

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143087 5

ANNEE 2005

THESE N° 313/4

**BASES DE
CHRONOBIOLOGIE : VERS
UNE STRATEGIE
CHRONOTHERAPEUTIQUE**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement
le 6 juin 2005 à 17H30

par

CAROLE LAMY
Née le 2 août 1974 à Guéret (Creuse)

JURY

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD
Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences (Directeur de thèse)
Monsieur Bernard JOUANY, Pharmacien

PRESIDENT
JUGE
JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTEMonsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard**ASSESEURS**Madame le Professeur **CHULIA** DominiqueMonsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences**PROFESSEURS**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GUESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR ASSOCIE**BAMBA** Moriféré**PROFESSEUR CERTIFIE****MARBOUTY** Jean-Michel

ANGLAIS

Je dédie cette thèse à mon fils AUDRAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES BUXERAUD

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de présider le jury de ma thèse.

J'espère que vous retrouverez dans cet ouvrage la même rigueur et la même clarté dont vous faites preuve pour l'élaboration et la présentation de vos cours et conférences.

Veillez agréer l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCIS COMBY

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Vous m'avez proposé un sujet des plus intéressants, tout en m'avisant de sa complexité. J'espère avoir relevé le défi. Je vous remercie pour votre disponibilité à mon égard ainsi que pour toute l'aide que vous m'avez apportée.

Veillez accepter l'expression de ma haute considération.

MONSIEUR BERNARD JOUANY

Vous avez accepté sans hésiter d'être membre du jury de ma thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

C'est vous qui le premier m'avez fait connaître ce qu'était la profession de pharmacien. Rappelez vous le stage de quelques jours effectué chez vous alors que j'étais en classe de troisième ! C'est aussi vous qui, le premier m'avez proposé un travail en officine. Pour toutes ces raisons et pour la sympathie dont vous avez toujours fait preuve à mon égard, je vous remercie infiniment.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : CHRONOBIOLOGIE

I- Historique

II- Définition

III- Les rythmes biologiques

III-1- Caractérisation d'un rythme biologique

III-1-1- Expression mathématique

III-1-2- La période

III-1-3- L'acrophase

III-1-4- Le mésor

III-1-5- L'amplitude

III-2- Existence d'horloges biologiques

III-2-1- Mise en évidence

III-2-2- Définition

III-2-3- Le noyau suprachiasmatique (NSC)

III-3- Notion de synchroniseurs

III-3-1- Définition

III-3-2- Les différents synchroniseurs

III-4- Propriétés des rythmes biologiques

III-4-1- Ubiquité

III-4-2- Origine génétique

III-4-3- Organisés entre eux : structure temporelle

III-4-4- Endogénicité

III-4-5- Entraînés par les synchroniseurs

III-5- Description de quelques rythmes

III-5-1- La mélatonine

III-5-2- Le cortisol

III-6- Modification des rythmes biologiques

III-6-1- Les dyschronismes

III-6-2- Les rythmes de l'enfant

III-6-3- Les rythmes et le vieillissement

IV- Homéostasie

CHAPITRE II : CHRONOPHARMACOLOGIE

I- Historique

II- Définition

III- La chronopharmacocinétique

III-1- Définition

III-2- Variations circadiennes de l'absorption des médicaments

III-2-1- L'absorption : généralités

III-2-2- Influence de l'alimentation

III-2-3- Variations temporelles de l'absorption des médicaments

III-3- Variations temporelles de la distribution des médicaments

III-3-1- La distribution : généralités

III-3-2- La distribution : modifications temporelles

III-4- Variations circadiennes du métabolisme hépatique des médicaments

III-4-1- Le métabolisme hépatique : généralités

III-4-2- Modifications temporelles du métabolisme hépatique des médicaments

III-5- Variations circadiennes de l'élimination rénale des médicaments

III-5-1- L'élimination rénale : généralités

III-5-2- Modifications temporelles de l'excrétion rénale des médicaments

IV- Chronesthésie

IV-1- Définition

IV-2- Approche de la chronesthésie

IV-3- Chronesthésie et récepteurs

IV-3-1- Les récepteurs

IV-3-2- Chronesthésie appliquée

V- Chronergie

V-1- Définition

V-2- La chronotoxicologie

V-2-1- Définition

V-2-2- Mécanismes de la chronotoxicologie

V-3- La chronoefficacité

CHAPITRE III : LA CHRONOPATHOLOGIE

I- Définition et concepts

I-1- Définition

I-2- Concepts

I-2-1- La notion d'altérations

I-2-2- Pathologies induites

II- Rythmes biologiques et pathologies

II-1- Les rythmes en pathologie

II-2- Les rythmes altérés en pathologie

II-3- Différents rythmes en pathologie

II-3-1- L'asthme

II-3-2- L'hypertension artérielle

II-3-3- Conclusions et applications

III- Les différents domaines d'application

III-1- En cardio-angéiologie

III-1-1- Description des différents rythmes circadiens

III-1-2- Les pathologies

III-2- En dermatologie

III-2-1- Rappel sur la peau

III-2-2- Rythmicité

III-3- En endocrinologie

III-3-1- Troubles liés au rythme du cortisol

III-3-2- Troubles liés au rythme de l'insuline

III-4- En gastro-entérologie

III-4-1- Etude de différents rythmes

III-4-2- L'ulcère gastro-duodéal

III-5- En gynécologie obstétrique

III-6- En néphrologie

III-6-1- Etude de quelques rythmes

III-6-2- Les pathologies

III-7- En neurologie

III-7-1- La maladie de Parkinson

III-7-2- La douleur

III-8- En pédiatrie

III-8-1- Les maladies infantiles

III-8-2- Les maladies congénitales

III-9- En pneumologie

III-9-1- L'asthme

III-9-2- La rhinite allergique

III-9-3- La grippe et les infections pulmonaires

III-10- En psychiatrie

III-10-1- Définition des dépressions

III-10-2- Les rythmes dans la dépression

III-11- En rhumatologie

III-11-1- Définition de la douleur arthritique

III-11-2- Les pathologies

CHAPITRE IV : LA CHRONOTHERAPIE

I- La chronothérapie

I-1- Origine

I-2- Définition

I-3- Objectifs

II- Perspectives thérapeutiques

II-1- En cardio-angéiologie

II-1-1- Angine de poitrine

II-1-2- Anti-coagulants

II-1-3- Antihypertenseurs

II-2- Endocrinologie

II-3- Gastro-entérologie

II-4- Gynéco obstétrique

II-5- Neurologie

II-6- Pneumologie

II-6-1- Allergies

II-6-2- Asthme

II-7- Rhumatologie

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le terme d'homéostasie est loin de nous être inconnu. Il a jalonné notre apprentissage de la biologie. Mais qu'en est-il de la chronobiologie ?

Si l'étymologie de ce mot peut nous conduire aisément à sa définition ("Chronos" "temps"), il en est tout autre de son contenu.

Loin de vouloir évincer le dogme de l'homéostasie, la chronobiologie se propose comme complémentaire au maintien de la stabilité du milieu extérieur.

L'homéostasie et la chronobiologie apparaissent alors en réponse aux différentes variations que subit l'environnement sur l'échelle du temps. Elles peuvent être respectivement qualifiées de "régulation à court terme" (des mécanismes de rétrocontrôle sont mis en jeu pour répondre aux agressions et à d'éventuelles variations) et de "régulation à long terme" (en réponse aux variations rythmiques donc prévisibles de l'environnement).

