

Temps biologique et cancer : le point en 2022 (volet 1)



Dr Christian Focan
service d'hémo-oncologie

NOTIFICATION

Vu l'importance du sujet sur lequel nous avons longtemps travaillé, nous proposons de présenter cette revue concernant la chronobiologie et la chronothérapie des cancers en 2 parties.

Le **premier volet** comportera d'abord quelques données concernant la **rythmicité circannuelle** (rythmes d'environ une année, saisonniers) de la plupart des tumeurs. Le **rythme circadien** (rythme d'environ 24 heures, nycthéméral), base de l'ensemble de nos systèmes physiologiques et biologiques, sera développé en tant que concept à base génétique; l'importance de son dysfonctionnement (disruption) pour le développement et le pronostic des cancers sera rappelée.

Le **second volet** sera consacré à l'intérêt du choix des heures d'administration des traitements médicaux (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapies...) en vue d'optimiser l'index thérapeutique et ce, à la lumière de publications récentes (2020-2022) présentant des études prospectives et plusieurs méta-analyses.

INTRODUCTION

La vie est rythmée par la révolution de la terre sur elle-même toutes les 24 heures et sa circonvolution elliptique autour du soleil en 365 jours (une année). Il paraît donc important d'analyser le comportement biologique, notamment celui de l'être humain, en fonction des principaux rythmes auxquels il est soumis, soit les rythmes saisonniers (circannuels) et le rythme nycthéméral (jour/nuit d'environ 24 heures, rythme circadien).

Tous nos systèmes physiologiques subissent des variations selon les saisons (ex: nos défenses immunitaires affaiblies au printemps et à l'automne). L'alternance jour-nuit gère leur ensemble sur un rythme d'environ 24 heures (circadien). C'est notamment le cas pour la température du corps, les systèmes nerveux, cardio-circulatoire, respiratoire, digestif, hormonal (en particulier l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien; la sécrétion de mélatonine par la glande pituitaire). Le cycle cellulaire de division, dans les organes soumis à multiplication active ou lors d'une régénération hépatique ou rénale, est également influencé par le rythme circadien. Il en est de même pour la composition du sang et des humeurs (ex: ionogramme, taux de protéines, formules sanguines...) (figure 1).

