriger les méfaits d'une chasteté *contre-nature*, de leur prescrire la pilule ! Si l'idée semble bonne pour la santé de cette population, elle n'est toutefois pas simple à mettre en œuvre, vu que l'Église catholique condamne toutes les formes de contraception, sauf l'abstinence...

Le tabac est aussi un *mismatch*, du moins dans sa consommation régulière et intensive, devenue fréquente après la Première Guerre

mondiale. Quand des épidémiologistes, notamment Richard Doll, se sont penchés sur la question, le lien avec le cancer du poumon fut assez évident à établir quoique les cigarettiers de l'époque et les pouvoirs publics aient été hostiles à cette conclusion. Le caractère carcinogène de la cigarette a largement été confirmé par la suite.

Ainsi, nos problèmes de santé actuels sont souvent dus à un décalage entre ce pour quoi nous avons été optimisés pendant des temps évolutifs et notre façon de vivre actuelle, qui résulte majoritairement de grands changements sociaux survenus au XX^e siècle. Savoir d'où l'on vient et pourquoi nous sommes ainsi faits sur le plan biologique devrait faire partie de l'éducation, afin d'éviter des erreurs majeures pour la santé. Intégrer cette notion de *mismatch* pourrait aider bon nombre de personnes, parce qu'éclairées, à ne pas adopter de comportements préjudiciables à leur santé, comme la consommation excessive de sucre.

TELS MAÎTRES, TELS CHIENS

Quand, de par son mode de vie, une personne malmène sa santé, il est fréquent que son entourage soit concerné par les mêmes problèmes, tout simplement parce qu'ils partagent des conditions environnementales identiques, lesquelles, on l'a constaté, influencent les risques de développer telles ou telles pathologies. Par exemple, si l'un des membres du couple a une alimentation et une sédentarité de nature à générer des problèmes cardiovasculaires, il arrive souvent que l'autre partenaire rencontre les mêmes soucis, car il est rare que deux personnes sous le même toit vivent de manière radicalement opposée... Et quand bien même, dans le cas de la cigarette, si l'un des deux fume, l'autre se retrouve aussi exposé aux méfaits du tabac, ne serait-ce que par tabagisme passif. Même les animaux de compagnie trinquent... puisqu'ils partagent à la fois notre environnement et nos habitudes de vie. Selon la professeure Clare Knottenbelt de l'université de Glasgow, les chiens et les chats dont les maîtres fument sont concernés au premier chef. Si vous fumez, votre labrador ou votre siamois sera peut-être victime du tabagisme passif et de ses conséquences, dont des cancers. De même que les chiens, dont les propriétaires ne font aucun sport et ne vont pas courir avec, manquent d'activité physique, ce qui devient à terme

néfaste pour leur santé. Je n'ai pas lu d'études précises à ce sujet, mais j'imagine que l'individu qui aime bien manger aura sans doute tendance à être généreux sur les portions qu'il donne à son chien ou à son chat, voire à partager sa nourriture avec lui. Un souvenir d'enfance me revient en rédigeant ces lignes. Mes grands-parents paternels, qui étaient de bons vivants, avaient un chien, Vadime, qui avait pris pour habitude de mettre ses pattes avant sur la table pendant le repas du soir, attendant que mon grand-père lui donne régulièrement des bouchées, alors que le bougre d'animal avait déjà englouti sa copieuse pâtée... Je ne sais pas si le bon Vadime est mort d'un cancer mais, en tous cas, je l'ai toujours connu bien gras... Ainsi les vétérinaires constatent que nos animaux domestiques souffrent souvent des mêmes pathologies que nous, à savoir obésité, diabète, problèmes cardiaques, asthmes et cancers. Ils sont visiblement sensibles aussi à nos produits ménagers, à nos insecticides, aux désherbants et autres pesticides de notre environnement, et finalement à tous les *mismatches* évolutifs qui nous affligent.

Au-delà de nous sensibiliser à la santé de nos compagnons à quatre pattes, ces découvertes font dire aux scientifiques que les animaux domestiques constituent en quelque sorte des sentinelles pour notre propre santé. Peut-être qu'un jour votre médecin vous demandera si votre chien ou votre chat va bien, pour savoir comment vous vous portez...

QUAND LES ANIMAUX ET LES PLANTES NOUS AIDENT

Saviez-vous que l'odorat des chiens est si fin qu'il leur permet de faire la distinction entre de vrais jumeaux, là où nos tests ADN échouent tant la similarité génétique est forte ? Rien d'étonnant alors de constater que les chiens sont capables de détecter les modifications d'odeurs corporelles en relation avec la présence de tumeurs dans l'organisme. Cette capacité est aujourd'hui démontrée dans le cadre du cancer du sein, de l'ovaire, du côlon, du mélanome et du poumon. Il est probable que les espèces de la catégorie des prédateurs (l'ancêtre des chiens est le loup) soient davantage douées que les autres pour ce genre de prouesse, car la détection des proies malades leur confère une supériorité quand elles chassent. Encore plus pratique, car nul besoin d'entraînement ni de dressage, les drosophiles, ou

plutôt leurs antennes, semblent réagir aux odeurs de cancers, notamment du sein. Un des enjeux majeurs des recherches utilisant l'odorat des animaux est d'identifier les combinaisons espèce animale/cancer qui permettent des détections précoces de la maladie, car l'intérêt est surtout de réussir à déceler les cancers à des stades que les méthodes existantes n'atteignent pas.

Un exemple amusant qui confortera sans doute chez certains l'opinion selon laquelle les scientifiques ont souvent des idées bizarres : des chercheurs ont tenté de dresser des pigeons de ville pour qu'ils repèrent, sur les images médicales, les cellules atypiques de cancer du sein. Si les erreurs étaient nombreuses au départ, en seulement deux semaines d'apprentissage à coup de friandises pour pigeons, la distinction entre tissus bénins et malins était correcte dans 85 % des cas. En regroupant les pigeons par quatre et en considérant une seule réponse pour le groupe, l'exactitude des réponses passe à 99 %, c'est-à-dire comme pour un humain formé à cette tâche.

LES CANCERS CHEZ LES ENFANTS

On l'a vu, les cancers chez les enfants sont heureusement, en moyenne, rares par rapport aux cancers qui surviennent plus tard dans la vie, notamment après le stade de la reproduction. Bien que peu fréquents, ils existent tout de même, à proportion d'un cancer sur mille, ce qui peut sembler paradoxal au regard de la théorie évolutive : pourquoi la sélection naturelle n'a-t-elle pas favorisé des défenses plus efficaces ? Parce qu'elle n'élimine pas totalement le risque, elle le minimise seulement jusqu'à un point au-delà duquel tout investissement supplémentaire dans une défense sera plus coûteux que bénéfique.

Étant donnée la rareté des cancers d'enfants, aussi tragiques soient-ils, il est possible que nous n'ayons pas acquis non plus d'adaptations suffisamment solides pour les contrer, car le coût serait supérieur au bénéfice. À l'opposé, on peut concevoir aussi que cette rareté reflète une vive répression de ces cancers par des défenses puissantes. Selon le professeur Armand Leroi de l'Imperial College de Londres, ce phénomène pourrait également trouver son explication dans une récente évolution de

notre espèce. Une hypothèse qui repose sur la spécificité des cancers pédiatriques par rapport à ceux observés plus tard dans la vie. Une étude récente menée sur 1 699 cas de cancers pédiatriques montre que sur 142 gènes impliqués, seuls 45 % sont communs avec ceux des cancers chez les adultes. De plus, en dehors du neuroblastome⁸, les cancers infantiles se développent le plus souvent dans trois compartiments du corps : le cerveau, les os et le système hématopoïétique, qui sont aussi les plus concernés par d'ultimes ajustements en réponse aux nouveaux défis dans l'histoire évolutive humaine. Ainsi, la forme du squelette et la taille du cerveau ont changé, en réaction aux modifications de l'environnement et des pratiques culturelles. Ces modifications récentes en termes évolutifs seraient encore mal canalisées, augmentant les menaces de déraillements cellulaires. Avec la domestication de plusieurs espèces animales et l'accroissement de la taille des groupes humains depuis le Néolithique, de nouveaux cortèges d'agents infectieux ont obligé notre système immunitaire à évoluer rapidement en réplique au risque de créer des leucémies. Autre point important à considérer selon le professeur Mel Greaves de l'Institute of Cancer Research de Londres : dans nos sociétés modernes, les enfants sont exposés plus tardivement qu'auparavant aux agents infectieux, notamment lors de leur scolarisation. L'hyperactivation brusque et tardive du système immunitaire augmenterait les risques de leucémies. Un fait semble conforter cette hypothèse : les risques de leucémies avant l'âge de cinq ans sont faibles dans les pays africains ou en Inde alors que, dans les pays développés, ils ont augmenté depuis le XX^e siècle. En fait, pour que le système immunitaire se développe harmonieusement, en limitant chez l'enfant les risques de leucémies, une exposition relativement précoce à des cohortes bactériennes diversifiées est certainement bénéfique.

Toutefois, on pourrait s'attendre à ce que d'autres compartiments que les trois évoqués précédemment soient également concernés par les cancers pédiatriques. Notre appareil digestif a lui aussi considérablement évolué depuis quelques centaines de milliers d'années, or il ne semble pas pour autant que les cancers intestinaux soient fréquents chez les enfants. Le professeur James DeGregori et ses collègues ont apporté une autre explication aux leucémies infantiles, fondée cette fois sur un phénomène de dérive génétique. Qu'est-ce donc ? La dérive est un processus évolutif

causé par des phénomènes aléatoires et imprévisibles, et son effet est d'autant plus important dans les populations de petite taille. Imaginez, par exemple, qu'une île vierge soit colonisée par des individus venant établir une nouvelle population. S'ils sont des milliers, choisis au hasard, à arriver en même temps, les fréquences génétiques seront quasiment les mêmes que dans la population d'origine, comme si dans une boîte de 1 000 bonbons de 40 couleurs différentes, on vous demandait d'en prendre 500 au hasard. La boîte de bonbons d'origine et la seconde risqueraient de se ressembler dans les fréquences de couleurs. Cependant, si c'est un faible nombre de migrants qui initie la population, certaines couleurs ont des chances d'être absentes, tandis que des variants rares dans la population d'origine peuvent, aléatoirement, être surreprésentés. Rapidement, la population d'origine et celle de l'île seront donc différentes, en raison de ces hasards de circonstances à l'origine. De même, dès lors que le nombre de cellules souches hématopoïétiques est faible au départ, une mauvaise mutation au cours de leur division peut devenir majoritaire et entraîner des leucémies. Cette découverte par James DeGregori interpelle d'autant plus que ses simulations mathématiques, en générant automatiquement de la dérive génétique chez les jeunes sujets, ont produit un pic précoce de leucémies.

Les causes des cancers pédiatriques restent encore imparfaitement comprises. Toutefois, comme on l'a vu, la bonne nouvelle est que les enfants, étant par définition plus jeunes que les adultes, leurs tumeurs sont également moins âgées et ont eu moins de temps pour se diversifier. Comme elles comportent moins de variations, il est plus facile de proposer des thérapies qui pourront tuer toutes les cellules, et ainsi éviter le problème de la sélection de résistances, fréquent avec les tumeurs des adultes.

15

QUAND LA MALADIE DEVIENT CONTAGIEUSE

Les premières suspicions de l'implication d'agents infectieux dans l'induction des cancers remontent au XX^e siècle, avec un parasite, l'agent de la bilharziose, qui sévit dans les régions tropicales et subtropicales. L'infection chronique par ce ver plat du genre *Schistosoma* peut en effet conduire au cancer de la vessie. Il aura toutefois fallu attendre encore cinquante ans pour que la démonstration complète soit achevée. En 1909, une fermière apporta au chercheur américain Peyton Rous un poulet présentant une tumeur au côté droit de la poitrine. Le scientifique, bien inspiré, injecta dans la poitrine de volailles saines des prélèvements de la tumeur, et observa que celles-ci se développaient aux endroits de l'injection ! Telles furent les premières illustrations expérimentales de l'origine infectieuse de certains cancers, ici avec le virus baptisé depuis « sarcome de Rous ». D'autres espèces peuvent être victimes de cancers d'origine virale. C'est actuellement le cas des tortues de Floride, dont je vous parlerai plus loin.

En 1958, on a compris que l'Homme aussi pouvait être affecté, quand le chirurgien britannique Denis Burkitt émit l'hypothèse d'une origine infectieuse d'un lymphome, nommé à présent « lymphome de Burkitt », touchant les enfants en Afrique équatoriale. Son collègue virologue, Michael Epstein, découvrira en 1964 des particules virales dans des cellules cultivées à partir de ces lymphomes et, en 1970, il fut formellement

démontré que le virus « Epstein-Barr » était bien à l'origine du lymphome de Burkitt.

Ainsi, au début des années 1970, on estimait à 1 % le nombre de cancers d'origine infectieuse. L'Organisation mondiale de la santé admet aujourd'hui que 20 % des cancers sont dus à des agents infectieux, en particulier des virus à ARN et à ADN, et des bactéries. Par exemple, les cancers du foie, de l'estomac et du col de l'utérus sont largement attribuables, respectivement, aux virus B et C de l'hépatite, à la bactérie *Helicobacter pylori* et à certains papillomavirus.

Des évolutionnistes comme le professeur Paul Ewald, basé à l'université de Louisville, aux États-Unis, font même le pari, peut-être provocateur, que d'ici 2050 on aura montré qu'environ 80 % des cancers ont une origine infectieuse ! Quelles sont les caractéristiques de ces pathogènes et comment transforment-ils des cellules normales en cellules cancéreuses ? Ewald souligne que la grande majorité des pathogènes capables de provoquer des cancers sont à transmission intime (rapports sexuels, baisers profonds), avec un taux de contamination relativement faible par rapport à des virus comme la grippe ; en contrepartie, l'infection est persistante et souvent définitive. Une fois touchés, nous allons donc garder ces agents infectieux le restant de notre vie. Cet aspect est fondamental pour comprendre pourquoi et comment ces virus peuvent conduire aux déraillements cellulaires à l'origine du cancer.

Les cellules normales possèdent au moins quatre barrières les empêchant de sombrer dans l'égoïsme unicellulaire des cellules cancéreuses. Elles ne se divisent que si elles en reçoivent l'ordre ; lorsqu'elles accumulent trop d'anomalies génétiques, elles se suicident (l'apoptose) ; elles connaissent un nombre limité de divisions ; enfin, elles ne se détachent pas pour aller s'installer ailleurs comme le font les cellules cancéreuses dans la phase de généralisation de la maladie. De façon intéressante, bien que les pathogènes oncogènes ne soient pas apparentés sur le plan évolutif, ils sont tous capables de saboter ces quatre barrières. Ceci est favorable à leur maintien et à leur transmission pendant les longues années où ils doivent rester dans l'hôte et échapper au système immunitaire. Le problème de ce sabotage est qu'il permet à des mutations de s'accumuler, sans que les cellules ainsi modifiées soient éliminées, par apoptose notamment. La quantité de mutations sera d'autant plus élevée que l'exposition à des mutagènes (tabac,

soleil, alcool...) est importante. Lorsque des mutations finissent par toucher les zones responsables des quatre barrières anticancer, les cellules ne sont plus simplement sabotées ou manipulées par un pathogène dans le cadre de sa stratégie de réplication, elles deviennent génétiquement cancéreuses : ni l'hôte ni le pathogène n'ont désormais de contrôle sur leurs divisions anarchiques. Ce qui pousse Ewald à supposer que la majorité des cancers auraient une origine infectieuse est que, selon lui, seules des cellules contaminées par les agents infectieux peuvent accumuler les aberrations qui conduisent aux cancers invasifs. Pourquoi ? Si je reprends la métaphore de la voiture, ce n'est pas très grave que l'accélérateur soit bloqué tant que les freins fonctionnent ; à l'inverse, si les freins ne sont plus fonctionnels mais que l'accélérateur reste opérationnel, le véhicule demeure, en théorie, maîtrisable. Quand bien même, comble de malchance, les deux pannes surviendraient de concert, là encore la catastrophe devrait être évitable, à condition toutefois que le nombre de divisions, normalement limité, mette un terme au processus. Enfin, si ces trois niveaux de sécurité ont sauté mais que les cellules défaillantes demeurent incapables de migrer, le cancer restera localisé et donc, la plupart du temps, peu dangereux. Comme les mutations sont des événements rares se manifestant n'importe où dans le génome, la probabilité est extrêmement faible, selon Ewald, qu'une vague de mutations atteigne spécifiquement, et surtout simultanément, les zones de l'ADN impliquées dans ce système de sécurité multiple.

En revanche, dans une cellule préalablement infectée par un des agents saboteurs des barrières anticancer, les mutations se produisant de façon séquentielle peuvent cette fois s'accumuler au cours du temps, puisqu'il n'y a plus d'apoptose, et finir par endommager ces défenses nous protégeant des cancers invasifs... On peut, dans ce cas, se retrouver dans la situation tant redoutée de l'altération simultanée des quatre barrières. Ainsi, toujours selon Ewald, les effets mutagènes des rayons ultraviolets du soleil ont peu de chances, à eux seuls, de déclencher un mélanome. Ils rendront cancéreuses uniquement des cellules préalablement infectées, par exemple par des papillomavirus. Idem pour la cigarette et le cancer du poumon, etc.

Mais alors, me direz-vous, si cette hypothèse est juste, on devrait retrouver dans presque tous les cancers des traces du matériel viral à l'origine du sabotage initiateur ? En théorie oui, sauf qu'au cours du temps, la sélection peut, au sein des cellules cancéreuses, favoriser celles qui se

débarrassent du matériel viral, parce qu'elles se diviseront plus rapidement sans lui ou bien seront moins reconnues par le système immunitaire. Si la découverte de la tumeur a lieu des années plus tard, ce qui est en général le cas, il y a donc peu de chances de retrouver des empreintes de l'agent infectieux, même si son rôle fut crucial dans le processus. Les idées d'Ewald restent intéressantes car, à ce jour, rares sont les études ayant strictement démontré qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer un agent infectieux pour l'initiation du cancer. La recherche scientifique dira si Ewald a raison ou non.

Une des objections tient au fait qu'il est aberrant de la part de l'agent infectieux de procéder ainsi, puisqu'il risque d'induire chez son hôte un cancer mortel qui entraînera dans la foulée l'arrêt de sa propre transmission. Mais ce n'est pas totalement vrai car, si le cancer en question survient quinze ou vingt ans plus tard, l'agent infectieux aura eu malgré tout, au travers de cette stratégie, de multiples occasions de se transmettre. Il existe plusieurs autres mécanismes proximaux par lesquels les pathogènes peuvent transformer des cellules saines en cellules cancéreuses, par exemple des processus inflammatoires.

L'origine infectieuse des cancers est actuellement un thème de recherche phare. En effet, l'identification des pathogènes susceptibles de faire basculer nos cellules dans le cancer est un élément clef dans la lutte contre cette maladie. Et ce pour une raison simple : la plupart des infections pouvant être évitées par des traitements ou des vaccins, l'élimination des pathogènes oncogènes devrait exclure corrélativement tous les cancers qu'ils induisent.

Notons toutefois que, si de nombreuses personnes peuvent héberger un pathogène oncogène, seule une petite proportion développe en général un cancer. Par exemple, la bactérie *Helicobacter pylori* infecte 80 % de la population mondiale, mais seulement 3 % des gens développeront un adénocarcinome de l'estomac, la tumeur qui lui est associée. C'est la même chose avec le virus Epstein-Barr, qui infecte 95 % de la population mondiale adulte. Il est donc primordial de comprendre pourquoi et comment les agents infectieux induiront, ou non, des cancers.

ÉPIDÉMIE EN TASMANIE

Venons-en aux cancers contagieux dont j'ai mentionné plus haut l'existence. Cette fois, ce sont les cellules cancéreuses transmissibles d'un individu à un autre qui se comportent comme de véritables agents infectieux. Rien de moins qu'une nouvelle forme de vie ! Dans l'état actuel des connaissances, on dénombre trois cancers contagieux dans la nature : une tumeur faciale avec deux variants distincts, chez les diables de Tasmanie, le DFTD, pour *Devil Facial Tumour Disease*, dont j'ai déjà parlé ; un cancer vénérien (le sarcome de Sticker) chez le chien ; et, plus récemment découverte, une leucémie chez la mye commune, un coquillage bivalve abondant en Amérique du Nord.

Si chez les diables, la contamination s'effectue à la faveur de morsures, concernant le sarcome de Sticker, les cellules cancéreuses se transmettent par voie sexuelle, tandis que chez la mye, les cellules responsables de la leucémie, relâchées par les animaux mourants, sont capables de voyager au gré des courants et de trouver de nouveaux hôtes par hasard, en se faisant aspirer. Selon des analyses génétiques, l'épidémie serait apparue chez le chien il y a dix mille à treize mille ans, alors qu'elle ne daterait que de vingt à trente ans chez le diable de Tasmanie. Mais chez ce dernier, ces vingt dernières années, 90 % de la population a été éradiquée par ce cancer contagieux. Aujourd'hui, aussi incroyable que cela puisse paraître, le diable de Tasmanie est une espèce menacée d'extinction par un cancer épidémique ! La bonne nouvelle, c'est que les recherches montrent que les animaux présents dans les zones les plus exposées commencent à devenir résistants. La mauvaise, c'est qu'avec ce second variant arrivé il y a quatre ans, on ignore comment les choses vont évoluer. Il y a de quoi être inquiet, car le second variant est actuellement en train de se transformer et d'acquérir les mêmes caractéristiques que celles qui ont permis au premier de se répandre dans toute la Tasmanie. Sale coup pour les diables... Les tumeurs faciales qui affectent ces pauvres animaux sont tellement horribles que j'ai préféré ne pas mettre de photos ici. Les plus curieux en trouveront facilement sur Internet.

Chez les bivalves, les cellules cancéreuses sont dans le système circulatoire et c'est leur invasion des tissus qui conduit à la mort de l'animal. Les chercheurs ont découvert le caractère contagieux de ce cancer grâce à deux indices. Ils ont tout d'abord constaté chez les coquillages malades que l'ADN des cellules tumorales était différent de celui de l'hôte.

En revanche, quel que soit l'individu hôte, les cellules cancéreuses avaient toutes le même ADN ! Autant ces résultats sont difficiles à expliquer dans le cadre d'un cancer *classique*, autant ils sont logiques si l'on suppose une origine clonale unique suivie d'un phénomène de contagion, dans ce cas par l'eau. Mais la grande originalité de ce cancer transmissible est aussi qu'il est capable de franchir la barrière des espèces, c'est-à-dire d'être contagieux entre espèces de bivalves ! Que les consommateurs de fruits de mer se rassurent, ce cancer n'est pas communicable à l'Homme.

Pour mes recherches, je me rends régulièrement en Tasmanie afin de capturer des diables et réaliser un suivi à long terme des populations chez lesquelles le cancer sévit le plus. Dans les montagnes, je retrouve ma collègue Beata Ujvari ainsi que le chercheur Rodrigo Hamede, un grand gaillard d'origine chilienne, barbu, les cheveux jusqu'au bas du dos, et qui fait preuve d'une incroyable dextérité pour sortir les diables des pièges et les manipuler sans jamais se faire mordre. Ces derniers sont pucés, il est donc aisé de les reconnaître d'une session de capture à l'autre. Ce suivi permet de récolter de multiples informations qui servent à comprendre les relations entre les diables et leur cancer. C'est par exemple grâce à ces recherches que l'on sait aujourd'hui à quelle vitesse les tumeurs grossissent et quels sont leurs effets sur la survie des animaux. Ce travail de terrain est fort en émotions, avec parfois, il faut l'avouer, des moments de tristesse, quand on capture des animaux dont on sait, à l'état de leur tumeur, qu'à la prochaine session de capture ils auront disparu, emportés par le cancer. Même chose quand on prélève d'adorables jeunes diables encore sains qui, selon toute probabilité, seront dès l'année suivante dans le groupe des animaux malades et condamnés. Les journées s'achèvent en général autour d'un bon repas entre biologistes et passionnés comme nous le sommes, nos discussions tournant évidemment autour de la biologie des cancers contagieux. D'où viennent-ils ? Comment évoluent-ils ? Par quels moyens protéger les populations animales qui en sont victimes ? Les idées fusent. À ces instants, on se sent profondément en adéquation avec ce métier de chercheur que l'on a choisi, beaucoup plus que lors des multiples réunions administratives qui polluent notre vie de scientifique...

Si les cancers contagieux connus sont peu nombreux, c'est en partie lié au fait qu'ils ont été peu recherchés et ne sont pas simples à identifier. Il semblerait toutefois que leur rareté soit bien réelle, car leur apparition

nécessite un concours de circonstances très particulier. Nos recherches, avec Beata Ujvari et Bob Gatenby, suggèrent qu'une sorte d'orage de circonstances est requis pour basculer dans la contagion. Il faut, par exemple, que la tumeur soit localisée dans une zone qui permette une connexion entre les cellules cancéreuses et l'extérieur, que ces dernières aient la capacité requise pour se transmettre, qu'elles soient aptes à survivre temporairement dans l'environnement et à s'installer dans un nouvel hôte (voir le cas de la leucémie de la mye), que le tissu hôte ciblé soit permissif à l'infection, qu'il existe une proximité génétique des hôtes, et que le système immunitaire ne réussisse pas, comme habituellement, à détruire les cellules cancéreuses d'un autre individu... Autant de conditions qui rendent les cancers contagieux heureusement rares.

Ceci étant dit, on peut s'attendre, sur le plan évolutif, à ce que les cancers qui basculent dans la contagion évoluent à terme vers des formes peu virulentes. C'est le cas, par exemple, du sarcome de Sticker qui frappe les chiens. Une fois de plus, c'est ici le résultat de la sélection naturelle, qui favorise, dans cette nouvelle forme de vie parasitaire, les variants moins virulents, car ces derniers se transmettent pendant plus longtemps en ne tuant pas leur hôte tout de suite. Il faut toutefois du temps pour que les équilibres évolutifs, éventuellement pacifiques, se mettent en place. Dans certains cas, les populations victimes ne s'en remettent pas. Une étude de 2018, publiée dans *Science* et qui a mobilisé plus de 50 chercheurs, suggère que les anciens chiens d'Amérique du Nord, ceux qui avaient ancestralement accompagné l'Homme colonisant l'Amérique par le détroit de Béring, ont été décimés lorsque les Européens sont arrivés longtemps plus tard, à partir du XV^e siècle. Alors que ces chiens avaient vécu pendant des millénaires avec leurs maîtres, ils ont été éradiqués en quelques siècles suite à la présence des Européens. Le présumé coupable de cette extinction étrangement rapide semble être le sarcome de Sticker. Si les indigènes ont été victimes de génocide, leurs chiens aussi ont payé l'addition de la venue des Européens, avec un cancer contagieux, nouveau et dévastateur. Concernant les diables, il est vraisemblable que d'ici quelques années leur mal ne soit plus aussi foudroyant. Ainsi, la solution qui sauvera les diables de l'extinction sera peut-être la sélection naturelle : ils résisteront ou toléreront de mieux en mieux un cancer qui deviendra de moins en moins

agressif. Dans l'immédiat, un effort de conservation de l'espèce est nécessaire, et même urgent, pour éviter que les populations de diables profondément affaiblies ne disparaissent.

DES CANCERS CONTAGIEUX CHEZ L'HOMME ?

Les cancers contagieux, même si l'on sous-estime probablement leur nombre, restent donc *a priori* très minoritaires par rapport aux cancers non contagieux. Malgré leur rareté, ils méritent notre attention. Comprendre les règles qui régissent l'apparition et la dynamique de progression des cancers contagieux reste le meilleur moyen de protéger les espèces, dont l'Homme, qui pourraient en être un jour victimes.

D'ailleurs, peut-être vous demandez-vous depuis le début de cette section si des cancers contagieux existent ou ont existé chez notre espèce. La réponse est... oui, même si les cas sont exceptionnels ou nécessitent des conditions particulières pour la transmission. Il arrive, très rarement, pendant la grossesse, que des cellules cancéreuses se propagent de la mère à l'enfant. Les cancers concernés sont des mélanomes, des lymphomes, des leucémies et des carcinomes. Jusqu'en 1997, date à laquelle la législation a changé et impliqué une surveillance, la transplantation d'organes était un moyen, hélas, efficace de transporter un cancer d'un individu à un autre. L'installation et la prolifération du cancer chez le receveur étant aussi facilitées par l'utilisation d'immunosuppresseurs, indispensables pour éviter le rejet de l'organe greffé. Par le passé, des mélanomes ont été transmis suite à des greffes rénales, même si le donneur était considéré comme guéri depuis seize ans ! Le mélanome initial avait produit des métastases qui n'évoluaient pas chez le donneur, mais sont redevenues actives après la greffe, probablement en raison du traitement immunosuppresseur administré avec la transplantation.

En 1998, les proches d'une femme de quarante-sept ans décédée d'une hémorragie cérébrale ont consenti au prélèvement des reins de la défunte, en omettant de signaler qu'elle avait eu un mélanome autrefois. Les deux receveurs ont développé la maladie, l'un en est même décédé. Il existe d'autres cas de transmissions accidentelles, dont l'origine est plus ou moins élucidée, touchant des chirurgiens et des techniciens de laboratoire.

Enfin, des scientifiques du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies ont eu récemment la surprise de constater chez un patient colombien de quarante et un ans atteint du VIH et donc immunodéprimé, qu'il avait aussi contracté le cancer du ver solitaire qu'il hébergeait !

LES CANCERS TRANSMISSIBLES SONT-ILS à L'ORIGINE DU SEXE ?