La chronobiologie étudie l'organisation temporelle des êtres vivants. De nombreux rythmes sont en jeu. Gouvernés par des horloges biologiques, sous l'effet de synchroniseurs, ces variations périodiques sont le plus souvent distinguées par leur période. On parle le plus souvent de rythme circadien lorsqu'il s'étend sur toute la durée du nycthémère.

La notion de rythmicité s'adresse aussi à la pharmacologie.

Trois concepts composent alors la chronopharmacologie :

- La chronopharmacocinétique concerne le devenir du médicament dans l'organisme sur l'échelle du temps.
- La chronesthésie s'intéresse aux récepteurs et à leurs variations au cours du temps.
- La chronergie regroupe la chronotoxicité et la chronotolérance, sous le terme de chronotoxicologie et la chronoefficacité.

L'administration médicamenteuse vient en réponse à la maladie. La notion de chronopathologie apparaît alors comme une évidence. Toutes les matières médicales sont concernées. Nous choisirons dans cet ouvrage de ne pas traiter l'oncologie qui pourrait à elle seule faire l'objet d'une thèse.

La mise en évidence de rythmes affectant de nombreux domaines (biologie, médecine) autorise la velléité d'une mise en application, notamment en thérapeutique. De nombreux médicaments sont alors concernés par un horaire préférentiel d'administration correspondant à celui de la meilleure efficacité pour un minimum d'effets secondaires.

CHAPITRE I :
CHRONOBIOLOGIE

I-HISTORIQUE

Si la chronobiologie apparaît comme une discipline récente, la notion de rythmes biologiques est, elle, admise depuis très longtemps, s'imposant d'elle-même. Ainsi, on retrouve écrit dans la Bible :

"Il est un temps pour tout...un temps pour naître et un temps pour planter, et un temps pour récolter ce qui a été planté ; un temps pour tuer, et un temps pour guérir ..." (40)

Dès la plus haute Antiquité, Aristote et Pline avaient remarqué l'existence de variations périodiques dans la reproduction d'animaux marins (1, 54).

Au XVIIème, Sanctorius observait un rythme mensuel de son poids corporel et de la turbidité de ses urines.

Au début du XIXème siècle, Autenrieth et Wilhelm rapportaient que le rythme cardiaque était plus lent le matin que le soir (47).

En 1935, Erwinn Bunning, botaniste allemand, introduit la notion d'horloge biologique et, en 1953, Halberg et Aschoff, celle de synchroniseurs (1, 18, 47).

Depuis, les travaux sur les rythmes biologiques n'ont pas cessé, grâce entre autres, à Alain Reinberg (42). Ainsi, après n'avoir longtemps suscité l'intérêt que de petits cercles de chercheurs, la chronobiologie est maintenant une science reconnue.

II- DEFINITION

La chronobiologie se définit comme "l'étude de l'organisation dans le temps des êtres vivants, des mécanismes qui la contrôlent et des altérations qui peuvent la perturber" (51, 53, 54, 57, 64). Par altérations, on entend modifications physiologiques et pathologiques (47).

Elle apporte une dimension temporelle à l'analyse des phénomènes biologiques qui n'étaient jusqu'alors appréhendés uniquement que d'un point de vue spatial (18). On sait que ces phénomènes biologiques se distribuent sur l'échelle du temps de façon périodique et reproductible, d'où le nom de rythmes biologiques.

III- LES RYTHMES BIOLOGIQUES

III-1- Caractérisation d'un rythme biologique

III-1-1- Expression mathématique

Comment représenter un rythme biologique ?

Prenons l'exemple du rythme des lymphocytes du sang circulant, chez de jeunes hommes adultes sains (54).

Toutes les heures, pour chacun des sujets, on relève le nombre total de lymphocytes par millimètre cube de sang veineux. Chacune de ces valeurs peut ensuite être reportée sur un graphique, avec pour abscisse, le temps en heures, et pour ordonnée, le nombre de lymphocytes. On obtient alors un chronogramme, étape indispensable avant toute "manipulation" mathématique ou statistique (18, 54, 64).

Le chronogramme nous permet d'obtenir grâce à la moyenne des valeurs calculées, l'ébauche d'une fonction sinusoïdale.

Un rythme biologique peut donc être assimilé à une sinusoïde : c'est le modèle mathématique le plus employé (1, 42).

III-1-1-1- Méthode des moindres carrés

Franz Halberg et ses collaborateurs ont appliqué la méthode des moindres carrés, méthode statistique permettant l'obtention de la fonction sinusoïdale se rapprochant le plus de la variation expérimentale. Ces calculs ont conduit à une fonction du type :

$$Y_t = M + A \cos (wt + 0)$$

Avec w : fréquence ou vitesse angulaire,

t : temps exprimé en heures.

Le rythme biologique est alors représenté par une courbe sinusoïdale déterminant les paramètres suivants :

- M : mésoir,
- A : amplitude,
- ϕ : acrophase.

L'utilisation de programmes informatiques spéciaux facilite les calculs (6, 47, 53, 54).

III-1-1-2- *Méthode Cosinor*

La méthode Cosinor met à profit la méthode des moindres carrés pour l'approximation de la fonction sinusoïdale. Dans ce cas, le rythme biologique peut être représenté sur des coordonnées polaires ou de façon rectangulaire.

Cette méthode ne s'applique que lorsque la variation périodique ne s'écarte pas trop de la forme sinusoïdale, auquel cas, d'autres méthodes plus conventionnelles peuvent être employées comme ANOVA (64), t-test, Mann-Withney, Wilcoxon (18). Cette méthode détermine, avec des limites de confiance à 95 %, les quatre paramètres caractérisant un rythme biologique, c'est-à-dire :

- la période (T),
- l'acrophase,
- l'amplitude,
- le mésor (42, 54, 64).

III-1-2- La période

III-1-2-1- *Définition*

La période (T) représente l'intervalle de temps s'écoulant entre deux épisodes (un pic et un creux par exemple) identiques de la variation dans le temps (18, 51). Elle permet de distinguer :

- les rythmes de haute fréquence pour $T < 0,5$ h,
- les rythmes de moyenne fréquence pour $0,5 < T < 2,5$ jours,
- les rythmes de basse fréquence pour $T > 2,5$ jours,
- la fréquence étant l'inverse de la période $F = 1/T$.

Elle représente l'élément de classification des rythmes en trois groupes :

- ultradien,
- circadien,
- infradien.

III-1-2-2- *Rythmes ultradiens*

III-1-2-2-1- Définition

Un rythme ultradien se caractérise par une période inférieure à vingt heures, pouvant aller jusqu'à la milliseconde par exemple (1, 2, 9, 12, 18, 23, 30, 47, 51, 54, 61).

III-1-2-2-2- Exemples

Les sécrétions de LH-RH et de LH se font selon un rythme circoral (une heure) (51).

On trouve ainsi les rythmes électro-encéphalographiques, et ceux de l'électrocardiogramme et de la respiration (6, 9).

III-1-2-3- *Rythmes circadiens*

III-1-2-3-1- Définition

D'un point de vue strictement étymologique, un rythme circadien désigne un rythme d'environ (circa), un jour (diem).