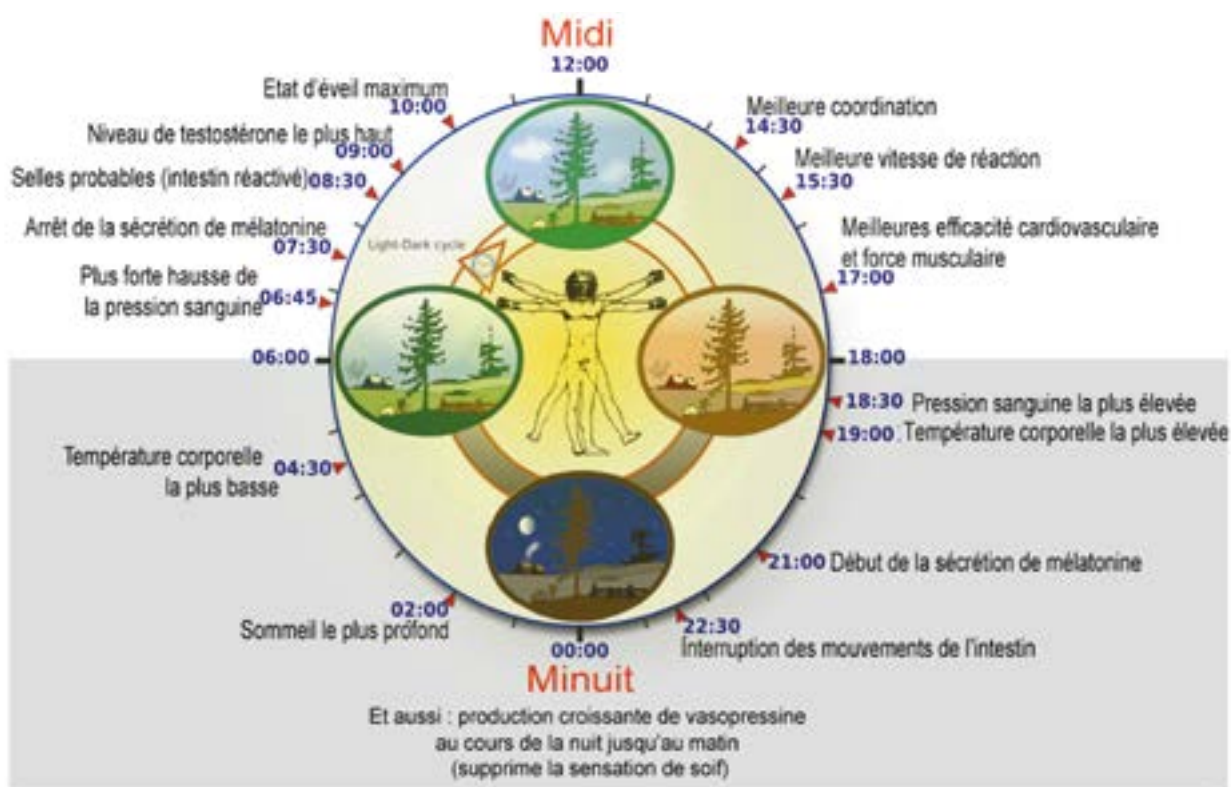


figure 1 – Systèmes physiologiques soumis à une variation circadienne de leurs fonctions

Il est connu que certaines maladies voient leur incidence varier selon les saisons (ex : viroses, dysimmunité et maladies auto-immunes, dépressions, ulcères estomac...) ou selon le moment du nyctémère (ex : asthme nocturne, AVC hémorragiques le soir, infarctus et thromboses au petit matin...). Dans cette revue, nous considérerons les données acquises à ce jour concernant l'importance des rythmes biologiques en cancérologie que ce soit pour la genèse des premiers clones tumoraux, l'évolution et le pronostic de la maladie et en fonction des rythmes de l'hôte et de ses traitements. Nous verrons notamment toute l'importance du rythme circadien et de son altération dans ces domaines.

RYTHMES SAISONNIERS

La plupart des cancers présentent une incidence circannuelle ou saisonnière; c'est le cas pour la maladie de Hodgkin, les leucémies aigües, les cancers des testicules ou du col utérin⁽¹⁾. La saisonnalité du cancer du sein a pu être évaluée sur plus de 3 millions de femmes; un pic au printemps et en automne a été observé indépendamment du statut hormonal (ménopause ou non)⁽²⁾. La variation

saisonnière augmente avec la latitude et s'avère plus exprimée dans les zones rurales⁽²⁾. Le mécanisme pourrait être en rapport avec l'exposition solaire gérant la production de vitamine D ainsi que le pic nocturne de mélatonine et sa durée⁽²⁾.

En collaboration avec le Dr Karima Bouali, radiologue-sé-nologue au Groupe santé CHC, nous avons eu l'occasion de confirmer la variation circannuelle de la fréquence des diagnostics de cancers du sein sur un échantillon personnel de 694 femmes; cette analyse fut couplée à celle d'un groupe de 522 patientes de Villejuif (Levi et al) et de 2.948 cas publiés précédemment par Cohen et al (figure 2)⁽³⁾. De même dans nos séries, le taux de récidives variait aussi considérablement au fil de l'année (figure 3).

Enfin une variation saisonnière a été décrite dans les concentrations en récepteurs des tumeurs mammaires; cette variation influence le pronostic, lequel varie donc aussi selon le moment du diagnostic dans l'année⁽²⁾!