Une des plus grandes énigmes pour les biologistes de l'évolution est de comprendre pourquoi la plupart des espèces de plantes et d'animaux se reproduisent de façon sexuée au lieu de se cloner. En effet, le clonage semble une façon bien plus simple et efficace de se reproduire : pas besoin de chercher ni de séduire un partenaire sexuel, ce qui épargne de l'énergie et des ressources, et évite les risques de prédation ou d'exposition à des parasites. De surcroît, si un individu est localement adapté à son environnement, autant qu'il produise des descendants identiques à lui-même, plutôt que de casser, par réassemblage, les combinaisons génétiques qu'il possède.

Un autre désavantage évolutif du sexe par rapport à la clonalité est lié au coût de production des mâles. Imaginons une espèce chez laquelle coexistent des femelles se reproduisant de façon sexuée (avec des mâles) et des femelles capables de se reproduire de façon asexuée. Supposons que chaque femelle n'engendre que deux descendants. La femelle à reproduction sexuée produira en moyenne un mâle et une femelle. En revanche, la femelle asexuée produira deux descendants femelles, capables eux aussi de se reproduire de façon asexuée. Que se passe-t-il à la génération suivante ? Chez les individus sexués, seule la femelle pourra produire des descendants (le mâle ne donnant que du sperme), avec là encore un mâle et une femelle en moyenne. En revanche, chez l'espèce asexuée, les deux femelles peuvent avoir chacune deux descendants, c'est-à-dire au final quatre femelles comme petits-enfants de la première. Si le processus se poursuit, on comprend facilement comment et pourquoi les individus à reproduction asexuée peuvent rapidement envahir une population, au détriment des individus à reproduction sexuée. Et pourtant la reproduction sexuée reste la règle, il y a donc un paradoxe...

Pour les biologistes de l'évolution, si le sexe existe malgré tout, c'est qu'il procure nécessairement par ailleurs des bénéfices qui surcompensent les inconvénients et les coûts qu'il génère. Depuis plus de cinquante ans, l'enjeu des recherches sur ce thème est d'essayer d'identifier ces bénéfices. De nombreuses hypothèses ont été proposées, la plus célèbre étant sans doute celle dite de la « Reine Rouge »⁹, selon laquelle le sexe permettrait d'engendrer à chaque génération des descendants nouveaux, et ainsi de mieux résister aux parasites qui évoluent très vite. Cette hypothèse est étayée par des démonstrations élégantes. Par exemple, chez les daphnies, petits crustacés pouvant procréer de manière sexuée ou asexuée, les recherches montrent que les descendants issus de reproduction sexuée sont en effet plus résistants aux parasites qui infectaient leurs parents que ceux issus de reproduction asexuée. Toutefois, l'ensemble des hypothèses avancées pour expliquer les bénéfices du sexe peinent à expliquer pourquoi ce mode de reproduction est souvent permanent car, *a priori*, une reproduction asexuée ponctuellement entrecoupée d'épisodes de reproduction sexuée pourrait apporter les mêmes avantages sans occasionner tous les coûts associés.

Dans un travail récent, nous avons émis l'hypothèse que la reproduction sexuée a évolué car elle permet de mieux contrecarrer les infections par des cellules cancéreuses transmissibles. Je vois d'ici certains lecteurs bondir en soulignant que les cancers transmissibles étant rares, ils ne peuvent constituer une force sélective majeure. De plus, comme le prouvent les quelques exemples que nous venons d'aborder, les cancers transmissibles peuvent concerner des espèces à reproduction sexuée. Et pourtant...

Nous l'avons vu, les premiers organismes multicellulaires avaient comme contrainte majeure la gestion des cellules tricheuses : les leurs, mais aussi très probablement celles des autres individus dans le milieu. Avec des défenses anticancer naissantes et sans doute rudimentaires, les cellules tricheuses transmissibles devaient même être un véritable fléau pour les premiers organismes multicellulaires du Précambrien. Les exemples actuels, notamment chez les diables de Tasmanie, montrent à quel point de telles cellules peuvent avoir des effets dévastateurs sur leurs hôtes.

Une première étape, dans toute forme de lutte contre un envahisseur, est de l'identifier comme un étranger, du non-soi, comme disent les

immunologistes. Le mode de reproduction, asexué ou sexué, n'influence pas la capacité à reconnaître un étranger comme un parasite classique : dans tous les cas, ce dernier étant une espèce différente, il possède également un génome distinct de celui de son hôte. La tâche peut sembler beaucoup plus ardue vis-à-vis de cellules cancéreuses chez une espèce à reproduction asexuée. Si vous êtes génétiquement identique à votre voisin, les cellules cancéreuses qui émergent dans son organisme sont tout aussi proches de vos cellules saines que des siennes, et déjà pré-adaptées à votre organisme. Un système très fin de détection de la moindre anomalie pourrait en théorie corriger ce problème, mais il exposerait l'organisme à un risque non négligeable de maladies auto-immunes en cas d'erreurs répétées.

Une manière radicale de reconnaître toutes les cellules cancéreuses contagieuses tentant de vous envahir est d'être unique. La reproduction sexuée et la recombinaison conduisent à cela. Ainsi, chez une espèce sexuée, les cellules cancéreuses produites par un individu sont, lors d'une contagion, immédiatement reconnues comme du non-soi. Cela permet également d'éviter de contaminer vos propres descendants. Cette hypothèse est-elle compatible avec les observations ? La réponse est oui, et à de multiples niveaux. Chez l'Homme, les rares occurrences de transmission de cancer de la mère à l'enfant pendant la grossesse concernent des cellules cancéreuses disposant justement d'adaptations particulières leur permettant de ne pas être reconnues comme un non-soi par le fœtus. Dans le cas de jumeaux monozygotes, si l'un développe une leucémie celle-ci passe sans difficulté à l'autre en raison de la similarité génétique. Chez les hydres asexués, capables de se multiplier par bouturage, le cancer d'un individu se transmet facilement à ses descendants.

Plusieurs prédictions peuvent aussi être formulées si notre hypothèse est vraie. On s'attendrait à ce que les espèces qui ne sont pas concernées par le cancer, comme les bactéries, ou tout au moins les cancers invasifs, comme les plantes, puissent avoir plus fréquemment recours à la reproduction asexuée. Cette prédiction est vérifiée. On s'attendrait aussi à ce que les cancers contagieux chez les espèces sexuées soient rares, et surviennent uniquement dans des situations bien précises, où la transmission est anormalement favorisée. Les espèces actuelles qui pratiquent la reproduction asexuée devraient être récemment apparues ou, pour les anciennes, posséder des adaptations particulièrement efficaces contre le

cancer. Là encore ces prédictions se vérifient : beaucoup d'espèces asexuées sont récentes, et les exceptions comme les rotifères¹⁰, de la classe des Bdelloïdés (que certains qualifient de scandale évolutif, car même après des millions d'années sans sexe ils sont toujours là !), possèdent visiblement des adaptations qui canalisent les déraillements cellulaires conduisant habituellement au cancer. Les cancers sociaux (évoqués au début de l'ouvrage) et contagieux chez les insectes vivant en collectivité, qui sont au passage dévastateurs dans les colonies, concernent comme attendu des espèces de fourmis ou d'abeilles asexuées.

Si le sexe a pu être favorisé par le passé pour limiter les risques de contagion par des cellules cancéreuses, peut-on dire que la contrainte sélective est encore présente ? L'exemple des vrais jumeaux semble clairement indiquer que tel est le cas. Chaque individu produit des cellules cancéreuses au cours de sa vie, la source potentiellement infectieuse est donc plus que jamais omniprésente. Les exemples actuels de cancers contagieux nous montrent aussi la grande diversité des routes possibles de contagion entre individus. Notre hypothèse est nouvelle, l'avenir et les expériences diront si elle est pertinente.

16

ET SI LES CELLULES CANCÉREUSES ÉTAIENT *VRAIMENT* IMMORTELLES ?

Ya-t-il une vie après la mort ? Voilà une question qui obsède notre espèce depuis qu'elle a développé une capacité cérébrale suffisante pour se poser ce genre de questions... Autant nous admettons sans le moindre problème, que nous n'existions pas avant d'avoir été conçus, autant il est difficile, voire inconcevable, pour beaucoup d'entre nous d'accepter que nous n'existerons plus après notre mort. Et voilà que le cancer est capable de survivre à notre décès, au moins dans certains cas. L'exemple le plus emblématique est celui des cancers contagieux, puisque les cellules devenues cancéreuses se sont affranchies de leur destinée normale qui était de disparaître avec leur hôte.

LES CELLULES HELA

Cette capacité est-elle spécifique aux cancers contagieux ? La réponse est non, et ramène à l'histoire singulière d'Henrietta Lacks. Le 29 janvier 1951, cette Afro-américaine se rend à l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore à cause de douleurs abdominales et de saignements. Elle souffre en fait d'un cancer très agressif du col de l'utérus. Bien qu'elle n'eût pas donné son consentement, les médecins prélevèrent deux échantillons de sa tumeur et mirent les cellules en culture. Ces cellules, les premières à avoir pu être

cultivées *in vitro*, sont aujourd'hui toujours vivantes et même utilisées par les laboratoires dans le monde entier. En hommage à Henrietta Lacks, on les a appelées les cellules « ». Henrietta Lacks est décédée le 4 octobre 1951, à l'âge de trente et un ans mais, au travers de ses cellules cancéreuses, elle a atteint une forme d'immortalité. Fait intéressant, ses cellules se sont tellement divisées depuis 1951, que certains biologistes comme Leigh Van Valen, évolutionniste américain de l'université de Chicago, considèrent qu'elles ne ressemblent plus véritablement aux cellules d'origine et encore moins à des cellules humaines.

Une des raisons pour lesquelles les cellules cancéreuses se divisent sans fin réside dans la tenue de leurs télomères, ces zones situées aux extrémités des chromosomes, qui protègent ces derniers et participent au maintien de l'intégrité du patrimoine génétique. On peut les comparer aux extrémités en plastique des lacets de chaussures, qui empêchent ces derniers de s'effiloche. En principe, à chaque division cellulaire, les télomères raccourcissent. Lorsqu'ils sont devenus trop courts, les divisions cellulaires cessent et la cellule meurt. Grâce à une enzyme du nom de « télomérase », ce phénomène ne se produit pas dans la cellule cancéreuse. Il n'y a donc pas de raccourcissement des télomères ni d'arrêt des divisions. En l'absence d'horloge biologique cellulaire, toutes les cellules cancéreuses sont donc comme les HeLa, c'est-à-dire immortelles. Cette caractéristique est même un des critères définissant la cellule cancéreuse. Mais quid de tout cela lorsque l'individu qui héberge les cellules cancéreuses décède ?

Même pour les cellules saines, la définition de la mort devient réellement complexe quand on constate que la vie au niveau cellulaire va au-delà de ce que l'on définit habituellement comme la mort ! Certains gènes présentent, par exemple, une activité augmentée dans les vingt-quatre à quatre-vingt-seize heures qui suivent le décès ! Les chercheurs nomment les processus se déroulant dans cet intervalle « crépuscule de la mort ». La chronologie de ces activités cellulaires *post-mortem* est tellement calibrée qu'il est même possible de définir des marqueurs permettant de dater de façon fiable le moment du décès. En toute logique, les gènes activés durant le crépuscule de la mort sont principalement ceux exprimés en situation de stress pour maintenir l'homéostasie au niveau de la cellule. Tout aussi incroyable, des travaux de l'Institut Pasteur, récemment publiés dans la prestigieuse revue *Nature Communications*, ont révélé que des cellules souches du muscle ou

de la moelle osseuse prélevées chez une dame de quatre-vingt-quinze ans, décédée, adoptent un état de « dormance », et sont toujours vivantes dix-sept jours après le décès ! Elles peuvent ainsi se différencier en fibres musculaires.

NUIT DES MORTS-VIVANTS CHEZ LES SOURIS

Quand on sait que la plupart des cancers sont initiés par des cellules souches qui déraillent, il est légitime de penser que les cellules souches cancéreuses de notre corps, quand nous mourons, devraient au moins faire aussi bien que les cellules souches saines, et donc ne pas disparaître avec nous, ou du moins pas en même temps ! Les chercheurs ont montré que, parmi les gènes activés lors du crépuscule de la mort, on retrouve des gènes exprimés lors de l'embryogenèse et également ceux impliqués dans le cancer. En principe, les gènes se manifestant durant l'embryogenèse sont mis sous silence lorsque nous dépassons ce stade. La raison pour laquelle ils s'expriment à nouveau reste mal comprise. Est-ce que, suite au décès, l'environnement vécu par les cellules mime temporairement les conditions de l'embryogenèse ? Il est aussi possible qu'avec la mort les freins qui empêchaient ces gènes de se signaler soient désactivés. La raison pour laquelle les gènes impliqués dans le cancer s'expriment eux aussi reste tout aussi énigmatique. Dans tous les cas, ce phénomène semble important à considérer dans le cadre des dons d'organes *post-mortem*, car ces derniers sont réalisés dans les heures qui suivent le décès.

Avec ma consœur Florence Bernex, anatomopathologiste à l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, j'ai tenté un pari fou. D'abord en utilisant, pour un galop d'essai, des souris affectées d'un cancer du pancréas généralisé, qui avaient servi pour une autre expérience. Leurs organes, au lieu d'être jetés, ont donc été conservés et régulièrement observés pour y déceler d'éventuelles traces de vie. Quelques jours plus tard, un matin, Florence me téléphone pour me dire qu'elle a commencé à regarder nos échantillons *post-mortem* la veille à 19 heures, et qu'elle n'a pu s'arrêter de travailler avant minuit tant le résultat était sidérant. Alors qu'elle s'attendait à ne trouver que des cellules mortes, il y avait au sein du tissu cancéreux des petites zones bien vivantes avec, en outre, de magnifiques figures de

divisions cellulaires ! « La nuit des morts-vivants, je ne pouvais pas le croire... » En l'écouter, j'étais comme pétrifié. Cette première expérience a malheureusement dû s'arrêter au bout de quinze jours pour des raisons logistiques. Nous avons alors décidé de recommencer avec un autre cancer et là, nous sommes arrivés à trente jours *post-mortem* : alors que dans le tissu sain tout était mort, dans quelques localités de la tumeur, il y subsistait des poches de vie. S'agit-il d'un artefact lié au fait que les cancers utilisés dans notre expérience soient des *bêtes de cirque*, c'est-à-dire des cancers cultivés au laboratoire depuis des lustres et modifiés génétiquement ? S'agit-il d'une mort juste différée par rapport aux cellules saines ou bien est-ce le début d'autre chose ? Et si oui, de quoi ? À ce jour, nul ne le sait. Pour le cancer contagieux chez les diables, présent sous deux formes cellulaires différentes, c'est clairement l'amorce d'une nouvelle trajectoire évolutive, vers un mode de vie parasitaire. Même chose pour le cancer sexuellement transmissible chez les chiens, le sarcome de Sticker, et la leucémie contagieuse des bivalves. J'ajouterai que personne ne sait, à l'heure actuelle, combien de temps les cellules cancéreuses infectantes peuvent vivre seules dans l'eau de mer ni ce que deviennent celles qui ne rencontrent pas un autre bivalve... Pour Henrietta Lacks, c'est une forme de vie éternelle en laboratoire. Concernant les autres situations, soyons honnête, la question demeure. Une chose est néanmoins certaine : il est enseigné partout dans le monde que les cellules cancéreuses, de par leur mode de vie parasitaire, meurent systématiquement avec leur hôte. La réalité est certainement plus nuancée. Grâce à leur extraordinaire diversité, les cellules cancéreuses sont, comme nous l'avons vu, capables de supporter des conditions très hostiles dans la tumeur (acidité, manque d'oxygène) et également de résister à bien des poisons que nos thérapies leur infligent. Certes la mort de leur hôte reste un événement écologique majeur mais...

Nous ne sommes pas au bout de nos recherches sur les secrets du cancer !

UN DRÔLE DE COUPLE

Qu'est-ce que la dépendance évolutive ? Ce processus s'installe lorsque deux espèces interagissent pendant des temps évolutifs, c'est-à-dire des milliers voire des millions d'années. Il se met alors en place des adaptations réciproques pour réaliser cette interaction, et la spécialisation de chaque protagoniste devient telle qu'ils ne peuvent plus se passer l'un de l'autre. Une sorte de vieux couple, en somme... Les exemples de symbioses mutualistes, ces associations à bénéfices partagés où les espèces interagissant ne peuvent plus exister l'une sans l'autre, sont souvent spectaculaires. Parfois l'association est à bénéfice bilatéral, mais sans être totalement obligatoire. Il y a ainsi tout un continuum entre la symbiose stricte et les interactions mutualistes. Parmi les exemples, citons le cas des relations plantes-pollinisateurs au sein desquelles la plante dépend du pollinisateur pour sa reproduction, et le pollinisateur de la plante pour son alimentation et donc sa survie. L'association est parfois si forte qu'il est arrivé que l'on prenne le couple pour une seule et même espèce, par exemple les lichens, qui sont en fait une alliance symbiotique entre une algue et un champignon. Il existe aussi des symbioses entre des champignons et les racines des plantes, que l'on appelle « mycorhizes ». Le champignon bénéficie de la photosynthèse de la plante qui lui fournit des glucides essentiels à sa survie. En retour, les hyphes du champignon colonisent les racines de la plante et lui facilitent l'obtention des sels minéraux du sol.

Même si dans ces exemples d'évolution réciproque, que l'on appelle « coévolution », le bénéfice est mutuel, l'évolution de ces couples

mutualistes se fait toujours dans un subtil équilibre, qui consiste à permettre à l'autre de prendre ce dont il a besoin tout en l'empêchant de prendre trop. L'ambiance est donc plus celle d'une surveillance mutuelle et permanente que d'une confiance absolue. Chez les poissons, certaines espèces se nourrissent des parasites externes vivant sur des congénères. Les premiers y trouvent un profit alimentaire, tandis que les seconds viennent volontiers se faire déparasiter au cours de véritables séances de toilettage. Mais il arrive que certains toiletteurs, faute de trouver des parasites à becqueter, arrachent aussi un bout de chair de leur client avant de se sauver bien vite ! Si ce genre de comportement filou se généralise, le coût pour le poisson client devient supérieur au bénéfice. Ces associations à bénéfice réciproque ne sont donc pas figées une fois pour toutes. Elles peuvent évoluer jusqu'à ce qu'un déséquilibre des gains entre les deux partenaires conduise l'un à devenir le parasite de l'autre.

La dépendance évolutive peut aussi s'installer entre deux protagonistes aux intérêts divergents. C'est le cas de certaines relations entre plantes et herbivores. Un de ces exemples m'a toujours amusé : certaines plantes en Afrique ne fructifient qu'après le passage des herbivores en migration, ce qui est évidemment avantageux car cela permet d'éviter à leurs graines de finir dans un tube digestif. La sélection naturelle a ainsi favorisé les plantes capables d'attendre. La cause proximale qui indique à ces plantes que les herbivores sont passés, c'est justement l'épisode du pâturage. Autrement dit, elles ne fructifient qu'après avoir été broutées. Il est alors intrigant de constater que dans les zones où les herbivores ont modifié leur parcours migratoire, ces plantes ne fructifient plus autant, car elles *attendent* trop longtemps un événement qui ne se produit pas. Elles sont devenues évolutivement dépendantes de leur herbivore !

La dépendance évolutive peut également exister avec des parasites, et notre espèce est particulièrement concernée par ce phénomène. Si l'Homme a toujours vécu au contact de nombreux parasites, ce n'est plus le cas dans de multiples régions du monde. En effet, à la suite de changements environnementaux ou sociaux marqués tels que l'assèchement de marais, l'accession à l'eau potable ou la généralisation de l'usage des antibiotiques, nos contacts avec les organismes pathogènes ont fortement diminué.

Mais est-ce si positif ? À première vue, sans doute, étant donné les effets délétères importants de beaucoup de parasites. Le regard évolutionniste

apporte toutefois quelques nuances au tableau et fournit un cadre explicatif. La réduction des contacts parasitaires a parfois eu des conséquences négatives sur notre santé, en raison de la coévolution hôte-parasite à l'origine d'interactions complexes. Je m'explique : certains parasites intestinaux de l'Homme, comme les helminthes, ont développé la capacité d'affaiblir le système immunitaire dans le but d'augmenter leur survie. La régulation du système immunitaire a évolué en retour, afin de rétablir une expression normale en présence des helminthes. En supprimant soudainement ces vers intestinaux, on provoque un dysfonctionnement immunitaire, car on élimine dans le même temps le facteur régulateur que constituent ces parasites, ce qui aboutit à une réaction immunitaire trop élevée, responsable de maladies auto-immunes. Ces dérégulations du système immunitaire peuvent aussi modifier les risques infectieux, car elles entraînent dans la foulée des modifications dans la structure des communautés de microbes dans l'organisme.

Si éradiquer brusquement des parasites améliore souvent la santé, cela peut aussi amener à des détériorations, en raison des liens complexes hôte-parasite sélectionnés durant leur coévolution. La recrudescence de diverses pathologies telles que les allergies, la maladie de Crohn et l'asthme, pour ne citer qu'elles, semble trouver son explication dans la disparition soudaine de certains parasites. Savez-vous, par exemple, que les enfants issus de familles où la vaisselle est faite à la main plutôt qu'au lave-vaisselle ont moins d'allergies ? Même chose pour les jeunes qui grandissent avec un animal ou vivent à la ferme plutôt que dans des environnements urbains aseptisés. Si notre système immunitaire semble mal adapté à une absence de parasites, il est alors intuitif de penser que des thérapies mimant leur présence, sans en avoir les effets néfastes, pourraient résoudre ce problème de dépendance évolutive. Cette idée a en fait été envisagée récemment et semble donner des résultats prometteurs : les symptômes de la maladie de Crohn diminuent chez les patients ingérant des œufs de l'helminthe de porc *Trichuris suis* ! Ces œufs ne peuvent pas se développer chez l'Homme, donc ils ne provoquent pas d'infection, mais ils donnent du grain à moudre à notre système immunitaire et cela vient rétablir les équilibres perdus.

Dès lors qu'il existe une longue coévolution entre plusieurs partenaires, la biologie évolutive nous enseigne que la suppression de l'un d'eux ne peut s'effectuer sans effet collatéral. Souvent, les thérapies devront ainsi

envisager de simuler le partenaire manquant pour éviter ces conséquences. Au-delà des agents infectieux, on peut prédire que cette logique sera valable aussi avec le cancer, car les espèces multicellulaires gèrent le problème du cancer depuis que la multicellularité est apparue au Précambrien, il y a plus d'un demi-milliard d'années. Notre système immunitaire se retrouvera au *chômage technique* en l'absence de cellules cancéreuses. Les nombreux laboratoires qui travaillent actuellement à la mise au point de vaccins pour éradiquer les cellules cancéreuses le plus tôt possible, y compris au stade précancéreux, n'ont pas accordé beaucoup d'attention à ce problème pour le moment. Pourtant, même à l'échelle de quelques années, il n'est pas forcément simple de stopper la dynamique créée entre une tumeur et son porteur. Ainsi, comme évoqué avec le paradoxe de l'obésité, l'élimination d'une tumeur peut modifier des paramètres internes et permettre à des cellules malignes initialement inhibées de se développer. C'est l'explication de plus en plus émise quand, après avoir retiré une tumeur, on assiste à l'émergence d'un nouveau cancer. Pour se substantier, la tumeur envoie des signaux chimiques forts, afin de faire croître des vaisseaux (l'angiogenèse). Le corps détectant la présence d'une anomalie de type *cancer* baisse autant qu'il peut la réponse angiogénique, ce qui conduit à priver de nourriture toutes les autres petites tumeurs présentes. Lorsque la grosse tumeur est retirée, les signaux aberrants d'angiogenèse qu'elle émettait sont éliminés dans la foulée. Le corps, ne percevant plus l'anomalie, rétablit alors une situation normale, laquelle peut hélas permettre aux petites tumeurs initialement affamées de recommencer à se faire alimenter...

Les diables de Tasmanie nous fournissent un autre exemple de dépendance évolutive au cancer. Dans les zones où le *crabe* contagieux sévit le plus, la sélection naturelle a privilégié les individus ayant une maturité sexuelle plus précoce. Rien d'étonnant d'un point de vue évolutif, puisque cela leur permet de se reproduire avant de mourir du cancer. Toutefois, cette adaptation est intéressante uniquement dans les zones où le cancer est présent. Elle n'est pas bénéfique en soi, car les diables à maturité sexuelle précoce (un an) sont aussi plus petits et moins expérimentés pour délivrer des soins parentaux aux diabolotins. Les animaux concernés par cette adaptation sont donc en train de devenir évolutivement dépendants de leur cancer.

On a longtemps pensé que pour régler le problème des parasites il suffisait de les éradiquer, et qu'un bon parasite était un parasite mort. On sait aujourd'hui que c'est plus complexe en raison de la dépendance évolutive. Le même phénomène existe probablement avec le cancer, et on commence à peine à le prendre en compte. Par exemple, les recherches sur les vaccins anticancer sont séduisantes au premier abord, car il est vrai, d'une façon générale, que les vaccins entraînent rarement la sélection de variants résistants, contrairement aux traitements. De tels vaccins pourraient toutefois nous faire découvrir les désagréments liés à la dépendance évolutive au cancer.

ATTENTION, ESPÈCE INVASIVE !

Un des aspects les plus intrigants, et aussi les plus dangereux de la biologie du cancer, est la propension des cellules de la tumeur primaire à établir, à partir des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, des foyers secondaires, les métastases. On a longtemps cru que le processus métastatique était tardif, que seules les tumeurs ayant atteint un certain stade commençaient à métastaser, et qu'il fallait donc une accumulation de mutations pour que le processus se déclenche. Bref, un modèle très linéaire ! On sait aujourd'hui que le processus peut aussi survenir très tôt, même si on ne le détecte que tardivement du fait que les cellules restent souvent dormantes dans l'organe colonisé. On parle alors de « modèle parallèle ». Ainsi, de nombreux hommes se font retirer la prostate suite à un problème cancéreux *a priori* localisé. Alors qu'ils s'estiment débarrassés du problème, ils découvrent quelques années plus tard qu'ils développent des métastases osseuses. La seule explication est que le cancer que l'on croyait local car précoce avait en réalité commencé à essaimer.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser au vu de l'abondance des cancers qui se généralisent, le processus métastatique est hautement inefficace : on estime que moins de 1 % des cellules quittant la tumeur primaire arrivent à s'établir ailleurs ! La plupart de ces candidates au départ, bien qu'elles soient des millions par jour à migrer depuis la tumeur primaire, échoueront et mourront. Les rares qui y parviennent forment dans un premier temps des micrométastases, éventuellement un jour des macrométastases, puis des métastases secondaires, jusqu'à la généralisation de la maladie. Là encore, tout laisse présumer que nous sommes face à un

problème de biologie évolutive : seuls les variants pourvus des traits les préadaptant à coloniser un nouvel habitat, avec des caractéristiques écologiques compatibles, réussissent, le cas échéant à s'installer. En accord avec cette hypothèse, on s'aperçoit aussi que les cellules qui parviennent à coloniser un nouvel organe se ressemblent, même si elles sont initialement issues de tumeurs primaires implantées dans des organes différents. À nouveau, ces convergences font fortement penser à l'existence de processus sélectifs, où seules certaines cellules peuvent se développer dans un habitat donné. Des travaux récents ont aussi montré que les tumeurs primaires sont capables, à distance, de préparer le terrain des futurs sites d'installation des métastases ! Elles envoient pour cela des petites vésicules, nommées « exosomes », lesquelles sont équipées pour cibler spécifiquement les organes d'intérêt pour les métastases à venir. Ces petits *commandos*, une fois sur place, disposent de tout un arsenal de molécules qui préparent la niche des futures migrantes.

Il arrive aussi que ces dernières *reviennent à la maison*, c'est-à-dire qu'elles recolonisent la tumeur d'origine. Ce processus est connu sous le terme de « *self seeding* », soit « auto-ensemencement ». D'un point de vue écologique, il n'est pas étonnant que des cellules voyageuses soient adaptées à leur habitat d'origine. Le phénomène d'auto-ensemencement peut contribuer à favoriser la croissance d'une tumeur primaire donnée, et aussi expliquer les cas de rechute locale, y compris quand la tumeur primaire a été entièrement retirée. Il semblerait même que les thérapies, notamment les rayons, puissent dans certains cas favoriser les auto-ensemencements. Les tumeurs qui génèrent le plus d'auto-ensemencements sont également celles qui produisent visiblement le plus de métastases dans des localités différentes. Ce sont donc souvent des tumeurs agressives. À ce jour, il existe deux modèles principaux d'auto-ensemencements. Le premier stipule que les cellules migrantes partent dans la circulation sanguine et reviennent directement à la tumeur primaire. Le second propose que les cellules participant à l'auto-ensemencement sont issues d'une première métastase de la tumeur primaire. Ce serait par conséquent un retour en deux temps, avec une sorte de halte plus ou moins longue dans un autre organe. D'après les modèles mathématiques, la seconde option semble beaucoup plus plausible que la première.