En fait, un rythme circadien se caractérise par une période comprise entre vingt et vingt-huit heures (1, 2, 9, 12, 18, 23, 30, 47, 51, 54, 61, 64). Certains auteurs parlent de rythme nyctéméral lorsque la période est égale à vingt-quatre heures (51).

III-1-2-3-2- Exemples

Ce sont :

- le rythme veille/sommeil,
- la rotation de la terre autour de son axe,
- la température corporelle,
- le poids,
- à peu près toutes les fonctions de l'organisme (51).

III-1-2-4- Rythmes infradiens

III-1-2-4-1- Définition

Les rythmes infradiens ont une période supérieure à vingt-huit heures. Parmi eux on distingue les rythmes :

- circaseptidiens (sept jours),
- circamensuels (un mois),
- circannuels (de dix à quatorze mois) (1, 2, 9, 12, 18, 23, 30, 40, 47, 54, 64, 66).

III-1-2-4-2- Exemples (6)

Circaseptidien	Greffe de reins humains : rejet immunologique
Circamensuel	Menstruation Insomnies
Circannuel	Dépressions Rotation de la terre autour du soleil

Une même variable physiologique peut évoluer selon plusieurs rythmes. Ainsi, l'activité cardiaque connaît des périodes de l'ordre de la seconde, du jour ou encore de l'année (47).

III-1-3- L'acrophase

III-1-3-1- Définition

L'acrophase est l'espace de temps ou l'angle séparant le sommet de la variation, d'une origine ou phase de référence, pour une période donnée (18, 42).

D'autres termes la désignant peuvent être rencontrés dans la littérature tels que pic ou phase, mais aussi sommet ou zénith (51).

Si nous prenons l'exemple d'un rythme circadien, l'acrophase s'exprime alors en heures et minutes, minuit étant l'origine (54).

III-1-3-2- Exemples (18)

Cortisol	7 h - 8 h
Système cardio-vasculaire Température Activités cérébrales Force musculaire	15 h
Prolactine ACTH	23 h

III-1-3-3- La bathyphase

La bathyphase, communément nommée aussi nadir, représente le creux de la variation (54).

Elle est l'inverse de l'acrophase.

III-1-4- Le mésor

Le mésor (M) correspond au niveau ajusté du rythme pour une période donnée.

Si les mesures sont faites à intervalle de temps égaux entre eux, le mésor correspond alors à leur moyenne arithmétique (6, 12, 18, 42, 54, 64).

III-1-5- L'amplitude

L'amplitude est la distance séparant le mésor ou niveau moyen du pic ou du creux pour la période considérée ; elle est égale à la moitié de la variabilité totale (6, 12, 18, 42, 54, 64).

III-2- Existence d'horloges biologiques

III-2-1- Mise en évidence

Les rythmes biologiques sont inhérents à la matière vivante, que cela concerne le monde végétal avec les cycles de floraison ou encore le monde animal avec les comportements migratoires ou d'hibernation.

Il est force de constater que ces différents faits se produisent à des périodes précises de l'année, certainement en corrélation avec d'autres phénomènes, notamment astronomiques (39). Chez l'homme aussi, les champs d'activité des différentes fonctions végétatives ou hormonales ne se distribuent pas au hasard sur l'échelle du temps mais ils sont gouvernés par des horloges biologiques.

III-2-2- Définition

Une horloge biologique est un système fonctionnel ayant pour propriétés :

- d'osciller suivant une périodicité d'environ vingt-quatre heures, sans recevoir d'information temporelle ou de signal externe,
- de conserver cette périodicité de façon stable et régulière sans subir d'influence environnementale,
- d'être remise à l'heure et ajustée selon les besoins (2, 39).

Vraisemblablement, nous ne pouvons parler d'une seule horloge biologique régissant les rythmes circadiens mais de plusieurs appelées oscillateurs.

Le système horloger humain le plus connu se situe dans le noyau supra-chiasmatique (NSC).

III-2-3- Le noyau suprachiasmatique (NSC)

III-2-3-1- Définition

Le noyau suprachiasmatique est constitué de deux ensembles symétriques de petits neurones, environ dix mille, se situant dans l'hypothalamus, à la base du troisième ventricule, juste au-dessus du chiasma optique (39, 59).

Ce NSC se retrouve chez les mammifères et certains oiseaux (56).

III-2-3-2- Modalités d'action

Le NSC contrôle donc les rythmes circadiens. Quel en est le principe ?

Considérons le cycle veille/sommeil.

L'œil, ou plus exactement la rétine, reçoit les informations relatives à la lumière ou à l'obscurité et il les transmet au NSC, directement, par :

- le tractus rétino-hypothalamique (TRH) qui emprunte le nerf optique et non la voie visuelle ;
- le tractus géniculo-hypothalamique (TGH) après un relais par le feuillet inter géniculé (IGL). Les principaux neurotransmetteurs impliqués sont respectivement le glutamate et le neuropeptide y.

Le message nerveux est ensuite acheminé :

- jusqu'à l'épiphyse par le biais du ganglion cervical supérieur,
- et aux effecteurs neurovégétatifs de l'hypothalamus (37).

III-2-3-2-1- L'épiphyse

Aussi connue sous le nom de glande pinéale, l'épiphyse est une évagination du troisième ventricule. C'est un résidu embryogénique du troisième œil (18).

Elle assure la synthèse de mélatonine qu'elle déverse ensuite dans le sang circulant. Elle n'est le siège d'aucune activité électrique spontanée.

La mélatonine exerce ensuite un rétrocontrôle sur l'activité du NSC qui est pourvu de nombreux récepteurs de cette hormone.

Grâce à cela, l'horloge interne se maintient quotidiennement à vingt-quatre heures, évitant ainsi le décalage avec la période de révolution naturelle du NSC car le temps s'écoulant entre deux crépuscules est de 24 heures, plus ou moins une à trois minutes (18, 39).

III-2-3-2-2- Les organes effecteurs

Ce sont les organes périphériques tels que le cœur, les vaisseaux, les glandes etc... Ils reçoivent les messages nerveux par l'intermédiaire des noyaux végétatifs situés dans l'hypothalamus, faisant intervenir le système nerveux autonome.

Aussi, la tension artérielle et les sécrétions hormonales évoluent-elles sur l'échelle du temps, non de façon anarchique mais selon un rythme bien précis, avec des horaires déterminés.

L'existence même d'une horloge biologique a été mise en évidence par la découverte de Stephan en 1972 et de Moore en 1983 (2). La destruction du NSC entraîne la disparition de certains rythmes circadiens comme :

- l'activité locomotrice,
- la température corporelle selon les espèces,
- la fréquence cardiaque,
- les sensations de faim et de soif,
- diverses sécrétions : prolactine, ACTH, corticostérone et mélatonine (2).

Leur expression persiste, seulement, reste constante dans le temps (39).

Tous les rythmes circadiens ne sont pas régis par le NSC, ce qui sous-entend probablement l'existence d'autres horloges. Cependant, leur localisation est encore inconnue.

III-3- Notion de synchroniseurs

III-3-1- Définition

On nomme synchroniseur tout processus cyclique de l'environnement capable de mettre à l'heure les oscillateurs et /ou de modifier un ou plusieurs des paramètres des rythmes circadiens comme la période, l'acrophase ou l'amplitude. Néanmoins, ils ne créent pas les rythmes (2, 9, 42, 39, 53, 54).