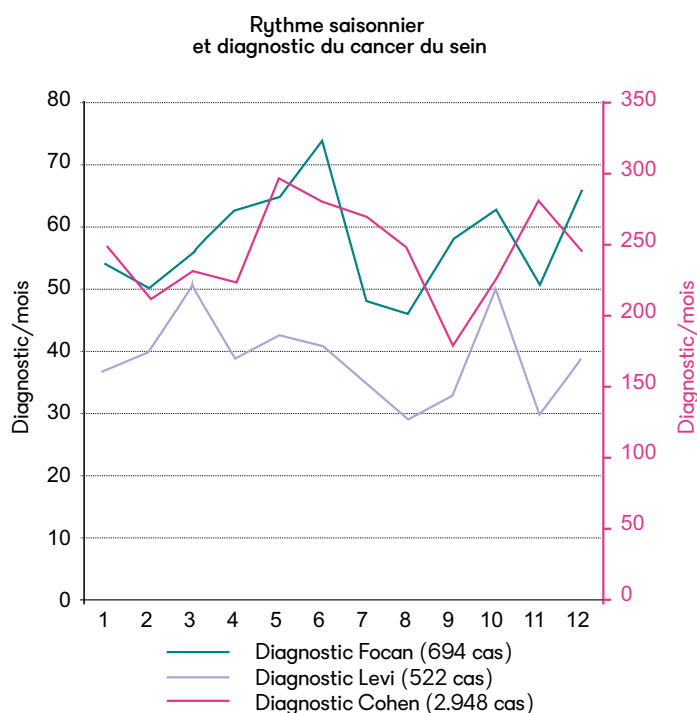


figure 2 –Variation circannuelle du diagnostic de cancer du sein (d'après ref 3 modifiée- avec accord)

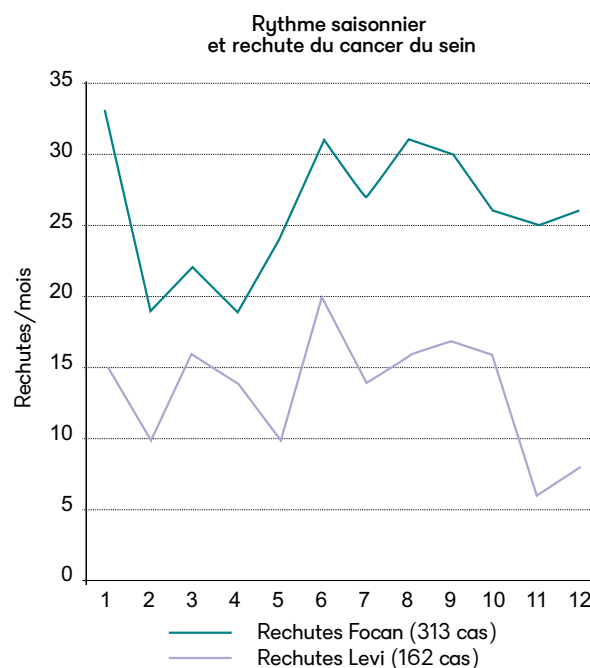


figure 3 –Variation circannuelle des récidives dans le cancer du sein (figure originale; non publiée)

RYTHMES CIRCADIENS HORLOGE BIOLOGIQUE

Nos connaissances actuelles quant au fonctionnement, à la structure génétique et organique de l'horloge biologique circadienne sont actuellement bien acquises^(4,5). Il faut d'ailleurs rappeler que le prix Nobel de médecine a été attribué en 2017 à Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young pour leurs recherches sur notre horloge biologique et le fonctionnement interne du rythme circadien.

La lumière est le principal synchroniseur (Zeitgeber); sa présence ou son absence va mettre en route, après relais par le chiasma optique, différentes boucles génétiques au niveau de l'horloge centrale (noyau supra-chiasmatic et zones para-ventriculaires), de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la glande pituitaire informée via le relais par les neurones sympathiques pré-ganglionnaires cervicaux (sécrétion de mélatonine) (figure 4).

La machinerie de base de l'horloge biologique relève de la présence de gènes régulateurs s'exprimant en boucles positives (CLOCK et BMAL1) et négatives (CRY Cryptochrome et PER Period) et maintenant une rythmi-

cité nycthémerale à travers tout l'organisme. Ceci impacte le cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN et la régulation de la physiologie et du métabolisme de l'organisme. Ce réseau de boucles positives et négatives de transcription-traduction confère la rythmicité circadienne à la maintenance homéostatique de l'organisme. Ici se trouve donc le pace-maker ou horloge biologique de contrôle central gérant les variations circadiennes physiologiques et biologiques de l'ensemble des organes du corps humain. Il est important de se rappeler que parmi les récepteurs exprimés et les sécrétions de cytokines se retrouve par exemple le récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF-R); l'EGF-R dont on se rappellera toute l'importance dans les traitements ciblés anti-tumoraux...

