

Chronothérapie des cancers, hémopathies malignes incluses

Docteur Joseph Watine, pharmacien biologiste, praticien hospitalier, Laboratoire de biologie polyvalente, Centre Hospitalier Général, F-12027 Rodez Cedex 09, France. Tel: 33.565.75.15.60 - Fax: 33.565.75.19.73 j.watine@ch-rodez.fr

Le présent exposé n'aurait pas été possible si je n'avais pas bénéficié de l'enseignement post-universitaire de chronobiologie organisé de manière pluridisciplinaire, tous les ans, par le Pr Touitou (faculté et hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris).

***Les oscillation des cellules sont
à l'image de celles des planètes.***

Il est amplement démontré que selon l'heure d'administration des médicaments, la fréquence de leurs effets secondaires peut varier dans des proportions qui peuvent être considérables. On parle de chronotoxicité et de son inverse: la chronotolérance, qui est bénéfique. De même, l'efficacité de nombreux médicaments varie selon le moment où on les administre. C'est pourquoi la chronothérapie a pu être appliquée, avec succès, à de nombreuses pathologies [1].

Cette approche thérapeutique se fonde sur une des caractéristiques fondamentales des organismes vivants: leur remarquable synchronisation. Celle-ci se traduit par des rythmes biologiques, dont les plus évidents sont probablement celui de la veille et du sommeil (il s'agit là d'un rythme circadien, de périodicité voisine de 24 heures), celui de la floraison chez les végétaux, des naissances chez de nombreux animaux, ou encore le cycle menstruel (il s'agit là des rythmes infradiens, "infra" étant utilisé ici par analogie avec le "infra" des rayons infrarouges, suggérant une basse fréquence et donc une périodicité plus élevée, supérieure à une journée). Mais des rythmes biologiques sont en fait présents à tous les niveaux d'organisation de l'être humain: populations, individus, organes, tissus, cellules, organites subcellulaires. Placés sous contrôle génétique et persistants dans un

environnement constant, ces rythmes couvrent une large gamme de fréquences (circadiens, infradiens, ultradiens, etc), résultant en interactions multiples et hautement complexes [1].

Dans le présent exposé, nous résumerons brièvement ce que l'on peut retenir de la chronobiologie et surtout de la chronothérapie des cancers. Soulignons toutefois que la chronobiologie trouve de nombreuses autres applications en médecine. Parmi les plus connues, citons la chronobiologie et la chronothérapie des maladies cardiovasculaires, de l'asthme nocturne, de l'ulcère gastro-duodéal, de la rhinite allergique ou d'autres allergies respiratoires, des troubles du sommeil, de la migraine, de l'épilepsie, des pathologies psychiatriques, des maladies inflammatoires et ostéo-articulaires, des pathologies endocriniennes et neuro-endocriniennes, des maladies métaboliques [1-3]. La majorité des applications médicales de la chronobiologie concerne les rythmes circadiens qui seront les seuls abordés ici.

Si les concepts de chronotoxicité et de chronotolérance peuvent concerner la majorité des médicaments, ils s'appliquent en priorité aux médicaments les plus toxiques, parmi lesquels on pense bien sûr aux anticancéreux. De nombreuses études ont démontré que les déterminants métaboliques de la toxicité des molécules anticancéreuses, ainsi que la régulation du cycle cellulaire, obéissent à des rythmes circadiens. Ces observations sont confirmés par les études de chronotoxicité-chronotolérance des molécules anticancéreuses, que ce soit chez l'homme ou l'animal. Elles démontrent en effet des variations de toxicité et de tolérance des anticancéreux selon leurs heures d'administration au cours de la journée [revues: 4-6].

En cancérologie, l'intérêt de la chrono-chimiothérapie est tout particulièrement bien documenté dans le cancer colorectal métastatique [4-6]. A titre d'exemple, Lévi et al. ont comparé deux groupes de 93 patients souffrant de cancer colorectal métastatique traités par 5-FU/AF et oxaliplatine (L-OHP) [7]. Un groupe recevait ces molécules en perfusion continue, tandis que l'autre groupe les recevait en perfusion chronomodulée, selon deux courbes sinusoïdales, à savoir L-OHP de 10h00 à 22h00 (pic à 16h00) et 5-FU/AF de 22h00 à 10h00 (pic à 4h00). Cette étude a confirmé [revues: 4-6], la moindre toxicité de la chronothérapie, puisque, notamment, les patients traités par perfusion chronomodulée souffraient moins de mucosite ($p=0,0001$), d'évènement