On peut aussi retrouver dans la littérature d'autres termes désignant ces facteurs de l'environnement :

- Zeitgeber (donneur de temps), consacré par Aschoff,
- Entraining-agent (agent d'entraînement), utilisé par Pittendrigh,
- Synchronizer (synchroniseur) employé par Halberg (47).

III-3-2- Les différents synchroniseurs

Il existe différents synchroniseurs que l'on peut diviser en deux catégories :

- synchroniseur prépondérant,

- synchroniseurs secondaires.

III-3-2-1- *Synchroniseur prépondérant*

Il est de nature différente selon que l'on s'adresse à l'homme ou aux espèces animales et végétales.

III-3-2-1-1- Espèces animales et végétales

Pour la plupart, l'alternance lumière-obscurité représente le synchroniseur le plus puissant, avec pour signaux, les heures de l'aube et du crépuscule (47, 54).

III-3-2-1-2- L'homme

Pour lui, le synchroniseur prépondérant est autre. En effet, il faudrait de très fortes intensités lumineuses (du type bain de soleil) pour le synchroniser (54).

Dans le cas de l'homme, le synchroniseur le plus puissant est de nature socio-écologique ; Reinberg a écrit à ce sujet :

"Ce n'est pas l'heure que nous donne notre montre, mais la distribution de notre repos et de notre activité au cours des vingt-quatre heures, liée à des impératifs sociaux, qui constitue un ensemble de synchroniseurs prépondérants" (47).

Chez le nouveau-né, l'alternance de la présence et de l'absence de la mère semble être le principal synchroniseur (2).

III-3-2-2- *Synchroniseurs secondaires*

Ce sont :

- l'alternance bruit-silence,
- l'alternance chaud-froid,
- la prise alimentaire (42, 47).

Dans certaines circonstances, ces synchroniseurs peuvent devenir prépondérants.

Par exemple, pour l'alternance bruit-silence, si, expérimentalement, on rend des souris aveugles, celles-ci ne sont donc plus sensibles aux signaux lumineux. Au bout d'un certain temps, les souris peuvent être resynchronisées grâce au comportement de souris

saines voisines. L'alternance du bruit et du silence provenant des phases d'activité et de repos de ces dernières souris devient alors le synchroniseur prépondérant (47).

III-3-2-3- *Synchronisation*

Le mode de synchronisation des sujets est un paramètre indispensable à l'étude des rythmes biologiques.

Considérons, dans un premier temps, l'expérimentation animale (54).

La période du rythme lumière-obscurité est de 24 heures, répartie le plus souvent de la façon suivante :

- light (lumière) = L = 12 heures,
- dark (obscurité) = D = 12 heures,

soit $L / D = 12 / 12$.

Mais la synchronisation peut être toute autre, l'animal pouvant aussi être placé à lumière constante (LL) ou à l'obscurité constante (DD).

Prenons un exemple chez l'homme (54).

Les sujets sont synchronisés par leur activité, soit en utilisant, pour repères, les heures de lever et de coucher, et plus communément 7 heures et 23 heures. Ces horaires seraient tout autres lors d'un travail posté.

On comprendra alors aisément l'importance que revêt la connaissance du mode de synchronisation d'un sujet dans toute analyse des rythmes biologiques. Il est à noter qu'afin d'être prise en considération, dans quelque expérience que ce soit, la synchronisation doit avoir été stable pendant un minimum d'une semaine.

III-4- Propriétés des rythmes biologiques

On peut en répertorier cinq essentielles.

III-4-1- Ubiquité

Cela signifie que les biorythmes sont similaires chez les plantes et les animaux.

Dans ce cas, les rythmes peuvent tout à fait être perçus comme des facteurs adaptatifs du monde vivant aux variations prévisibles de l'environnement, l'alternance jour/nuit par exemple (18, 54).

III-4-2- Origine génétique

Plusieurs expériences ont permis de corroborer l'assujettissement des biorythmes aux lois de la génétique. Les premières études furent réalisées sur le haricot *Phaseolus multiflorus* par Bunning en 1935 (44). Par la suite, des expériences pratiquées sur la drosophile ont permis la découverte du gène *per*, responsable de la restauration des rythmes (37).

Ainsi, grâce à Konopka et Bargiello mais aussi à Feldman pour ses études sur *Neurospora*, il a été alors possible de déterminer quel était le chromosome et plus précisément encore le gène impliqué dans la périodicité de certains phénomènes biologiques (53).

Chez l'homme, les études ont principalement été basées sur la comparaison entre jumeaux homozygotes et dizygotes.

L'attention des chercheurs a porté essentiellement sur :

- le pouls,
- la pression artérielle,
- l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes (53).

Les résultats suivants ont été rapportés : les courbes passent toutes par des pics et creux caractéristiques de notre espèce. Néanmoins, l'allure de ces mêmes courbes diffère très peu lorsqu'il s'agit de jumeaux homozygotes alors que dans le cas des dizygotes, on enregistre de nettes différences (53).

III-4-3- Organisés entre eux : structure temporelle

Chaque fonction de l'organisme est le siège d'activités rythmiques, que ce soit :

- au niveau métabolique : métabolisme des glucides, lipides et phosphocalcique,
- au niveau nerveux : l'attention, la coordination motrice, la mémoire,
- au niveau endocrinien : sécrétions de mélatonine, de prolactine, de gonadostimulines, du cortisol,
- au niveau cellulaire : hématies, lymphocytes, polynucléaires (20).

L'acrophase de chacun de ces rythmes se positionne de façon bien déterminée sur l'échelle du temps, et cet ensemble parfaitement orchestré constitue la structure temporelle.

Tous ces rythmes s'organisent entre eux, contribuant ainsi à ce que tout être vivant s'adapte au milieu environnant et aux variations périodiques qui en découlent (9,12).

Le rythme des sécrétions hormonales est une parfaite illustration de ce phénomène.

Le pic de sécrétion maximale de l'ACTH, ou hormone corticotrope, se situe au milieu de la nuit, déclenchant alors la sécrétion de cortisone ou de cortisol (20). Ces hormones induisent une élévation des taux sanguins de protéines, de lipides, de glucides et de sels minéraux nécessaires au bon fonctionnement d'un organisme en activité.

Cette cascade d'événements prépare donc bien l'individu physiquement et intellectuellement à son activité diurne.

III-4-4- Endogénicité

Les rythmes biologiques et plus exactement circadiens persistent en l'absence de signaux et d'informations temporelles.

Ce caractère endogène se révèle lors d'expériences dites "hors du temps", pouvant être réalisées en obscurité ou lumière constante pour les animaux de laboratoire ou encore au cours d'expéditions de spéléologie.

Les résultats témoignent alors du fait que les rythmes biologiques sont bien conservés. Seule, leur période est sensiblement modifiée, se stabilisant naturellement aux alentours de 25 heures chez l'homme adulte sain (18, 54, 56, 64).

Ces mêmes expériences réalisées chez des animaux comme les rats, les poissons ou les canards sur une durée de plusieurs années confirment la persistance des rythmes, cette fois, circannuels, et là encore avec une période différente en libre cours (2, 59).