LES INVASIONS BIOLOGIQUES POUR MODÈLE

Pour nous biologistes de l'évolution, le parallèle avec l'écologie des invasions biologiques est frappant. En raison de la mondialisation des échanges, il existe des dizaines, voire bien davantage, d'espèces exotiques qui débarquent chaque jour sur tous les continents de la planète. L'immense majorité d'entre elles meurt sans réussir à se fixer. En revanche, il arrive parfois que certaines s'installent dans le nouvel habitat, et finissent par établir des populations dont la présence a généralement des conséquences écologiques locales négatives, voire catastrophiques. Par exemple : le ragondin ou myocastor, un rongeur originaire d'Amérique du Sud, introduit en France au XIX^e siècle pour l'exploitation de sa fourrure ; suite à des évasions accidentelles et à des lâchers volontaires par certains éleveurs, l'animal colonise aujourd'hui les zones humides d'une grande partie de l'Hexagone, et occasionne de nombreux dégâts, à la fois pour l'écologie et les activités humaines (consommation excessive de végétaux, fragilisation des berges). Même chose avec les écrevisses américaines introduites en Europe vers 1880, les écureuils gris, les tortues de Floride, les perruches à collier, le moustique-tigre, le frelon asiatique, la renouée du Japon, l'arbre à papillons... La liste est longue. Fort heureusement, écologistes et évolutionnistes travaillent depuis des années sur les invasions biologiques. Nous possédons par conséquent tout un cortège de concepts et de connaissances transposables à la maladie qui nous occupe ici. C'est d'autant plus vrai quand il s'agit d'espèces dont le mode de procréation rappelle en partie la façon dont les cellules cancéreuses prolifèrent, telles que les écrevisses marbrées, dont la reproduction est parthénogénétique, en clair, indépendante de toute sexualité, ce qui permet le développement d'un individu à partir d'un ovule non fécondé. Le problème des invasions biologiques, quoiqu'il soit de mieux en mieux compris, n'est pas réglé. Malgré tout, on sait que certaines solutions ne fonctionneront pas ou fonctionneront moins bien que d'autres. Il se trouvera toujours des différences entre les cellules cancéreuses et les espèces invasives. Le vrai défi n'est pas d'identifier ces éléments distinctifs, mais de voir quelles solutions efficaces contre les espèces invasives peuvent donner des idées pour des traitements visant à combattre les cancers généralisés.

Pour les biologistes de l'évolution, l'objectif est aussi de comprendre pourquoi les cellules cancéreuses partent de la tumeur primaire. Cette connaissance pourrait conduire à des applications thérapeutiques immédiates, par exemple en manipulant à l'aide de traitements les conditions qui les poussent à migrer. Le scénario le plus simple est celui d'un problème physique : les cellules qui prolifèrent finissent par être *à l'étroit*, car elles se répandent dans un organe de taille finie, et dès lors que des vaisseaux connectent la tumeur primaire au reste de l'organisme, certaines peuvent être emportées dans le système sanguin.

Outre cette explication simple et au moins en partie plausible, il est possible qu'existent aussi des raisons adaptatives. En dépit d'un recul évolutif plutôt bref – quelques années au mieux, sauf pour ses formes contagieuses –, le cancer évolue en temps réel dans notre organisme en produisant une très grande diversité de variants. C'est pourquoi les options qui présentent une valeur sélective supérieure peuvent être assez rapidement retenues, et rappelez-vous que nous décelons uniquement les cancers qui arrivent à se développer. Au-delà d'une sélection forte et rapide, n'oubliez pas non plus l'hypothèse de l'atavisme évoquée précédemment, selon laquelle des programmes ancestraux toujours encodés dans notre ADN pourraient être réactivés.

Parmi les scénarios adaptatifs les plus classiques, le plus fréquent est celui qui consiste à invoquer un problème de ressources. Les cellules cancéreuses pillent les ressources autour d'elles et quand ces dernières viennent à manquer dans l'environnement, elles font certes pousser des vaisseaux pour s'en procurer d'autres, mais peuvent aussi quitter l'habitat pour aller en chercher ailleurs. Certains travaux montrent, par exemple, que si l'on apporte artificiellement des ressources à la tumeur, la propension à métastaser diminue, ce qui sous-entend, pour certaines au moins, que la décision de migrer résulte bien d'un problème nutritif. Comme le disait Joel Brown, du Moffitt Cancer Center : « *If you feed them they are happy* » (« Si vous les nourrissez, elles sont satisfaites »). Il est fort probable que cette hypothèse tienne la route, car de très nombreux organismes vivants changent effectivement d'habitat quand les ressources alentour se font rares. Cela vaut aussi pour l'Homme : un cultivateur qui travaille une terre en région aride cherchera soit à mieux irriguer, soit il partira ailleurs. On pourrait, d'après ce scénario, penser que les cellules cancéreuses de tumeurs

développées dans des organes regorgeant de nutriments ne tenteront pas de migrer, du moins rapidement. En fait, ce n'est pas tant la quantité de ressources dans l'organe qui compte, que celles présentes à proximité immédiate de la cellule cancéreuse, au même titre que l'on peut être pauvre dans une ville riche. En fonction du degré d'exploitation du milieu, une cellule peut déclencher son programme de migration même si elle campe dans un organe abondant en ressources. Ce peut être aussi la pollution du milieu, engendrée par le métabolisme très particulier des cellules cancéreuses, et non la question des ressources, qui motive les candidates au départ.

Il existe potentiellement de multiples autres explications adaptatives jamais testées. Par exemple, lorsque la tumeur primaire se développe dans un endroit donné, elle attirera nécessairement l'attention de notre système de défense et se trouvera sous un feu immunitaire. Il peut être équivalent, en termes de probabilité de survie, de rester dans la zone de guerre ou de tenter sa chance ailleurs. Cette hypothèse serait compatible avec le fait que le processus métastatique peut alors être très précoce. Les thérapies joueraient également un rôle. En effet, on distingue au moins deux grandes périodes dans la vie d'un cancer : avant et après le diagnostic. Avant, nos défenses naturelles, et le système immunitaire en particulier, constituent son seul véritable ennemi. Mais une fois diagnostiqué, le voilà harcelé sans relâche par les traitements qui lui mènent la vie dure.

Une autre explication, possiblement adaptative, du caractère précoce de la dispersion métastatique est l'évitement de la compétition avec les apparentés. Je m'explique. De nombreux travaux en écologie évolutive ont montré que dans le monde animal ou végétal, l'une des motivations à migrer apparaît quand l'individu, par compétition, nuit à ceux qui lui sont apparentés. Lorsqu'une tumeur se développe, il existe, au moins au départ, un apparentement fort entre les cellules issues du clone voyou et un épuisement local des ressources, au moins jusqu'à ce que le groupe de cellules en question ait fait pousser des vaisseaux sanguins pour s'alimenter. Lorsque le ou les premiers vaisseaux parviennent à la tumeur, il est attendu, selon les modèles, qu'une partie des cellules migre pour diminuer la compétition entre apparentés. Au fur et à mesure que la tumeur grossit, de nouveaux vaisseaux arrivent et le même processus se produit probablement à chaque fois, soulevant des vagues de migrations.

On ignore à l'heure actuelle dans quelle mesure il est possible, y compris par de multiples vaisseaux, de nourrir suffisamment les occupants de la tumeur. Si cette capacité diminue à partir d'un seuil, la proportion de candidats au départ parmi les cellules nouvellement formées devrait augmenter de façon concomitante. On pourrait également envisager qu'une tumeur primaire qui envoie des cellules en dehors de la zone où elle se développe, tels des leucocytes, occupera le système immunitaire ailleurs aussi, et réduira ainsi la pression qu'elle subit. Une fois de plus, il ne s'agit pas d'une intention de la tumeur, mais d'un processus sélectif qui augmente nos chances de détecter des tumeurs qui se développent de cette manière.

Outre le caractère précoce ou tardif, un autre facteur tient à ce que les cellules migrantes sont seules ou associées. Apparemment, celles qui partent groupées s'observent surtout lorsque le cancer est déjà bien avancé. Il est possible que cela reflète l'altération du système immunitaire : les groupes seraient là en permanence, mais plus efficacement détruits au début du processus cancéreux. Une autre hypothèse suggère que le processus métastatique est constitué de cellules qui migrent pour des raisons divergentes au début et à la fin. Les cellules qui partent par paquets semblent d'ailleurs avoir un taux de succès d'installation supérieur à celui des cellules qui se déplacent isolément.

QUESTIONNER LE PROCESSUS MÉTASTATIQUE

Toutes les possibilités que j'ai passées en revue illustrent avant tout notre ignorance de l'écologie évolutive du processus métastatique. Ce qui est dramatique, car c'est principalement lui qui nous tue ! Cette méconnaissance est en partie liée à la difficulté d'étudier les métastases, par exemple pour des raisons de taille de colonie : à ce jour, on ne les détecte qu'au-delà d'un million de cellules. Ce qui se passe entre le moment de leur installation et celui où elles atteignent le million est aujourd'hui une boîte noire pour les scientifiques. Pourtant, cette phase est cruciale, car si l'on compare avec les espèces invasives, on sait que les premiers individus qui colonisent un nouvel habitat ne correspondent qu'à un sous-échantillon de la diversité présente au sein de la population d'origine. Comme si l'on ne prenait que quelques bonbons dans une boîte qui en contient des centaines

de toutes les couleurs. Bien sûr, une fois installée, la métastase peut évoluer en se diversifiant à nouveau, mais il lui faudra du temps avant de reconstituer une nouvelle boîte de bonbons de toutes les couleurs : elle sera d'abord peu diversifiée et, en théorie, plus facile à éradiquer d'un coup, sans risque de sélectionner une résistance. Il existe donc bien une fenêtre temporelle pendant laquelle toutes les métastases devraient être relativement aisées à éliminer... On comprend alors pourquoi ouvrir la boîte noire mentionnée plus haut est un enjeu si capital ! Mais faisons confiance aux progrès scientifiques et technologiques. Par exemple, de remarquables outils sont en cours de développement, qui seront capables demain de prendre en flagrant délit les cellules tumorales circulantes. Dans tous les cas, il ne fait aucun doute que pour mieux soigner les cancers métastatiques, il faudrait commencer par mieux les appréhender.

Pour la docteure Catherine Alix-Panabières, enseignante-chercheuse aussi brillante qu'infatigable et cheffe d'équipe de recherche en cancérologie au CHU de Montpellier, la détection et l'étude des cellules tumorales circulantes sont un enjeu majeur. Quelles sont celles qui migrent par rapport à celles qui restent dans la masse tumorale ? Combien sont-elles ? Comment se déplacent-elles : seules ou associées à d'autres ? À quel moment partent-elles le plus ? Quelles sont les propriétés des cellules tumorales circulantes les plus agressives, celles qui parviennent à s'installer et à former des foyers cancéreux secondaires à distance de la tumeur primaire ? Autant de questions que l'on commence juste à explorer, grâce aux techniques mises au point par Catherine Alix-Panabières et son équipe. L'avantage de cette approche est qu'elle est peu invasive pour le patient et peut être réalisée régulièrement, puisqu'une simple prise de sang suffit ! Dans son laboratoire, les automates de pointe font le reste pour étudier ces cellules migrantes, tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif. Cette biopsie liquide en temps réel de la tumeur permet de connaître avec précision le type de cancer dont souffre le patient, alors même que la tumeur originelle et la ou les métastase(s) peuvent ne pas être accessibles, ou avoir été réséquées.

Ces recherches sont prometteuses. Elles constituent des avancées technologiques et biologiques considérables, qui pourraient enfin révolutionner la compréhension de la cascade métastatique. Cette technique contribue, avant d'initier un traitement, à donner une information

pronostique indépendante. Elle permet de diagnostiquer des rechutes cliniques métastatiques, avant même que les métastases ne soient visibles par les techniques traditionnelles d'imagerie. La présence de cellules tumorales circulantes, chez une personne qui a eu un cancer par le passé, peut en effet signaler un retour invasif du cancer. Enfin, un suivi quantitatif des cellules tumorales circulantes peut servir de nouveau biomarqueur pour évaluer l'efficacité des thérapies choisies : si le traitement est efficient, on doit assister à une diminution ou une disparition complète des cellules migrantes dans le sang du patient. Le suivi peut également révéler le mécanisme de résistance du cancer à un traitement donné et aider à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, l'étude des caractéristiques biologiques des cellules circulantes permettrait de mieux identifier quels sont les attributs des cellules résistant aux thérapies. Ces informations sont précieuses, à la fois pour le chercheur et pour le cancérologue praticien, afin de mieux personnaliser les traitements et aboutir à une médecine de précision.

En mars 2018, la revue *Scientific Reports* a publié un article sur la découverte de ce qui pourrait bien être le quatre-vingtième organe de notre corps : l'interstitium ! Il s'agit d'une couche de tissu remplie d'un fluide circulant dans l'ensemble du corps, sous la surface de la peau, le long du système digestif, des poumons et des voies urinaires, autour des artères et des veines, et entre les muscles. Aussi incroyable que cela puisse paraître, les scientifiques étaient jusqu'à présent passés à côté, car les techniques habituelles de microscopie, contrairement à l'endomicroscopie confocale, ne permettent pas de le voir ! Cette couche de tissu n'est donc pas compacte, mais gorgée de fluide. Elle forme une myriade de compartiments interconnectés dans le corps. Les recherches n'en sont qu'à leurs débuts. Mais les scientifiques se sont immédiatement interrogés sur le rôle potentiellement clef que cet organe pourrait jouer dans la propagation des cancers. L'avenir dira si l'interstitium héberge lui aussi des cellules tumorales circulantes ayant une action significative dans la généralisation des cancers.

LE CANCER NOUS MANIPULE...

C'est bien connu, lorsque nous sommes malades, nous subissons une série de modifications de notre état normal comme la fièvre, le manque d'appétit ou encore la fatigue. La médecine et la parasitologie évolutives ont l'habitude de classer ces manifestations en trois grandes catégories. On distingue ainsi les troubles pathologiques qui n'ont aucune fonction particulière et ne sont que des sous-produits d'autres phénomènes. Il peut aussi s'agir d'adaptations de l'hôte, par exemple la fièvre, le fait de dormir davantage pour renforcer le système immunitaire, ou de vomir pour expulser un aliment toxique. Enfin, certains changements sont des adaptations de l'agresseur visant à mieux nous exploiter. On parle alors de manipulation parasitaire. Il existe en effet une myriade de parasites, dits « manipulateurs », parce qu'ils sont capables de modifier le phénotype – c'est-à-dire le comportement, la couleur ou la morphologie – de leurs hôtes dans le but de favoriser leur propre survie ou leur transmission. La manipulation est la règle dans le micro-environnement tumoral. Et l'on sous-estime probablement l'importance de cette manipulation par le cancer au-delà de la sphère de son micro-environnement...

TACTIQUES DE PARASITES

Avant de travailler sur le cancer, les parasites manipulateurs de comportements étaient mon sujet de recherche favori. Il faut dire que c'est un monde fascinant, dans lequel le parasite déploie les stratégies les plus diverses pour arriver à ses fins. Parfois, en se servant d'un hôte

intermédiaire. Ainsi, la petite douve du foie, qui doit finir son cycle biologique dans un mouton, utilise pour ce faire la fourmi. Les ovins ne sont pas connus pour être des prédateurs de fourmis, mais le parasite manipule le comportement de la fourmi, l'obligeant à grimper au sommet des brins d'herbe, ce qui est effectivement l'option la plus efficace pour finir dans le tube digestif d'un mouton en train de paître. Tout aussi étonnant, un ver parasite du groupe des nématodes exploite lui aussi une fourmi comme hôte intermédiaire pour terminer son cycle dans l'organisme d'un oiseau qui n'est pas insectivore mais frugivore. Le ver modifie la morphologie et le comportement de la fourmi, dont l'abdomen noir devient rouge comme un petit fruit, et pointe vers le haut. Lorsque l'on observe une fourmi ainsi parasitée sur une branche portant de vrais fruits, il faut regarder attentivement pour la repérer tant le mimétisme est quasi parfait. Certains parasites, comme les vers nématomorphes, finissent leur cycle libre dans l'eau, après avoir manipulé des insectes terrestres qu'ils forcent à se *suicider* en se jetant dans des points d'eau. Certaines guêpes parasitoïdes pondent leurs œufs dans un insecte, une coccinelle par exemple. Leur larve se développe dans la coccinelle en dévorant tout, sauf ce qui est indispensable pour garder la coccinelle en vie, puis s'extirpe du corps de sa victime et tisse un cocon entre ses pattes. Chose étonnante, la coccinelle reste en vie sur le cocon et le protège d'éventuels prédateurs jusqu'à ce que la petite guêpe émerge. C'est une manipulation de type *garde du corps*.

Même nous humains, sommes parfois manipulés par des parasites, et vous-même l'avez donc peut-être été ! Par exemple : les oxyures, de petits vers intestinaux du groupe des nématodes, fréquents chez les enfants avant l'utilisation généralisée des vermifuges ; les femelles de ce petit ver pondent autour de l'anus, notamment le soir, ce qui a pour conséquence de provoquer des démangeaisons assez intenses. J'entends encore ma grand-mère maternelle : « Il est énervé, il doit avoir des vers ! » Une fois infecté, il est facile de se retrouver avec des milliers d'œufs du parasite sur les doigts et de devenir un vecteur à son tour, au travers des contacts avec les autres ou en souillant de la nourriture partagée. Cette manipulation du comportement est simple, mais terriblement efficace pour la transmission du parasite. La sélection naturelle ne retient pas nécessairement ce qui est complexe, elle retient ce qui fonctionne.

Selon certains scientifiques comme le professeur Claude Combes, l'éternuement serait aussi une manipulation permettant aux agents infectieux, comme le virus de la grippe véhiculé par le postillon, de se transmettre. Il suffit de regarder à contre-jour une personne qui éternue sans mettre la main devant sa bouche, pour comprendre à quel point la projection est puissante. Le virus de la rage, dans ses formes dites « furieuses », est aussi connu pour induire une production intense de salive et des comportements agressifs de nature à favoriser la transmission à l'occasion de morsures.

Bon nombre de parasites colportés par des vecteurs tels que les moustiques sont aussi des manipulateurs de comportements, ou plutôt des manipulateurs d'appétit. Des travaux réalisés ces dernières années ont établi que *Plasmodium falciparum*, un des agents responsables de la malaria, était même un triple manipulateur ! Lorsqu'il est dans le moustique vecteur, le parasite en diminue l'appétit afin de réduire la probabilité que l'insecte soit tué au cours d'un repas sanguin qui ne serait pas efficace pour sa propre reproduction. En revanche, après que *Plasmodium falciparum* a migré dans les glandes salivaires du moustique et qu'il est devenu transmissible, il augmente l'appétit de son vecteur ! Les moustiques parasités piquent davantage, ce qui a pour conséquence de diffuser davantage la maladie ! Enfin, une fois dans l'Homme et prêt à être transmis à un autre moustique lors d'un repas sanguin, il manipule nos odeurs corporelles afin de nous rendre plus attractifs pour l'insecte piqueur. L'agent de la malaria n'est pas le seul à favoriser sa transmission par des phénomènes de manipulation de son hôte. Les épidémiologistes ont pris conscience qu'il était important, pour ne pas dire crucial pour la santé publique, de prendre en considération ces stratégies parasitaires afin d'appréhender à grande échelle la dynamique des maladies transmises par des vecteurs. Connaître la façon dont une maladie se répandra, si le parasite impliqué est un manipulateur, change la donne.

Un autre de ces parasites compte parmi nos familiers. Il s'agit de *Toxoplasma gondii*, l'agent responsable de la toxoplasmose. On estime que 30 à 40 % des humains sont infectés et j'en fais partie. Mais vous aussi peut-être. Avant que vous ne lisiez ce qui va suivre, je tiens à vous rassurer : je me porte comme un charme, et je n'ai voulu savoir si j'avais contracté ce parasite que par pure curiosité. Ce protozoaire extrêmement commun à

l'échelle planétaire fait de plus en plus parler de lui dans le milieu médical, notamment dans le domaine des troubles psychologiques et psychiatriques. Un nombre croissant de travaux réalisés ces dernières années suggèrent que *Toxoplasma gondii* est associé, chez l'espèce humaine, à des troubles neurologiques plus ou moins graves. Pourquoi ? En raison de son activité de manipulateur de rongeurs. Quelques éclaircissements s'imposent !

Le cycle biologique de ce banal parasite peut prendre un chemin simple ou complexe. *T. gondii*, de son petit nom, se développe dans les cellules intestinales des félins, comme les chats, et ses œufs, que l'on appelle des « oocystes », sont libérés à l'extérieur avec les excréments de son hôte. Il peut alors compléter son cycle, soit directement si ses oocystes infectent un chat, soit indirectement en infectant un vertébré à sang chaud, souvent un rongeur, comme un rat ou une souris, qui joue le rôle d'intermédiaire. Le parasite ne bouclera son cycle que si le rongeur est mangé par un félin. Dans la souris ou le rat, le parasite se multiplie et forme des kystes permanents, principalement dans le cerveau. L'Homme est contaminé par ce parasite lorsqu'il est en contact étroit avec des chats, en changeant leur litière par exemple, ou en consommant de la viande infectée mal cuite. L'infection, qui génère des symptômes grippaux ponctuels et sans gravité réelle, pose problème en cas de première contagion chez la femme enceinte et chez les patients immunodéprimés. Les choses se compliquent quand le parasite qui est en nous, sous forme de petits kystes dans notre cerveau, *croit* qu'il se trouve dans un hôte intermédiaire – donc le rongeur.

Des travaux publiés dans des revues prestigieuses ont montré que le parasite entraîne chez les rongeurs, des modifications de comportement de nature à promouvoir la transmission du parasite. Parmi ces troubles, le plus spectaculaire est une attraction que l'on peut qualifier de fatale : les rongeurs infectés non seulement ne manifestent plus leur aversion innée pour l'urine des chats, mais ils sont même attirés par elle ! Le parasite nous fait-il éprouver pareille attirance pour les effluves d'urine féline ? Presque, serais-je tenté de dire. Une étude menée par le professeur Jaroslav Flegr, à partir des odeurs d'urines d'animaux de zoos, révèle que les Hommes touchés par *T. gondii* sont moins incommodés que les individus sains par l'odeur de celles des félinidés et uniquement celles-ci. Chez les chimpanzés atteints, ma consœur Marie Charpentier, directrice de recherche au CNRS à

Montpellier, a dépisté cette attraction fatale pour les odeurs d'urine de panthères, leur prédateur félin de prédilection.

Comme chez le rongeur, l'infection chez l'Homme est associée à des temps de réaction significativement augmentés. Si par le passé ce phénomène pouvait éventuellement être un désavantage adaptatif en accroissant les probabilités de prédation des humains par des félinés – les tigres à dents de sabre notamment –, cette baisse de vigilance est aujourd'hui propice à des comportements potentiellement délétères pour la santé. Jaroslav Flegr a démontré que les individus parasités sont plus souvent impliqués dans des accidents de voitures. L'infection par *T. gondii* pourrait, dans certains cas, être à l'origine de problèmes psychiatriques sérieux, tels que des troubles obsessionnels compulsifs, bipolaires, la démence, la maladie de Parkinson, l'hyperactivité, l'épilepsie, la dépression profonde et enfin et surtout – plus de quarante études le suggèrent – la schizophrénie ! À côté de ces désordres psychiatriques graves, l'infection par *T. gondii* est associée à des modifications de la personnalité, d'ailleurs différents entre les hommes et les femmes. Les premiers auraient tendance à perdre confiance en eux, à être plus suspicieux et jaloux, moins respectueux des règles et plus anxieux face à des situations nouvelles. Mais chez les deux sexes, on observe une même augmentation du sentiment de culpabilité. Selon le parasitologue Kevin Lafferty, basé à Santa Barbara en Californie, la prévalence de l'infection variant de 0 % à quasiment 100 % en fonction des pays, le comportement de nations entières pourrait être influencé par ce parasite. Il pousse même son raisonnement jusqu'à imaginer que *T. gondii* influe sur la politique mondiale, en privilégiant des gouvernements plus ou moins conservateurs ! Une autre étude, récente, appuie aussi l'idée que ce parasite conditionne l'économie au travers de son impact sur le comportement humain.

Enfin, bien que ce pathogène ne soit pas un virus, j'ai montré avec mon équipe que l'incidence du cancer du cerveau semble augmentée dans les pays où la prévalence d'infection par *T. gondii* est la plus élevée. L'éradication planétaire de ce parasite n'est malheureusement pas envisageable, car on le détecte chez des centaines d'espèces animales. D'où la nécessité de l'étudier, afin de mieux comprendre ses effets sur la santé et ainsi les gérer plus efficacement. Quoi qu'il en soit, je ne saurai jamais

quelle aurait été ma personnalité sans les petits kystes de *T. gondii* logés à vie dans mon cerveau...

NOS COMPORTEMENTS SOUS INFLUENCE...

Le cancer est une entité vivante qui, comme on l'a vu, est un manipulateur de son micro-environnement, avec des preuves irréfutables que les cellules cancéreuses peuvent amener les cellules saines avoisinantes à coopérer pour le développement de la tumeur. La question est aujourd'hui de savoir si cette manipulation peut affecter nos comportements.

Comme beaucoup de maladies, le cancer entraîne une série de manifestations telles que la fatigue, des modifications du comportement alimentaire, de la libido, de l'humeur, etc. Paradoxalement, on ne connaît pas grand-chose sur la signification biologique de ces modifications. Sont-elles des sous-produits de la pathologie sans valeur adaptative, ou au contraire des adaptations de notre organisme pour lutter contre la maladie ou limiter ses effets ? Sont-elles des manipulations du cancer ? Surtout, ce que l'on connaît des modifications de phénotype chez les personnes atteintes d'un cancer vient essentiellement d'informations recueillies à partir du moment où la maladie a été diagnostiquée, alors que bien souvent la tumeur est là depuis des années. On sait donc peu de choses sur ces changements, entre le début d'un cancer à destinée invasive et sa détection, alors qu'il serait décisif d'identifier ces bouleversements et de savoir à qui ils profitent ! Attention, bien qu'il s'agisse de changements tombant dans la catégorie dite de nos adaptations, ceci ne va pas forcément nous intéresser de nos jours. Souvenez-vous de ces drosophiles qui, en cas de cancer, maximisent au plus vite leur reproduction avant de mourir. Ces comportements reproducteurs accélérés contribueraient-ils à diminuer encore un peu plus la survie ?

Pour le moment, il n'existe aucune preuve de manipulation adaptative du comportement par le cancer, en dépit de certains points troublants, notamment concernant le sommeil et l'alimentation.

QUAND LE SOMMEIL FLANCHE

Une des hypothèses les plus en vogue à l'heure actuelle sur la fonction du sommeil suggère qu'il a évolué afin de permettre à l'organisme d'allouer une plus grande partie de ses ressources au système immunitaire. Comment ? Justement en mettant les multiples fonctions du corps au repos. Cette orientation des ressources serait une absolue nécessité pour survivre aux nombreuses agressions infectieuses auxquelles tout individu doit faire face au quotidien. Chez les animaux, les espèces qui dorment le plus ont, toutes choses étant égales par ailleurs, des systèmes immunitaires plus efficaces et, en conséquence, des cortèges parasitaires moins riches. Plusieurs observations chez l'Homme, même si elles ne constituent pas des démonstrations, accréditent cette hypothèse. Par exemple, une privation de sommeil s'accompagne souvent d'une plus grande vulnérabilité aux infections et, lorsque l'on est malade, on éprouve en général un plus grand besoin de dormir, ce qui accélère significativement la guérison. Cette hypothèse de la fonction immunitaire du sommeil reste encore à explorer chez l'Homme quoique plusieurs études récentes la confortent.

Le système immunitaire ne s'attaque pas seulement aux parasites, mais aussi aux cellules cancéreuses. Il est d'autant plus redoutable qu'il est *a priori* entraîné depuis des lustres à tuer les cellules cancéreuses, alors que le cancer, nous l'avons déjà indiqué, n'a que quelques années d'évolution au mieux à chaque fois, excepté les cancers contagieux. Les cellules cancéreuses ont par conséquent peu de chances de gagner en s'attaquant frontalement au système immunitaire. Il n'est pas étonnant dès lors de constater que la sélection oncogénique encourage plutôt celles qui évitent le problème en devenant invisibles ou non reconnues. Parfois, un combat indirect peut être plus efficace : les cellules cancéreuses semblent utiliser davantage de sucre que ce dont elles ont réellement besoin pour leur prolifération, ce que les chercheurs interprètent comme une stratégie qui prive le système immunitaire de son carburant. Couper l'ennemi de son ravitaillement est une tactique guerrière bien connue¹¹, nous l'appliquons d'ailleurs nous-mêmes quand nous essayons de bloquer la formation des petits vaisseaux nourriciers que la tumeur tente de faire pousser pour s'alimenter. S'il est compliqué de s'en prendre au système immunitaire, il est en revanche beaucoup plus simple, sur le plan physiologique, de

perturber le sommeil, ce qui impactera par ricochet le système immunitaire, en raison des relations étroites entre sommeil et immunité.

Les liens entre cancer et sommeil sont complexes et encore très loin d'être entièrement compris. Toutefois, les cancers du sein ou de l'ovaire, par exemple, sont connus pour entraîner des effets sur la qualité du sommeil, en altérant le rythme circadien, et ce indépendamment du stress que l'annonce d'un cancer peut générer. Un sommeil de qualité médiocre, au moins dans certains cas, appuie la progression des tumeurs. Même si cela reste à démontrer, il n'est pas exclu que la sélection oncogénique favorise les cancers capables de provoquer des troubles du sommeil, car cela affaiblit de façon rapide et efficace leur pire ennemi.

