

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Paris-Saclay, le 24 juin 2020

Cancer du sein : une perturbation chronique du rythme circadien augmenterait la dissémination des cellules cancéreuses

Le cancer du sein est le type de cancer le plus répandu dans le monde et l'une des principales causes de décès chez les femmes. Une étude impliquant des chercheurs de l'Université Paris-Saclay, de l'Inserm et d'INRAE vient d'établir un lien entre le travail de nuit et l'augmentation du risque de cancer, suggérant que la perturbation du rythme circadien pourrait rendre les tumeurs plus agressives. Ces travaux sont publiés dans la revue *Nature Communications* mercredi 24 juin 2020.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Le risque cumulé qu'une femme développe un cancer du sein est d'environ 5 % dans le monde, avec un risque de décès de 1,4 %. En 2018, plus de 2 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués, ce qui représente près de 25 % de tous les cas de cancer dans le monde.

Différentes études épidémiologiques menées ces dernières années ont permis de mieux appréhender les facteurs susceptibles d'accroître les risques de développer un cancer du sein. On sait ainsi que moins de 10% des cas seraient héréditaires et auraient une origine génétique. Dans la majorité des cas, les différents facteurs de risques identifiés sont des facteurs comportementaux liés par exemple à une mauvaise alimentation ou à la consommation d'alcool ; des facteurs hormonaux en lien avec une prise de pilule contraceptive très précoce ou très prolongée ou encore la prise de traitements hormonaux à la ménopause ; et enfin des facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air ou des cycles lumière/obscurité modifiés, comme ceux que connaissent les travailleurs de nuit.

C'est justement à cet effet du décalage horaire chronique sur le développement des tumeurs mammaires que se sont intéressés les chercheurs du laboratoire ONCOSTEM (U 935 Inserm/UPSaclay) et du laboratoire GABI (INRAE/AgroParisTech/UPSaclay, Jouy-en-Josas).

Les scientifiques ont utilisé un modèle de souris qui développaient spontanément des tumeurs mammaires. Les animaux ont été soumis à un décalage horaire continu reproduisant expérimentalement un rythme de travail décalé (alternance de travail de jour et de nuit ou à cheval sur des périodes diurnes et nocturnes). Les chercheurs ont alors pu observer que le dérèglement circadien¹ avait bien un impact significatif sur le développement des tumeurs mammaires. Ce dérèglement du rythme veille/sommeil augmentait la dissémination des cellules cancéreuses et la formation de métastases dans ces modèles animaux.

Cette étude révèle également que ces perturbations chroniques du rythme circadien rendent le système immunitaire plus permissif à la dissémination des cellules cancéreuses en modifiant le micro-environnement tumoral. Ainsi, l'augmentation de l'expression de la chemokine Cxcl5 dans les tumeurs, conduit à une infiltration accrue des cellules myéloïdes CXCR2 + qui favorise un

¹ Le rythme circadien est défini par l'alternance entre la veille, période de la journée pendant laquelle on est éveillé et le sommeil, celle pendant laquelle on dort. Il est d'environ 24 heures.

microenvironnement immunosuppresseur. Ces effets négatifs peuvent être corrigés par l'utilisation d'un inhibiteur de la voie CXCR2/CXCL5 et donc limiter l'effet du stress circadien sur la progression tumorale.

Ces résultats expérimentaux renforcent les résultats d'études épidémiologiques montrant que les femmes pré-ménopausées exposées par leur travail à des rythmes décalés sur de longues périodes seraient particulièrement exposées à des cancers du sein plus agressifs.

Ces travaux ont reçu un soutien financier de la part des associations et fondations suivantes : Vaincre le Cancer, ICIG (Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique), Fondation de l'Avenir, GEFLUC-IdF Les Entreprises contre le cancer.

Référence :

Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice – DOI : 10.1038/s41467-020-16890-6

Eva Hadadi¹, William Taylor¹, Xiaomei Li^{1,2}, Yetki Aslan³, Marthe Villote⁴, Julie Rivière⁴, Gaëlle Duvallet⁵, Charlotte Auriou⁵, Sandrine Dulong^{1,2}, Isabelle Raymond Letron^{6,7}, Sylvain Provot³, Annelise Bennaceur-Griscelli^{1,2,8} and Hervé Acloque^{1,4}

Affiliations :

1 Université Paris-Saclay, Inserm, Modèles de cellules souches malignes et thérapeutiques, 94805, Villejuif, France

2 Université Paris-Saclay, UFR de Médecine Kremlin Bicêtre, France

3 Inserm, U1132, Université Paris Diderot, Hôpital Lariboisière - Centre Viggo Petersen, 75010 Paris, France

4 Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, GABI, 78350, Jouy-en-Josas, France

5 Inserm, UMS33, Villejuif, France

6 Département des Sciences Biologiques et Fonctionnelles, Laboratoire d'HistoPathologie Expérimentale et Comparée (LabHPEC), ENVT, Université de Toulouse, Toulouse, France

7 STROMALab, CNRS ERL5311, EFS, ENVT, Inserm U1031, Université de Toulouse, 17 Toulouse, France.

8 Service d'hématologie, APHP, GHU Paris Sud, France

Contact chercheur : herve.acloque@inrae.fr

À PROPOS DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY

L'Université Paris-Saclay regroupe dix composantes universitaires, quatre grandes écoles, un institut de recherche avancée en sciences fondamentales, deux universités membres associés et des laboratoires partagés avec de grands organismes de recherches.

Composée de 48 000 étudiants, 8 100 enseignants-chercheurs et 8 500 personnels techniques et administratifs, elle propose une offre de formations complète et variée de la Licence au Doctorat, reconnue de qualité grâce à la réputation et à l'engagement de son corps enseignant.

Située au sud de Paris, sur un vaste territoire (de Paris à Orsay, en passant par Évry et Versailles), l'Université Paris-Saclay bénéficie d'une position géographique et socio-économique stratégique que sa visibilité internationale contribue à renforcer. Université de pointe, à dominante scientifique fondamentale mais également reconnue pour ses formations en sciences biologiques et médicales et en sciences humaines et sociales, l'Université Paris-Saclay opère dans un environnement naturel classé, proche de Paris, et au cœur d'un tissu économique dynamique.



Contacts Presse :

Gaëlle Degrez
01 69 15 55 91 / 06 21 25 77 45
gaelle.degrez@universite-paris-saclay.fr

Stéphanie Lorette
06 10 59 85 47
stephanie@influence-factory.fr