

Un traitement en temps et en heure

Entre 1990 et 2010, près de 2 600 patients atteints de cancer digestif de l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif ont bénéficié d'un traitement, la **chronothérapie**, dont le principe est de suivre les cycles d'activité des cellules. Avec un but : atténuer les effets secondaires des médicaments.

🕒 Détoxification

Élimination des substances toxiques et autres déchets de la cellule

🕒 Horloges moléculaires

Processus moléculaires dont les rouages impliquent une quinzaine de gènes et de protéines organisés en boucles d'autorégulation, et génèrent une oscillation du métabolisme cellulaire d'environ 24 heures.

À l'automne 2011 s'achèvera Optiliv, un essai clinique européen sur le traitement du cancer colorectal. Son objectif ? Atténuer la taille et le nombre de métastases développées secondairement dans le foie, afin d'en faciliter l'ablation chirurgicale et donc améliorer les chances de survie des patients. Son originalité ? La moitié des patients recevront leurs traitements en suivant un rythme chronobiologique.

1997
Découverte du premier gène de l'horloge moléculaire chez la souris

Chronobiologie, chronothérapie... Il ne s'agit pas de médecine parallèle, mais tout simplement de caler un traitement sur le rythme d'activité de nos cellules afin d'en améliorer l'efficacité et/ou d'en atténuer les effets non désirés.

Détoxification (🕒), transports membranaires, réparation de l'ADN, ne sont pas des processus actifs sur 24 heures : il y a des pics d'activité, en lien avec les pics de production des protéines impliquées !

Chez la souris, l'équipe de Francis Lévi (👤), qui coordonne cet essai, a répertorié 40 agents anticancéreux dont la toxicité varie en fonction de l'heure d'administration. Chez l'homme, leurs recherches ont porté notamment sur le 5-fluorouracile (5-FU), une chimiothérapie classique des cancers colorectaux. « Le 5-FU est apparu jusqu'à cinq fois moins toxique lorsqu'il était perfusé avec un pic à 4 heures

du matin plutôt qu'à 16 heures ou à débit constant », explique le chercheur. Les enzymes de détoxification, capables de neutraliser le 5-FU, sont en effet plus actives la nuit, alors que les cibles moléculaires inhibées par le 5-FU sont, elles, plus abondantes le jour. « Comme les effets secondaires



© SYLVIE DESSERT

« 10 % de nos gènes sont actifs selon un cycle d'environ 24 heures, »

sont moindres, la chronothérapie permet aussi de mieux contrôler la prolifération des cellules cancéreuses,

dont les horloges sont dérégées, et d'être ainsi plus efficace, souligne Francis Lévi. Grâce à cette méthode, des patients sont aujourd'hui guéris depuis plus de dix ans, alors qu'à l'époque ils présentaient un cancer colorectal métastatique considéré comme au-delà de toute ressource thérapeutique. »

Mais, ces avancées cliniques sont aujourd'hui peu appliquées dans les hôpitaux. « La plupart des médecins ne connaissent pas l'existence d'horloges biologiques et ne peuvent appréhender leurs implications. La chronobiologie n'est pas évoquée au cours des études médicales », constate le chercheur. Par ailleurs, les moyens techniques espérés ne sont pas encore au rendez-vous. Les pompes électroniques programmées pour la chronothérapie se font attendre. Pourtant ses applications ne se limitent pas aux cancers. Les horloges moléculaires (🕒), ou leurs dérèglements, interviennent aussi dans des maladies cardiovasculaires, neurologiques, mais aussi parasitaires comme le paludisme. Les rouages de cette mécanique ne sont donc pas prêts de s'arrêter. ■

Gaëlle Lahoreau

👤 Francis Lévi : unité 776 Inserm/Paris 11. Rythmes biologiques et cancers et unité de chronothérapie des cancers de l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif, membre fondateur de l'Académie des Technologies

📖 F. Lévi et al. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2010 ; 50 : 377-421

Sexe et gènes aussi

Le projet européen, Tempo, coordonné par Francis Lévi, a montré que l'heure d'administration était aussi influencée par le sexe et le fonds génétique. Du moins chez la souris ! Les études menées ont porté sur deux molécules, l'irinotecan, un médicament indiqué pour le traitement du cancer colorectal, et le seliclib, une molécule anticancéreuse en développement. « Une méta-analyse récente de 3 essais cliniques randomisés confirme le rôle du sexe dans la tolérance et l'efficacité de la chronothérapie du cancer colo-rectal », indique le chercheur.

🖱️ www.chrono-tempo.org
Journées Recherche et santé, « Rythmes biologiques et cancer » <http://extranet.inserm.fr>