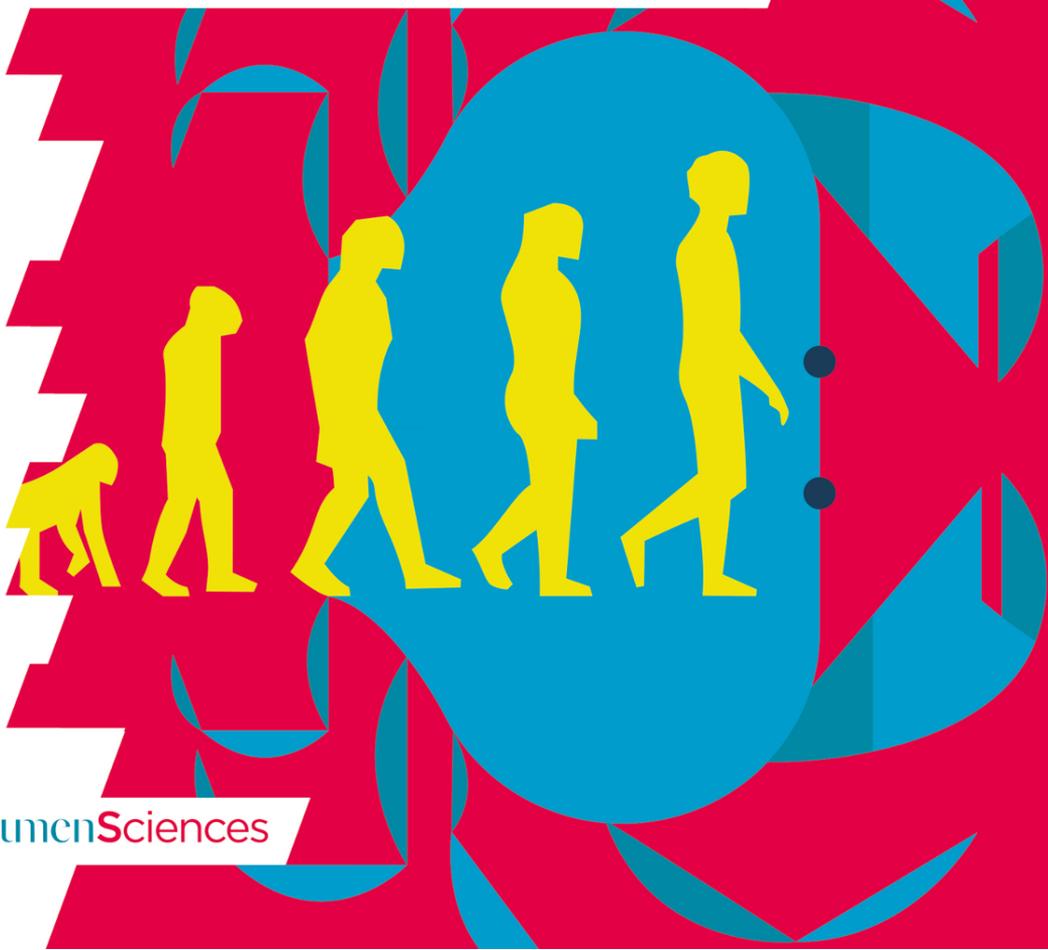


FRÉDÉRIC THOMAS

L'ABOMINABLE SECRET DU CANCER



humenSciences

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.

FRÉDÉRIC THOMAS

Avec la collaboration de Sophie Pujas

**L'ABOMINABLE
SECRET DU
CANCER**

hunenSciences



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 : 978-2-3793-1016-4

Dépôt légal : mars 2019

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

SOMMAIRE

PRÉFACE	9
1. UN ENNEMI VENU DE L'AUBE DES TEMPS	13
2. NOUS AVONS TOUS LE CANCER	23
Le continuum des cancers	25
Faut-il détecter tous les cancers ?	27
3. UNE FENÊTRE SUR NOS ORIGINES	29
Une société de clones et même une charte	31
4. QUAND NOS CELLULES NOUS TRAHISSENT	37
La métaphore de la voiture et le facteur (mal)chance	39
L'énigme des mutations génétiques	42
La tentation de la tricherie	44
Le cancer, un conflit parmi d'autres... ..	48
5. DES MÉCANISMES ANTICANCER	53
La sélection naturelle ne nous protège pas à tout prix	56
Des défenses multiples	58
Le principe du détecteur de fumée	60
Du voyou solitaire à la mafia	63
6. UNE FEUILLE DE ROUTE ENFOUIE ?	67
Les outils sont déjà dans notre ADN	68
L'hypothèse atavique	71
7. LE <i>BET-HEDGING</i> OU L'ART DE PARTAGER LES RISQUES	73
Comment bâtir à partir de rien	75

8. L'ENNEMI COMMUNIQUE TOUJOURS	81
Manipulations et trahisons	83
9. POURQUOI LES THÉRAPIES ÉCHOENT	89
La thérapie adaptative, une révolution?	93
Notre système immunitaire nous empêche-t-il de nous défendre?	95
Les promesses de l'immunothérapie et l'expérience des poussins	99
10. COHABITATION AVEC NOTRE MICROBIOTE	105
Vivre avec l'ennemi	108
11. UN MÉCANISME PERVERS	115
12. LE PARADOXE DE PETO OU LE SECRET DE L'ÉLÉPHANT	121
Le rat-taube, champion de la résistance	125
Quelques pistes de recherche	127
L'évolution, c'est du bricolage	130
13. NOS ORGANES NE SONT PAS ÉGAUX FACE AU CANCER	135
Le corps, cet archipel	137
Le cancer attaque quand nous sommes vulnérables	138
Tous les organes sont importants mais certains plus que d'autres	141
L'oncogénèse adaptative	143
14. POURQUOI LES CANCERS SONT-ILS PLUS FRÉQUENTS QU'AVANT?	151
Le grand âge protégerait-il du cancer?	153
Le paradoxe de l'obésité	156
Les <i>mismatches</i> ou le décalage évolutif	158
Tels maîtres, tels chiens	167
Quand les animaux et les plantes nous aident	168
Les cancers chez les enfants	169

15. QUAND LA MALADIE DEVIENT CONTAGIEUSE	175
Épidémie en Tasmanie	180
Des cancers contagieux chez l'Homme ?	185
Les cancers transmissibles sont-ils à l'origine du sexe ?	186
16. ET SI LES CELLULES CANCÉREUSES	
ÉTAIENT VRAIMENT IMMORTELLLES ?	193
Les cellules HeLa	194
Nuit des morts-vivants chez les souris	196
17. UN DRÔLE DE COUPLE	199
18. ATTENTION, ESPÈCE INVASIVE !	205
Les invasions biologiques pour modèle	207
Questionner le processus métastatique	213
19. LE CANCER NOUS MANIPULE...	217
Tactiques de parasites	218
Nos comportements sous influence...	224
Quand le sommeil flanche	225
Avides de sucre	228
20. DES CONSÉQUENCES ÉCOLOGIQUES INATTENDUES	231
<i>Homo oncogenicus</i> ?	240
21. LES NOUVELLES PISTES THÉRAPEUTIQUES	245
Prédire l'évolution d'une tumeur	252
Un ennemi qui évolue incroyablement vite	253
Des pistes de recherche variées	255
LE MOT DE LA FIN	271
BIBLIOGRAPHIE	273
REMERCIEMENTS	315

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.

UN ENNEMI VENU DE L'AUBE DES TEMPS

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 récidive 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

UN ENNEMI VENU DE L'AUBE DES TEMPS

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.

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

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

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