Si l'on suit un raisonnement évolutif classique, on pourrait rétorquer que, tout au moins à ce niveau, cette capacité à manipuler devrait, afin de pouvoir évoluer, donner un avantage à la tumeur et/ou à ses métastases, qui développent ce trait par rapport aux autres tumeurs. Ce n'est pas le cas, puisqu'un affaiblissement général du système immunitaire bénéficie en principe à toutes les tumeurs dans un organisme. Mais comme on l'a vu, en dehors des cancers contagieux qui peuvent évoluer sur le long terme, tels des parasites, les cancers classiques n'ont que quelques années d'évolution, ce qui expliquerait que certains traits évolutifs puissent être mal ajustés. Il est probable que chez les cancers contagieux, la palette des stratégies se resserre autour d'adaptations plus fines, celles qui avantagent spécifiquement les tumeurs faisant prospérer leur propre business, pour *in fine* assurer leur transmission. D'autre part, comme on détecte forcément mieux les cancers qui se développent le plus, des manœuvres brouillonnes couronnées de succès vont plus attirer notre attention, sans pour autant être toujours majoritaires.

AVIDES DE SUCRE

Il en va de même pour l'alimentation. L'idée peut sembler étrange, sauf quand on sait que notre microbiote intestinal est capable de manipuler nos comportements alimentaires. Ces microbes vivant dans notre tractus gastro-intestinal peuvent orienter nos préférences alimentaires dans un sens bénéfique pour eux, grâce à différentes stratégies, par exemple détourner le

nerf vague, l'axe nerveux entre notre intestin et notre cerveau, modifier les récepteurs du goût, les mécanismes de récompense et de satiété, ou la production de toxines qui influent sur l'humeur...

La cellule cancéreuse pille sans vergogne les ressources qu'elle requiert. Vu ses besoins nutritifs, il est peu probable qu'une tumeur puisse vous imposer directement ce que vous devriez manger en fonction de ce qui serait bon pour elle. De plus, votre corps regorge déjà de toutes les réserves qui lui sont nécessaires. En revanche, en se servant à volonté dans l'hôtel-restaurant que vous constituez pour elles, les tumeurs risquent de provoquer des carences que vous devrez compenser, car c'est une réponse naturelle. Par exemple, si vous manquez de sucre et flirtez avec l'hypoglycémie, vous allez rechercher spontanément des aliments sucrés. Les cellules cancéreuses sont aussi avides de sucre... Le pillage à l'extrême, en interaction avec d'autres processus, peut même conduire à une perte de poids souvent irréversible, nommée « cachexie » ou « consommation ». Les causes précises de la cachexie cancéreuse ne sont pas entièrement élucidées à l'heure actuelle. Elle se caractérise par un affaiblissement profond de l'organisme, conduisant à des carences alimentaires, une inflammation généralisée et, contrairement à un amaigrissement classique, à une perte à la fois de la masse musculaire et du tissu adipeux. Dans ce contexte, la perte d'appétit est provoquée par l'action de molécules sécrétées par le système immunitaire pour lutter contre l'inflammation, et par les produits de sécrétion de la tumeur. Une conséquence de ce processus est d'augmenter les protéines et les lipides circulant dans le sang, substrats nutritifs de la tumeur.

Difficile de croire qu'il s'agisse d'une adaptation de l'hôte, la cachexie est corrélée à une diminution de l'espérance de vie et serait même la cause du décès de plus de 30 % des patients cancéreux. Dans tous les cas, les répercussions de ces carences sont graves, car elles contribuent à faire chuter les défenses immunitaires. Si la tumeur est bien directement à l'origine de ce syndrome, est-ce un sous-produit de son activité ou un trait qui naît de son effet stimulant sur la progression cancéreuse ? La dénutrition du patient provient de la sécrétion de facteurs *cachexisants*, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse d'une manipulation. De même, les tumeurs peuvent manipuler les quantités de graisse dans notre sang, jusqu'à provoquer une

hyperlipidémie, un taux élevé de lipides incluant le cholestérol et les triglycérides, laquelle est aussi favorable à la croissance tumorale.

La manipulation par le cancer fait en ce moment l'objet de recherches importantes, notamment sur les stades précoces de la maladie, soit avant que les tumeurs ne soient détectables. Pour mener de tels travaux, il faut là encore des modèles animaux, chez qui on peut induire le cancer et étudier très tôt quels sont les changements qui apparaissent sur des variables comme le sommeil, l'appétit, l'activité, les préférences alimentaires... Si les hypothèses de manipulation s'avèrent exactes, ces connaissances devront être prises en compte dans les stratégies de prévention et les thérapies. Nous l'avons vu, le problème majeur dans le traitement du cancer est lié, en grande partie, au fait que l'on attaque le cancer par un seul bout : les cellules cancéreuses. Or du fait de leur énorme variabilité, tôt ou tard, on rencontre des variants qui résistent aux traitements. En revanche, si pour progresser le cancer repose sur une série de manipulations métaboliques de l'hôte, il est sans doute possible d'enrayer l'engrenage en s'attaquant également à ces modifications métaboliques communes à tous les patients et donc moins sujettes à la variabilité.

DES CONSÉQUENCES ÉCOLOGIQUES INATTENDUES

Un des thèmes phares des sciences de l'écologie et de l'évolution est l'étude du fonctionnement des écosystèmes. Non seulement il est important de comprendre les règles qui gouvernent les interactions entre espèces, notamment celles qui régissent le maintien de la biodiversité, mais il faut aussi prédire comment ces processus se comporteront et évolueront dans le monde actuel. Notre espèce est responsable de changements majeurs dans les équilibres écologiques. Ces transformations sont à l'origine d'altérations dans les interactions entre espèces, et également dans la fréquence de certaines maladies, dont possiblement les cancers comme nous allons le voir. Si cette hypothèse se confirme, cela signifierait que l'Homme est une espèce oncogénique pour la faune sauvage.

Par le passé, les travaux en écologie ont d'abord illustré le rôle clef de processus tels que la compétition, la prédation, les symbioses, le parasitisme ou les bouleversements écologiques qui commandent les écosystèmes et leur stabilité face aux perturbations du milieu. Et si malgré des décennies de recherches nous étions passés à côté d'un élément essentiel ? D'une variable capable d'influencer fortement les aptitudes à la compétition des individus et des espèces, leur vulnérabilité aux parasites et aux prédateurs, ou encore leur capacité à se déplacer ? Si on posait cette question aux meilleurs écologues actuels dans le monde, ils répondraient sans doute :

« Non, c'est impossible ! » Et pourtant, c'est probablement le cas du cancer, ou plutôt des processus oncogéniques dans leur ensemble.

Je l'ai déjà souligné, le monde ne se divise pas en deux catégories, les individus qui ont un cancer et ceux qui en sont exempts. Les animaux multicellulaires dans leur globalité hébergent des processus oncogéniques, un oncobiote, allant des lésions précancéreuses aux cancers métastatiques, détectables au moins dans les zoos, car les prédateurs ne sont pas là pour les éliminer à des stades plus précoces de la maladie.

Pourquoi avons-nous jusqu'à présent ignoré cette variable ? C'est un peu comme avec les parasites voici quelques années : ils étaient laissés de côté par la majorité des écologues, car souvent invisibles en l'absence d'outils appropriés pour les observer et les étudier. Or, depuis que nous utilisons de meilleurs équipements, nous réalisons que le rôle des parasites est capital dans le fonctionnement des écosystèmes et dans l'évolution de nombreux caractères chez les organismes hôtes. Ainsi, l'influence du parasitisme sur l'évolution du vivant est désormais pour certains scientifiques un thème de recherche majeur, et pour d'autres une option tôt ou tard incontournable, considérant que tous les organismes vivants sont concernés par le parasitisme. Les parasites et les pathogènes peuvent fortement affecter la démographie, la variabilité génétique et l'évolution des populations de leurs hôtes.

Si par le passé les chercheurs se sont surtout intéressés aux effets directs de ces organismes sur la fécondité et la survie des espèces qu'ils infectent, les études actuelles révèlent leur influence insoupçonnée sur des traits aussi divers que le comportement, la morphologie ou la physiologie de leurs cibles, pour ne citer que ces quelques exemples... Comme souvent en écologie, ces conséquences peuvent être dramatiquement amplifiées par des processus en cascades. Les parasites et les pathogènes arrivent ainsi à totalement perturber les chaînes alimentaires, les relations de compétition entre espèces ou encore le potentiel invasif de certaines d'entre elles. Le bouleversement de ces *équilibres* peut être favorable ou au contraire défavorable au maintien de la biodiversité. Dans ce contexte, il serait urgent d'étudier le parasitisme aux différentes échelles spatiales concernées, du gène et de la cellule à l'écosystème, puis à l'ensemble des biotopes de la planète. Au-delà de leur intérêt fondamental, ces recherches permettront aussi de comprendre et de prédire la dynamique de l'évolution des agents

pathogènes dans un contexte planétaire en pleine mutation : réchauffement global, fragmentation des habitats, rapidité des échanges transcontinentaux de personnes et de marchandises, vieillissement des populations occidentales, agriculture et élevage intensifs, urbanisation... et j'en passe.

Les processus oncogéniques sont très probablement dans le même cas de figure que les parasites par le passé : ils sont complètement sous-estimés car difficiles à voir ! L'erreur commise a été de focaliser notre regard seulement sur leurs phases avancées, les cancers métastatiques. Mais ces étapes ne constituent que la partie émergée de l'iceberg et, pour de multiples raisons, ces cancers sont rarement observés dans la nature. Par exemple, un animal développant la pathologie est souvent dévoré par un prédateur à un stade très précoce de la maladie, à cause de son affaiblissement. On ne verra donc que très rarement des individus avec un cancer avancé... Et pourtant, l'affection aura bel et bien joué un rôle écologique en amont, en favorisant la prédation de l'individu porteur de tumeurs. En plus du manque d'outils pour détecter les processus oncogéniques précoces dans la faune sauvage, la focalisation sur les formes métastatiques est aussi liée au fait que le cancer a le plus souvent été étudié par des médecins ou des vétérinaires d'animaux domestiques chez lesquels, en l'absence de compétiteurs ou de prédateurs, le cancer n'est problématique que lorsqu'il atteint des états invasifs.

Au motif de ce biais d'observation, l'image que l'on avait du cancer, jusqu'à récemment, est celle d'une maladie de la sénescence. C'est sans doute la principale raison pour laquelle les écologistes et biologistes de l'évolution ne lui ont pas accordé une grande importance car, rappelons-le, les pathologies qui surviennent après la phase de reproduction n'ont pas beaucoup d'effet sur le succès reproducteur des individus et par conséquent sur l'évolution. Le cancer est certes dû à des mutations qui s'accumulent avec l'âge, couplé au vieillissement de nos défenses naturelles, mais il est temps d'adopter un nouveau regard. On le voit bien, la vision qui a prévalu jusqu'alors devient erronée, dès lors que l'on considère les processus oncogéniques dans leur totalité. Qui plus est, si Ewald a raison et que les cancers sont le produit d'organismes pathogènes infectieux, l'omniprésence des cancers dans le règne animal serait à rapprocher de l'omniprésence des virus et bactéries pathogènes. Même les cancers avancés sont en de nombreux points différents des manifestations classiques de la sénescence. Par exemple, la plupart des troubles de santé chez le sujet âgé sont liés à des

pertes de fonctions, alors que le cancer crée, lui, des fonctions nouvelles dans sa progression. Il est une entité vivante qui évolue selon des processus darwiniens, il peut être induit par des agents infectieux ou être lui-même contagieux, et connaît parfois des régressions spontanées. Autant de caractéristiques dont sont dépourvues les manifestations classiques de la sénescence.

Actuellement, nous n'avons aucune idée de l'incidence des processus oncogéniques sur la santé et la vigueur des espèces sauvages. Cela pourrait jouer sur l'étendue des disparités entre individus, en termes de temps de sommeil, de croissance, de dominance sociale ou encore de sénescence. Lorsqu'il s'agit de tumeurs graves qui aboutissent à la mort, ces développements peuvent mettre des semaines, des mois, voire des années selon les espèces et les organes, et affecter pendant ces périodes plus ou moins longues de nombreux traits écologiquement pertinents comme la compétition, la prédation, le parasitisme, la dispersion...

Malgré l'absence de cancer décelable, il est sage de s'intéresser au phénomène. En effet, l'élimination ou la gestion des cellules cancéreuses qui apparaissent spontanément a très certainement un coût pour l'organisme. Le système immunitaire ne travaille pas gratuitement, et l'énergie investie n'est plus disponible pour d'autres fonctions essentielles. Une absence de cancer peut refléter un faible taux de déraillements cellulaires ou une forte capacité à les réprimer. Si en apparence cela conduit au même résultat, c'est bien différent au plan énergétique. Par ailleurs, il existe dans la nature de fortes variations spatiales et temporelles dans les pressions parasitaires, ce qui entraîne des fluctuations concomitantes d'immunité pouvant influencer les processus oncogéniques.

Pour l'ensemble de ces raisons, il serait judicieux d'étudier comment le cancer interfère avec les autres facteurs dans les écosystèmes et de le considérer comme une variable à part entière dans leur fonctionnement. Dans les habitats pollués par exemple, on s'est rendu compte que toutes les espèces n'ont pas la même propension à développer une pathologie cancéreuse sous l'influence des polluants. Des effets qui plus est réciproques : par exemple, si des mutations congénitales favorisent le cancer et par conséquent la prédation chez les espèces proies, celle-ci agit en retour sur la fréquence des mutations en éliminant, avant qu'ils ne se reproduisent en totalité, les individus qui les portent. Quant aux processus

cancéreux dus à des mutations acquises au cours de la vie, ils viennent pour ainsi dire casser, ou tout au moins brouiller, la correspondance entre les gènes de l'individu et la façon dont ils s'expriment. Le bruit de fond généré ralentit l'efficacité de la sélection naturelle. Les conséquences pour les descendants, d'avoir été conçus par des parents hébergeant des tumeurs, ne sont pas connues non plus, mais existeraient possiblement, sachant qu'un nombre croissant de travaux attestent que des variables, telles que l'âge du père au moment de la conception, ne sont pas toujours neutres sur les caractéristiques de la progéniture. Cette thématique scientifique, inexplorée à l'heure actuelle, s'annonce passionnante, en particulier parce qu'elle impliquera des recherches interdisciplinaires associant écologistes, médecins, vétérinaires, évolutionnistes, etc.

Ces recherches permettront d'en savoir plus sur les conséquences écologiques insoupçonnées du cancer, mais pas seulement. En effet, il est fort probable que l'on sous-estime considérablement la palette des adaptations, notamment comportementales, des espèces sauvages à l'égard du risque cancéreux. On l'a dit : le cancer, lorsqu'on l'observe non pas chez des animaux de laboratoire mais au sein des écosystèmes naturels, est une maladie qui peut entraîner la mort précocement, à cause notamment d'une plus grande vulnérabilité vis-à-vis des prédateurs et des infections. Ainsi, les interactions biotiques augmenteront en quelque sorte la gravité des processus oncogéniques, rendant fatales à court terme des manifestations cellulaires que l'on peut croire relativement bénignes à long terme, si l'on s'en tient à une vision de laboratoire sans prédateur ni parasite. Il y a là une prise possible pour la sélection naturelle : des adaptations comportementales ont pu apparaître pour diminuer les risques associés aux processus oncogéniques.

Dans le cadre des pathologies infectieuses, il est établi que les animaux développent des attitudes minimisant les risques d'infections, ou de nature à soigner, et lorsque tout cela a échoué, des comportements qui limitent l'impact de la maladie sur leur succès reproducteur. Par exemple, les antilopes en Afrique évitent de brouter autour des bouses, ce qui réduit le risque d'acquérir des vers parasites dont les œufs sont expulsés dans les fèces. Plusieurs espèces de singes, mais aussi des invertébrés, sont capables de pratiquer l'auto-médication, en consommant des végétaux aux propriétés antiparasitaires. Chez l'espèce humaine, des expériences

montrent que nous sommes en mesure d'éviter les individus malades en étant sensibles aux modifications physiques du visage, même subtiles, qui accompagnent l'infection par un agent pathogène, comme un teint plus pâle, les coins de la bouche tombants, l'air fatigué, etc. Les stratégies d'évitement d'habitats riches en mutagènes, liés à la radioactivité naturelle par exemple, ou bien d'individus porteurs de pathogènes oncogènes ou de cancers contagieux, ou encore l'automédication sont autant de pistes à explorer.

Il est possible que les comportements prophylactiques soient rares, surtout s'ils sont coûteux à exécuter et que la probabilité de cancer reste faible en retour. En revanche, il est fort possible que les formes d'automédication, une fois la pathologie déclarée, aient pu évoluer, comme avec les maladies infectieuses. On s'aperçoit que ces comportements, s'ils peuvent en théorie limiter les impacts négatifs des développements oncogéniques, ne contribuent pas à l'élimination des mutations congénitales responsables des déraillements cellulaires précoces pouvant aboutir à des tumeurs. Ils auraient plutôt tendance à les neutraliser en corrigeant leurs effets négatifs. Quelle pourrait être leur contribution au maintien de ces mauvais gènes sur des temps évolutifs ? Autrement dit, est-ce en partie de leur faute si la sélection naturelle n'est pas parvenue à les éliminer en un demi-milliard d'années ? Encore une question sans réponse précise pour le moment.

Et que dire des interactions sociales sur la progression de la maladie ? Je mentionnerai ici le travail que nous avons récemment publié dans la revue *Nature Communications* avec mes collègues Frédéric Méry et Jacques Montagne du CNRS de Gif-sur-Yvette. En étudiant le comportement des drosophiles génétiquement modifiées auxquelles on a induit un cancer colorectal, nous avons pu observer qu'une mouche cancéreuse laissée seule dans son tube voit son cancer prospérer très vite ! La mouche est un insecte grégaire et l'isolement est un stress qui se répercute par une moins bonne capacité à contenir la progression de la maladie. Les résultats sont encore plus significatifs quand on lui adjoint la compagnie d'autres mouches et qu'on observe ensuite la vitesse de cheminement du cancer. Si les nouveaux individus sont également cancéreux, son cancer progresse, mais beaucoup plus lentement que dans la première expérience. À l'opposé, si des drosophiles saines rejoignent la cancéreuse, sa maladie se développe très

rapidement. L'analyse des images vidéo montre que la mouche cancéreuse, même avec les autres, est en fait bel et bien seule socialement ; elle interagit beaucoup moins avec les autres.

Nous avons alors voulu savoir si une mouche cancéreuse, face à un groupe de cancéreuses et à un autre de non cancéreuses, était capable de choisir et de rejoindre le groupe où la vitesse de progression de son cancer serait minimisée. C'est le cas, du moins au tout début de son cancer : la drosophile malade rejoint le groupe des cancéreuses. En ralentissant la vitesse de progression du mal, ce choix lui permet de gagner du temps et de se reproduire avant de mourir. D'ailleurs, lorsque le cancer est généralisé et qu'il n'y a donc plus d'avantages à choisir un groupe plutôt qu'un autre, la mouche n'affiche plus de préférence. Les drosophiles saines ont quant à elles un comportement différent. Face à des congénères atteintes d'un cancer qui débute à peine, elles ne détectent pas la maladie. En revanche, lorsque celui-ci est généralisé, elles évitent le groupe des cancéreuses. Les raisons d'un tel comportement restent obscures, car il ne s'agit pas d'une forme contagieuse. Le cancer à un stade avancé mime-t-il les effets d'une maladie infectieuse qui, elle, serait contagieuse ? À moins que les cancéreuses, plus vulnérables aux infections, soient perçues comme des individus dont il vaut mieux se tenir à distance. Affaiblies, elles peuvent aussi être évitées parce qu'elles risquent d'attirer des prédateurs à la recherche de proies faciles à attraper. Au-delà de montrer que le cancer modifie le comportement chez les animaux, ces travaux suggèrent que l'environnement social est important à considérer – y compris chez une mouche dont la psychologie est, vous en conviendrez, assez limitée. Sachant que l'isolement social conduit aux mêmes effets chez des rongeurs cancéreux, il apparaît fondamental de mieux comprendre aussi ces phénomènes chez notre espèce. Les personnes souffrant d'un cancer peuvent facilement se retrouver dans un état réel ou perçu d'isolement social, ce qui n'est pas anodin pour leur système immunitaire et donc leurs défenses anticancer. Les contextes sociaux auxquels nous sommes confrontés au cours de notre vie agissent également sur nos niveaux d'hormones sexuelles comme la testostérone et les œstrogènes, et ce n'est pas forcément neutre, à long terme, sur les risques de cancer.

HOMO ONCOGENICUS ?

Bon nombre des cancers qui nous affectent à l'heure actuelle sont, comme nous l'avons vu, dus aux nombreux *mismatches*, ces décalages entre le mode de vie moderne et celui qui a façonné le plus long épisode de notre évolution. L'Homme est donc en partie responsable de l'augmentation du nombre de ses cancers. Mais comme le souligne Mathieu Giraudeau, chercheur au CNRS à Montpellier, peut-on raisonnablement imaginer que les innombrables changements environnementaux d'origine anthropique se limitent à provoquer des cancers seulement chez notre espèce ? De toute évidence non, de sorte que l'espèce humaine, au même titre que certains pathogènes, peut être qualifiée d'espèce oncogène. Dans toute l'histoire du vivant, un tel statut, pour une espèce multicellulaire complexe, est tristement inédit et renforce l'idée selon laquelle nous vivons actuellement dans une nouvelle ère géologique, l'Anthropocène. Une illustration particulièrement emblématique est l'accident nucléaire de l'usine de Tchernobyl, le 26 avril 1986, qui a entraîné de multiples cancers à la fois chez les humains et dans la faune sauvage alentour. Les cancers chez les bélugas de l'estuaire du Saint-Laurent au Québec sont principalement attribués à la pollution des alumineries situées en amont. À cause de cette pollution, la prévalence de la maladie est passée de 2 à 27 %, et aujourd'hui, aucune baleine au monde, pas un mammifère, ne développe autant de cancers que le béluga du Saint-Laurent ! De façon prévisible, dans la population humaine vivant à proximité de l'aire de répartition des bélugas, différents types de cancers, notamment ceux de l'estomac, du système digestif et du sein sont aussi particulièrement élevés en comparaison avec d'autres régions du Québec. L'amincissement de la couche d'ozone, connu pour ses effets sur notre santé, semble avoir aussi un impact significatif sur la faune sauvage, dont les baleines, qui ont de plus en plus souvent des problèmes de peau en rapport avec le soleil. Il existe de nombreux autres exemples de pollutions d'origine anthropique ayant des répercussions sur les taux de cancers à la fois chez l'Homme et les espèces cohabitantes, en particulier dans les environnements aquatiques.

Le rôle de la pollution lumineuse est encore en cours d'étude. La nuit, le noir complet est désormais rare, notamment dans les villes, alors que cette

phase nocturne est indispensable à la bonne production de la mélatonine, une hormone aux propriétés antitumorales. La pollution lumineuse est par ailleurs nuisible à la qualité du sommeil et altère donc indirectement notre système immunitaire qui combat le cancer. Toute la faune vivant dans ou près des villes est aussi soumise à cette pollution lumineuse, et doit certainement essayer les conséquences de cette exposition, inédite pour elle dans son histoire évolutive.

Les animaux subissent une autre source d'exposition à des facteurs oncogènes d'origine anthropique : l'alimentation, sachant que nombre d'espèces consomment, au moins en partie, nos aliments en allant les rechercher dans nos poubelles, quand elles ne sont pas directement nourries par nous, qui pensons pourtant bien faire. L'alimentation industrielle est fort éloignée de ce que les animaux sauvages ont l'habitude de manger, notamment au niveau des taux de sucre, de graisses et de sel. Cette nourriture, déjà décalée par rapport à notre optimum sanitaire, est tout aussi inédite dans l'histoire évolutive des animaux qui nous entourent.

Une conséquence majeure des activités humaines est la fragmentation des habitats naturels. Il suffit de prendre l'avion, et ainsi de la hauteur, pour constater par le hublot à quel point notre espèce modifie l'environnement, transformant de vastes étendues naturelles en îlots épars, perdus dans des océans de terres agricoles ou de zones urbaines, sillonnés ici et là par des (auto)routes. Les populations de nombreuses espèces animales se retrouvent de la sorte contraintes de vivre en sous-populations de petites tailles, voire en groupes d'individus, au sein desquels tôt ou tard, des problèmes de consanguinité apparaissent. La consanguinité est tout aussi néfaste chez l'Homme que chez les autres animaux et, selon les explorations récentes que Beata Ujvari et moi-même avons menées dans la littérature scientifique, elle facilite également les cancers ! Cet effet est direct, ou indirect lorsque la consanguinité amoindrit l'immunité qui, en retour, favorise l'infection par des pathogènes oncogènes. C'est le cas chez le bandicoot de Bougainville, un petit marsupial australien en grand danger de disparition, ou encore chez le léopard des neiges. Ainsi, la fragmentation des habitats pourrait mener à une recrudescence de cancers dans les populations consanguines, avec un fort enjeu en termes de biodiversité, quand il s'agit d'espèces déjà menacées d'extinction.

Une (maigre) compensation pour les espèces sauvages, dont les cancers reposent sur les mêmes mécanismes que les nôtres, certaines de nos thérapies fonctionnent sur eux également, ce qui permet de les soigner. Il en va des tortues vertes en Floride, qui font actuellement face à une épidémie de cancers déclenchée par un virus en pleine expansion, visiblement causée par les activités humaines. La maladie se manifeste par des excroissances semblables à des morceaux de chou-fleur, sur la nuque, les pattes, le bas-ventre et les yeux. Des travaux récents montrent toutefois qu'il est possible d'appliquer avec succès les mêmes traitements qu'aux humains, qui réduisent de 18 à 60 % la réapparition du cancer.

LES NOUVELLES PISTES THÉRAPEUTIQUES

En 1971, le président américain Richard Nixon déclarait devant le Congrès « la guerre au cancer », à une époque où la biologie entamait une révolution moléculaire que l'on croyait à la hauteur de tous les défis. Pour la petite histoire, Nixon avait donné cinq à dix ans aux scientifiques pour régler le problème. Peut-être pour faire oublier l'échec d'une autre guerre...

Cette métaphore a marqué les esprits et reste bien ancrée de nos jours dans les mentalités. Mais un nombre grandissant d'intellectuels et de scientifiques, tels que la journaliste Katy Waldman, le psychologue David Hauser ou la scientifique Athena Aktipis, s'interrogent sur sa pertinence, voire son caractère possiblement néfaste, et proposent de modifier cette perception. Pourquoi ? Une guerre suppose un ennemi ; elle se gagne ou elle se perd. Ces notions ne s'accordent pas forcément avec le cancer.

Le cancer est initié par nos propres cellules, ce n'est pas un ennemi extérieur. De plus, l'oncobiote est un continuum, et quasiment seules les formes invasives tuent. Les processus oncogéniques sont donc davantage des phénomènes graduels et omniprésents qu'il faut gérer et surveiller tout au long de la vie, qu'un ennemi clairement identifié qu'il faudrait éradiquer.

Autre souci avec cette métaphore nixonienne, souligne Aktipis : elle place le malade dans la situation parfois terrible d'un soldat, plus ou moins seul, face à un ennemi monstrueusement protéiforme et extrêmement difficile à vaincre, puisqu'il s'agit d'un processus naturel remontant à nos

origines. Quand nous affrontons un cancer devenu impossible à tuer, il est plus adapté pour le malade d'accepter l'idée de vivre avec sa maladie plutôt que de persister dans la vision martiale dichotomique : vaincre ou mourir. C'est d'autant plus vrai que le cancer étant un processus évolutif, il est difficile à éradiquer – quand on tente de le faire, les cellules peuvent évoluer –, mais théoriquement, il est cependant possible de l'amener à un point d'équilibre où il n'est plus un tueur, à condition de comprendre et de gérer son évolution. La capacité du cancer à évoluer ne doit donc plus être considérée comme une mauvaise nouvelle. Cette logique est acceptée de nos jours avec les bactéries : autant il est difficile de tuer celles qui sont résistantes aux antibiotiques, autant il existe des stratégies efficaces pour éviter qu'elles deviennent majoritaires dans une population.

De ce fait, on pourrait résumer ainsi la stratégie souhaitable face au cancer : 1. prévention, prévention et plus que jamais prévention ; 2. si la prévention échoue, tenter l'éradication quand elle est possible ; 3. en cas d'échec, ne surtout plus poursuivre cet objectif, mais plutôt gérer la résistance afin qu'elle reste minoritaire. Dans cette dernière option, on accepte la présence du cancer, mais on l'empêche de tuer en le contenant. Ce n'est plus une guerre, c'est une gestion du conflit d'intérêts entre lui et nous. Cette vision du problème ouvrira, espérons-le, la voie à des pistes qui nous aideront à gouverner la maladie en gardant une qualité de vie acceptable.

Si guerre contre le cancer il y a, elle n'a de toute façon pas débuté il y a un peu moins de cinquante ans avec Nixon, mais depuis plus d'un demi-milliard d'années... lorsque les premiers organismes multicellulaires ont eu à s'accommoder de cellules tricheuses. Sans résoudre définitivement le problème, la sélection naturelle l'a globalement bien maîtrisé, en fonction des conditions environnementales propres à chaque période, auxquelles elle a répondu avec un certain décalage temporel. Où en sommes-nous aujourd'hui ? Soyons justes et honnêtes, les avancées ont été formidables à bien des niveaux, mais le problème est loin d'être réglé, notamment pour les cancers qui ont commencé à métastaser car ils demeurent toujours extrêmement difficiles à soigner.