III-4-5- Entraînés par les synchroniseurs

Après avoir considéré l'endogénicité d'un rythme circadien, il convient maintenant de prendre en compte sa composante exogène, représentée par les synchroniseurs.

Les expériences hors du temps ont mis en évidence la persistance des rythmes, prouvant ainsi même que les synchroniseurs ne créent pas les biorythmes. Néanmoins, ils sont capables de les influencer.

Ainsi, un rythme différent de 24 heures peut être imposé à l'organisme en manipulant les synchroniseurs. Toutefois, afin que ce soit possible, la période de ces biorythmes doit être comprise entre 20 et 28 heures. Pour toute autre périodicité, les synchroniseurs sont sans effet (18, 64).

III-5- Description de quelques rythmes

Afin d'illustrer les différentes caractéristiques d'un rythme biologique, nous allons détailler les variations de deux hormones essentielles à l'organisme :

- la mélatonine,
- le cortisol.

III-5-1- La mélatonine

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine est une hormone sécrétée par la glande pinéale.

Elle se révèle particulièrement intéressante en chronobiologie car toutes les étapes de sa synthèse sont régies par des rythmes biologiques.

Ainsi, c'est selon un rythme circadien qu'évoluent :

- le nombre de récepteurs β -adrénergiques,
- les stimulations de l'AMPc et de la phosphodiesterase.

Deux enzymes, la NAT ou N-acétyltransférase et la HIOMT ou hydroxyindol-o-méthyltransférase, ont une activité rythmique, dont le maximum se situe durant l'obscurité.

Tous ces facteurs contribuent à l'explication de la rythmicité circadienne de la mélatonine.

Cette hormone est essentiellement sécrétée pendant l'obscurité. On évalue son acrophase aux environs de 2 heures du matin.

La sécrétion de mélatonine peut être inhibée, de façon expérimentale, par une forte intensité lumineuse, de l'ordre de 2500 lux.

La mélatonine apparaît comme l'expression hormonale de l'obscurité, que l'espèce soit diurne ou nocturne (18, 24, 30, 37, 39, 61).

Selon Arendt cette hormone serait même un "Zeitgeber" saisonnier et circadien chez l'animal (18).

III-5-2- Le cortisol

Tout comme la mélatonine, il est considéré comme un marqueur de temps (61).

Le cortisol est certainement aussi l'une des variables physiologiques les plus étudiées.

Considérons dans un premier temps le rythme circadien du cortisol, chez un adulte sain synchronisé par une activité diurne (2, 12, 56, 61, 65).

L'acrophase se situe aux alentours de 7-8H00 du matin, correspondant au réveil du sujet. Ce pic matinal de cortisol permet la néoglucogénèse et le contrôle des rythmes des enzymes hépatiques. L'individu est donc préparé à son activité diurne, indépendamment du fait qu'il se soit nourri ou non à son réveil.

Le taux de cortisol diminue ensuite progressivement dans la journée, la bathyphase étant atteinte aux environs de minuit.

Le cortisol évolue aussi selon des rythmes autres que circadiens. Il est sécrété de façon pulsatile, essentiellement au voisinage du réveil. Il possède donc un rythme ultradien dont la période est comprise entre 45 et 90 minutes.

Un rythme circannuel du cortisol avec un maximum printanier a aussi été mis en évidence, sans toutefois perturber les autres rythmes existants.

III-6- Modification des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques peuvent connaître une évolution ou voir certains de leurs paramètres perturbés.

III-6-1- Les dyschronismes

Le dyschronisme désigne "une perturbation durable de l'organisation temporelle d'un sujet" (40). Il résulte "d'une altération de la perception des synchroniseurs" (56), pouvant survenir de trois façons :

- le synchroniseur a été supprimé ; c'est le cas de l'alternance jour/nuit avec les expériences d'isolement où l'animal peut être maintenu à l'obscurité constante (DD) ou à lumière constante (LL),
- le synchroniseur a été manipulé, c'est le cas du décalage horaire,
- l'organisme n'est plus apte à en ressentir les effets, par exemple dans le contexte d'une cécité expérimentale.

III-6-1-1- *Dyschronisme pathologique*

Qualifié de pathologique, ce dyschronisme peut donc être associé à la survenue de certains symptômes (56).

Ainsi, sont rencontrés le plus souvent :

- des troubles du rythme veille-sommeil se manifestant par des difficultés d'endormissement ou encore une mauvaise qualité de sommeil,
- une fatigue permanente ne pouvant être réparée par aucun repos,
- des troubles de l'humeur comme l'irritabilité, la nervosité...

Mais, tout dyschronisme pathologique n'est pas aliéné à l'apparition de ces troubles et certains sujets ne manifestent alors aucun symptôme.

En fait, le dyschronisme pathologique ne semble atteindre que certaines personnes prédisposées, dans certaines circonstances.

Au sein même de ce dyschronisme, une différenciation peut être faite selon que l'altération de la structure temporelle du sujet soit liée à :

- l'organisme lui-même : c'est le cas dans de nombreuses pathologies comme les troubles affectifs majeurs,
- son environnement avec les exemples de l'intolérance au travail posté et du décalage horaire.

III-6-1-1-1- Les troubles affectifs majeurs

Dans ces dépressions, le dyschronisme peut se présenter de différentes façons :

- par un déplacement des acrophases de certains rythmes circadiens comme ceux de l'hypnogramme, de la température corporelle ou du cortisol,
- par une réduction de la période de ces mêmes rythmes et plus particulièrement celui de la température (56).

III-6-1-1-2- L'intolérance au travail posté

Ce dyschronisme affecte les rythmes :

- de la température,
- de la force musculaire des mains,

- des 17-hydroxy-corticostéroïdes, les perturbations résultant d'un léger déplacement des acrophases et d'une forte augmentation des amplitudes (2, 18, 39, 56).

Il est à noter que le dyschronisme, chez certains travailleurs postés, ne s'accompagne pas toujours de signes d'intolérance. Une hypothèse avance que les non-tolérants mais aussi les déprimés "seraient plus sensibles à une désynchronisation interne" (18), dans un laps de temps plus court.

Le plus souvent, un retour à une activité diurne suffit à la restauration de l'organisation temporelle du sujet.

Si cette alternative ne peut être réalisée, il conviendrait alors de revoir les conditions d'un travail posté. Ainsi, le choix de l'heure d'embauche est primordial. En ce qui concerne le quart du matin, 6 heures du matin semblerait plus propice au respect des rythmes biologiques que 5 heures.

A la rotation classique sur sept jours, il faudrait préférer une rotation plus rapide, de l'ordre de deux ou trois jours.

III-6-1-1-3- Le décalage horaire

Le décalage horaire, connu aussi sous le nom de jet-lag, désigne une perturbation transitoire de la structure temporelle d'un individu, se produisant lors de vols transmériidiens (56).

De nombreuses études ont admis qu'un franchissement d'au minimum cinq fuseaux horaires était la limite au-dessous de laquelle le décalage horaire n'avait aucun retentissement sur les rythmes biologiques.

On considère ainsi qu'un changement d'une heure, par exemple lors du passage de l'heure d'hiver à l'heure d'été, n'a aucun effet physiologique ou biologique détectable (54). De même, tout décalage de la phase d'un synchroniseur entraîne un décalage du même sens et du même nombre d'heures de l'acrophase de chaque rythme circadien.