Il semble donc compréhensible que toute disruption de cette homéostasie circadienne au niveau de du cycle de division cellulaire, de l'apoptose, de la réparation de l'ADN... soit associée à une incidence de cancer accrue et représente un facteur de risque indépendant de développement du cancer chez l'homme.(figure 5).

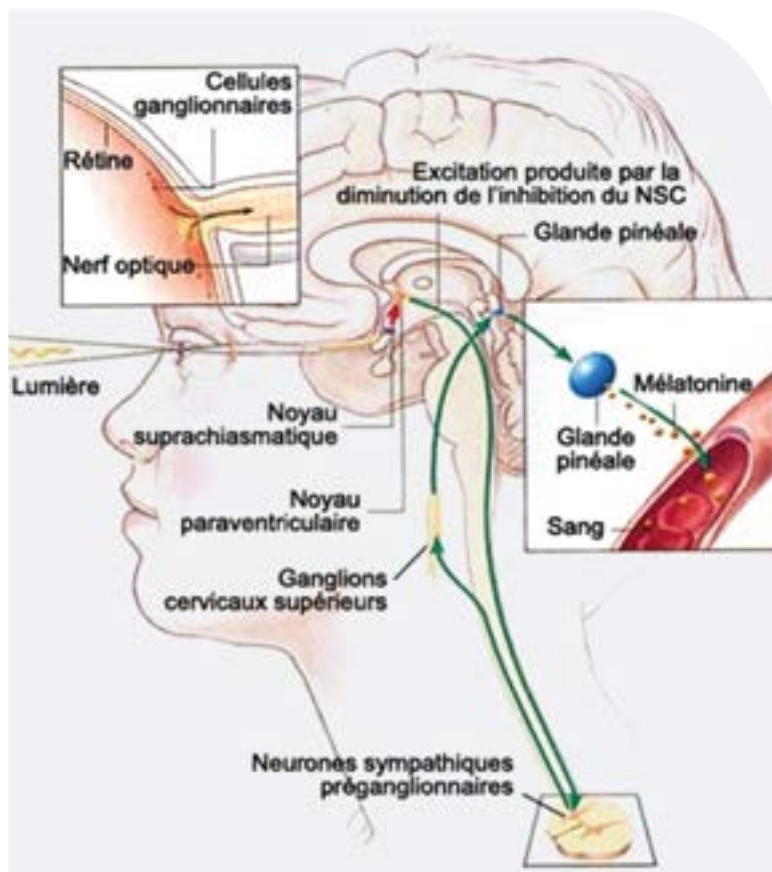


figure 4 – Connexions anatomiques de l'horloge circadienne

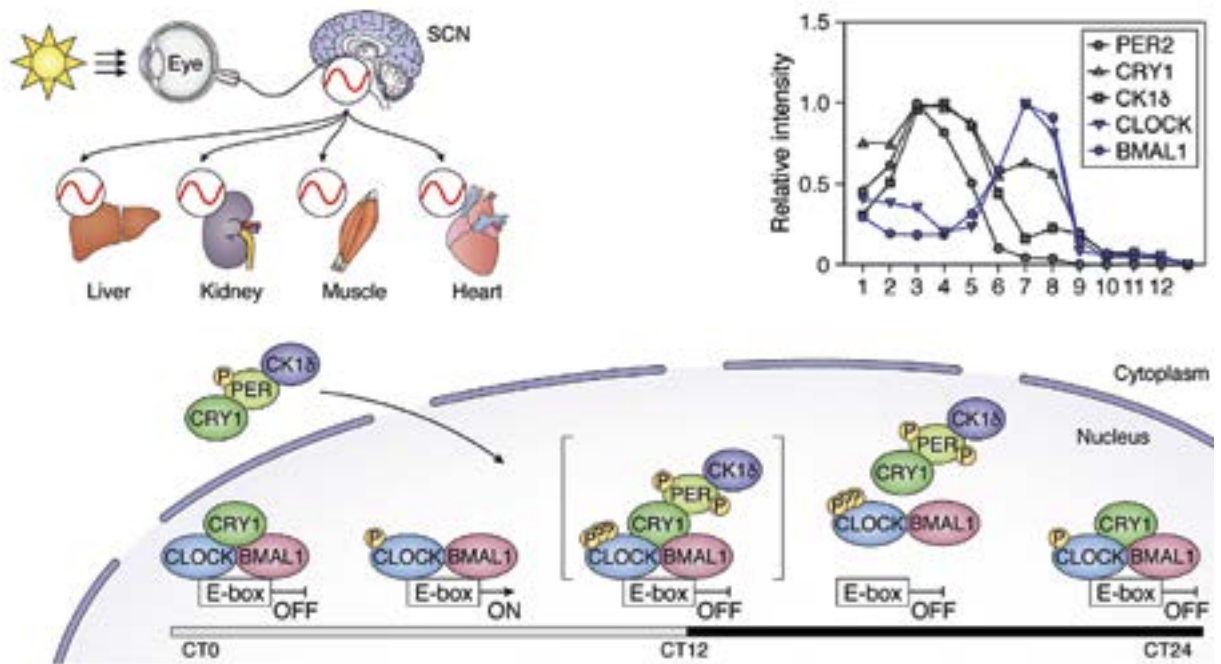


figure 5 – Machinerie génétique de l'horloge circadienne et contrôle général de l'homéostasie physiologique: métabolisme, fonctions multiples (cf fig 1) et cinétique cellulaire (cycle cellulaire; réparation dommages ADN; apoptose). D'après réf 2; modifié.

GENÈSE ET DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS

Chez l'animal, nonobstant le fait que certaines tumeurs expérimentales transplantées conservent une variation circadienne de leur cinétique cellulaire, une dérégulation de ces rythmes induit une augmentation de la survenue de cancers (cancers mammaires, hépatiques...) et altère leur pronostic⁽⁵⁻⁷⁾.

De même chez l'être humain, l'altération au long cours des rythmes biologiques (ex: chez les travailleurs postés en industrie et les infirmières, chez le personnel de bord des avions long-courrier) induit un risque accru de cancers (sein, tube digestif, prostate...) et ce risque est proportionnel au nombre d'années d'exposition⁽⁸⁾. Il en serait de même lors d'une exposition chronique nocturne à la lumière⁽⁸⁾. Le rôle de la dérégulation de la sécrétion de la mélatonine (survenant le soir et en début de nuit normalement avec la baisse de lumière) rendrait compte du phénomène. On a aussi montré un risque de cancer accru

chez les personnes présentant des troubles chroniques du sommeil⁽⁸⁾.

EVOLUTION Tumorale ET PRONOSTIC