Les biologistes de l'évolution et les médecins ont commencé à se concerter mutuellement il y a une trentaine d'années, et cette réflexion a débouché sur une discipline transversale que l'on nomme « médecine

évolutionniste ». Tandis que les recherches médicales classiques s'intéressent surtout aux mécanismes, en particulier moléculaires et physiologiques, qui sous-tendent la santé et ses dysfonctionnements, la médecine évolutionniste cherche à répondre à la question de savoir pourquoi l'évolution a façonné de tels mécanismes. Son objectif est de comprendre pourquoi nous tombons malade et pas seulement *comment* nous tombons malade. Comme l'affirmait le grand biologiste Ernst Mayr, « un problème biologique n'est véritablement compris que si l'on a élucidé à la fois les causes immédiates (comment) et les causes évolutives (pourquoi) ». En expliquant pourquoi nous tombons malade, nous pourrions penser que le rôle des sciences de l'évolution appliquées à la santé sera essentiellement préventif, par exemple en nous indiquant comment éviter les *mismatches*, et ainsi ne pas s'éloigner des conditions qui, pour des raisons liées à notre histoire évolutive, sont optimales pour notre santé. Les sciences de l'évolution apportent en effet un éclairage décisif dans cette direction, et permettent d'expliquer aussi l'origine de bon nombre des pathologies actuelles. L'alimentation, que nous avons déjà évoquée au travers du sucre, est un exemple particulièrement criant, mais il en existe beaucoup d'autres !

Tous les domaines de la médecine peuvent être examinés par ce prisme, et je vous invite à lire des ouvrages récents sur le sujet. Entendons-nous bien, la médecine évolutionniste ne remplace *en aucun cas* la médecine classique, mais elle la complète en apportant des idées supplémentaires. Je prendrai ici, simplement à titre d'exemple, les maladies mentales. Les traits psychologiques peuvent, comme beaucoup d'autres traits quantitatifs (la taille ou la force), être distribués dans les populations selon une courbe gaussienne. Dès lors, ce que l'on définit dans le milieu médical comme une pathologie mentale peut simplement correspondre aux extrémités de la distribution. Même si l'individu situé à ces extrémités est en souffrance, et doit bien entendu être, dans la mesure du possible, soigné, cela reste pour le biologiste des populations un phénomène *normal*, et c'est sans doute la première explication à considérer face à la plupart des pathologies mentales. Par ailleurs, savez-vous que l'anxiété ou la dépression sont des adaptations qui ont joué un rôle important dans la survie de notre espèce, et continuent de le faire ? Il peut sembler étrange au premier abord que des sensations aussi désagréables que l'anxiété ou l'état dépressif soient des adaptations. En réalité, ce sont des systèmes de défenses naturelles, à l'instar de ceux

évoqués précédemment, et il n'y a pas d'obstacle intellectuel à envisager que la sélection naturelle puisse favoriser des traits inconfortables pour l'individu, tant que le résultat net maximise le succès reproducteur de ce dernier. Sans être immorale, la sélection naturelle est simplement amoral... avec parfois des bizarreries cruelles qui finalement n'en sont pas si l'on adopte cette grille de lecture. Comme les infanticides chez les lions : si les nouveaux mâles dominants tuent sans la moindre hésitation les lionceaux de leurs prédécesseurs, c'est pour que les femelles allaitantes redeviennent fécondes et produisent une nouvelle portée dont ils auront l'exclusive paternité.

La peur et l'anxiété sont des émotions fondamentales dans l'histoire de notre espèce, à la fois pour notre adaptation et notre survie, en particulier dans des environnements nouveaux. Ces traits fonctionnent comme des « systèmes d'alarmes » dont le rôle est avant tout de nous inciter à la vigilance vis-à-vis de menaces réelles ou potentielles. On comprend aisément à quel point ils ont pu faciliter notre survie dans les environnements ancestraux où abondaient des dangers en tous genres – serpents, prédateurs, bandes rivales, plantes toxiques... Dans un tel contexte, l'anxiété pouvait être considérée comme un système de réponse assez peu coûteux, qui protégeait contre des risques potentiellement très onéreux : le prix du risque de se faire tuer une seule fois est énorme par rapport à l'inconfort de fausses alertes maintes fois répétées... On retrouve là encore le principe du détecteur de fumée. Pour l'évolution, la vigilance est souvent plus adaptée que la nonchalance, bien que les fausses alertes soient désagréables à vivre sur le moment. Bon nombre de ces dangers ont disparu dans notre monde moderne, même s'il faut toujours être attentif, par exemple en traversant la route. Le maintien d'un niveau élevé d'anxiété est devenu plus souvent pathologique qu'adaptatif, car les désagréments associés, comme l'hypertension, le stress ou les troubles du sommeil, ne sont plus compensés par une meilleure survie.

Ce qui est vrai de l'anxiété l'est aussi de la dépression qui, elle aussi, peut être adaptative. Par exemple, une personne vivant une situation difficile pourra, en exprimant un comportement dépressif, susciter des signaux d'empathie, des comportements de réconfort et des aides concrètes de la part d'autrui, ce qui limitera les conséquences négatives associées à cette mauvaise période de son existence. La dépression *post-partum* est de

nature à stimuler un investissement significatif de l'entourage pour la contribution aux soins parentaux, ce qui maximisera la survie du nouveau-né, tandis que sa mère est affaiblie. D'autres hypothèses font de l'humeur dépressive un mécanisme comportemental normatif, qui faciliterait l'abandon d'un objectif social dont l'atteinte est compromise. Voilà qui mérite davantage d'explications, j'en conviens. Vous avez sans doute déjà vu cette scène dans un film d'arts martiaux, où un guerrier blessé ne renonce pas au combat et finit par se faire tuer. Voilà qui, au plan évolutif, est profondément idiot : lorsqu'un objectif est inatteignable, il peut coûter beaucoup plus cher de s'entêter vainement à l'atteindre que de renoncer. L'état dépressif, quoique désagréable en termes de ressenti, favoriserait donc ce renoncement. Ce processus, appelé « stratégie de défaite involontaire », est bien documenté chez les primates qui perdent une confrontation pour leur statut hiérarchique dans le groupe : la soumission ou la fuite réduisent les risques de blessures ou de décès... ce qui leur permettra aussi, plus tard, de tenter à nouveau leur chance dans un autre groupe et possiblement de se reproduire. Selon ces théories, ressentir des émotions négatives serait donc une adaptation, au même titre que la capacité à éprouver de la douleur physique qui nous incite à mettre fin à un comportement dangereux. La dépression dite « majeure » proviendrait d'une dérégulation de ces mécanismes normaux du comportement, conduisant à une suractivation chronique, un déclenchement inapproprié de ces mécanismes, ou une difficulté à désactiver la stratégie de défaite involontaire.

Il existe d'autres domaines de la santé pour lesquels la contribution des sciences de l'évolution peut avoir des applications thérapeutiques concrètes. Le cancer, de par son comportement profondément darwinien, en fait sans aucun doute partie. D'ailleurs, les oncologues sont totalement ouverts aux recherches situées à l'interface avec les sciences de l'évolution, tant il semble évident à présent que le cancer est effectivement régi par ces processus évolutifs.

Si d'autres disciplines scientifiques – je parle bien ici de disciplines scientifiques et non de mouvements obscurantistes ou de médecines alternatives qui ne font qu'augmenter la mortalité des patients – peuvent contribuer à la compréhension du cancer, il est alors de notre devoir collectif de travailler ensemble. Les propositions dérivant des sciences de

l'évolution peuvent parfois sembler très en amont de traitements concrets, mais elles participent à la réflexion. Dans certains cas, les propositions sont toutefois tangibles, comme nous l'avons relevé avec la thérapie adaptative, qui s'affine de plus en plus, loin d'avoir livré tous les secrets de son efficacité, mesurée en durée et en qualité de vie pour le patient. Il existe beaucoup d'autres pistes de thérapies directement inspirées par l'approche évolutive. L'intention de la biologie évolutive appliquée au cancer est aussi d'aider à prédire si certaines options sont risquées, voire déconseillées, justement à cause des risques d'évolution du système cancéreux. L'impasse générée par la sélection de résistances au traitement en est un exemple emblématique. Voici quelques-unes de ces pistes.

PRÉDIRE L'ÉVOLUTION D'UNE TUMEUR

Comme vous l'avez compris, le problème n'est pas tant de savoir si nous hébergeons des cellules cancéreuses ou des tumeurs, mais de conjecturer lesquelles évolueront vers des formes susceptibles de nous tuer plus tôt que prévu. Il est donc primordial, d'un point de vue médical, humain et économique, de développer la recherche de critères permettant d'établir des pronostics fiables quant à cette évolution. Le professeur Carlo Maley, épaulé par tout un groupe de scientifiques experts, s'est attaqué à ce problème. Ensemble, ils ont défini un index dit « Éco-Évo », pour écologique et évolutif, qui tente de décrire et prévoir objectivement la trajectoire dynamique d'une tumeur. L'index écologique considère des paramètres du milieu qui agissent, soit positivement soit négativement, sur la croissance de la tumeur. Par exemple, on considère d'une part l'accès aux ressources, c'est-à-dire l'irrigation de la tumeur, et d'autre part les dangers qui la menacent, tels que le système immunitaire. L'index évolutif considère, quant à lui, la diversité génétique et le rythme avec lequel la tumeur progresse. Ces critères sont importants car, comme nous l'avons vu, ils fournissent à la sélection le substrat qui lui permet de choisir les meilleurs variants, et donc de faire évoluer cette dernière. En mixant ces deux paramètres, l'équipe du professeur Maley a pu définir seize types de tumeurs. La plus dangereuse, baptisée « forêt humide », correspond à des tumeurs très variables sur le plan génétique, avec un taux de

renouvellement rapide, richement irriguées et pour lesquelles la prédation de notre système immunitaire sélectionnera rapidement des variants invisibles. La catégorie la moins dangereuse, dénommée « désert », correspond à des tumeurs peu variables et faiblement irriguées, en général inertes. Espérons que cet index Éco-Évo sera bientôt utilisé dans la liste des descripteurs des tumeurs, de manière routinière par les oncologues du monde entier. Ainsi nous connaissons d'ici quelques années son pouvoir réel de prédiction de l'évolution des trajectoires tumorales.

UN ENNEMI QUI ÉVOLUE INCROYABLEMENT VITE

Le cancer est un ennemi qui évolue trop vite et prend de court nos systèmes de défense et nos thérapies. Nous l'avons vu, sa capacité d'évolution rapide est notamment liée au fait qu'il génère de la variabilité à une vitesse incroyable. Autrement dit, si on arrive à réduire cette capacité, cette instabilité génétique qui la suscite, on devrait aussi amoindrir le potentiel évolutif du cancer, tout au moins sa rapidité à se développer et à se généraliser. L'idée est ici de le priver de son potentiel évolutif, en retirant à la sélection oncogénique le substrat qui lui permet de faire évoluer le cancer vers des stades auxquels nous ne parvenons plus à le combattre. Ainsi, si on doublait ou triplait le temps nécessaire à son développement, bon nombre de personnes seraient ravies d'apprendre que le cancer qu'elles hébergent les tuera non pas à soixante mais à cent vingt ans ! La mise au point de thérapies qui réduisent le potentiel évolutif du cancer soit en le bloquant (afin de stopper l'instabilité génétique, les taux de mutations et la prolifération), soit en modifiant le micro-environnement de telle sorte que les variants qui évoluent peu soient favorisés par rapport à ceux qui évoluent vite, est certainement prometteuse.

Certains proposent une stratégie radicalement opposée : augmenter le niveau d'instabilité génétique dans la tumeur pour la forcer à atteindre un désastre génétique. Dans quelle mesure cela pourrait fonctionner et comment ? Ledit niveau d'instabilité est le processus qui génère de la variabilité et permet à la tumeur d'évoluer en cancer généralisé. Toutefois, tout laisse penser que cette instabilité, même si elle est très forte, n'est pas maximale, car si elle l'était, le cancer finirait lui-même par être détruit ! Si

le cancer est avantagé quand les processus de réparation de l'ADN sont endommagés, il *redoute* les accidents génétiques qui viennent compromettre les zones de l'ADN impliquées dans sa survie et sa prolifération. Pour cette raison, le niveau d'instabilité génétique qui est retenu n'est pas maximal mais optimal. L'idée est alors de le rendre maximal, afin qu'il devienne nuisible à la tumeur en abîmant les zones de l'ADN sur lesquelles repose toute sa stratégie de survie et de prolifération. En poussant le processus, on peut alors conduire le cancer à un désastre irrémédiable, y compris pour les systèmes de réparation spécifiques au cancer.

Bien que ces deux tactiques soient radicalement opposées, elles reposent sur la même philosophie : amener le cancer à un point différent de l'optimum pour lequel il est sélectionné.

DES PISTES DE RECHERCHE VARIÉES

En 1922, le généticien Calvin Bridges remarqua que certaines combinaisons de mutations sur des gènes de la drosophile *Drosophila melanogaster* étaient mortelles pour cette dernière. Quelques années plus tard, le célèbre biologiste de l'évolution Theodosius Dobzhansky nomma ce phénomène d'interactions génétiques « létalité synthétique ». Il est à présent clairement établi que certaines altérations génétiques peuvent conduire, lorsqu'elles sont simultanées, à des combinaisons qui affectent fortement la viabilité des cellules. La mort cellulaire est provoquée par la synergie d'action de deux événements non létaux individuellement. Prenons une métaphore : si pour vous déplacer vous disposez seulement d'une voiture et d'un vélo, et que votre voiture tombe en panne, vous pouvez toujours compenser par le vélo et vice-versa. Cela dit, si les deux vous lâchent, vous êtes coincé. Depuis la fin des années 1990, le concept de létalité synthétique est exploité dans la recherche de médicaments anticancéreux. L'intérêt de cette approche réside dans sa spécificité, contrairement aux traitements comme les chimiothérapies qui ne s'en prennent pas seulement aux cellules cancéreuses.

L'idée générale de ces thérapies est de créer une situation de létalité synthétique pour les mutations des cellules cancéreuses. Ces dernières

endommagent souvent des gènes normaux et comptent sur d'autres gènes pour compenser les dégâts. Il faut donc, dans un premier temps, identifier les paires de gènes et de mutations possiblement impliquées dans ce processus létal, puis inhiber le gène partenaire de telle sorte qu'il ne puisse plus pallier la première défaillance. En reprenant la métaphore précédente, c'est comme si le cancer était associé à une panne de voiture, et que la thérapie consistait à casser le vélo de tous les propriétaires d'une voiture en panne. Dans les cancers où le gène TP53 est devenu défaillant, une liste de 98 gènes candidats pourrait être utilisée pour induire de la létalité synthétique. Pour les cellules tumorales présentant une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, on peut aboutir au même résultat en bloquant l'enzyme qui prend le relais des premiers gènes mutés. Il arrive toutefois que les tentatives pour inhiber les solutions de secours des cellules cancéreuses échouent, car elles développent des résistances, ce qui n'est en fait guère surprenant eu égard au caractère radical des traitements auxquels elles sont exposées...

Plus ingénieuse est la stratégie développée par la chercheuse Marie Dutreix, directrice de recherche au CNRS, basée à l'Institut Curie, qui semble s'inspirer des meilleures armées du monde : envoyer constamment à l'ennemi une abondance de faux signaux d'attaques pour qu'il commence par s'épuiser à force de répondre pour rien, puis relâche sa vigilance, et soit fragilisé au moment de la véritable offensive. Il est possible, vous diront les militaires, de faire passer un avion en zone ennemie si, au préalable, d'autres aéronefs ont régulièrement relâché des particules métalliques qui ont affolé les radars, et de laisser l'adversaire déclencher inutilement des systèmes de défense coûteux. La logique semble assez universelle. La même chose se produit chez les animaux. En cas d'alarmes excessives face au risque de prédation, la solution retenue est à nouveau de diminuer le seuil qui déclenche la réponse, quitte à prendre le risque de ne pas réagir si la menace est réelle. Cette logique n'est autre que l'extension théoriquement attendue du principe du détecteur de fumée : s'il est mal réglé et sonne toutes les trois minutes, on n'y prête plus attention au risque de ne pas sortir en cas de vrai incendie.

Les faux signaux que Marie Dutreix envoie aux cellules cancéreuses simulent des myriades de problèmes au niveau de leur ADN, dont l'intégrité est nécessaire à la machinerie cellulaire. On touche là à un point

sensible des cellules cancéreuses : en raison de leur instabilité et leur prolifération dans un environnement non adapté, elles subissent en permanence des *accidents* de réplication et des dommages sur leur propre ADN. Elles sont néanmoins capables, grâce à des systèmes propres, de réparer ces dommages possiblement préjudiciables à leur survie. Mais ces mécanismes réparateurs ne sont pas gratuits, ils coûtent de l'énergie à la cellule. En inondant les cellules cancéreuses de faux signaux, la chercheuse les conduit dans un premier temps à une forme d'épuisement. Celles qui sortent avantagées par ce traitement ont diminué leur consommation en énergie en ne réagissant plus. La tumeur homogénéise sa réponse aux dommages causés à son ADN. Fait remarquable, l'acquisition de ce nouvel état semble irréversible. Une fenêtre s'ouvre alors pour un tir décisif : c'est le moment de lancer une véritable attaque, qui infligera des dommages bien réels, sans que les cellules soient en capacité de réagir.

Un peu dans le même ordre d'idées, Bob Gatenby et ses collègues proposent de ne plus cibler, avec nos thérapies, les quelques cellules porteuses des mutations *drivers*, celles qui permettent à la tumeur de croître. En effet, on sait à présent que, tôt ou tard, la sélection privilégiera les cellules qui contourneront la thérapie. Au contraire, si nous sommes capables d'identifier, au sein de l'ADN des cellules cancéreuses, des gènes qui ne mutent jamais, il y a fort à parier que ces gènes sont essentiels au fonctionnement de la machinerie tumorale, leur état stable étant le reflet de leur importance. Des thérapies qui ciblent ces gènes ont donc plus de chances de créer des dégâts irrémédiables dans la tumeur, sans que cette dernière ne puisse être repeuplée par des cellules échappant au traitement.

Une autre stratégie est séduisante. On sait que le cancer doit son pouvoir de nuisance au fait qu'il sabote les défenses anticancer classiques, tel le gène TP53. Est-il alors possible de remettre ces programmes protecteurs en état de marche ? De restaurer leur activité, comme si on réparait des freins sur un véhicule en train de rouler ? Les pistes ne manquent pas. Puisque les cellules cancéreuses ont un rapport très particulier avec le sucre, reprogrammer leur métabolisme vis-à-vis de ce dernier les empêcherait de fonctionner correctement. De même, si la théorie de l'oncogenèse adaptative de James DeGregori s'avère exacte, il peut être stratégique de *restaurer* l'habitat, ou du moins de manipuler le paysage adaptatif, grâce à des thérapies qui modifieront les paramètres écologiques locaux dans un

sens qui pénalise les mutations oncogéniques. Au-delà d'éradiquer l'ennemi, l'objectif est de l'amener, par sélection artificielle, là où on veut qu'il aille et cesse ainsi de nous ennuyer. Des travaux suggèrent que cette piste est prometteuse, notamment en restaurant des paramètres aussi simples que l'oxygène et le pH. De la sorte, il est possible, chez la souris de laboratoire, d'endiguer l'agressivité de son cancer. À l'inverse, on peut augmenter la propension à migrer si on diminue expérimentalement la disponibilité en oxygène pour les cellules malignes. Enfin, la modification de l'environnement local étant ce qui favorise avant tout l'essor des mutations oncogéniques présentes, il serait judicieux de mettre au point des tests qui nous renseignent sur l'état écologique de l'environnement de la tumeur, ou des gènes qui ont en principe pour mission de garantir sa stabilité. Il sera alors possible d'estimer le risque de cancer ou sa propagation. Par analogie, pour évaluer un risque d'incendie dans une région, on se fonde en premier lieu sur des paramètres écologiques comme le degré de sécheresse de la végétation ou l'exposition de la zone aux vents dominants et les essences d'arbres présentes. Dans la nature, il existe des espèces animales et végétales que l'on qualifie d'indicatrices : leur simple présence, ou leur abondance, suffit à renseigner sur les conditions écologiques locales. Par exemple, une marée d'algues vertes sur les plages ou dans les estuaires, comme c'est hélas le cas chaque année en Bretagne, indique à coup sûr que l'eau est trop riche en nitrates, issus des engrais azotés et des élevages industriels en amont. Et nous l'avons précisé auparavant, nous hébergeons des milliards de bactéries, le fameux microbiote, lesquelles ne peuvent être insensibles à des changements du milieu. Si ces modifications sont associées à la présence d'une tumeur ou à des conditions qui contribuent à son développement, il est alors théoriquement possible d'utiliser nos propres bactéries comme espèces indicatrices ! « Montre-moi ton microbiote et je te dirai si tu as un cancer, ou si tu risques d'en avoir un. »

Les scientifiques mettent ainsi au point des techniques de dépistage basées sur l'étude des changements dans nos communautés bactériennes. C'est une voie de recherche extrêmement prometteuse et d'autant plus attractive que les tests ne coûtent pas cher et que, pour des cancers comme ceux de la cavité orale ou colorectaux, il est aisé d'avoir accès à ces communautés de bactéries. L'avenir dira si ce croisement inédit entre

écologie microbienne et oncologie produit des indicateurs pertinents pour dépister ou prédire de façon fiable l'évolution des tumeurs.

Rappelons que le cancer, de par sa nature parasitaire, s'appuie sur la participation de multiples cellules saines qu'il manipule. Ce réseau de collaborateurs n'est pas nécessairement aussi variable que le cancer lui-même. Ce qui signifie qu'il est plus facile à tuer directement sans craindre que ces cellules évoluent et contournent le traitement. Cibler les cellules saines collaboratrices est donc aussi une piste prometteuse pour bloquer le monstre.

Plus une tumeur est volumineuse, plus elle a des chances d'héberger des variants qui seront résistants aux thérapies, nous conduisant droit à une impasse thérapeutique. Il est donc important de détecter les tumeurs, si possible avant qu'elles ne soient avancées ou, le cas échéant, de réduire leur taille, car la perte de volume s'accompagne d'un amoindrissement concomitant de la diversité et donc de la probabilité de variants résistants. Il existe plusieurs moyens de diminuer la taille d'une tumeur, depuis la chirurgie jusqu'aux chimiothérapies dites « néoadjuvantes », dont le but est justement de restreindre la dimension de la tumeur afin de permettre une chirurgie non mutilante. Si ces dernières sont employées, elles doivent aussi orienter l'évolution de la tumeur vers une augmentation de la fréquence des variants sensibles aux futures chimiothérapies, plutôt que de sélectionner des résistants face auxquels nous serons impuissants.

Une catégorie de cellules qui échappe souvent aux thérapies est celle des cellules cancéreuses dites « dormantes » qui, lorsqu'elles se *réveillent*, entraînent une rechute chez la personne que l'on croyait guérie. Puisque les thérapies classiques épargnent les cellules cancéreuses dormantes, il faut soit développer des outils complémentaires pour éradiquer cette catégorie de cellules, soit déterminer les raisons qui font qu'elles se réveillent, afin de pouvoir manipuler ces conditions et faire en sorte qu'elles restent dormantes.

Plus on percera les secrets du processus métastatique, plus cela donnera des idées de thérapies. Si les cellules migrent pour des raisons de ressources, comme l'espace ou à cause de conditions locales défavorables telles que l'acidité ou le manque d'oxygène, il est théoriquement possible de corriger certains paramètres par des traitements qui limitent dans la foulée le phénomène migratoire. En d'autres termes, si l'on réduit l'hostilité

des conditions locales, la sélection devrait moins privilégier les variants qui quittent cet habitat. Pourtant, à l'heure actuelle, on fait parfois l'inverse, par exemple lorsqu'on essaie d'affamer la tumeur par des traitements qui bloquent l'angiogenèse. On s'aperçoit maintenant qu'il faudrait au contraire la nourrir pour éviter qu'elle se propage, si elle ne meurt pas ! De même, on sait aussi aujourd'hui que ces thérapies risquent de favoriser des tumeurs qui arrivent à se passer de ces vaisseaux nourriciers. Bien entendu, l'approvisionnement n'est pas un traitement en soi, cela vise seulement à contenir la dispersion et doit être couplé à d'autres thérapies pour ne pas subir ensuite les désagréments d'une tumeur bien portante. La façon dont on alimente la tumeur pourrait aussi s'avérer décisive. Supposons qu'un apport faible et régulier de ressources soit un bon compromis pour soutenir les variants qui se stabilisent plutôt que ceux qui migrent. Un seul recours pour le savoir : mettre en place des expériences sur des modèles animaux de laboratoire.

Si un problème d'apparement des cellules est aussi en jeu, il est crucial de le connaître. Par exemple, nos thérapies actuelles endommagent ou détruisent l'habitat des cellules tumorales, et réduisent également, en les exterminant, la taille de la population tumorale, ce qui risque indirectement d'augmenter l'apparement (les survivantes étant majoritairement les résistantes à la thérapie). Sur le plan évolutif, il serait bien naïf d'imaginer qu'une espèce dont on détruit l'habitat et manipule le degré d'apparement continuera à poursuivre paisiblement la même trajectoire. En l'occurrence, une baisse de ressources et une augmentation de l'apparement peuvent être, comme nous l'avons vu, un signal pour enclencher la dispersion.

Un point qui interpelle, dans la plupart des thérapies s'attaquant aux métastases, est le fait qu'elles appliquent des traitements identiques à ceux utilisés pour combattre les tumeurs primaires. Un cancer de la prostate métastasé sur les os est à ce jour traité avec les mêmes outils que ceux destinés à éradiquer un cancer de la prostate simple. Pareil pour un cancer du sein qui métastase au cerveau : il n'est toujours considéré que comme un cancer du sein, etc.

Ainsi que nous l'avons exposé, les très rares cellules cancéreuses migrantes qui arrivent à s'installer ailleurs sont aussi celles qui possèdent des traits les prédisposant à s'adapter au nouvel habitat. C'est pourquoi les

cellules métastatiques logées dans un organe donné, même si elles sont issues de tumeurs primaires situées dans des organes différents, se ressemblent, dans le sens où elles expriment/adoptent ce qu'on pourrait qualifier de mode de vie local. Elles convergent, au même titre que des Allemands, des Français et des Anglais qui s'établissent avec succès en Espagne ont des chances de se ressembler sur certains points, par exemple en aimant manger tard comme les autochtones, ce qui n'est pas forcément caractéristique de leurs pays d'origine respectifs. Ces cellules métastatiques ne sont donc pas nécessairement représentatives des cellules cancéreuses majoritairement présentes dans la tumeur primaire tant sur le plan génétique que phénotypique. Il n'est alors guère étonnant qu'elles soient globalement difficiles à éradiquer avec les thérapies pourtant susceptibles d'être efficaces dans la tumeur primaire. Des thérapies qui attaquent davantage les colonisateurs comme s'ils étaient des résidents de tout temps dans le nouvel organe semblent indispensables pour combattre efficacement les métastases.

Dans une tumeur, il existe bien sûr de la coopération mais, comme dans toutes les sociétés, il y a aussi des tricheurs, qui parasitent la tumeur. Ainsi, des tricheurs exploitent des tricheurs ! Par exemple, certaines cellules cancéreuses investissent pour faire pousser les vaisseaux nutritifs, et d'autres en profitent sans pour cela avoir investi dans la production des signaux chimiques nécessaires. À côté du parasitisme, il y a aussi de la compétition pour l'espace et les ressources. Si le système progresse, c'est parce que le résultat net reste positif, mais on ne connaît pas tous les dessous du décor. Apprendre à manipuler les interactions qui régissent le fonctionnement de la tumeur, pour qu'il y ait, par exemple, plus de compétition que de coopération, ou casser la communication entre cellules, en d'autres termes semer la zizanie dans la société maligne, peut en théorie affaiblir la tumeur.

Le professeur Carlo Maley et son équipe se penchent également sur les raisons de la disparition des espèces sur la planète, en faisant le pari que l'on pourra en tirer des enseignements pour mettre au point des thérapies qui conduiront les populations de cellules cancéreuses à l'extinction. Les modèles biologiques ne manquent pas, puisque depuis l'émergence de la vie sur la planète, 99,9 % des espèces qui ont existé ont aussi disparu. Les études actuelles en biologie de la conservation sont précieuses pour

comprendre les contextes écologiques et évolutifs qui acculent certaines espèces à l'extinction.

La théorie évolutive prédit que l'investissement dans une fonction s'effectue habituellement au détriment de l'efficacité d'autres fonctions. C'est la raison pour laquelle, au niveau des espèces ou des individus, on peut rarement être bon en tout. Les démons darwiniens qui seraient excellents partout n'existent pas, car la mécanique du vivant est régie par des compromis. Si nous sommes nous-mêmes pétris de compromis, les cellules cancéreuses ont elles aussi des forces et des faiblesses. Ce contexte permettrait de les prendre en étau, pourvu que l'on ait compris où se situent leurs talons d'Achille.

Sur ce thème, ce n'est pas la première fois que les biologistes de l'évolution ont à plancher sur un problème de résistance d'un agresseur biotique. Tout le monde a déjà entendu le refrain « Les antibiotiques, c'est pas automatique », slogan d'une campagne médiatique visant précisément à lutter contre l'évolution de la résistance chez les bactéries pathogènes qui nous infectent de manière routinière. Tout comme avec les cellules cancéreuses, la question aujourd'hui est de savoir comment résoudre le paradoxe des traitements : si leur utilisation reste un moyen efficace de maîtriser l'expansion de l'agresseur, elle favorise aussi l'essor des résistants ! Certains scientifiques redoutent qu'un jour nous arrivions, avec les bactéries, au même scénario catastrophique que celui régulièrement observé avec le cancer, pour lequel, faute de nouveaux traitements, nous ne pourrions plus rien contre la prolifération des résistants. Bien que l'on compte un nombre croissant de cas de bactéries dites « multirésistantes », on sait qu'une utilisation des antibiotiques appuyée sur un éclairage scientifique incluant les sciences de l'évolution permet de limiter ce risque. Au-delà de la prévention et de la gestion de la résistance, les chercheurs en biologie de l'évolution essaient également d'identifier les conditions qui stimuleront une réversion vers un état sensible.