Prenons l'exemple d'un vol transmériidien Paris-Montréal (2, 18, 30, 39, 54) : le franchissement de six fuseaux horaires est donc à l'origine d'un déplacement de six heures des acrophases. Quelles sont alors, dans ces circonstances, les conséquences sur les biorythmes du voyageur ?

De grandes différences apparaissent quant à la vitesse d'ajustement des horloges biologiques du sujet à la nouvelle heure locale, que ce soit selon la variable physiologique considérée ou encore selon le sujet lui-même.

Ainsi, le rythme veille-sommeil est restauré au bout de deux à trois jours, le rythme thermique après une semaine et celui du cortisol après deux semaines.

En fait, le jet-lag permettrait de distinguer deux types d'oscillateurs :

- les oscillateurs faibles, qui sont facilement entraînaibles, comme le rythme veille-sommeil,
- les oscillateurs forts qui, eux, sont plus résistants à la manipulation des synchroniseurs, comme le rythme cortico-surrénalien.

Pour ce même rythme circadien, la vitesse d'ajustement varie, selon les sujets, de 8 à 28 jours. Les variations inter-individuelles ne sont que très peu dépendantes de l'âge ou du sexe. En outre, elles sont plus grandes lorsque l'oscillateur est fort.

Un autre facteur semble influencer la vitesse d'adaptation au décalage horaire. C'est le sens du déphasage. Ainsi, on considère que pour près de 90 % des sujets, l'ajustement est-ouest dans le sens des aiguilles d'une montre (un vol Paris New York par exemple) est plus rapide qu'après une avance de phase (New York Paris) (2, 18, 30, 39, 54).

III-6-1-2- *Dyschronisme et médicaments*

Cet aspect du dyschronisme peut être envisagé de deux façons (56).

Dans un premier temps, existe-t-il des médicaments susceptibles d'induire un dyschronisme ?

Il apparaît, en effet, que certains médicaments comme les antidépresseurs ou même le placebo sont en mesure de modifier la période de certains rythmes circadiens.

Existe-t-il un remède contre le dyschronisme ?

Aux Etats-Unis, la mélatonine est utilisée de façon ponctuelle pour lutter contre le décalage horaire, mais aussi de façon quotidienne, que ce soit pour la restauration du rythme veille-sommeil ou encore dans le but de stabiliser les rythmes circadiens.

Malgré des effets, semble t'il, probants, la mélatonine ne peut en aucun cas représenter le médicament miracle (the wonder pil des Anglo-saxons, ou chrono-biotique) capable de remettre à l'heure les horloges biologiques. Il en va de même pour l'ACTH ou le triazolam. On ne peut, dans cette recherche de resynchronisation des différents rythmes circadiens, faire abstraction des effets de la lumière forte (> 3000 Lux à 1 m de la source) qui font l'objet de nombreuses études actuellement.

III-6-2- Les rythmes de l'enfant

L'enfant, tout au long des différentes étapes de sa vie, connaît des modifications dans ses rythmes biologiques ou tout simplement des rythmes qui lui sont propres.

III-6-2-1- *Chez le fœtus*

Des relations tout à fait remarquables existent entre l'organisme maternel et celui de l'enfant ; les rythmes biologiques sont tout naturellement concernés (12).

De nombreux rythmes du fœtus sont synchronisés par ceux de la mère, ce qui explique leur périodicité circadienne.

Cela semble être le cas pour les rythmes endocriniens sur lesquels ont porté les études de Patrick. Il a démontré "par la diminution d'amplitude du rythme de l'oestriol plasmatique que les rythmes circadiens de la surrénale du fœtus se modifient en fin de grossesse" (12) comme pour "échapper au contrôle maternel" (12).

Si l'on retrouve un rythme circadien de la fréquence cardiaque avec un pic situé entre 21H00 et 03H00, ce rythme semble pourtant essentiellement ultradien.

Les avis sont partagés quant à la rythmicité des mouvements fœtaux :

- selon De Vries, qui les détecte à partir de la trentième semaine de gestation, ils seraient circadiens avec une acrophase située entre 21H00 et 01H00,
- pour d'autres, ils seraient ultradiens.

III-6-2-2- *Le rythme des naissances*

Ce rythme semble corrélé à celui du fœtus durant la période prénatale.

Les naissances, selon différentes études, évoluent non seulement selon un rythme circadien mais aussi circannuel (12). Ainsi, l'accouchement naturel spontané a lieu au cours de la phase nocturne et plus précisément vers 04H00 du matin. Ce rythme circadien pourrait être qualifié de "vestigial", trouvant son origine dans l'adaptation de "nos lointains ancêtres" aux conditions environnementales (40). Aussi, les femmes, lorsqu'elles accouchaient la nuit, protégeaient leurs bébés ainsi qu'elles-mêmes contre le danger que représentaient les nombreux prédateurs diurnes (12).

De nos jours, la présence diurne de l'obstétricien, en milieu hospitalier, contribuerait à expliquer le déplacement d'acrophase vers 10-12H00 pour les naissances induites.

Outre le rythme circadien des naissances, une périodicité circannuelle peut être mise en évidence, avec un pic au printemps (18).

III-6-2-3- *Chez le nouveau-né*

Après avoir connu, pour la plupart, une périodicité ultradienne, les rythmes biologiques du nouveau-né évoluent jusqu'à atteindre, dans un délai variable, une périodicité circadienne (40).

L'exemple le plus probant de cette transition concerne le rythme veille-sommeil. En effet, durant ses premières semaines de vie, le nourrisson partage ses journées entre des phases de veille durant lesquelles il s'alimente, et des phases de sommeil, de façon tout à fait aléatoire, semble-t-il. Or, il n'en est rien. Le rythme veille-sommeil suit une périodicité de 90 minutes à la naissance pour ensuite devenir circadien. Le bébé "fait" alors ses nuits. Selon Kleitman et Engelman (12), ce rythme circadien n'apparaîtrait qu'à la seizième semaine tandis que Reinberg (40) évoque, lui, la septième. Sinon, on retrouve un rythme circadien de la température rectale aux alentours de la troisième semaine et du pouls vers la quatrième semaine (12).

Si certains des rythmes du nouveau-né adoptent assez rapidement une périodicité circadienne, ils n'ont pas pour autant toutes les caractéristiques (amplitude ou méso) des biorythmes adultes.

Les rythmes biologiques connaissent un processus de maturation directement dépendant de celui de nombreux systèmes (le système nerveux par exemple, avec la maturation des sphères optiques, tactiles et olfactives) et fonctions de l'organisme.

III-6-2-4- *Chez le prématuré*

Dans ce cas, l'acquisition progressive des rythmes circadiens, aux dépens de ceux ultradiens, se fait plus lentement que chez le bébé né à terme (12). Malgré tout, la présence de rythmes circadiens peut être mise en évidence dès la première semaine de vie du prématuré.

Selon une étude réalisée par Mac Millen, comparativement chez le prématuré et l'enfant né à terme, l'évolution du rythme veille-sommeil vers une périodicité circadienne est plus en corrélation avec la durée d'exposition aux synchroniseurs qu'avec la maturité neurologique (12).

