

Quand manger ?

En obligeant des souris à ne se nourrir que durant leur phase de repos (le jour), diverses équipes ont observé dans les années 2000 que ce changement de comportement alimentaire perturbait leur métabolisme, entraînant notamment l'expression aberrante de gènes d'horloges périphériques.

L'horloge centrale, en revanche, n'était pas affectée. Résultat : les horloges périphériques se sont désynchronisées de l'horloge centrale. Les souris ont développé des maladies telles que l'obésité, le diabète ou un syndrome métabolique – des pathologies que l'on retrouve chez les travailleurs postés. D'où l'importance de se nourrir pendant sa phase d'activité...

périodiquement activés et désactivés dans les cellules du foie, des reins, du pancréas, du cœur et d'autres tissus. Ces horloges cellulaires, nous le savons désormais, régulent l'activité de 3 à 10 % – voire 50 % dans certains cas – des gènes dans divers tissus.

À la même époque, plusieurs scientifiques se sont demandé si les rythmes circadiens jouaient un rôle dans le vieillissement. Fred Turek a demandé à Amy Easton, alors doctorante à l'université Northwestern, près de Chicago, de réaliser quelques expériences sur des souris porteuses de mutations sur le gène *Clock*, impliqué dans la régulation des rythmes circadiens. En observant le comportement quotidien de souris âgées, elle s'est aperçue que celles-ci avaient tendance à être grasses et à avoir des difficultés à grimper dans la roue d'exercice de leur cage. Cela nous a incités à nous intéresser aux relations entre métabolisme et rythmes circadiens. En 2005, dans une série de tests, nous avons ainsi mis en évidence un lien entre des altérations du gène *Clock*, d'une part, et le développement de l'obésité et du syndrome métabolique, d'autre part.

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies physiologiques qui entraînent une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de diabète. Pour poser un diagnostic de syndrome métabolique chez une personne, cette dernière doit souffrir d'au moins trois des troubles suivants : un excès de graisse dans la région abdominale et non au niveau des hanches, une concentration élevée de triglycérides

par rapport au jour solaire. Des études antérieures avaient montré qu'ils ont un risque accru de développer, entre autres, des maladies métaboliques, cardiovasculaires et gastro-intestinales. Toutefois, les travailleurs postés présentent souvent d'autres comportements maladiques, tels qu'un manque de sommeil, une mauvaise alimentation et un manque d'exercice, et les médecins avaient du mal à distinguer les causes des effets. En apportant une preuve génétique du lien entre horloge interne et santé métabolique, les souris à gène *Clock* muté ont propulsé l'étude des rythmes circadiens, alors surtout épidémiologique, à l'échelle moléculaire.

Une horloge du glucose dans le foie

Peu après la mise en évidence de l'implication des rythmes circadiens dans la régulation du métabolisme, les biologistes se sont intéressés à l'horloge périphérique découverte dans le foie, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme.

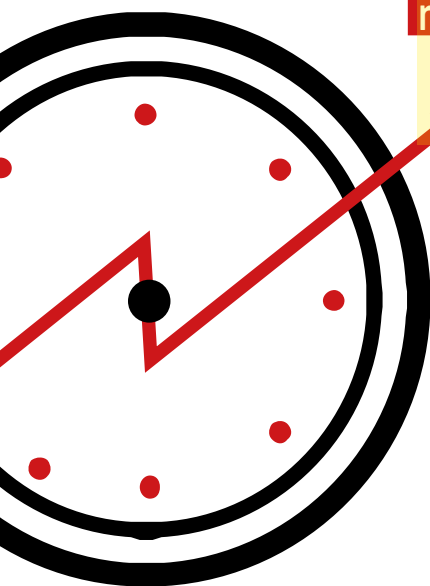
En 2008, à la faculté de médecine de l'université Harvard, Katja Lamia, Kai-Florian Storch et Charles Weitz ont mené des expériences chez des souris dont un gène clé de l'horloge circadienne avait été supprimé dans les cellules hépatiques. Contrairement aux humains, les souris sont surtout actives la nuit et dorment le jour, mais le cycle veille-sommeil est régulé de façon similaire. Par construction, le foie de ces souris était dépourvu d'horloge, alors que leurs autres horloges périphériques fonctionnaient normalement. Pendant leur période de repos diurne (quand les souris ne mangent pas beaucoup), elles ont eu de longues crises d'hypoglycémie (faible concentration de sucre dans le sang). Ces chutes de la glycémie sont dangereuses, car le cerveau peut cesser de fonctionner en quelques minutes s'il ne reçoit pas assez de glucose.

D'autres expériences ont montré que les crises survenaient parce que les rythmes qui contrôlent habituellement le moment où le foie produit et sécrète du sucre dans le sang avaient disparu. L'horloge du foie contribue donc au maintien d'une concentration normale de glucose dans le sang tout au long de la journée, assurant une source d'énergie constante et adéquate pour le fonctionnement continu du cerveau et du reste de l'organisme.

Les horloges des cellules régulent l'activité de 3 à 10 % (voire 50 %) des gènes dans divers tissus

dans le sang, une faible concentration de HDL (lipoprotéines de haute densité, les complexes qui transportent le cholestérol dans le sang, surnommés le « bon cholestérol »), une pression artérielle élevée et de fortes concentrations de glucose dans le sang (indiquant une difficulté à transformer le sucre).