Quels enseignements pouvons-nous alors tirer des bactéries ? À l'instar des cellules cancéreuses, la résistance chez les bactéries n'est pas une adaptation gratuite, ce qui, en retour, rend généralement les bactéries la possédant moins compétitives que les autres en l'absence d'antibiotiques. Les bactéries qui bénéficient de la défense contre l'antibiotique, quand ce dernier n'est pas consommé, ne tirent aucun profit, alors que le coût de cette

adaptation reste quant à lui présent. Cette situation conduit au fait que si l'on cesse de consommer des antibiotiques, les bactéries sensibles reprendront souvent l'avantage dans la compétition. Un retour en force des bactéries sensibles peut alors rendre un traitement inopérant (car trop utilisé) à nouveau efficace. Les milieux hospitaliers sont des lieux à surveiller en priorité par rapport aux risques d'émergence et de propagation des germes résistants, car la densité d'individus à la fois fragilisés sur le plan immunitaire et traités aux antibiotiques est plus élevée que dans le reste de la population. Les recherches dans ces écosystèmes particuliers montrent que l'on peut réduire la probabilité d'apparition de souches résistantes, en administrant différents médicaments par rotation de façon cyclique dans le temps, ou mieux encore de façon aléatoire.

Globalement, pour éviter de perdre la course aux armements avec les bactéries, les biologistes de l'évolution tentent de mettre au point des traitements à l'épreuve de l'évolution, c'est-à-dire qui n'entraîneront pas le développement de résistances ou, à défaut, qui la différeront dans le temps. Notre force réside dans notre capacité, grâce à notre conscience et à nos facultés intellectuelles, d'avoir des objectifs à long terme, comme survivre dans de bonnes conditions, et d'imaginer des outils pour cela. Ni le cancer, ni les bactéries, ni les virus, pas plus que les autres organismes n'en sont capables. Sans objectif ni agenda, ils ne font qu'optimiser à court terme, sans pouvoir s'affranchir de la logique de la sélection naturelle qui maximise leur succès reproducteur à court terme. Nous avons donc un avantage décisif sur nos ennemis : dans la mesure où ils sont contraints de répondre à brève échéance, nous pourrions les amener, pas à pas, là où nous voudrions qu'ils aillent et, plus précisément, là où ils ne nous gêneraient pas !

Si la médecine classique est bien consciente de ces problèmes, c'est toutefois la médecine évolutionniste qui ouvre la voie vers de nouveaux traitements aptes à ne pas produire une réponse évolutive, ou bien une réponse évolutive lente. Tous nos ennemis qui évoluent, donc les pathogènes et les cellules cancéreuses, mais pas les artères bouchées, peuvent en théorie être canalisés de la sorte, pourvu que l'on apprenne à guider leur cheminement. Parmi les pistes prometteuses, l'utilisation de virus spécifiques des bactéries, les phages. Cette piste thérapeutique se nomme « phagothérapie ». Lorsque les populations de phages croissent,

elles régulent concomitamment la densité de bactéries et peuvent coévoluer sur la même échelle de temps que les défenses bactériennes. Introduite au milieu des années 1920, la phagothérapie a été délaissée dans le monde occidental, mais connaît un regain d'intérêt depuis la recrudescence des bactéries multirésistantes...

Une autre piste à investir en parallèle est de dégrader ce que l'on appelle les « biens communs des bactéries », et en particulier les sidérophores qu'elles sécrètent, des molécules qui permettent d'internaliser le fer nécessaire au fonctionnement de la cellule, ou bien les systèmes de communication qu'elles utilisent. Les traitements qui nuisent à ces traits indispensables à la bonne activité des sociétés de bactéries diminueront alors, sous certaines conditions, leur virulence et la croissance de leur population.

De la même façon, si les cellules cancéreuses deviennent très performantes pour gérer les poisons de la chimiothérapie, elles seront probablement moins efficaces pour gérer d'autres attaques, par des virus dits « oncolytiques », qui détruisent spécifiquement les cellules cancéreuses par exemple, ou par un système immunitaire entraîné. Dans ce cadre, l'immuno- thérapie apparaît comme extrêmement prometteuse. Des combinaisons de thérapies pourraient ne laisser aucune chance d'invasion au cancer. De telles situations sont souvent exploitées dans les stratégies de lutte biologique et aussi dans les systèmes naturels. Ainsi, certaines espèces de rongeurs qui vivent en bordure des déserts peuvent choisir d'aller côté désert, où ils sont fréquemment victimes de prédation par des rapaces nocturnes, ou bien préférer les zones plus boisées, où résident moins de rapaces mais davantage de serpents prédateurs. Leur démographie est ainsi canalisée par cette double contrainte. Des principes identiques doivent s'appliquer aux cellules cancéreuses.

Enfin, une idée brillante est testée à l'heure actuelle par Bob Gatenby : la mise au point de fausses drogues qui ne tuent pas les cellules cancéreuses résistantes. N'allez pas penser qu'il est fou ! Au contraire, c'est très astucieux. La capacité à résister au poison est coûteuse pour les cellules cancéreuses résistantes, dans certains cas cela leur demande d'activer des pompes qui expulsent le poison, raison pour laquelle elles subsistent dans un milieu qui en contient. À cause du coût énergétique associé, elles prolifèrent moins vite, mais restent avantagées dans la compétition avec les

cellules sensibles, car ces dernières, elles, meurent sous l'effet de la thérapie. Si le faux poison mime un vrai poison, il commandera aux cellules résistantes de continuer d'activer leurs pompes, jusqu'à s'épuiser à le faire, mais sans bénéficier en retour d'une meilleure survie. Cette idée de thérapie devrait ainsi conduire à augmenter la proportion de cellules sensibles dans la tumeur, pour ensuite réguler leur démographie au moyen de traitements légers et ponctuels.

LE MOT DE LA FIN

Le cancer est un problème collatéral inéluctable et inhérent à l'évolution des organismes multicellulaires. On peut considérer que c'est le prix à payer pour bénéficier d'un incroyable système coopératif de plusieurs milliards de clones fonctionnant ensemble, issus d'un même œuf fécondé : la contrepartie à notre bonheur d'exister. En tant que biologiste, je trouve fascinant, et même émouvant, de réaliser comment, par un processus aussi simple que la sélection naturelle, nous sommes arrivés à cette fantastique diversité d'organismes multicellulaires, sans compter toutes les espèces qui ont disparu, parfois dotés d'adaptations incroyablement sophistiquées.

Cette aventure stupéfiante de l'évolution de la multicellularité s'est déroulée en favorisant de façon concomitante des protections contre les cellules égoïstes, afin de limiter, autant que faire se peut, leur impact sur les traits nécessaires à la transmission des gènes à la génération suivante. Si globalement ces protections sont efficaces, il arrive malgré tout que des cellules égoïstes les contournent, et ce d'autant plus que nous vieillissons et nous reproduisons moins. Ironie du sort, c'est ce même processus, la sélection naturelle, qui d'un côté privilégie la mise en place des défenses contre le cancer et de l'autre fait évoluer la maladie jusqu'à la rendre invasive. La sélection naturelle n'a pas de sens moral, elle soutient toutes les entités efficaces pour se répliquer, bonnes ou mauvaises. Le problème s'est exacerbé aujourd'hui parce que nous vivons plus longtemps, y compris quand nous avons cessé de nous reproduire, mais aussi parce que nous maltraitons notre ADN comme jamais, tout au long de notre existence, tout en conservant les mêmes défenses, car celles-ci n'évoluent que lentement. Un terreau propice à la sélection oncogénique.

Vouloir éliminer un cancer trop avancé est dangereux, car il risque fort d'esquiver nos attaques, jusqu'à la dernière. Mais pour les mêmes raisons évolutives, il est réaliste de penser que nous pouvons guider la trajectoire d'un cancer pour l'amener là où son impact sur notre qualité de vie sera minimal. Le cancer ne cherche pas intrinsèquement à nous tuer, il le fait parce que nous ne sommes pas (encore) capables d'infléchir son évolution quand il se développe, alors que c'est théoriquement possible. C'est du moins l'un des paris des biologistes de l'évolution. Il est envisageable de vivre avec le cancer, en le domestiquant.

Plus que jamais, faisons confiance aux scientifiques et aux équipes interdisciplinaires. La recherche bouillonne de pistes, d'idées, qui tôt ou tard nous permettront de mieux nous protéger contre le *crabe*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Un ennemi venu de l'aube des temps

- THOMAS F., ELGUERO E., BRODEUR J., LE GOFF J., et MISSÉ D., « *Herpes simplex virus type 2 and cancer : a medical geography approach* », *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 11, 2011, p. 1239-1242.
- PONTON F., THOMAS F., *et al.*, « *Parasite survives predation on its host* », *Nature*, vol. 440, 2006, p. 756.
- LEFÈVRE T., THOMAS F., *et al.*, « *The ecological significance of manipulative parasites* », *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 24, 2009, p. 41-48.
- CAIRNS J., « *Mutation selection and the natural history of cancer* », *Nature*, vol. 255, 1975, p. 197-200.
- NOWELL P. C., « *The clonal evolution of tumor cell populations* », *Science*, vol. 194, 1976, p. 23-28.

2. Nous avons tous le cancer

- HANAHAN D., et WEINBERG R. A., « *The hallmarks of cancer* », *Cell*, vol. 100, 2000, p. 57-70.
- HANAHAN D., et WEINBERG R. A., « *Hallmarks of cancer: the next generation* », *Cell*, vol. 144, 2011, p. 646-674.
- MEHLEN P., et PUISIEUX A., « *Metastasis: a question of life or death* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 6, 2006, p. 449-458.

- MADSEN T., UJVARI B., *et al.*, « *Cancer prevalence and etiology in wild and captive animals* », dans UJVARI B., ROCHE B., et THOMAS F., *Ecology and Evolution of Cancer*, Issy-les-Moulineaux, Elsevier, 2017, p. 11-46.
- ROTHSCHILD B. M., WITZKE B. J., et HERSHKOVITZ I., « *Metastatic cancer in the Jurassic* », *The Lancet*, vol. 354, 1999, p. 398.
- DOONAN J. H., et SABLowski R., « *Walls around tumours – why plants do not develop cancer* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 10, 2010, p. 794-802.
- DOONAN J., et HUNT T., « *Cell cycle. Why don't plants get cancer ?* », *Nature*, vol. 380, 1996, p. 481-482.
- BISSELL M. J., et HINES W. C., « *Why don't we get more cancer ? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression* », *Nature Medicine*, vol. 17, 2011, p. 320-329.
- FOLKMAN J., et KALLURI R., « *Cancer without disease* », *Nature*, vol. 427, 2004, p. 787.
- CURTIUS K., WRIGHT N. A., et GRAHAM T. A., « *An evolutionary perspective on field cancerization* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2017, p. 19-32.
- STEARNS S. C., et MEDZHITOV R., *Evolutionary Medicine*, Oxford, Oxford University Press, 2015.
- BUYSE M., PICCART M. J., *et al.*, « *Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer* », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 98, 2006, p. 1183-1192.
- RAMASWAMY S., ROSS K. N., LANDER E. S., et GOLUB T. R., « *A molecular signature of metastasis in primary solid tumors* », *Nature Genetics*, vol. 33, 2003, p. 49-54.
- MANTEROLA L., LAWRIE C. H., *et al.*, « *Mutational profiling can identify laryngeal dysplasia at risk of progression to invasive carcinoma* », *Scientific Reports*, vol. 8, 2018.
- WELCH H. G., et FISHER E. S., « *Income and cancer overdiagnosis – When too much care is harmful* », *New England Journal of Medicine*, vol. 376, 2017, p. 2208-2209.
- BLEYER A., et WELCH H. G., « *Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence* », *New England Journal of*

Medicine, vol. 367, 2012, p. 1998-2005.

- THOMAS F., UJVARI B., *et al.*, « *Malignant cells, an underappreciated component of animal evolutionary ecology* », *Nature Ecology and Evolution*, vol. 1, 2017, p. 1592-1595.

3. Une fenêtre sur nos origines

- GISSELSSON D., et EGNELL R., « *Cancer – An insurgency of clones* », *Trends in Cancer*, vol. 3, 2017, p. 73-75.

4. Quand nos cellules nous trahissent

- STRATTON M. R., CAMPBELL P. J., et FUTREAL P. A., « *The cancer genome* », *Nature*, vol. 458, 2009, p. 719-724.
- VERSTEEG R., « *Cancer : tumours outside the mutation box* », *Nature*, vol. 506, 2014, p. 438-439.
- SHEN L., SHI Q., et WANG W., « *Double agents: genes with both oncogenic and tumor-suppressor functions* », *Oncogenesis*, vol. 7, 2018, p. 25.
- CAPP J.-P., *Nouveau regard sur le cancer*, Paris, Belin, coll. « Pour la science », 2012.
- ADJIRI A., « *DNA mutations may not be the cause of cancer* », *Oncology and Therapy*, vol 5, 2017, p. 85-101.
- WEAVER V.M., et GILBERT P., « *Watch thy neighbor: cancer is a communal affair* », *Journal of Cell Science*, vol. 117, 2004, p. 1287-1290.
- JONASON A. S., BRASH D. E., *et al.*, « *Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 93, 1996, p. 14025-14029.
- MARTINCORENA I., CAMPBELL P. J., *et al.*, « *Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin* », *Science*, vol. 348, 2015, p. 880-886.
- BLOKZIJL F., VAN BOXTEL R., *et al.*, « *Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life* », *Nature*, vol. 538, 2016, p. 260-264.

- OMER S. B., SALMON D. A., ORENSTEIN W. A., DEHART M. P., et HALSEY N., « *Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases* », *New England Journal of Medicine*, vol. 360, 2009, p. 1981-1988.
- SCUDELLARI M., « *To stay young, kill zombie cells* », *Nature*, vol. 550, 2017, p. 448-450.
- BAKER D. J., VAN DEURSEN J. M., *et al.*, « *Naturally occurring p16^{Ink4a}-positive cells shorten healthy lifespan* », *Nature*, vol. 530, 2016, p. 184-189.
- TSUJI K., et DOBATA S., « *Social cancer and the biology of the clonal ant *Pristomyrmex punctatus* (Hymenoptera : Formicidae)* », *Myrmecological News*, vol. 15, 2011, p. 91-99.
- DOBATA S., TSUJI K., *et al.*, « *Cheater genotypes in the parthenogenetic ant *Pristomyrmex punctatus** », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 276, 2009, p. 567-574.
- SHIMOJI H., KIKUCHI T., OHNISHI H., KIKUTA N., et TSUJI K., « *Social enforcement depending on the stage of colony growth in an ant* », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 285, 2018.
- AKTIPIS C. A., WILKINSON G. S., *et al.*, « *Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 370, 2015.
- DAWKINS R., *The Selfish Gene*, Oxford, Oxford University Press, 1976 (40th Anniversary Edition, 2016).
- ANDRÉ J. B., « *Les conflits génétiques : exemple dans l'espèce humaine* », dans THOMAS F., et RAYMOND M., *Santé, médecine et sciences de l'évolution : une introduction*, Louvain-la-Neuve, De Boeck-Solal, 2013.
- WENSELEERS T., HELANTERÄ H., HART A. G., et RATNIEKS F. L. W., « *Worker reproduction and policing in insect societies : an ESS analysis* », *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 17, 2004, p. 1035-1047.
- CAREY N., MALCOLM S., *et al.*, « *Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus ?* », *Nature Genetics*, vol. 6, 1994, p. 117-118.

- MUNIER F., RUTZ H. P., *et al.*, « *Paternal selection favoring mutant alleles of the retinoblastoma susceptibility gene* », *Human Genetics*, vol. 89, 1992, p. 508-512.
- GIRARDET A., PELLESTOR F., *et al.*, « *Meiotic segregation analysis of Rb1 alleles in retinoblastoma pedigrees by use of single-sperm typing* », *American Journal of Human Genetics*, vol. 66, 2000, p. 167-175.

5. Des mécanismes anticancer

- SALMON C., *et al.*, « *Grandparents and extended kin* », dans SALMON C., et SHACKELFORD T. K., *The Oxford Handbook of Evolutionary Family Psychology*, Oxford, Oxford University Press, 2011, p. 181-207.
- LEE R., « *Sociality, selection, and survival : simulated evolution of mortality with intergenerational transfers and food sharing* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, 2008, p. 7124-7128.
- BROWN J. S., et AKTIPIS C. A., « *Inclusive fitness effects can select for cancer suppression into old age* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 370, 2015.
- BROWN J. S., CUNNINGHAM J. J., et GATENBY R. A., « *The multiple facets of Peto's paradox : a life-history model for the evolution of cancer suppression* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 370, 2015.
- DU Q., KAWABE Y., SCHILDE C., CHEN Z.-H., et SCHAAP P., « *The evolution of aggregative multicellularity and cell-cell communication in the dictyostelia* », *Journal of Molecular Biology*, vol. 427, 2015, p. 3722-3733.
- ROCHE B., SPROUFFSKE K., HBID H., MISSÉ D., et THOMAS F., « *Peto's paradox revisited : theoretical evolutionary dynamics of cancer in wild populations* », *Evolutionary Applications*, vol. 6, 2013, p. 109-116.
- DEGREGORI J., « *Evolved tumor suppression : why are we so good at not getting cancer ?* », *Cancer Research*, vol. 71, 2011, p. 3739-3744.

- GOODELL M. A., BROSE K., PARADIS G., CONNER A. S., et MULLIGAN R. C., « *Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo* », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 183, 1996, p. 1797-1806.
- WENSELEERS T., et RATNIEKS F. L. W., « *Comparative analysis of worker reproduction and policing in eusocial Hymenoptera supports relatedness theory* », *The American Naturalist*, vol. 168, 2006, p. 163-179.
- JACQUELINE C., THOMAS F., *et al.*, « *Cancer : a disease at the crossroads of trade-offs* », *Evolutionary Applications*, vol. 10, 2017, p. 215-225.
- WILLIAMS G. C., et NESSE R. M., « *The dawn of Darwinian medicine* », *The Quarterly Review of Biology*, vol. 66, 1991, p. 1-22.
- NESSE R. M., et WILLIAMS G. C., *Why We Get Sick : The New Science of Darwinian Medicine*, New York Times Books, 1995.
- EWALD P. W., et SWAIN EWALD H. A., « *Toward a general evolutionary theory of oncogenesis* », *Evolutionary Applications*, vol. 6, 2013, p. 70-81.

6. Une feuille de route enfouie ?

- BRABLETZ T., KALLURI R., NIETO A., et WEINBERG R. A., « *EMT in cancer* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2018, p. 128-134.
- YADDANAPUDI K., EATON J.W., *et al.*, « *Vaccination with embryonic stem cells protects against lung cancer : Is a broad-spectrum prophylactic vaccine against cancer possible ?* », *PLoS One*, vol. 7, 2012.
- VINCENT M., « *Cancer : A de-repression of a default survival program common to all cells ? A life-history perspective on the nature of cancer* », *BioEssays*, vol. 34, 2012, p. 72-82.

7. Le *bet-hedging* ou l'art de partager les risques

- ROERINK S. F., CLEVERS H., *et al.*, « *Intra-tumour diversification in colorectal cancer at the single-cell level* », *Nature*, vol. 556, 2018, p. 457-462.

- LLOYD M. C., GATENBY R. A., *et al.*, « *Darwinian dynamics of intratumoral heterogeneity : not solely random mutations but also variable environmental selection forces* », *Cancer Research*, vol. 76, 2016, p. 3136-3144.
- POUYSSÉGUR J., DAYAN F., et MAZURE N. M., « *Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression* », *Nature*, vol. 441, 2006, p. 437-443.
- GILLIES R. J., BROWN J. S., ANDERSON A. R. A., et GATENBY R. A., « *Eco-evolutionary causes and consequences of temporal changes in intratumoural blood flow* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2018, p. 576-585.
- GRAVENMIER C. A., SIDDIQUE M., et GATENBY R. A., « *Adaptation to stochastic temporal variations in intratumoral blood flow : the warburg effect as a bet hedging strategy* », *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 80, 2017, p. 954-970.
- EPSTEIN T., GATENBY R. A., et BROWN J. S., « *The Warburg effect as an adaptation of cancer cells to rapid fluctuations in energy demand* », *PLoS One*, vol. 12, 2017.
- GALHARDO R. S., HASTINGS P. J., et ROSENBERG S. M., « *Mutation as a stress response and the regulation of evolvability* », *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 42, 2007, p. 399-435.
- THOMAS F., ROCHE B., *et al.*, « *Toward an ultimate explanation of intratumor heterogeneity* », dans UJVARI B., ROCHE B., et THOMAS F., *Ecology and Evolution of Cancer*, Issy-les-Moulineaux, Elsevier, 2017, p. 219-222.
- STEPHENS P. J., CAMPBELL P. J., *et al.*, « *Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development* », *Cell*, vol. 144, 2011, p. 27-40.
- MEYERSON M., et PELLMAN D., « *Cancer genomes evolve by pulverizing single chromosomes* », *Cell*, vol. 144, 2011, p. 9-10.
- CHEN X., LANDWEBER L. F., *et al.*, « *The architecture of a scrambled genome reveals massive levels of genomic rearrangement during development* », *Cell*, vol. 158, 2014, p. 1187-1198.

- BOZIC I., NOWAK M. A., *et al.*, « *Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, 2010, p. 18545-18550.
- PON J. R., et MARRA M. A., « *Driver and passenger mutations in cancer* », *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 10, 2015, p. 25-50.
- TEMKO D., TOMLINSON I., SEVERINI S., SCHUSTER-BÖCKLER B., et GRAHAM T., « *The effects of mutational processes and selection on driver mutations across cancer types* », *Nature Communications*, vol. 9, 2018.
- MALEY C., « *Multistage carcinogenesis in Barrett's esophagus* », *Cancer Letters*, vol. 245, 2007, p. 22-32.
- SOMARELLI J. A., TOWNSEND J. P., *et al.*, « *PhyloOncology : understanding cancer through phylogenetic analysis* », *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, vol. 1867, 2017, p. 101-108.
- EL-KEBIR M., SATAS G., et RAPHAEL B.J., « *Inferring parsimonious migration histories for metastatic cancers* », *Nature Genetics*, vol. 50, 2018, p. 718-726.
- RING B. Z., et ROSS D. T., « *Predicting the sites of metastases* », *Genome Biology*, vol. 6, 2005, p. 241.

8. L'ennemi communique toujours

- EGEBLAD M., NAKASONE E. S., et WERB Z., « *Tumors as organs : complex tissues that interface with the entire organism* », *Developmental Cell*, vol. 18, 2010, p. 884-901.
- MAMAN S., et WITZ I. P., « *A history of exploring cancer in context* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2018, p. 359-376.
- VALKENBURG K. C., DE GROOT A. E., et PIENTA K. J., « *Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy* », *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 15, 2018, p. 366-381.
- MCKENZIE A. J., HOWE A. K., *et al.*, « *The mechanical microenvironment regulates ovarian cancer cell morphology, migration, and spheroid disaggregation* », *Scientific Reports*, vol. 8, 2018.

- IBRAHIM-HASHIM A., GILLIES R. J., BROWN J. S., et GATENBY R. A., « *Coevolution of tumor cells and their microenvironment : 'niche construction in cancer'* », dans UJVARI B., ROCHE B., et THOMAS F., *Ecology and Evolution of Cancer*, Issy-les-Moulineaux, Elsevier, 2017.
- GILLIES R. J., ROBEY I., et GATENBY R. A., « *Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers* », *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, 2008, p. 24S-42S.
- DAMAGHI M., GILLIES R. J., et al., « *Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for overexpression of LAMP2 in the plasma membrane* », *Nature Communications*, vol. 6, 2015.
- LLOYD M. C., BUI M. M., et al., « *Pathology to enhance precision medicine in oncology : lessons from landscape ecology* », *Advances in Anatomic Pathology*, vol. 22, 2015, p. 267-272.

9. Pourquoi les thérapies échouent

- DAGOGO-JACK I., et SHAW A. T., « *Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies* », *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 15, 2018, p. 81-94.
- GREAVES M., et MALEY C. C., « *Clonal evolution in cancer* », *Nature*, vol. 481, 2012, p. 306-313.
- ROCHE-LESTIENNE C., LAÏ J.-L., DARRÉ S., FACON T., PREUDHOMME C., « *A mutation conferring resistance to imatinib at the time of diagnosis of chronic myelogenous leukemia* », *New England Journal of Medicine*, vol. 348, 2003, p. 2265-2266.
- MALEY C. C., « *The evolutionary foundations of cancer research* », dans MALEY C. C., et GREAVES M., *Frontiers in Cancer Research*, New York, Springer-Verlag, 2016.
- ENRIQUEZ-NAVAS P. M., WOJTKOWIAK J. W., et GATENBY R. A., « *Application of evolutionary principles to cancer therapy* », *Cancer Research*, vol. 75, 2015, p. 4675-4680.
- AKTIPIS C. A., KWAN V. S. Y., JOHNSON K. A., NEUBERG S. L., et MALEY C. C., « *Overlooking evolution : a systematic analysis of cancer relapse and*

therapeutic resistance Research », *PLoS One*, vol. 6, 2011.

- GRÖBNER S. N., PFISTER S. M., *et al.*, « *The landscape of genomic alterations across childhood cancers* », *Nature*, vol. 555, 2018, p. 321-327.
- MA X., ZHANG J., *et al.*, « *Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1, 699 paediatric leukaemias and solid tumours* », *Nature*, vol. 555, 2018, p. 371-376.
- GATENBY R. A., « *A change of strategy in the war on cancer* », *Nature*, vol. 459, 2009, p. 508-509.
- GATENBY R. A., SILVA A. S., GILLIES R. J., *et* FRIEDEN B. R., « *Adaptive therapy* », *Cancer Research*, vol. 69, 2009, p. 4894-4903.
- ENRIQUEZ-NAVAS P. M., GATENBY R. A., *et al.*, « *Exploiting evolutionary principles to prolong tumor control in preclinical models of breast cancer* », *Science Translational Medicine*, vol. 8, 2016.
- ZHANG J., CUNNINGHAM J. J., BROWN J. S., *et* GATENBY R. A., « *Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer* », *Nature Communications*, vol. 8, 2017.
- GATENBY R. A., *et* BROWN J., « *The evolution and ecology of resistance in cancer therapy* », *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 8, 2017.
- COLEY W. B., « *The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas : with a report of ten original cases* », *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 10, 1893, p. 487-511.
- DEWEERDT S., « *Bacteriology : a caring culture* », *Nature*, vol. 504, 2013, p. S4-S5.
- SCHREIBER R. D., OLD L. J., *et* SMYTH M. J., « *Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion* », *Science*, vol. 331, 2011, p. 1565-1570.
- LINDE N., AGUIRRE-GHISO J. A., *et al.*, « *Macrophages orchestrate breast cancer early dissemination and metastasis* », *Nature Communications*, vol. 9, 2018.

- THOMAS F., UJVARI B., *et al.*, « *Is adaptive therapy natural ?* », *PLoS Biology*, vol. 16, 2018.
- WANG Q., GAO J., *et* WU X., « *Pseudoprogession and hyperprogession after checkpoint blockade* », *International Immunopharmacology*, vol. 58, 2018, p. 125-135.
- VLACHOSTERGIOS P. J., *et* FALTAS B. M., « *Treatment resistance in urothelial carcinoma : an evolutionary perspective* », *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 15, 2018, p. 495-509.
- SHELDON B. C., *et* VERHULST S., « *Ecological immunology : costly parasite defences and trade-offs in evolutionary ecology* », *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 11, 1996, p. 317-321.
- MORET Y., *et* SCHMID-HEMPEL P., « *Survival for immunity : the price of immune system activation for bumblebee workers* », *Science*, vol. 290, 2000, p. 1166-1168.
- SOLER J. J., DE NEVE L., PÉREZ-CONTRERAS T., SOLER M., *et* SORCI G., « *Trade-off between immunocompetence and growth in magpies : an experimental study* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 270, 2003, p. 241-248.
- FAIVRE B., GRÉGOIRE A., PRÉAULT M., CÉZILLY F., *et* SORCI G., « *Immune activation rapidly mirrored in a secondary sexual trait* », *Science*, vol. 300, 2003, p. 103.
- JACQUELINE C., ROCHE B., *et al.*, « *Infections and cancer : The 'fifty shades of immunity' hypothesis* », *BMC Cancer*, vol. 17, 2017, p. 257.

10. Cohabitation avec notre microbiote

- KÅHRSTRÖM C. T., PARIENTE N., *et* WEISS U., « *Intestinal microbiota in health and disease* », *Nature*, vol. 535, 2016, p. 47.
- ROUTY B., KROEMER G., *et al.*, « *The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health* », *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 15, 2018, p. 382-396.
- ZITVOGEL L., DAILLÈRE R., ROBERTI M. P., ROUTY B., *et* KROEMER G., « *Anticancer effects of the microbiome and its products* », *Nature*

Reviews Microbiology, vol. 15, 2017, p. 465-478.