Nous reprendrons ici surtout les études menées chez l'homme en particulier dans les tumeurs colorectales avancées et/ou métastatiques.

La plupart des patients à un moment de leur évolution présentent des troubles de leur rythme biologique circadien. De fait, dans la plupart des tumeurs, l'évaluation du rythme circadien de l'hôte est régulièrement altérée et ce en partie seulement proportionnellement à l'avancement du stade tumoral^(2,3). Ces rythmes sont facilement analysés par la mesure actométrique de l'activité physique et aussi par l'évaluation des rythmes biologiques du cortisol – pic vers 8 h du matin et variation diurne, de la mélatonine – pic début de nuit, voire des marqueurs tumoraux et d'autres composantes biologiques^(9,10).

Des puces électroniques implantées par exemple dans les port-a-caths permettent maintenant d'enregistrer à distance la température, le rythme cardiaque...⁽¹¹⁾. Ces données sont transmises par les smartphones et autres dispositifs électroniques vers le centre de référence qui suit ainsi à distance, les patients en temps réel (domomédecine)^(12,13).

Nous résumons ici les publications du Groupe International de Chronothérapie (chercheurs français, italiens, belges, espagnols, israéliens, canadiens, américains, chinois...) actant temporairement sous les auspices de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) et surtout de l'ARTBC internationale (Association pour la Recherche sur le Temps Biologique et la Chronothérapie).

Dans le cancer colorectal avancé, la qualité mesurée du rythme biologique circadien avant traitement représente un facteur pronostique majeur et indépendant; plus le patient garde un bon rythme proche du rythme biologique normal, plus sa chance de rémission et de survie prolongée voire de guérison est élevée (figure 6)^(14,15).

