



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 18 NOVEMBRE 2013

Un pas vers la chronothérapie personnalisée pour le traitement du cancer

La chronothérapie des cancers consiste à administrer les traitements à une heure optimale. En effet l'efficacité des médicaments anticancéreux peut doubler, et leur toxicité diminuer de cinq fois selon l'heure d'administration, car l'organisme est régi par des rythmes biologiques précis. Cependant, il existe d'importantes différences de rythmes biologiques entre les individus que la chronothérapie ne savait pas encore prendre en compte. Une étude internationale menée chez des souris et coordonnée par des chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'université Paris-Sud¹ vient d'ouvrir la voie à la personnalisation de la chronothérapie. Dans un article qui vient d'être publié dans la revue *Cancer Research*, les chercheurs ont montré que l'heure de tolérance optimale à l'irinotécan, médicament anticancéreux largement utilisé, varie de 8 heures selon le sexe et le patrimoine génétique des souris. Ils ont ensuite construit un modèle mathématique permettant de prévoir, pour chaque animal, l'heure optimale d'administration du médicament. Ils comptent désormais tester ce modèle pour d'autres molécules utilisées en chimiothérapie.

Le métabolisme de l'organisme est rythmé sur 24 heures par l'horloge circadienne. De ce fait, à certains moments précis de la journée ou de la nuit, un médicament donné peut s'avérer plus toxique pour les cellules cancéreuses et moins agressif pour les cellules saines. La chronothérapie des cancers, découverte il y a une vingtaine d'années par Francis Lévi part de ce principe pour améliorer l'efficacité des chimiothérapies. Ses recherches ont montré que l'efficacité des médicaments pouvait doubler selon l'heure à laquelle ils sont administrés. De plus, c'est à cette heure optimale que les médicaments se révèlent aussi jusqu'à 5 fois moins toxiques pour l'organisme.

Cependant, les recherches indiquent la nécessité de personnaliser la chronothérapie. En effet, les rythmes biologiques peuvent changer d'un individu à l'autre. Si, pour 50% des patients l'heure optimale est la même, les 50% restants sont soit en avance soit en retard sur cette heure. L'équipe menée par Francis Lévi a voulu mieux comprendre les facteurs qui jouent sur ces différences dans les rythmes biologiques.

Pour cela, les chercheurs ont étudié la toxicité de l'irinotécan, médicament anticancéreux très utilisé dans le traitement du cancer du côlon et du pancréas, en fonction de l'heure d'administration chez des souris

¹ Piloté par l'Unité Rythmes biologiques et cancers (Inserm/Université Paris-Sud), ce travail a également impliqué l'Institut de biologie de Valrose (CNRS/Inserm/Université de Nice Sophia Antipolis), le Laboratoire des signaux et systèmes (CNRS/Supélec/Université Paris-Sud) ainsi que l'Institut de pharmacologie de Milan.



www.cnrs.fr



mâles et femelles de 4 souches. Ils ont ainsi pu observer, pour la première fois, que l'heure de meilleure tolérance au traitement variait jusqu'à huit heures d'un groupe de rongeurs à l'autre, selon leur sexe et leur patrimoine génétique.

Les chercheurs ont ensuite voulu trouver une méthode permettant de prévoir cette heure optimale indépendamment du sexe et du patrimoine génétique. Pour cela, ils ont mesuré l'expression de 27 gènes dans le foie et le côlon au cours des 24 heures. Ces mesures ont été analysées selon une méthodologie issue de la biologie des systèmes. Les chercheurs ont ainsi construit et validé un modèle mathématique permettant de prédire précisément l'heure à laquelle l'irinotécan est le moins toxique pour l'organisme grâce à la courbe d'expression de deux gènes, appelés *Rev-erba* et *Bmal1*, qui rythment le métabolisme et la prolifération des cellules.

Les chercheurs veulent à présent valider ce modèle pour d'autres molécules utilisées en chimiothérapie. Au-delà de l'expression des gènes, ils voudraient aussi trouver d'autres paramètres physiologiques liés à l'horloge biologique permettant de prédire l'heure optimale des traitements pour chaque patient. Ces travaux devraient permettre d'accroître l'efficacité et la tolérance des traitements, mais aussi améliorer considérablement la qualité de vie des malades.

Ce projet a notamment été financé par l'Union européenne (7ème programme cadre) et le consortium d'agences européennes ERASYSBIO+.

Bibliographie

A circadian clock transcription model for the personalization of cancer chronotherapy. Li XM, Mohammad-Djafari A, Dumitru M, Dulong S, Filipski E, Sifroi-Fernandez S, Mteyrek A, Scaglione F, Guettier C, Delaunay F, Lévi F. *Cancer Research*. Première publication en ligne le 23 octobre 2013
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1528

Contacts

Chercheur CNRS | Francis Lévi | T +33 1 49 58 34 81 / 34 83 | francis.levi@inserm.fr
Presse CNRS | Priscilla Dacher | T +33 1 44 96 46 06 | priscilla.dacher@cnrs-dir.fr