Les conditions particulières liées à la prématurité (lumière et/ou alimentation continues en service de soins néonataux), susceptibles d'être pourvoyeuses d'une désynchronisation, ont conduit à de nombreuses études. Mirman et Kok ont alors rapporté la conservation du rythme cardiaque et de celui de la température chez plus de la moitié des prématurés (12). Toutefois, Reinberg évoque d'éventuels retards dans le développement des rythmes biologiques de l'enfant (40).

III-6-2-5- *Psychophysiologiques chez l'enfant*

Ce chapitre va tout naturellement faire référence aux rythmes scolaires (12).

La France se révèle dans ce domaine comme l'un des pays où le calendrier scolaire est le plus réduit (environ 170 jours) par rapport à celui d'autres pays d'Europe et d'Amérique. Parallèlement, le nombre d'heures de travail par jour est le plus grand. Cette tendance vise à se confirmer avec l'instauration progressive de la semaine de quatre jours dans les écoles.

Les chronobiologistes désapprouvent cette organisation scolaire et prônent une réduction du nombre d'heures de travail par jour compensée par une augmentation de jours ouvrables par an.

En effet, les rythmes psychophysiologiques évoluent tout au long de la vie de l'enfant, s'inscrivant dans un processus normal de maturation. Ce qui vaut pour un enfant de cinq ans ne vaut pas pour un autre de dix ans, tenant compte en plus de différences inter-individuelles et de l'influence des facteurs de l'environnement. Néanmoins, des constantes sont retrouvées. Les variables psychophysiologiques de l'enfant connaissent une activité rythmique circadienne. De nombreux auteurs rapportent entre autres que :

- le niveau de vigilance est le plus bas aux environs de 09H00 et ensuite au début de l'après-midi,
- la mémoire à court terme semble stimulée durant le milieu de matinée tandis que celle à long terme l'est en milieu d'après-midi.

Un programme scolaire "idyllique" en terme de respect des rythmes biologiques de l'enfant serait alors sommairement :

- 09H00 : exercices physiques.
- 10H00 : exercices utilisant des automatismes dans des matières comme les mathématiques et la grammaire,
- 11H30 : déjeuner,
- 15H00 : reprise du travail jusqu'à 16H30. Comme nous l'avons vu précédemment, la mémoire à long terme est à ce moment là totalement opérationnelle.

Tous ces éléments semblent en faveur d'une limitation dans le nombre d'heures de travail imposé par jour. En effet, rien ne sert d'augmenter la durée de la journée scolaire d'un enfant. Leurs capacités intellectuelles ou physiques, elles, suivront toujours un rythme circadien avec les mêmes pics et les mêmes creux.

Le rythme scolaire français actuel semble alors privilégier les contraintes pratiques des enseignants ou encore des parents, au bon respect de la structure temporelle des enfants, indispensable à leur épanouissement.

III-6-3- Les rythmes et le vieillissement

Le vieillissement est à l'origine d'une véritable désynchronisation interne se manifestant par la désorganisation de nombreux rythmes biologiques (61).

III-6-3-1- *Rythme veille/sommeil*

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les personnes âgées.

Les études révèlent une avance de phase du sommeil paradoxal, habituellement prépondérant dans la seconde partie de la nuit, sans toutefois en modifier la durée (61). Il est à noter que ces faits ne sont pas relevés chez des patients atteints du syndrome d'Alzheimer.

En fait, le sujet âgé se couche plus tôt, le phénomène étant encore plus prononcé chez la femme. Cette disparité homme-femme a été corroborée par l'étude de Lieberman en 1989. On retrouve un pic d'activité à 13H26 chez les personnes âgées contre 15H13 pour des personnes d'environ 25 ans, attestant d'une avance de phase du rythme circadien veille/sommeil.

Certains auteurs évoquent, de plus, chez le sujet âgé institutionnalisé, une diminution de la phase lumineuse du synchroniseur lumière-obscurité, susceptible d'accentuer la désynchronisation interne (61).

III-6-3-2- *Rythme de la température*

Il faut savoir que les rythmes veille/sommeil et de la température sont corrélés. Ainsi, l'endormissement n'est possible que lors de la phase descendante du cycle thermique tandis que le réveil se produit tout naturellement lors de la phase ascendante, soit lorsque la température corporelle augmente. Il est à noter que le sommeil paradoxal ne survient jamais en hyperthermie (40, 61, 65).

La température corporelle conserve une rythmicité circadienne lors du vieillissement. Seulement, ce rythme accuse une avance de phase du minimum thermique et, par conséquent, de la partie ascendante, par rapport à celui d'un sujet jeune. Ces faits coïncident donc bien avec l'heure précoce de réveil chez le sujet âgé. La disparité homme-femme est encore une fois bien présente. Selon certaines études, on rencontre le minimum thermique chez la femme âgée près de 36 minutes avant le milieu du sommeil contre 46,7 minutes chez l'homme, mais dans ce cas, après le milieu du sommeil (61). De plus, si l'amplitude du rythme circadien de la température est diminuée avec l'âge, elle semble l'être plus encore chez la femme que chez l'homme. Toutefois, cette modification n'est pas rencontrée dans les cas d'Alzheimer (61).

III-6-3-3- *Rythme du cortisol*

Chez le sujet âgé, le rythme circadien du cortisol est conservé, justifiant ainsi sa position de rythme marqueur de la structure temporelle circadienne (40, 61, 65).

Toutefois, selon certains auteurs, l'acrophase du sujet âgé se situerait aux alentours de 06H00 du matin, soit une avance de phase de 60 minutes par rapport au sujet jeune, correspondant néanmoins, dans chacun des cas, à leur heure de réveil (84).

D'autres encore, énoncent une avance de phase, cette fois de la bathyphase. Elle se situerait vers 19H45 chez la personne âgée au lieu de 23H45 chez les jeunes adultes (84).

III-6-3-4- *Rythme de la mélatonine*

Chez le sujet âgé, seule l'amplitude de ce rythme est diminuée (18, 64). Sinon, on retrouve le même profil rythmique que chez le sujet jeune, avec une indiscutable constance

de l'acrophase située à 02H00, quels que soient l'âge ou le moment de l'année. C'est pourquoi, là encore, comme le cortisol, la mélatonine représente un rythme marqueur.

III-6-3-5- Rythme des protéines plasmatiques

L'étude des rythmes des protéines plasmatiques revêt un grand intérêt en gériatrie (40, 65).

Outre le dosage d'albumine et de pré albumine intervenant dans le bilan nutritionnel de la personne âgée, on connaît le rôle des protéines comme agent de liaison des hormones et des médicaments, d'où leur importance face à ces personnes le plus souvent poly-médicamentées. Les protéines plasmatiques permettent, en effet, la distribution de molécules naturelles ou chimiques dans tout l'organisme. La forme liée aux protéines est une forme de stockage temporaire. C'est la forme libre, véhiculée par le sang, qui assure l'effet pharmacologique et/ou thérapeutique car elle seule peut se fixer aux récepteurs spécifiques. On évalue à environ 10 % cette fraction non-liée aux protéines, ce qui représente en fait une faible partie de la quantité totale de médicaments ou d'hormones présentes dans le sang.

Les protéines plasmatiques présentent une rythmicité circadienne, avec une acrophase située entre 08H00 et 12H00 tandis que la bathyphase se situe, elle, aux environs de 04H00. La différence d'amplitude, d'environ 10 %, est encore plus grande chez le sujet âgé. Les mêmes constatations s'appliquent, concernant le rythme circannuel des protéines plasmatiques.

