

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.