toxique de grade 4 nécessitant une ré-admission à l'hôpital ($p=0,001$), d'arrêt de traitement lié à une cause toxique ($p=0,002$), de neuropathie sensitive périphérique ($p=0,01$). D'autant que les doses perfusées par chronothérapie étaient significativement plus élevées ($p<0,0001$). Des différences significatives en terme de survie n'étaient pas mises en évidence dans cette étude. Cependant, certains des patients qui avaient arrêté leur traitement par perfusion continue pour cause de toxicité, avaient été "rattrapés" par chronothérapie; de plus, le groupe traité par chronothérapie comportait un plus grand nombre de patients à mauvais pronostic. A notre connaissance, toutes les études cliniques qui ont comparé les effets de la chimiothérapie anti-cancéreuse conventionnelle avec ceux de la chrono-chimiothérapie, notamment dans le cancer colorectal [4-6, 8-10], et qui comportaient des effectifs de patients permettant une analyse statistique fiable, ont obtenu des résultats qui vont dans le sens général de cette étude de Lévi et al. [7].

La chronothérapie anticancéreuse s'est beaucoup développée au cours de ces dix dernières années, depuis que le premier centre spécifiquement dédié à la chronothérapie a été créé en 1991 à Villejuif, dans la proche banlieue de Paris. Aujourd'hui des dizaines de cliniques ou hôpitaux à travers le monde, surtout en Amérique du nord et en Europe, utilisent en routine des pompes programmables qui permettent une administration ambulatoire de chimiothérapies moins toxiques et au moins aussi actives, voire davantage. D'autant que cette approche est souvent mieux tolérée psychologiquement [11], ce que l'on peut expliquer en partie par le fait qu'il est souvent mieux vécu par les patients de se faire traiter de façon ambulatoire plutôt qu'en étant "bloqué" dans un hôpital.

Actuellement, la chronothérapie a été utilisée dans la chimiothérapie des cancers du colon, du sein, ovariens, pancréatiques, ORL, rénaux, broncho-pulmonaires, hématopoïétiques [1, 4-6]. Déplorons toutefois que les hôpitaux, cliniques et autres centres anticancéreux qui utilisent en routine la chronothérapie, sont minoritaires en France, y compris dans le cancer colorectal qui est pourtant le cancer pour lequel les résultats sont le mieux documentés. Les hématologues, quant à eux, font souvent partie des cancérologues qui s'intéressent le moins à la chronothérapie. Cette approche a toutefois été appliquée à des hémopathies malignes [12-15]. Par

exemple, après démonstration que le méthotrexate est mieux toléré quand on l'administre en fin de journée plutôt que le matin [1, 4-6, 12-15], un essai clinique canadien, dont les résultats n'ont jamais été infirmés, a démontré, chez des enfants souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique, que le méthotrexate et la 6-mercaptopurine administrés le soir permettaient de plus longues rémissions que s'ils étaient administrés le matin [14]. Enormément de travail reste donc à faire en chrono-hématologie clinique.

Afin d'améliorer les performances de la chrono-chimiothérapie anti-cancéreuse, les recherches actuelles tentent de mieux comprendre les phénomènes de désynchronisation, dus au cancer lui-même, observés chez certains patients, ce qui est de mauvais pronostic [6, 16]. L'altération du cycle activité/repos semble être un des marqueurs les plus pertinents de désynchronisation chez ces patients. Cette altération se mesure facilement à l'aide de petits accéléromètres piezoélectriques que le patient doit porter au poignet pendant au moins trois jours [16]. Le but de ces mesures est d'éviter que les "timing" usuels de perfusions chronomodulées soient inadaptés aux patients désynchronisés [6, 16, 17].

A côté de la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie constituent les deux autres formes classiques de traitement des cancers. Certains centres anticancéreux, on démontré l'intérêt de la chronoradiothérapie [<http://revilla.mac.cie.uva.es/chrono>], mais la place de la chronochirurgie est moins claire. Cette dernière a surtout été étudiée en liaison avec le rythme menstruel (c'est un rythme infradien) [18-20].

Les raisons pour lesquelles la chronothérapie est plus utilisée contre le cancer colorectal, que dans d'autres formes de cancers, telles que les hémopathies malignes, tiennent, entre autres, à des questions de budgets des services, voire même à de simple refus de la part de nombreuses équipes à trop bouleverser leurs habitudes. D'autant que peu de médecins sont conscients du potentiel de cette "nouvelle" discipline médicale. En fin de compte, non seulement peu de patients bénéficient de la chronothérapie dans la prise en charge de leur cancer, mais la chronobiologie n'est souvent même pas prise en compte en recherche clinique. Ceci est à mettre en parallèle au peu de place accordé à la chronobiologie dans la formation de base des médecins