- O'KEEFE S. J. D., ZOETENDAL E. G., *et al.*, « *Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans* », *Nature Communications*, vol. 6, 2015.
- MATTSON M. P., LONGO V. D., et HARVIE M., « *Impact of intermittent fasting on health and disease processes* », *Ageing Research Reviews*, vol. 39, 2017, p. 46-58.
- SCHULZ M. D., ARKAN M. C., *et al.*, « *High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity* », *Nature*, vol. 514, 2014, p. 508-512.
- ROUTY B., ZITVOGEL L., *et al.*, « *Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors* », *Science*, vol. 359, 2018, p. 91-97.
- VÉTIZOU M., ZITVOGEL L., *et al.*, « *Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota* », *Science*, vol. 350, 2015, p. 1079-1084.
- ZHENG J. H., MIN J. J., *et al.*, « *Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered Salmonella typhimurium secreting heterologous flagellin* », *Science Translational Medicine*, vol. 9, 2017.
- ARNAL A., THOMAS F., *et al.*, « *Cancer brings forward oviposition in the fly Drosophila melanogaster* », *Ecology and Evolution*, vol. 7, 2017, p. 272-276.
- MINCHELLA D. J., et LOVERDE P. T., « *A cost of increased early reproductive effort in the snail Biomphalaria glabrata* », *American Naturalist*, vol. 118, 1981, p. 876-881.
- VÉZILIER J., NICOT A., GANDON S., et RIVERO A., « *Plasmodium infection brings forward mosquito oviposition* », *Biology Letters*, vol. 11, 2015.
- MICHAILIDOU K., EASTON D. F., *et al.*, « *Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk* », *Nature Genetics*, vol. 45, 2013, p. 353-361.
- WU L., ZHENG W., *et al.*, « *A transcriptome-wide association study of 229,000 women identifies new candidate susceptibility genes for breast*

cancer », *Nature Genetics*, vol. 50, 2018, p. 968-978.

- MARIN NAVARRO A., SUSANTO E., FALK A., et WILHELM M., « *Modeling cancer using patient-derived induced pluripotent stem cells to understand development of childhood malignancies* », *Cell Death Discovery*, vol. 4, 2018.
- MUIR B., et NUNNEY L., « *The expression of tumour suppressors and proto-oncogenes in tissues susceptible to their hereditary cancers* », *British Journal of Cancer*, vol. 113, 2015, p. 345-353.
- BUDNIK A., et HENNEBERG M., « *Worldwide increase of obesity is related to the reduced opportunity for natural selection* », *PLoS One*, vol. 12, 2017.
- YOU W., et HENNEBERG M., « *Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally : The role of natural selection and life expectancy at birth* », *BMJ Open Diabetes Research & Care*, vol. 4, 2016.
- YOU W., et HENNEBERG M., « *Cancer incidence increasing globally : The role of relaxed natural selection* », *Evolutionary Applications*, vol. 11, 2018, p. 140-152.

11. Un mécanisme pervers

- PENTON-VOAK I. S., et CHEN J. Y., « *High salivary testosterone is linked to masculine male facial appearance in humans* », *Evolution and Human Behavior*, vol. 25, 2004, p. 229-241.
- PUTS D. A., JONES B. C., et DEBRUINE L. M., « *Sexual selection on human faces and voices* », *Journal of Sex Research*, vol. 49, 2012, p. 227-243.
- HAMEDE R. K., MCCALLUM H., et JONES M., « *Biting injuries and transmission of Tasmanian devil facial tumour disease* », *Journal of Animal Ecology*, vol. 82, 2013 p. 182-190.
- KWIATKOWSKI F., BIGNON Y.-J., *et al.*, « *BRCA mutations increase fertility in families at hereditary breast/ovarian cancer risk* », *PLoS One*, vol. 10, 2015.
- SMITH K. R., HANSON H. A., MINEAU G. P., et BUYS S. S., « *Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 279, 2012, p. 1389-1395.

- LE SOUËF P. N., GOLDBLATT J., et LYNCH N. R., « *Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings* », *The Lancet*, vol. 356, 2000, p. 242-244.
- VOSKARIDES K., « *Combination of 247 genome-wide association studies reveals high cancer risk as a result of evolutionary adaptation* », *Molecular Biology and Evolution*, vol. 35, 2018, p. 473-485.
- FROMENT A., « *Les adaptations de l'homme à l'environnement* », dans THOMAS F., et RAYMOND M., *Santé, médecine et sciences de l'évolution : une introduction*, Louvain-la-Neuve, De Boeck-Solal, 2013, p. 200-238.
- CLAYTON J. A., et TANNENBAUM C., « *Reporting sex, gender, or both in clinical research ?* », *Journal of the American Medical Association*, vol. 316, 2016, p. 1863-1864.
- LEDFORD H., « *Cancer researchers push to relax rules for clinical trials – US government examines whether criteria for participating in drug studies unnecessarily exclude some people* », *Nature*, 2018.
- ZHANG W., EDWARDS A., FLEMINGTON E. K., et ZHANG K., « *Racial disparities in patient survival and tumor mutation burden, and the association between tumor mutation burden and cancer incidence rate* », *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
- AKINYEMIJU T. F., SAKHUJA S., WATERBOR J., PISU M., et ALTEKRUSE S. F., « *Racial/ethnic disparities in de novo metastases sites and survival outcomes for patients with primary breast, colorectal, and prostate cancer* », *Cancer Medicine*, vol. 7, 2018, p. 1183-1193.

12. Le paradoxe de Peto ou le secret de l'éléphant

- ONG J.-S., MACGREGOR S., *et al.*, « *Height and overall cancer risk and mortality : evidence from a Mendelian randomisation study on 310,000 UK Biobank participants* », *British Journal of Cancer*, vol. 118, 2018, p. 1262-1267.
- DIXON-SUEN S. C., WEBB P. M., *et al.*, « *Adult height is associated with increased risk of ovarian cancer : a Mendelian randomisation study* », *British Journal of Cancer*, vol. 118, 2018, p. 1123-1129.

- NUNNEY L., « *The real war on cancer : The evolutionary dynamics of cancer suppression* », *Evolutionary Applications*, vol. 6, 2013, p. 11-19.
- LICHTENSTEIN A. V., « *On evolutionary origin of cancer* », *Cancer Cell International*, vol. 5, 2005.
- CAULIN A. F., et MALEY C. C., « *Peto's Paradox : evolution's prescription for cancer prevention* », *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 26, 2011, p. 175-182.
- TOLLIS M., BODDY A. M., et MALEY C. C., « *Peto's paradox : how has evolution solved the problem of cancer prevention ?* », *BMC Biology*, vol. 15, 2017.
- ABEGGLEN L. M., SCHIFFMAN J. D., et al., « *Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans* », *Journal of the American Medical Association*, vol. 314, 2015, p. 1850-1860.
- VAZQUEZ J. M., SULAK M., CHIGURUPATI S., et LYNCH V. J., « *A zombie LIF gene in elephants is upregulated by TP53 to induce apoptosis in response to DNA damage* », *Cell Reports*, vol. 24, 2018, p. 1765-1776.
- CAULIN A. F., GRAHAM T. A., WANG L.-S., et MALEY C. C., « *Solutions to Peto's paradox revealed by mathematical modelling and cross-species cancer gene analysis* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 370, 2015.
- NAGY J. D., VICTOR E. M., et CROPPER J. H., « *Why don't all whales have cancer ? A novel hypothesis resolving Peto's paradox* », *Integrative and Comparative Biology*, vol. 47, 2007, p. 317-328.
- CHIARI Y., GLABERMAN S., et LYNCH V. J., « *Insights on cancer resistance in vertebrates : reptiles as a parallel system to mammals* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2018.
- MORTAZ E., ADCOCK I. M., et al., « *Cancers related to immunodeficiencies : update and perspectives* », *Frontiers in Immunology*, vol. 7, 2016.
- BOSHOFF C., et WEISS R., « *Aids-related malignancies* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 2, 2002, p. 373-382.

- TIAN X., SELUANOV A., *et al.*, « *High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat* », *Nature*, vol. 499, 2013, p. 346-349.
- GIRALDO Y. M., TRANIELLO J. F. A., *et al.*, « *Lifespan behavioural and neural resilience in a social insect* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 283, 2016.
- GORBUNOVA V., SELUANOV A., *et al.*, « *Cancer resistance in the blind mole rat is mediated by concerted necrotic cell death mechanism* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, 2012, p. 19392-19396.
- TIAN X., GORBUNOVA V., *et al.*, « *Evolution of telomere maintenance and tumour suppressor mechanisms across mammals* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 373, 2018.
- NIELSEN J., STEFFENSEN J. F., *et al.*, « *Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (Somniosus microcephalus)* », *Science*, vol. 353, 2016, p. 702-704.
- MARRA N. J., SHIVJI M. S., *et al.*, « *Comparative transcriptomics of elasmobranchs and teleosts highlight important processes in adaptive immunity and regional endothermy* », *BMC Genomics*, vol. 18, 2017.
- VITTECOQ M., THOMAS F., *et al.*, « *Turning natural adaptations to oncogenic factors into an ally in the war against cancer* », *Evolutionary Applications*, vol. 11, 2018.
- BROWN J. S., CUNNINGHAM J. J., *et* GATENBY R. A., « *The multiple facets of Peto's paradox : a life-history model for the evolution of cancer suppression* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 370, 2015.
- ROCHE B., THOMAS F., *et al.*, « *Natural resistance to cancers : a Darwinian hypothesis to explain Peto's paradox* », *BMC Cancer*, vol. 12, 2012.
- THOMAS F., *et* RAYMOND M., *Santé, médecine et science de l'évolution : une introduction*, Louvain-la-Neuve, De Boeck-Solal, 2013.
- RAYMOND M., *Pourquoi je n'ai pas inventé la roue et autres surprises de la sélection naturelle*, Paris, Odile Jacob, coll. « Sciences », 2012.

13. Nos organes ne sont pas égaux face au cancer

- TOMASETTI C., LI L., et VOGELSTEIN B., « *Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention* », *Science*, vol. 355, 2017, p. 1330-1334.
- THOMAS F., UJVARI B., *et al.*, « *Evolutionary ecology of organs : a missing link in cancer development ?* », *Trends in Cancer*, vol. 2, 2016, p. 409-415.
- MACARTHUR R. H., et WILSON E. O., *The Theory of Island Biogeography*, Princeton, Princeton University Press, 1967.
- ALLOUCHE O., KALYUZHNY M., MORENO-RUEDA G., PIZARRO M., et KADMON R., « *Area-heterogeneity tradeoff and the diversity of ecological communities* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, 2012, p. 17495-17500.
- MURALL C. L., MCCANN K., *et al.*, « *Invasions of host-associated microbiome networks* », dans BOHAN D. A., DUMBRELL A. J., et MASSOL F., *Advances in Ecological Research*, Academic Press, 2017, vol. 57, p. 201-281.
- DAVIS M. A., GRIME J. P., et THOMPSON K., « *Fluctuating resources in plant communities : a general theory of invasibility* », *Journal of Ecology*, vol. 88, 2000, p. 528-534.
- WOLIN K. Y., CARSON K., et COLDITZ G. A., « *Obesity and cancer* », *The Oncologist*, vol. 15, 2010, p. 556-565.
- DUCASSE H., THOMAS F., *et al.*, « *Cancer : an emergent property of disturbed resource-rich environments ? Ecology meets personalized medicine* », *Evolutionary Applications*, vol. 8, 2015, p. 527-540.
- NUNNEY L., « *Lineage selection and the evolution of multistage carcinogenesis* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 266, 1999, p. 493-498.
- NOBLE R., KALTZ O., et HOCHBERG M. E., « *Peto's paradox and human cancers* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 370, 2015.

- GIRAUDEAU M., *et al.*, « *Differences in mutational processes and intratumoral heterogeneity between organs : the local selective filter hypothesis* », publication soumise.
- GIDOIN C., UJVARI B., THOMAS F., et ROCHE B., « *How is the evolution of tumour resistance at organ-scale impacted by the importance of the organ for fitness ?* », *BMC Evolutionary Biology*, sous presse.
- DEGREGORI J., *Adaptive Oncogenesis. A New Understanding of How Cancer Evolves inside Us*, Massachusetts, Harvard University Press, 2018.
- ERMOLAEVA M., NERI F., ORI A., et RUDOLPH K. L., « *Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing* », *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 19, 2018, p. 594-610.
- GATENBY R. A., GILLIES R. J., et BROWN J. S., « *Of cancer and cave fish* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 11, 2011, p. 237-238.
- MORAN D., SOFTLEY R., et WARRANT E. J., « *The energetic cost of vision and the evolution of eyeless Mexican cavefish* », *Science Advances*, vol. 1, 2015.
- HURSTING S. D., SMITH S. M., LASHINGER L. M., HARVEY A. E., et PERKINS S. N., « *Calories and carcinogenesis : lessons learned from 30 years of calorie restriction research* », *Carcinogenesis*, vol. 31, 2010, p. 83-89.
- FONTANA L., PARTRIDGE L., et LONGO V. D., « *Extending healthy life span – from yeast to humans* », *Science*, vol. 328, 2010, p. 321-326.
- RUBIO-PATIÑO C., RICCI J.-E., *et al.*, « *Low-protein diet induces IRE1 α -dependent anticancer immunosurveillance* », *Cell Metabolism*, vol. 27, 2018, p. 828-842.
- VIRDIS R., VOLTA C., *et al.*, « *Precocious puberty in girls adopted from developing countries* », *Archives of Disease in Childhood*, vol. 78, 1998, p. 152-154.
- MATTSON M. P., LONGO V. D., et HARVIE M., « *Impact of intermittent fasting on health and disease processes* », *Ageing Research Reviews*, vol. 39, 2017, p. 46-58.

- LEE C., LONGO V. D., *et al.*, « *Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy* », *Science Translational Medicine*, vol. 4, 2012.

14. Pourquoi les cancers sont-ils plus fréquents qu'avant ?

- DAVID A. R., et ZIMMERMAN M. R., « *Cancer : an old disease, a new disease or something in between ?* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 10, 2010, p. 728-733.
- UKRAINTSEVA S. V., et YASHIN A. I., « *Individuals aging and cancer risk : how are they related ?* », *Demographic Research*, vol. 9, 2003, p. 163-196.
- ARAMILLO IRIZAR P., KALETA C., *et al.*, « *Transcriptomic alterations during ageing reflect the shift from cancer to degenerative diseases in the elderly* », *Nature Communications*, vol. 9, 2018.
- DE HAAN G., NIJHOF W., et VAN ZANT G., « *Mouse strain-dependent changes in frequency and proliferation of hematopoietic stem cells during aging : correlation between lifespan and cycling activity* », *Blood*, vol. 89, 1997, p. 1543-1550.
- YAMAMICHI M., URABE J., *et al.*, « *A shady phytoplankton paradox : when phytoplankton increases under low light* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 285, 2018.
- KOZMA L., « *Age-dependent variation of doubling times in malignant disorders : why are the doubling times of tumours in childhood shorter than in adulthood ?* », *Medical Hypotheses*, vol. 50, 1998, p. 419-422.
- KROENKE C. H., CAAN B. J., *et al.*, « *Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams* », *JAMA Oncology*, vol. 2, 2016, p. 1137-1145.
- LENNON H., SPERRIN M., BADRICK E., et RENEHAN A. G., « *The obesity paradox in cancer : a review* », *Current Oncology Reports*, vol. 18, 2016.
- XIA J., TANG Z., DENG Q., WANG J., et YU J., « *Being slightly overweight is associated with a better quality of life in breast cancer survivors* », *Scientific Reports*, vol. 8, 2018.

- PESOLA F., FERLAY J., et SASIENI P., « *Cancer incidence in English children, adolescents and young people : past trends and projections to 2030* », *British Journal of Cancer*, vol. 117, 2017, p. 1865-1873.
- CORBETT S., COURTIOL A., LUMMAA V., MOORAD J. A., et STEARNS S. C., « *The transition to modernity and chronic disease : mismatch and natural selection* », *Nature Reviews Genetics*, vol. 19, 2018, p. 419-430.
- HOCHBERG M. E., et NOBLE R. J., « *A framework for how environment contributes to cancer risk* », *Ecology Letters*, vol. 20, 2017, p. 117-134.
- GREAVES M., et AKTIPIS C. A., « *Mismatches with our ancestral environments and cancer risk* », dans MALEY C. C., et GREAVES M., *Frontiers in Cancer Research*, New York, Springer-Verlag, 2016.
- CHECK E., « *Human evolution : how Africa learned to love the cow* », *Nature*, vol. 444, 2006, p. 994-996.
- LYTE M., DESS N. K., *et al.*, « *Gut microbiota and a selectively bred taste phenotype : a Novel model of microbiome-behavior relationships* », *Psychosomatic Medicine*, vol. 78, 2016, p. 610-619.
- KIM J. S., et DE LA SERRE C. B., « *Diet, gut microbiota composition and feeding behavior* », *Physiology & Behavior*, vol. 192, 2018, p. 177-181.
- WONG A. C., PONTON F., *et al.*, « *Gut microbiota modifies olfactory-guided microbial preferences and foraging decisions in Drosophila* », *Current Biology*, vol. 27, 2017, p. 2397-2404.
- SERVAN-SCHREIBER D., *Anticancer. Prévenir et lutter grâce à nos défenses naturelles*, Paris, Robert Laffont, 2007.
- JIANG Y., YANG P., *et al.*, « *Dietary sugar induces tumorigenesis in mammary gland partially through 12 lipoxygenase pathway* », *Cancer Research*, vol. 75, 2015.
- WENG Y., ZHU J., CHEN Z., FU J., et ZHANG F., « *Fructose fuels lung adenocarcinoma through GLUT5* », *Cell Death & Disease*, vol. 9, 2018.
- KEARNS C. E., SCHMIDT L. A., et GLANTZ S. A., « *Sugar industry and coronary heart disease research* », *JAMA Internal Medicine*, vol. 76, 2016, p. 1680-1685.

- O'CONNOR A., « *How the Sugar Industry Shifted Blame to Fat* », *The New York Times*, 2016.
- CONWAY E. M., et ORESKES N., *Les marchands de doute*, Paris, Le Pommier, coll. « Essais et documents », 2012.
- CUCINOTTA F. A., CACAO E., « *Non-targeted effects models predict significantly higher mars mission cancer risk than targeted effects models* », *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
- CASTON R., LUC K., HENDRIX D., HUROWITZ J. A., et DEMPLÉ B., « *Assessing toxicity and nuclear and mitochondrial DNA damage caused by exposure of mammalian cells to lunar regolith simulants* », *GeoHealth*, vol. 2, 2018.
- SYMMERS W. S., « *Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics* », *British Medical Journal*, vol. 2, 1968, p. 83-85.
- BRITT K., et SHORT R., « *The plight of nuns : hazards of nulliparity* », *The Lancet*, vol. 379, 2012. p. 2322-2323.
- PROCTOR R. N., « *The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link : evidentiary traditions, corporate denial, global toll* », *Tobacco Control*, vol. 21, 2012, p. 87-91.
- HECHT S. S., « *Tobacco smoke carcinogen and lung cancer* », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 91, 1999, p. 1194-1210.
- THOMAS F., et RAYMOND M., *Médecine évolutionniste, une approche darwinienne de la santé*, Paris, Le Cavalier Bleu, coll. « Idées reçues », 2018.
- REIF J. S., BRUNS C., et LOWER K. S., « *Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs* », *American Journal of Epidemiology*, vol. 147, 1998, p. 488-492.
- PINC L., BARTOŠ L., RESLOVÁ A., et KOTRBA R., « *Dogs discriminate identical twins* », *PLoS One*, vol. 6, 2011.
- MCCULLOCH M., JANECKI T., *et al.*, « *Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers* », *Integrative Cancer Therapies*, vol. 5, 2006.

- EHMANN R., WALLEES T., *et al.*, « *Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer : revisiting a puzzling phenomenon* », *European Respiratory Journal*, vol. 39, 2012, p. 669-676.
- STRAUCH M., DI NATALE C., *et al.*, « *More than apples and oranges – Detecting cancer with a fruit fly’s antenna* », *Scientific Reports*, vol. 4, 2014.
- LEVENSON R. M., KRUPINSKI E. A., NAVARRO V. M., WASSERMAN E. A., « *Pigeons (Columba livia) as trainable observers of pathology and radiology breast cancer images* », *PLoS One*, vol. 10, 2015.
- CASÁS-SELVES M., *et* DEGREGORI J., « *How cancer shapes evolution and how evolution shapes cancer* », *Evolution : Education and Outreach*, vol. 4, 2011, p. 624-634.
- LEROI A. M., KOUFOPANOU V., *et* BURT A., « *Cancer selection* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, 2003, p. 226-231.
- CRESPI B., *et* SUMMERS K., « *Evolutionary biology of cancer* », *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 20, 2005, p. 545-552.
- MA X., ZHANG J., *et al.*, « *Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1, 699 paediatric leukaemias and solid tumours* », *Nature*, vol. 555, 2018, p. 371-376.
- GREAVES M., « *Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 6, 2006, p. 193-203.
- GREAVES M., « *A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2018, p. 471-484.
- ROZHOK A. I., SALSTROM J. L., *et* DEGREGORI J., « *Stochastic modeling reveals an evolutionary mechanism underlying elevated rates of childhood leukemia* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, 2016, p. 1050-1055.

15. Quand la maladie devient contagieuse

- ROUS P., « *A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl)* », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 12, 1910, p. 696-705.

- EPSTEIN M. A., ACHONG B. G., et BARR Y. M., « *Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma* », *The Lancet*, vol. 1, 1964, p. 702-703.
- DE MARTEL, et FRANCESCHI S., « *Infections and cancer : established associations and new hypotheses* », *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 70, 2009, p. 183-194.
- UEMURA N., SCHLEMPER R. J., *et al.*, « *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer* », *New England Journal of Medicine*, vol. 345, 2001, p. 784-789.
- CALDWELL A., SIDDLER H. V., *et al.*, « *The newly-arisen devil facial tumour disease 2 (DFT2) reveals a mechanism for the emergence of a contagious cancer* », *eLife*, 2018.
- METZGER M. J., REINISCH C., SHERRY J., et GOFF S. P., « *Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams* », *Cell*, vol. 161, 2015, p. 255-263.
- UJVARI B., GATENBY R. A., et THOMAS F., « *The evolutionary ecology of transmissible cancers* », *Infection Genetics and Evolution*, vol. 39, 2016, p. 293-303.
- NÍ LEATHLOBHAIR M., FRANTZ L. A. F., *et al.*, « *The evolutionary history of dogs in the Americas* », *Science*, vol. 361, 2018, p. 81-85.
- UJVARI B., GATENBY R. A., et THOMAS F., « *Transmissible cancer: the evolution of interindividual metastasis* », dans UJVARI B., ROCHE B., et THOMAS F., *Ecology and Evolution of Cancer*, Issy-les-Moulineaux, Elsevier, 2017, p. 167-179.
- MACKIE R. M., REID R., et JUNOR B., « *Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery* », *New England Journal of Medicine*, vol. 348, 2003, p. 567-568.
- WELSH J. S., « *Contagious Cancer* », *The Oncologist*, vol. 16, 2011, p. 1-4.
- LOUE S., *Textbook of Research Ethics : Theory and Practice*, New York, Springer Science & Business Media, 2000.
- MUEHLENBACHS A., ZAKI S. R., *et al.*, « *Malignant transformation of Hymenolepis nana in a human host* », *The New England Journal of*

Medicine, vol. 373, 2015, p. 1845-1852.

- MAYNARD SMITH J., *The Evolution of Sex*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1978.
- AULD S. K. J. R., TINKLER S. K., et TINSLEY M. C., « *Sex as a strategy against rapidly evolving parasites* », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 283, décembre 2016.
- THOMAS F., UJVARI B., *et al.*, « *Transmissible cancer and the evolution of sex* », sous presse.
- GREAVES M., et HUGHES W., « *Cancer cell transmission via the placenta* », *Evolution, Medicine & Public Health*, vol. 2018, avril 2018, p. 106-115.
- GREAVES M., MAIA A. T., WIEMELS J. L., et FORD A. M., « *Leukemia in twins : lessons in natural history* », *Blood*, vol. 102, octobre 2003, p. 2321.
- DOMAZET-LOSO T., *et al.*, « *Naturally occurring tumours in the basal metazoan Hydra* », *Nature Communications*, vol. 5, juin 2014, p. 4222.
- KRISKO A., LEROY M., RADMAN M., et MESELSON M., « *Extreme anti-oxidant protection against ionizing radiation in bdelloid rotifer* », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, février 2012, p. 2354-2357.
- DOBATA S., TSUJI K., *et al.*, « *Persistence of the single lineage of transmissible 'social cancer' in an asexual ant* », *Molecular Ecology*, vol. 20, décembre 2010, p. 441-455.

16. Et si les cellules cancéreuses étaient vraiment immortelles ?

- ANDERSON J. R., PETTITT P., et BIRO D., « *Evolutionary thanatology : impacts of the dead on the living in humans and other animals* », *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 373, 2018.
- POZHITKOV A. E., NOBLE P. A., *et al.*, « *Tracing the dynamics of gene transcripts after organismal death* », *Open Biology*, vol. 7, 2017.
- POZHITKOV A. E., et NOBLE P. A., « *Gene expression in the twilight of death* », *Bioessays*, vol. 39, 2017.

- HUNTER M. C., POZHITKOV A. E., et NOBLE P. A., « *Accurate predictions of postmortem interval using linear regression analyses of gene meter expression data* », *Forensic Science International*, vol. 275, 2017, p. 90-101.
- LATIL M., CHRÉTIEN F., *et al.*, « *Skeletal muscle stem cells adopt a dormant cell state postmortem and retain regenerative capacity* », *Nature Communications*, vol. 3, 2012.
- NOBLE A. E., et POZHITKOV A. E., « *What happens to our genes in the twilight of death ?* », *Health & Physiology*, 2017.

17. Un drôle de couple

- DE MAZANCOURT C., LOREAU M., et DIECKMANN U., « *Understanding mutualism when there is adaptation to the partner* », *Journal of Ecology*, vol. 93, 2005, p. 305-314.
- RAMANAN D., CADWELL K., *et al.*, « *Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity* », *Science*, vol. 352, 2016, p. 608-612.
- EZENWA V. O., et JOLLES A. E., « *Opposite effects of anthelmintic treatment on microbial infection at individual versus population scales* », *Science*, vol. 347, 2015, p. 175-177.
- YAZDANBAKHSI M., KREMSNER P. G., et VAN REE R., « *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis* », *Science*, vol. 296, 2002, p. 490-494.
- HESSELMAR B., HICKE-ROBERTS A., et WENNERGREN G., « *Allergy in children in hand versus machine dishwashing* », *Pediatrics*, vol. 135, 2015.
- HANSKI I., HAAHTELA T., *et al.*, « *Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, 2012, p. 8334-8339.
- FINN O. J., « *The dawn of vaccines for cancer prevention* », *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, 2018, p. 183-194.
- THOMAS F., UJVARI B., *et al.*, « *Evolved dependence in response to cancer* », *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 33, 2018, p. 269-276.

- KENNEDY D. A., et READ A. F., « *Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not ?* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 284, 2017.

18. Attention, espèce invasive !

- SOSA M. S., BRAGADO P., et AGUIRRE-GHISO J. A., « *Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy : an awakening field* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 14, 2014, p. 611-622.
- RIETHDORF S., WIKMAN H., et PANTEL K., « *Review : biological relevance of disseminated tumor cells in cancer patients* », *International Journal of Cancer*, vol. 123, 2008, p. 1991-2006.
- LUZZI K. J., GROOM A. C., *et al.*, « *Multistep nature of metastatic inefficiency : dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases* », *The American Journal of Pathology*, vol. 153, 1998, p. 865-873.
- HOSHINO A., LYDEN D., *et al.*, « *Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis* », *Nature*, vol. 527, 2015, p. 329-335.
- COMEN E., et NORTON L., « *Self-seeding in cancer* », *Recent Results in Cancer Research*, vol. 195, 2012, p. 13-23.
- KIM M. Y., MASSAGUÉ J., *et al.*, « *Tumor self-seeding by circulating cancer cells* », *Cell*, vol. 139, 2009, p. 1315-1326.
- SCOTT J. G., BASANTA D., ANDERSON A. R. A., et GERLEE P., « *A mathematical model of tumour self-seeding reveals secondary metastatic deposits as drivers of primary tumour growth* », *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 10, mai 2013.
- GUTEKUNST J., LYKO F., *et al.*, « *Clonal genome evolution and rapid invasive spread of the marbled crayfish* », *Nature Ecology & Evolution*, vol. 2, 2018, p. 567-573.
- POUDINEH M., SARGENT E. H., PANTEL K., et KELLEY S. O., « *Profiling circulating tumour cells and other biomarkers of invasive cancers* », *Nature Biomedical Engineering*, vol. 2, 2018, p. 72-84.

- BENIAS P. C., THEISE N. D., *et al.*, « *Structure and distribution of an unrecognized interstitium in human tissues* », *Scientific Reports*, vol. 8, 2018.

19. Le cancer nous manipule...

- HUGHES D. P., BRODEUR J., et THOMAS F., *Host Manipulation by Parasites*, Oxford, Oxford University Press, 2012.
- YANOVIK S. P., KASPARI M., DUDLEY R., et POINAR G., « *Parasite-induced fruit mimicry in a tropical canopy ant* », *The American Naturalist*, vol. 171, 2008, p. 536-544.
- THOMAS F., RENAUD F., *et al.*, « *Do hairworms (Nematomorpha) manipulate the water seeking behaviour of their terrestrial hosts ?* », *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 15, 2002, p. 356-361.
- MAURE F., PAYETTE-DAOUST S., BRODEUR J., MITTA G., et THOMAS F., « *Diversity and evolution of bodyguard manipulation* », *Journal of Experimental Biology*, vol. 216, 2013, p. 36-42.
- HURD H., « *Manipulation of medically important insect vectors by their parasites* », *Annual Review of Entomology*, vol. 48, 2003, p. 141-161.
- LACROIX R., MUKABANA W. R., GOUAGNA L.-C., et KOELLA J. C., « *Malaria infection increases attractiveness of humans to mosquitoes* », *PLoS Biology*, vol. 3, 2005, p. 1590-1593.
- BERDOY M., WEBSTER J. P., et MACDONALD D. W., « *Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 267, 2000, p. 1591-1594.
- FLEGR J., LENOCHOVÁ P., HODNÝ Z., et VONDROVÁ M., « *Fatal attraction phenomenon in humans – cat odour attractiveness increased for Toxoplasma-infected men while decreased for infected women* », *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 5, 2011.
- POIROTTE C., CHARPENTIER M., *et al.*, « *Morbid attraction to leopard urine in Toxoplasma-infected chimpanzees* », *Current Biology*, vol. 26, 2016. p. R98-R99.