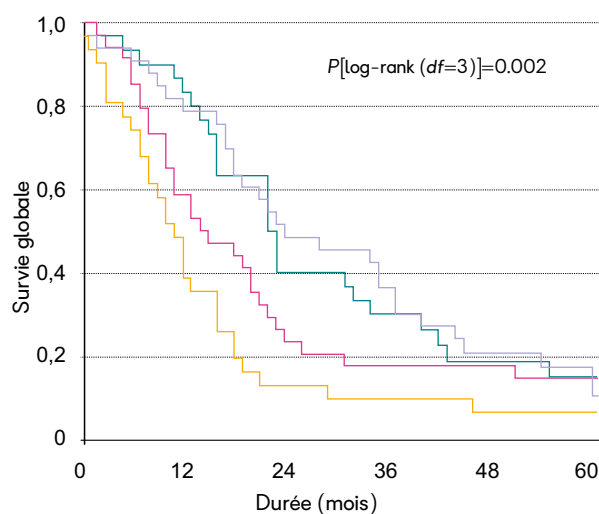


figure 6. – Courbes de Kaplan-Meier de survie selon les valeurs de r_{24} (paramètre statistique évaluant la qualité du rythme circadien individuel; enregistrement actométrique) distribuées en quartiles. Ligne jaune- 1^{er} quartile; ligne verte- 2^e quartile; ligne rouge- 3^e quartile; ligne bleue- 4^e quartile. (réf 15; avec permission).

Les sujets dont le rythme n'est pas ou peu altéré en cours de chimiothérapie garderont leur avantage pronostique⁽¹⁶⁾. Ces patients auront aussi une chance de recevoir des doses de chimiothérapie accrues vu leur meilleure tolérance aux traitements⁽¹⁷⁾. Il en est de même pour les cancers du sein métastatiques⁽¹⁸⁾ et le cancer pulmonaire non à petites cellules⁽¹⁹⁾.

En écho au thème sujet principal de ce numéro d'Actualités hémato-oncologiques du Groupe santé CHC, une étude récente fait aussi état du mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire dont le rythme de cortisol était anormal (figure 7)⁽²⁰⁾.

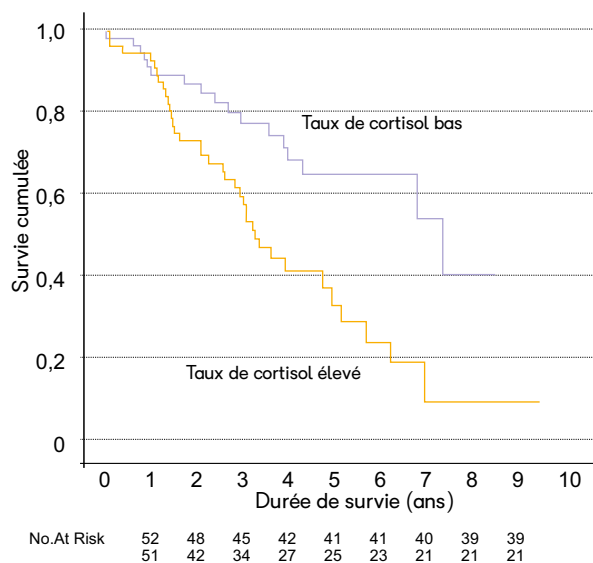


figure 7 – Courbe de survie Kaplan-Meier de patientes souffrant de cancer de l'ovaire et présentant un cortisol nocturne élevé ou bas (survie médiane 3.3 vs 7.3 ans) ($p < 0.021$) (réf 20)

CONCLUSIONS

Dans ce premier volet de notre revue sur le temps biologique et cancer, ayant brièvement évoqué la variation saisonnière de l'incidence et du pronostic de la plupart des cancers, nous avons abordé plus en détail la machinerie qui gère le quotidien de notre organisme sur l'échelle des 24 heures. La lumière, synchroniseur principal, met en route les relais nerveux, hormonaux et moléculaires nécessaires à l'expression et au fonctionnement selon un rythme circadien de notre horloge biologique. Cette dernière est située dans les noyaux supra-chiasmiques et les zones para-ventriculaires. Les boucles d'expression circadiennes des gènes horloge permettent le contrôle de l'ensemble des systèmes physiologiques via divers transmetteurs. Nous montrons aussi que le dysfonctionnement du système permettra la libération de clones tumoraux (incidence) et influera sur le pronostic des patients cancéreux (pronostic général, récurrences, survies).