Ces travaux ont suscité un fort intérêt pour les effets des rythmes circadiens sur le métabolisme, en particulier chez les ouvriers effectuant un travail posté. Avec leurs horaires de travail décalés, leur horloge interne est en permanence désynchronisée



Horloges biologiques et cancer

Dans le traitement du cancer, le moment où l'on donne les médicaments semble jouer un rôle clé dans leur tolérance et leur efficacité. Chez la souris, la toxicité de médicaments varie du simple au quintuple en fonction de l'heure d'administration.

Cette découverte, Francis Lévi et son équipe de l'hôpital Paul Brousse de Villejuif l'ont faite en 2009. Mais l'oncologue, aujourd'hui entre Villejuif et l'université de Warwick, au Royaume-Uni, étudie depuis plus de vingt ans le potentiel de la chronothérapie – l'administration des médicaments à certains moments du rythme circadien – dans le traitement du cancer.

Depuis les années 1960, on sait que l'horloge circadienne des cellules cancéreuses tend à se désynchroniser de celle des cellules saines, et Francis Lévi et ses collègues creusent cette idée. Entre 1994 et 2006, ils ont ainsi conduit trois essais afin d'établir l'effet, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, de l'administration à une heure optimisée de deux médicaments, le fluorouracile et l'oxaliplatine, par rapport à une administration classique. La toxicité des médicaments a considérablement diminué, et la survie des hommes s'est améliorée, mais pas celle des femmes.

Ces résultats étaient encourageants, mais les effets de la chronothérapie sur les gènes d'horloge restaient inconnus. Surtout, une question demeurait : le dérèglement des rythmes circadiens des cellules cancéreuses était-il une cause ou un effet du cancer ? Depuis une dizaine d'années, cependant, un nombre croissant d'études suggèrent que le dérèglement de l'horloge circadienne contribuerait au développement de cancers et à leur progression.

D'une part, plusieurs gènes d'horloge modulent des fonctions cellulaires jouant un rôle important dans la régulation de

la prolifération des cellules et de leur mort programmée, telles que le métabolisme cellulaire, la réparation de l'ADN, le vieillissement, la signalisation extracellulaire... Si l'horloge circadienne se dérègle, l'expression de ces gènes est perturbée et la prolifération n'est plus régulée correctement – une caractéristique des cellules tumorales.

D'autre part, diverses études épidémiologiques ont montré que les travailleurs postés (en rotation) ont un risque accru de développer des cancers, en particulier du sein et de la prostate. L'exposition à la lumière pendant la nuit perturbe le fonctionnement de l'horloge centrale, ce qui modifie des processus en aval impliqués dans le développement de cancers, tels que l'activité de gènes d'horloge et la production de mélatonine, une hormone jouant un rôle essentiel dans la synchronisation de l'horloge circadienne.

La mélatonine n'est sécrétée que la nuit, en l'absence de lumière. Chez les travailleurs de nuit, sa production nocturne diminue. Or chez des rats à qui l'on injecte un agent cancérigène, la mélatonine peut empêcher la transformation cancéreuse en neutralisant les dommages causés. À l'inverse, chez des rats à qui l'on a greffé des cellules humaines de cancer du sein, une exposition constante à la lumière dérègle la production de mélatonine, et les tumeurs grossissent plus que chez des rats ayant gardé le rythme jour-nuit.

D'autres études montrent que l'expression et l'activité de plusieurs gènes d'horloge sont perturbées dans de nombreuses

tumeurs. Pour certains chercheurs, tel Benedetto Grimaldi, à Milan, ces perturbations favoriseraient la survie des cellules cancéreuses, et stopper leur horloge à l'aide de molécules spécifiques de ces cellules les fragiliserait.

Ces études renforcent l'idée que la chronothérapie peut améliorer les traitements anticancéreux actuels. Francis Lévi est ainsi peu à peu rejoint dans sa démarche par d'autres, telle Marina Antoch, de l'institut du cancer Roswell Park de Buffalo, aux États-Unis, qui cherche un moyen de réinitialiser l'horloge des cellules tumorales afin de faciliter l'administration des médicaments, ou Yosef Yarden, de l'institut Weizmann en Israël, qui optimise les thérapies ciblées contre les récepteurs d'un facteur de croissance (EGF) impliqué dans la prolifération cancéreuse.

Francis Lévi et ses collègues poursuivent plus que jamais

leurs recherches. En 2013, ils ont conçu et validé chez des rongeurs un modèle mathématique permettant de prévoir l'heure de tolérance optimale d'un médicament utilisé dans le traitement du cancer du côlon et du pancréas, l'irinotécan, à partir de la mesure du rythme d'expression de deux gènes de l'horloge du foie. Ils travaillent aussi sur une plateforme à domicile permettant de mesurer les paramètres physiologiques d'un patient au cours du temps, afin d'adapter au mieux la chronothérapie à chacun (voir la figure). Et en 2016 débute un nouvel essai clinique qui étudiera les rythmes circadiens et les symptômes de patients atteints d'un cancer et recevant une chronothérapie à domicile. Ces recherches centrées sur les horloges biologiques des patients dans leur environnement rencontrent un écho croissant parmi les médecins.

– Marie-Neige Cordonnier

LE PROJET PICADO,
une plateforme installée
au domicile du patient
atteint de cancer.