quelle que soit leur spécialité [2]. Tous ces freins à la mise en pratique des connaissances en chronobiologie concernent en effet, non seulement la cancérologie, mais aussi la plupart des spécialités de la médecine. Pour remédier à cet état de choses, internet peut être utile; des sites web spécifiques existent que l'on peut retrouver à l'aide de mots clefs tels que chronobiologie, chronobiology, chronotherapy, etc [<http://www.chronotherapy.com>]. Toutefois, s'il fallait ne citer qu'un des principaux obstacles à une plus large utilisation de la chronobiologie en général et de la chronothérapie en particulier, il faudrait insister sur la non disponibilité dans la plupart des structures de soin des outils nécessaires, et en premier lieu d'injecteurs programmables appropriés. Ce point est évidemment crucial, comme en atteste le fait que la chrono-chimiothérapie anticancéreuse n'a pu commencer à entrer dans la pratique de routine des services demandeurs qu'après que de telles pompes furent commercialisées, ce qui est somme toute assez récent.

Pour conclure et pour résumer notre propos, insistons sur le fait que de plus en plus d'équipes médico-chirurgicales à travers le monde, utilisent en routine, chez leurs patients cancéreux, des injecteurs programmables, qui permettent des chrono-chimiothérapies ambulatoires mieux supportées. Les bénéfices en terme de qualité de vie ou de survie, justifient, à eux seuls, que le plus grand nombre de centres évaluent et développent le plus largement possible cette approche, y compris en hématologie.

Références

- 1) Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*, 2nd printing. Springer-Verlag, Heidelberg 1994, 730 pages.
- 2) Smolensky MH. Knowledge and attitudes of American physicians and public about medical chronobiology and chronotherapeutics. Findings of two 1996 Gallup surveys. *Chronobiol Int* 1998;15: 377-394.
- 3) Smolensky MH, D'Alonzo GE. Medical chronobiology: concepts and applications. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(6 Pt 2): S2-19.

- 4) Focan C. Circadian rhythms and cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 1995; 67:1-52.
- 5) Hrushesky WJ, Bjarnason GA. The application of circadian chronobiology to cancer chemotherapy. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Fourth Edition. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Fourth Edition. JB Lippincott Company, Philadelphia 1993; 2666-86.
- 6) Lévi F. Therapeutic implications of circadian rhythms in cancer patients. *Novartis Found Symp* 2000; 227:119-36; discussion 136-42.
- 7) Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997; 350:681-6 (Comment in *Lancet* 1997; 350:1325-6).
- 8) Focan C, Levi F, Kreutz F, et al. Continuous delivery of venous 5-fluorouracil and arterial 5-fluorodeoxyuridine for hepatic metastases from colorectal cancer: feasibility and tolerance in a randomized phase II trial comparing flat versus chronomodulated infusion. *Anticancer Drugs* 1999; 10:385-92.
- 9) Focan C, Kreutz F, Focan-Henrard D, Moeneclae N. Chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and carboplatin for metastatic colorectal cancer; an interesting therapeutic index in a phase II trial. *Eur J Cancer* 2000; 36:341-7.
- 10) Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-47.
- 11) Bertolini R, Focan C, Bartholome F, Baro V. Comparative psychological aspects of two different types of chemotherapeutic administration (chronotherapy vs. traditional chemotherapy) on quality of life of cancer patients at advanced stage. *In Vivo* 1995; 9:583-7.
- 12) Ferrazzini G, Sohl H, Robieux I, Johnson D, Giesbrecht E, Koren G. Diurnal variation of methotrexate disposition in children with acute leukaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(5):425-7.

- 13) Lévi F, Bailleul F, Misset JL, Reinberg A, Mathe G. Timing of maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1986; 1(8490):1160-1.
- 14) Rivard GE, Infante-Rivard C, Dresse MF, Leclerc JM, Champagne J. Circadian time-dependent response of childhood lymphoblastic leukemia to chemotherapy: a long-term follow-up study of survival. *Chronobiol Int* 1993; 10(3):201-4.
- 15) Rivard GE, Infante-Rivard C, Hoyoux C, Champagne J. Maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: better in the evening. *Lancet* 1985; 2(8467):1264-6.
- 16) Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, Giacchetti S, Jami A, Bogdan A, Lellouch J, Misset JL, Touitou Y, Levi F. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3038-3045.
- 17) Falcone A, Allegrini G, Antonuzzo A, et al. Infusions of fluorouracil and leucovorin: effects of the timing and semi-intermittency of drug delivery. *Oncology* 1999; 57:195-201.
- 18) Hagen AA, Hushesky WJ. Menstrual timing of breast cancer surgery. *Am J Surg* 1998;175: 245-261.
- 19) Hrushesky WJ. Menstrual cycle timing of breast cancer resection. *Recent Results Cancer Res* 1996;140: 27-40.
- 20) Nomura Y, Kataoka A, Tsutsui S, Murakami S, Takenaka Y. Lack of correlation between timing of surgery in relation to the menstrual cycle and prognosis of premenopausal patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1326-1330.