Dans le prochain opus, nous verrons comment le choix des heures et du mode d'administration des traitements médicaux du cancer permettent dans une certaine mesure d'améliorer l'index thérapeutique réduisant ainsi les effets secondaires des traitements et permettant une meilleure qualité de (sur)vie des sujets tout en gardant une efficacité anti-tumorale optimale voire optimisée.

TAKE HOME MESSAGES

1. Il existe une variation saisonnière de l'incidence et du pronostic de la plupart des cancers.
2. L'horloge biologique centrale gère l'ensemble des fonctions de notre organisme sur l'échelle des 24 heures.
3. La disruption des rythmes circadiens favorise la survenue de cancers.
4. Le maintien d'un rythme circadien optimal améliore le pronostic des cancers.

RÉFÉRENCES

1. Focan C. Rhythms of cancer chemotherapy. A review. In: Chronotherapeutics, Ed P. Redfern, PhP 2003, UK, 2003, 235-282.
2. Oh EY, Ansell C, Nawaz H et al. Global breast cancer seasonality. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(1):233-43.
3. Focan C. Chronobiology and chronotherapy of cancer: where do we stand? *Belg J Med Oncol* 2014; 8 (2): 60-2.
4. Leger D, Metlaine A, Gronfier C et al. Consensus Chronobiologie et Sommeil de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS). *Physiologie de l'horloge biologique.* Presse Med. 2018; 47(11-12 Pt 1):964-968.
5. Shafi AA, Knudsen KE. Cancer and the Circadian Clock. *Cancer Res.* 2019; 79(15): 3806-3814.
6. Focan C. Relevance of circadian cell kinetics in the timing of chemotherapy in animal tumors. *In Vivo.* 1995; 9(6):573-81.
7. Filipinski E, Subramanian P, Carrière J et al. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. *Mutat Res* 2009; 680(1-2):95-105.
8. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2013; 17(4):273-84.
9. Focan C. Marker rhythms for cancer chronotherapy. From laboratory animals to human beings. *In Vivo* 1995; 9(4):283-98.
10. Lévi F, Dugué PA, Innominato P et al; ARTBC Chronotherapy Group. Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival. *Chronobiol Int.* 2014; 31(8):891-900.
11. Roche VP, Mohamad-Djafari A, Innominato PF et al. Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer chronotherapy. *Chronobiol Int.* 2014; 31(3):409-20.
12. Komarzynski S, Huang Q, Innominato PF et al. Relevance of a Mobile Internet Platform for Capturing Inter- and Intrasubject Variabilities in Circadian Coordination During Daily Routine: Pilot Study. *J Med Internet Res.* 2018; 20(6):e204.
13. Innominato PF, Komarzynski S, Dallmann R et al. Impact of assessment frequency of patient-reported outcomes: an observational study using an eHealth platform in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2021; 29(11):6167-6170.
14. Focan C, Lévi F, Innominato PF. Circadian behaviour of host versus tumour outcome. A review. *Pathol Biol (Paris)* 2007; 55(3-4):178-80.
15. Innominato PF, Focan C, Gorlia T et al. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. For the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Cancer Research* 2009, 69 (11):4700-4707.
16. Innominato PF, Giacchetti S, Bjarnason GA, Focan C et al. Prediction of overall survival through circadian rest-activity monitoring during chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 131 (11): 2684-92.
17. Innominato PF, Giacchetti S, Moreau T, Smaaland R, Focan C et al. Prediction of survival by neutropenia according to delivery schedule of oxaliplatin-5-Fluorouracil-leucovorin for metastatic colorectal cancer in a randomized international trial (EORTC 05963; ARTBC International Chronotherapy Group). *Chronobiol Int* 2011, 28(7):586-600.
18. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel DJ. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(12):994-1000.
19. Sephton SE, Lush E, Dedert EA, Floyd AR et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav Immun.* 2013 Mar; 30 Suppl:S163-70.
20. Schrepf A, Thaker PH, Michael J, Goodheart MJ et al. Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53:256-67.