- LAFFERTY K. D., « *Can the common brain parasite, Toxoplasma gondii, influence human culture ?* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 273, 2006, p. 2749-2755.
- JOHNSON S. K., JOHNSON P. T. J., *et al.*, « *Risky business : linking Toxoplasma gondii infection and entrepreneurship behaviours across individuals and countries* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 285, 2018.
- THOMAS F., MISSÉ D., *et al.*, « *Incidence of adult brain cancers is higher in countries where the protozoan parasite Toxoplasma gondii is common* », *Biology Letters*, vol. 8, 2012, p. 101-103.
- TISSOT T., THOMAS F., *et al.*, « *Host manipulation by cancer cells : expectations, facts, and therapeutic implications* », *BioEssays*, vol. 38, 2016, p. 276-285.
- PRESTON B. T., CAPELLINI I., MCNAMARA P., BARTON R. A., *et* NUNN C. L., « *Parasite resistance and the adaptive significance of sleep* », *BMC Evolutionary Biology*, vol. 9, 2009.
- BERTICAT C., ARTERO S., *et al.*, « *Excessive daytime sleepiness and antipathogen drug consumption in the elderly : a test of the immune theory of sleep* », *Scientific Reports*, vol. 6, 2016.
- CHANG C. H., PEARCE E. L., *et al.*, « *Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression* », *Cell*, vol. 162, 2015, p. 1229-1241.
- ERREN T. C., WESTERMANN I. K., *et al.*, « *Sleep and cancer : synthesis of experimental data and meta-analyses of cancer incidence among some 1, 500,000 study individuals in 13 countries* », *Chronobiology International*, vol. 33, 2016, p. 325-350.
- LOWERY A. E., « *Sleep and cancer* », dans HOLLAND J. C., BUTOW P. N., *et al.*, *Psycho-Oncology*, Oxford, Oxford University Press, 2015.
- HAKIM F., GOZAL D., *et al.*, « *Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling* », *Cancer Research*, vol. 74, 2014, p. 1329-1337.

- MARTÍNEZ-GARCIA M. Á., FARRÉ R., *et al.*, « *Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma* », *The European Respiratory Journal*, vol. 43, 2014, p. 1661-1668.
- ALCOCK J., MALEY C. C., *et al.*, « *Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota ? Evolutionary pressures and potential mechanisms* », *BioEssays*, vol. 36, 2014, p. 940-949.
- TISDALE M. J., « *Cachexia in cancer patients* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 2, 2002, p. 862-871.
- HUANG J., LEHNER R., *et al.*, « *Tumor-induced hyperlipidemia contributes to tumor growth* », *Cell Reports*, vol. 15, 2016, p. 336-348.
- TISDALE M. J., « *Mechanisms of cancer cachexia* », *Physiological Reviews*, vol. 89, 2009, p. 381-410.

20. Des conséquences écologiques inattendues

- GIRAUDEAU M., SEPP T., UJVARI B., EWALD P. W., *et al.*, « *Human activities might influence oncogenic processes in wild animal populations* », *Nature Ecology & Evolution*, vol. 2, 2018, p. 1065-1070.
- SALMAN T., « *Spontaneous tumor regression* », *Journal of Oncological Science*, vol. 2, 2016, p. 1-4.
- THOMAS F., UJVARI B., *et al.*, « *Cancer is not (only) a senescence problem* », *Trends in Cancer*, vol. 4, 2018, p. 169-172.
- ABOLINS S., VINEY M., *et al.*, « *The ecology of immune state in a wild mammal, *Mus musculus domesticus** », *PLoS Biology*, vol. 16, 2018.
- NOGUERA J. C., METCALFE N. B., *et al.*, « *Experimental demonstration that offspring fathered by old males have shorter telomeres and reduced lifespans* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 285, 2018.
- ARSLAN R. C., PENKE L., *et al.*, « *Older fathers' children have lower evolutionary fitness across four centuries and in four populations* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 284, 2017.

- DE ROODE J. C., LEFÈVRE T., et HUNTER M. D., « *Self-medication in animals* », *Science*, vol. 340, 2013, p. 150-151.
- AXELSSON J., LEKANDER M., *et al.*, « *Identification of acutely sick people and facial cues of sickness* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 285, 2018.
- DAWSON E. H., MERY F., *et al.*, « *An interaction between cancer progression and social environment in Drosophila* », *Nature Communications*, 2018, sous presse.
- WILLIAMS J. B., CONZEN S. D., *et al.*, « *A model of gene-environment interaction reveals altered mammary gland gene expression and increased tumor growth following social isolation* », *Cancer Prevention Research*, vol. 2, 2009, p. 850-861.
- HERMES G. L., MCCLINTOCK M. K., *et al.*, « *Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, 2009, p. 22393-22398.
- VISSOCI REICHE E. M., ODEBRECHT VARGAS NUNES S., et KAMINAMI MORIMOTO H., « *Stress, depression, the immune system, and cancer* », *Lancet Oncology*, vol. 5, 2004, p. 617-625.
- ALVARADO L. C., « *Do evolutionary life-history trade-offs influence prostate cancer risk ? A review of population variation in testosterone levels and prostate cancer disparities* », *Evolutionary Applications*, vol. 6, 2013, p. 117-133.
- STANTON S. J., et SCHULTHEISS O. C., « *Basal and dynamic relationships between implicit power motivation and estradiol in women* », *Hormones and Behavior*, vol. 52, 2007, p. 571-580.
- MØLLER A. P., BONISOLI-ALQUATI A., et MOUSSEAU T. A., « *High frequency of albinism and tumours in free-living birds around Chernobyl* », *Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 757, 2013, p. 52-59.
- MARTINEAU D., MIKAELIAN I., *et al.*, « *Cancer in wildlife, a case study : beluga from the St. Lawrence estuary, Québec, Canada* », *Environmental Health Perspectives*, vol. 110, 2002, p. 285-292.

- HEGGLIN M. I., et SHEPHERD T. G., « *Large climate-induced changes in ultraviolet index and stratosphere-to-troposphere ozone flux* », *Nature Geoscience*, vol. 2, 2009, p. 687-691.
- MARTINEZ-LEVASSEUR L. M., ACEVEDO-WHITEHOUSE K., *et al.*, « *Acute sun damage and photoprotective responses in whales* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 278, 2011, p. 1581-1586.
- MARTINEZ-LEVASSEUR L. M., FURGAL C. M., HAMMILL M. O., et BURNES G., « *Towards a better understanding of the effects of UV on Atlantic walruses, *Odobenus rosmarus rosmarus* : a study combining histological data with local ecological knowledge* », *PLoS One*, vol. 11, 2016.
- KNAPP C. R., ROMERO L. M., *et al.*, « *Physiological effects of tourism and associated food provisioning in an endangered iguana* », *Conservation Physiology*, vol. 1, 2013.
- UJVARI B., MADSEN T., *et al.*, « *Genetic diversity, inbreeding and cancer* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 285, 2018.
- SMITH S., et HUGHES J., « *Microsatellite and mitochondrial DNA variation defines island genetic reservoirs for reintroductions of an endangered Australian marsupial, *Perameles bougainville** », *Conservation Genetics*, vol. 9, 2008, p. 547-557.
- JOSLIN J. O., HAINES D., *et al.*, « *Viral papilloma and squamous cell carcinomas in snow leopards (*Uncia uncia*)* », article présenté à l'American Association of Zoo Veterinarians (AAZV) and International Association for Aquatic Animal Medicine (IAAAM) joint conference, New Orleans, 2000.
- DUFFY D. J., MARTINDALE M. Q., *et al.*, « *Sea turtle fibropapilloma tumors share genomic drivers and therapeutic vulnerabilities with human cancers* », *Communications Biology*, vol. 1, 2018.

21. Les nouvelles pistes thérapeutiques

- HAUSER D. J., et WASSERSUG R., « *Do we need to end the 'war' on cancer ?* », *The Guardian*, 22 mars 2015.

- MAYR E., *The Growth of Biological Thought – Diversity, Evolution, and Inheritance*, Massachusetts, Harvard University Press, 1982, p. 616-617.
- THOMAS F., et RAYMOND M., *Santé, médecine et science de l'évolution : une introduction*, Louvain-la-Neuve, De Boeck-Solal, 2013.
- PERINO L., *Pour une médecine évolutionniste. Une nouvelle vision de la santé*, Paris, Le Seuil, coll. « Science ouverte », 2017.
- THOMAS F., et RAYMOND M., *Médecine évolutionniste, une approche darwinienne de la santé*, Paris, Le Cavalier bleu, coll. « Idées reçues », 2019.
- PLUSQUELLEC P., PAQUETTE D., THOMAS F., et RAYMOND M., *Les Troubles psy expliqués par la théorie de l'évolution. Comprendre les troubles de la santé mentale grâce à Darwin*, Louvain-la-Neuve, De Boeck Supérieur, coll. « Santé médecine et sciences de l'évolution », 2016.
- JOHNSON S. B., PARK H. S.-M., GROSS C. P., et YU J. B., « *Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival* », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 110, 2018, p. 121-124.
- BACEVIC K., FISHER D., *et al.*, « *Spatial competition constrains resistance to targeted cancer therapy* », *Nature Communications*, vol. 8, 2017.
- MALEY C. C., SHIBATA D., *et al.*, « *Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 17, 2017, p. 605-619.
- DATTA R. S., GUTTERIDGE A., SWANTON C., MALEY C. C., et GRAHAM T. A., « *Modelling the evolution of genetic instability during tumour progression* », *Evolutionary Applications*, vol. 6, 2013, p. 20-33.
- DOBZHANSKY T., « *Genetics of natural populations : recombination and variability in populations of Drosophila pseudoobscura* », *Genetics*, vol. 31, 1946, p. 269-290.
- HARTWELL L. H., SZANKASI P., ROBERTS C. J., MURRAY A. W., et FRIEND S. H., « *Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs* », *Science*, vol. 278, 1997, p. 1064-1068.
- KAELIN W. G., « *The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 5, 2005, p. 689-698.

- WANG X., et SIMON R., « *Identification of potential synthetic lethal genes to p53 using a computational biology approach* », *BMC Medical Genomics*, vol. 6, 2013.
- BRYANT H. E., HELLEDAY T., *et al.*, « *Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase* », *Nature*, vol. 434, 2005, p. 913-917.
- KIM Y., XIE Y., *et al.*, « *Reverse the resistance to PARP inhibitors* », *International Journal of Biological Sciences*, vol. 13, 2017, p. 198-208.
- MONTONI A., ROBU M., POULIOT É., et SHAH G. M., « *Resistance to PARP-inhibitors in cancer therapy* », *Frontiers in Pharmacology*, vol. 4, 2013.
- TRIMMER P. C., EHLMAN S. M., MCNAMARA J. M., et SIH A., « *The erroneous signals of detection theory* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 284, 2017.
- GATENBY R. A., CUNNINGHAM J. J., et BROWN J. S., « *Evolutionary triage governs fitness in driver and passenger mutations and suggests targeting never mutations* », *Nature Communications*, vol. 5, 2014.
- MARTINEZ J. D., « *Restoring p53 tumor suppressor activity as an anticancer therapeutic strategy* », *Future Oncology*, vol. 6, 2010, p. 1857-1862.
- ACOSTA J., WANG W., et FELDSER D. M., « *Off and back-on again : a tumor suppressor's tale* », *Oncogene*, vol. 37, 2018, p. 3058-3069.
- HAY N., « *Reprogramming glucose metabolism in cancer : can it be exploited for cancer therapy ?* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 16, 2016, p. 635-649.
- HUANG L., XU H., et PENG G., « *TLR-mediated metabolic reprogramming in the tumor microenvironment : potential novel strategies for cancer immunotherapy* », *Cellular & Molecular Immunology*, vol.15, 2018, p. 428-437.
- MAZZONE M., CARMELIET P., *et al.*, « *Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization* », *Cell*, vol. 136, 2009, p. 839-851.

- DORAYAPPAN K. D. P., SELVENDIRAN K., *et al.*, « *Hypoxia-induced exosomes contribute to a more aggressive and chemoresistant ovarian cancer phenotype : a novel mechanism linking STAT3/Rab proteins* », *Oncogene*, vol. 37, 2018, p. 3806-3821.
- FALCO M., ARRA C., *et al.*, « *Tumour biomarkers : homeostasis as a novel prognostic indicator* », *Open Biology*, vol. 6, 2016.
- LIANG Q., YU J., *et al.*, « *Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer* », *Clinical Cancer Research*, vol. 23, 2017, p. 2061-2070.
- BÖRNIGEN D., HUTTENHOWER C., *et al.*, « *Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer* », *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
- MARX V., « *How to pull the blanket off dormant cancer cells* », *Nature Methods*, vol. 15, 2018, p. 249-252.
- ORLANDO P. A., GATENBY R. A., *et* BROWN J. S., « *Tumor evolution in space : the effects of competition colonization tradeoffs on tumor invasion dynamics* », *Frontiers in Oncology*, vol. 3, 2013.
- ESTRELLA V., GILLIES R. J., *et al.*, « *Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion* », *Cancer Research*, vol. 73, 2013, p. 1524-1535.
- MOELLERING R. E., GILLIES R. J., *et al.*, « *Acid treatment of melanoma cells selects for invasive phenotypes* », *Clinical & Experimental Metastasis*, vol. 25, 2008, p 411-425.
- VERDUZCO D., GILLIES R. J., *et al.*, « *Intermittent hypoxia selects for genotypes and phenotypes that increase survival, invasion, and therapy resistance* », *PLoS One*, vol. 10, 2015.
- CHEN A., MÖLLER A., *et al.*, « *Intermittent hypoxia induces a metastatic phenotype in breast cancer* », *Oncogene*, vol. 37, 2018, p. 4214-4225.
- DONNEM T., PEZZELLA F., *et al.*, « *Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 18, 2018, p. 323-336.

- PARK E. S., LEE J.-S., *et al.*, « *Cross-species hybridization of microarrays for studying tumor transcriptome of brain metastasis* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, 2011, p. 17456-17461.
- CHEN J., WEIHUA Z., *et al.*, « *Gain of glucose-independent growth upon metastasis of breast cancer cells to the brain* », *Cancer Research*, vol. 75, 2015, p. 554-565.
- CUNNINGHAM J. J., BROWN J. S., VINCENT T. L., *et* GATENBY R. A., « *Divergent and convergent evolution in metastases suggest treatment strategies based on specific metastatic sites* », *Evolution Medicine & Public Health*, vol. 2015, 2015, p. 76-87.
- WALTHER V., MALEY C. C., *et al.*, « *Can oncology recapitulate paleontology ? Lessons from species extinctions* », *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 12, 2015, p. 273-285.
- KOROLEV K. S., XAVIER J. B., *et* GORE J., « *Turning ecology and evolution against cancer* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 14, 2014, p. 371-380.
- ALLEN R. C., ENGELSTÄDTER J., BONHOEFFER S., MCDONALD B. A., *et* HALL A. R., « *Reversing resistance : different routes and common themes across pathogens* », *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 284, 2017.
- JANSEN G., GATENBY R. A., *et* AKTIPIS C. A., « *Opinion : control vs. eradication : applying infectious disease treatment strategies to cancer* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, 2015, p. 937-938.
- MELNYK A. H., WONG A., *et* KASSEN R., « *The fitness costs of antibiotic resistance mutations* », *Evolutionary Applications*, vol. 8, 2015, p. 273-283.
- FUENTES-HERNANDEZ A., BEARDMORE R., *et al.*, « *Using a sequential regimen to eliminate bacteria at sublethal antibiotic Dosages* », *PLoS Biology*, vol. 13, 2015.
- TORRES-BARCELÓ C., *et* HOCHBERG M. E., « *Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics* », *Trends in Microbiology*, vol. 24, 2016, p. 249-256.

- VASSE M., HOCHBERG M. E., *et al.*, « *Antibiotic stress selects against cooperation in the pathogenic bacterium Pseudomonas aeruginosa* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, 2017, p. 546-551.
- AKTIPIS C. A., BODDY A. M., GATENBY R. A., BROWN J. S., *et* MALEY C. C., « *Life history tradeoffs in cancer evolution* », *Nature Reviews Cancer*, vol. 13, 2013, p. 883-892.
- GATENBY R. A., BROWN J., *et* VINCENT T., « *Lessons from applied ecology : cancer control using an evolutionary double bind* », *Cancer Research*, vol. 69, 2009, p. 7499-7502.
- KOTLER B. P., BLAUSTEIN L., *et* BROWN J. S., « *Predator facilitation : the combined effect of snakes and owls on the foraging behavior of gerbils* », *Annales Zoologici Fennici*, vol. 29, 1992, p. 199-206.
- BASANTA D., GATENBY R. A., *et* ANDERSON A. R., « *Exploiting evolution to treat drug resistance : combination therapy and the double bind* », *Molecular Pharmaceutics*, vol. 9, 2012, p. 914-921.
- KAM Y., GATENBY R. A., *et al.*, « *Sweat but no gain : inhibiting proliferation of multidrug resistant cancer cells with 'Ersatzdroges'* », *International Journal of Cancer*, vol. 136, 2015, p. E188-E196.

REMERCIEMENTS

Rédiger un tel ouvrage n'était ni mon idée ni prévu dans mon planning. C'est Olivia Recasens qui m'a contacté pour savoir si j'étais intéressé par le projet d'écrire un livre. Je lui ai répondu que je travaillais à présent sur le thème « Évolution et cancer », en lui communiquant un lien vers l'une de mes conférences. Olivia a rapidement réagi en me disant : « Je n'ai jamais entendu quelqu'un parler ainsi du cancer, il faut absolument que vous partagiez cela ! » L'aventure de cet ouvrage a démarré ainsi. Un immense merci Olivia pour cet encouragement. Un très grand merci également à Sophie Pujas pour m'avoir, avec son talent, aidé à mettre en forme ce livre.

Tant scientifiquement qu'humainement, je me sens redevable vis-à-vis de trop de personnes pour les remercier ici individuellement, en prenant le risque impardonnable d'en oublier. Je me limiterai donc à des remerciements collectifs. Je tiens à remercier profondément le CNRS pour la confiance qu'il m'a toujours accordée. Un très grand merci également à l'IRD et à l'ANR, qui me permettent de réaliser mes travaux au quotidien. Je suis aussi redevable à tous mes collaborateurs et mes collègues, avec lesquels j'ai travaillé et continue de travailler au sein de mon unité (le MIVEGEC), en particulier mon équipe proche, qui supporte quotidiennement mon énergie débordante, sans doute fatigante parfois... Merci également aux collègues qui ont accepté de lire et commenter cet ouvrage pendant la rédaction.

Ma dernière pensée, enfin, est pour ma mère, à laquelle j'ai souvent songé en rédigeant ce livre. Son souvenir omniprésent me donne une

détermination supplémentaire dans mes recherches.

NOTES

1. Voir <https://bem-univ.fr/> ainsi que la vidéo de présentation du diplôme : <https://bem-univ.fr/diplome/video-de-presentation-du-diplome-474.html>

2. <https://www.creec.fr/fr/>

3. L'apoptose correspond à une mort cellulaire programmée, un processus par lequel des cellules, en réponse à un signal, déclenchent leur autodestruction.

4. Programme d'organisation des secours en cas de catastrophe.

5. En biologie, il s'agit de la capacité d'une cellule à se différencier en n'importe quelle cellule spécialisée.

6. Au niveau des chromosomes.

7. Infection cutanée superficielle due à une bactérie, le streptocoque *Streptococcus pyogenes*.

8. La tumeur maligne solide extracérébrale la plus fréquente chez l'enfant ; elle se développe à partir du système nerveux parasymphatique, le plus souvent dans l'abdomen ou au niveau des glandes surrénales.

9. Métaphore issue du roman de Lewis Carroll, *De l'autre côté du miroir et ce qu'Alice y trouva* (1872), dans lequel Alice est entraînée par la Reine Rouge dans une course effrénée. « Pourquoi courons-nous ? » demande la fillette. La Reine lui explique alors que le paysage défile et qu'il faut donc courir sans cesse pour rester à la même place. Puisque les parasites évoluent et s'adaptent à nous, il est important de générer sans cesse de nouvelles combinaisons.

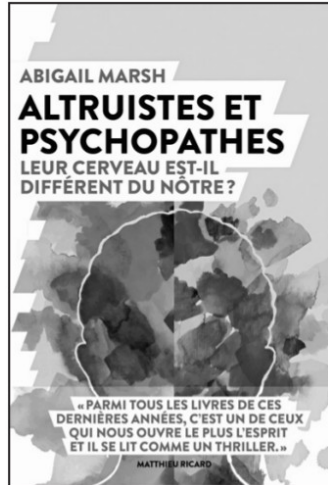
10. En majorité, des animaux aquatiques de moins de deux millimètres de long.

11. C'est comme cela, par exemple, que la bataille de Stalingrad a été gagnée par l'armée russe contre l'Allemagne nazie.

humenSciences

À retrouver sur : www.humensciences.com

À paraître en mars 2019



Abigail Marsh

Traduit de l'anglais par Pierre Kaldy

Altruistes et psychopathes

Leur cerveau est-il différent du nôtre ?

6 mars 2019 / 15 × 22 cm / 416 p.

Un jour, Abigail Marsh est victime d'un accident de voiture ; un parfait inconnu lui sauve la vie au péril de la sienne, puis repart comme si de rien n'était... Des gens se jettent dans les flammes ou l'eau glacée pour aider des personnes en détresse qu'ils ne reverront jamais. Mais pourquoi ? Leur cerveau est-il différent du nôtre ?

Pour le découvrir, la psychologue Abigail Marsh a mené une investigation hors du commun aux deux extrémités de la nature humaine en étudiant des adolescents psychotiques et des personnes extrêmement altruistes, ayant donné un rein à un inconnu. Elle montre que notre degré d'altruisme dépend de la façon dont une petite région de notre cerveau perçoit ou pas l'expression de la peur chez autrui. Nous sommes tous plus ou moins doués pour la compassion, mais certains d'entre nous, dont l'amygdale est un peu différente, pourront devenir des psychopathes... ou des héros !

« Parmi tous les livres de ces dernières années, c'est un de ceux qui nous ouvre le plus l'esprit et il se lit comme un thriller. » Matthieu Ricard

Abigail Marsh est professeure agrégée au département de psychologie de l'université de Georgetown (États-Unis), où elle dirige le Laboratoire de neurosciences affectives et sociales.

À paraître en avril 2019



Jacques Balthazart

Quand le cerveau devient masculin

Avec la collaboration de Benjamin Peylet

3 avril 2019 / 15 × 22 cm / 256 p.

Savez-vous que l'on compte cinq fois plus d'autistes chez les garçons, que 80 % des bègues sont de sexe masculin ou que neuf personnes incarcérées sur dix sont des hommes ? Pourquoi ? Parce que le cerveau masculin n'est pas construit de la même manière que son alter ego féminin.

Unisexe à la conception, il se masculinise chez l'embryon puis au cours de la petite enfance, sous l'effet d'un tsunami hormonal.

Dans un style limpide, l'un des meilleurs spécialistes du sujet raconte à quel point les gènes et les hormones sexuelles influencent le comportement des garçons et nous fait découvrir que le cerveau masculin se modifie avec l'âge !

Jacques Balthazart est neuroendocrinologue. Chercheur émérite au sein du Groupe de Recherches en Neuroendocrinologie du Comportement à l'université de Liège, il compte à son actif plus de 450 articles publiés dans les plus grandes revues scientifiques.



Gregory Berns

Traduit de l'anglais par René Cuillierier

Dans la tête d'un chien

Les dernières découvertes sur le cerveau animal

24 avril 2019 / 15 × 22 cm / 352 p.

Que se passe-t-il dans la tête d'un chien ? Qu'est-ce que pense et ressent le meilleur ami de l'Homme ? Vieille question de la cognition animale ! Pour y répondre enfin, le neuroscientifique Gregory Berns s'est livré à une première : étudier le cerveau de nos amis à quatre pattes, avec les nouvelles technologies d'imagerie cérébrale, afin de visualiser leur activité cérébrale et déterminer quelles sont les zones qui réagissent à différentes émotions. Cette excursion inédite dans le cerveau canin a été complétée par d'autres études sur des animaux sauvages : lions de mer (qui peuvent apprendre à danser), dauphins (qui « voient » par écholocalisation), et même d'un animal éteint : le tigre de Tasmanie !

Les résultats de ces recherches pionnières montrent que les structures du cerveau animal sont organisées de la même manière que leurs homologues humaines : elles leur ressemblent et fonctionnent de façon similaire ! Ce qui incite à reconsidérer complètement la façon dont nous percevons et traitons les animaux.

« Gregory Berns va hardiment là où personne ne s'est jamais aventuré, et nous offre un aperçu plein de vie et instructif sur les coulisses des

neurosciences. » (Frans de Waal)

Gregory Berns est professeur au département de psychologie de l'université Emory (États-Unis), et auteur de nombreux ouvrages de vulgarisation, dont *How Dogs Love Us* (best-seller du *New York Times*).

humenSciences

La science fait partie de notre vie, mais le savons-nous ?
humenSciences veut ouvrir les portes des laboratoires. Faire découvrir au grand public les enjeux de demain. Lancer les débats plutôt que les suivre.

Ses auteurs, chercheurs les plus en pointe dans leur domaine, étoiles montantes de la recherche et passeurs de science racontent les dernières aventures de la biologie, la physique, la neuropsychologie, la médecine, l'éthologie ou de l'astrophysique.

Des livres déclinés autour des sciences et de la nature.

Pour découvrir, décoder, comprendre.

www.humensciences.com



SOMMAIRE

PRÉFACE

1. UN ENNEMI VENU DE L'AUBE DES TEMPS

2. NOUS AVONS TOUS LE CANCER

Le continuum des cancers

Faut-il détecter tous les cancers ?

3. Une fenêtre sur nos origines

Une société de clones et même une charte

4. QUAND NOS CELLULES NOUS TRAHISSENT

La métaphore de la voiture et le facteur (mal)chance

L'énigme des mutations génétiques

La tentation de la tricherie

Le cancer, un conflit parmi d'autres...

5. DES MÉCANISMES ANTICANCER

La sélection naturelle ne nous protège pas à tout prix

Des défenses multiples

Le principe du détecteur de fumée

Du voyou solitaire à la mafia

6. UNE FEUILLE DE ROUTE ENFOUIE ?

Les outils sont déjà dans notre ADN

L'hypothèse atavique

7. LE *BET-HEDGING* OU L'ART DE PARTAGER LES RISQUES

Comment bâtir à partir de rien

8. L'ENNEMI COMMUNIQUE TOUJOURS

Manipulations et trahisons

9. POURQUOI LES THÉRAPIES ÉCHOUENT

La thérapie adaptative, une révolution ?

Notre système immunitaire nous empêche-t-il de nous défendre ?

Les promesses de l'immunothérapie et l'expérience des poussins

10. COHABITATION AVEC NOTRE MICROBIOTE

Vivre avec l'ennemi

11. UN MÉCANISME PERVERS

12. LE PARADOXE DE PETO OU LE SECRET DE L'ÉLÉPHANT

Le rat-taupe, champion de la résistance

Quelques pistes de recherche

L'évolution, c'est du bricolage

13. NOS ORGANES NE SONT PAS ÉGAUX FACE AU CANCER

Le corps, cet archipel

Le cancer attaque quand nous sommes vulnérables

Tous les organes sont importants mais certains plus que d'autres

L'oncogenèse adaptative

14. POURQUOI LES CANCERS SONT-ILS PLUS FRÉQUENTS QU'AVANT ?

Le grand âge protégerait-il du cancer ?

Le paradoxe de l'obésité

Les *mismatches* ou le décalage évolutif

Tels maîtres, tels chiens

Quand les animaux et les plantes nous aident

Les cancers chez les enfants

15. QUAND LA MALADIE DEVIENT CONTAGIEUSE

Épidémie en Tasmanie

Des cancers contagieux chez l'homme ?

Les cancers transmissibles sont-ils à l'origine du sexe ?

16. ET SI LES CELLULES CANCÉREUSES ÉTAIENT *VRAIMENT* IMMORTELLLES ?

Les cellules HeLa

Nuit des morts-vivants chez les souris

17. UN DRÔLE DE COUPLE

18. ATTENTION, ESPÈCE INVASIVE !

Les invasions biologiques pour modèle

Questionner le processus métastatique

19. LE CANCER NOUS MANIPULE...

Tactiques de parasites

Nos comportements sous influence...

Quand le sommeil flanche

Avides de sucre

20. DES CONSÉQUENCES ÉCOLOGIQUES INATTENDUES

Homo oncogenicus ?

21. LES NOUVELLES PISTES THÉRAPEUTIQUES

Prédire l'évolution d'une tumeur

Un ennemi qui évolue incroyablement vite

Des pistes de recherche variées

LE MOT DE LA FIN

BIBLIOGRAPHIE

REMERCIEMENTS