On comprendra alors aisément les conséquences éventuelles d'un traitement médicamenteux chez la personne âgée, s'il est fait abstraction des données sur la rythmicité des protéines plasmatiques. En effet, la chute nocturne importante de ces protéines entraînerait une augmentation de la forme libre et donc active des médicaments présents dans le sang. C'est pourquoi, dans les services de gériatrie, on insiste sur la notion d'adaptation posologique (40, 65).

III-6-3-6- Autres rythmes

En ce qui concerne la testostérone, de nombreuses études, certes controversées, semblent conclure à une diminution de l'amplitude de son rythme circadien avec l'âge, diminution n'affectant que certaines périodes du nyctémère.

Pour l'hormone de croissance, les perturbations, incombant à l'âge, du rythme circadien résident dans la diminution, voire la suppression, de la sécrétion nocturne (61).

Une autre hormone, qui a fait l'actualité, subit des modifications, l'âge du sujet avançant. Il s'agit de la DHEA ou sulfate de déhydro-épiandostérone, dont le niveau moyen s'abaisse en vieillissant (61).

III-6-3-7- Conclusion

Le corps humain "accuse" anatomiquement et physiologiquement les effets du vieillissement et les rythmes biologiques n'en sont pas exempts.

Une parenthèse peut être faite sur les personnes atteintes du syndrome d'Alzheimer. Bien que présentant d'importantes désorientations à la fois spatiales et temporelles, les malades ne souffrent d'aucun dyschronisme. Ils semblent alors avoir gardé intacte leur perception des différents synchroniseurs (61).

Selon les rythmes considérés, le sujet âgé présente des déplacements d'acrophase, des diminutions d'amplitude... Le vieillissement entraîne une véritable désynchronisation interne. De ce fait, il peut être perçu comme une "désadaptation progressive" de la personne âgée aux conditions environnementales (61).

Quelles seraient alors les solutions susceptibles d'être apportées afin d'éviter la survenue de ce phénomène ou, à défaut, les méthodes à employer pour resynchroniser le sujet âgé ?

IV- THEORIE DE L'HOMÉOSTASIE

Au XIXème siècle, Claude Bernard a, le premier, établi l'existence d'un milieu intérieur chez les animaux (2, 18, 53, 54, 58).

Ce milieu intérieur, composé du plasma et de la lymphe, assurerait alors des conditions physico-chimiques favorables au développement des cellules ainsi qu'une certaine indépendance de l'organisme vis-à-vis des fluctuations du milieu extérieur.

Mais c'est à W. Cannon que l'on doit le terme d'homéostasie (54). Par là, il désigne l'ensemble des réactions mises en œuvre par l'organisme pour maintenir constant le milieu intérieur. Ces contre-réactions visant à garantir l'état d'équilibre semblent pouvoir se scinder en deux catégories, néanmoins complémentaires : un système de régulation à long terme et un autre à court terme.

Le système de régulation à long terme prend en charge les variations périodiques circadiennes et infradiennes. Lorsque les variations ne sont pas prévisibles ou encore lorsque l'organisme est agressé, c'est le système de régulation à court terme qui intervient, avec la notion de rétro-contrôle. Ce phénomène de rétro-contrôle est bien connu en endocrinologie.

Une expérience réalisée chez l'homme à activité diurne révèle qu'une même dose de dexaméthasone inhibe totalement la sécrétion d'ACTH lorsqu'elle est administrée à minuit alors qu'elle reste sans effet lors de son administration à 08H00 du matin (54). La capacité de rétro-contrôle de l'organisme serait donc dépendante du temps. La régulation thermique illustre, elle aussi, la théorie de l'homéostasie. En effet, l'organisme fébrile met tout en œuvre (vasodilatation de certains territoires périphériques, sudation) pour rabaisser la température corporelle à 37°C. Les processus inverses sont bien sûr développés en cas d'hypothermie. Seulement, là encore, l'expérience révèle que l'efficacité de ces réactions varie en fonction du temps (54). Ainsi, à l'intérieur même de ce concept d'homéostasie prônant la constance des différentes variables physiologiques, on retrouve la notion de rythmes biologiques.

CHAPITRE II :
CHRONOPHARMACOLOGIE

I- HISTORIQUE

Après les débuts chaotiques de la chronobiologie, que l'on connaît, l'une de ses implications pratiques, la chronopharmacologie, a donc connu les mêmes difficultés.

Ce n'est qu'au début des années 60, grâce aux travaux de Halberg, de Haus, de Scheving et d'Alain Reinberg que la chronopharmacologie est apparue à la communauté scientifique. Depuis, les études n'ont pas cessé (40).

II- DEFINITION

La chronopharmacologie apporte une autre dimension à la notion classique de pharmacologie, qui réside en l'étude des médicaments sur les différents systèmes biologiques. La chronopharmacologie oriente alors cette étude de deux façons :

- en fonction de la structure temporelle de l'organisme considéré, c'est-à-dire de l'heure du traitement, en tenant compte, bien sûr, de la synchronisation de cet organisme,
- sur les paramètres caractérisant les rythmes biologiques : la période, l'acrophase, l'amplitude ou encore le niveau moyen.

A l'intérieur même de la chronopharmacologie, on peut distinguer trois concepts complémentaires :

- la chronopharmacocinétique,
- la chronesthésie,
- la chronergie (1, 2, 4, 11, 19, 40, 42, 47, 54).

III- LA CHRONOPHARMACOCINETIQUE

III-1- Définition

La chronopharmacocinétique ou chronocinétique détermine la variation rythmique des paramètres qui caractérisent le devenir biologique d'un agent (un médicament dans le cas de notre étude) après son introduction dans l'organisme (1, 54). Citons parmi ses paramètres :

- la concentration maximale (C max) dans le plasma,
- le temps pour atteindre cette concentration maximale (t max) par rapport à la référence T0 (temps zéro),

- la demi-vie ($t_{1/2}$), soit le temps au bout duquel la concentration plasmatique a diminué de moitié,
- l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC pour "Area Under the Curve") (54),
- les taux de clairance, exprimés en l/H ou ml/mn, qui représentent le volume totalement épuré du médicament en un intervalle de temps donné.

Il existe plusieurs modèles de courbe permettant de quantifier la variation de ces différents paramètres.

Toutes les étapes constituant la pharmacocinétique classique, c'est-à-dire l'absorption, la distribution, les biotransformations ainsi que l'excrétion, sont alors susceptibles de posséder des rythmes circadiens (1).

III-2- Variations circadiennes de l'absorption des médicaments

III-2-1- L'absorption : généralités

L'absorption correspond au passage du médicament depuis son lieu d'administration jusque dans le sang circulant. Selon son mode d'administration, le médicament doit alors traverser une ou plusieurs barrières biologiques avant d'arriver dans la circulation générale.

Après son administration, le médicament traverse une première membrane et gagne le liquide interstitiel : c'est la pénétration. On la retrouve dans l'absorption médiate.

Ensuite, le deuxième passage conduit le médicament jusqu'au sang : c'est la phase de résorption, seule existante dans l'absorption immédiate.

III-2-1-1- *Le passage transmembranaire*

Il peut s'effectuer essentiellement, de trois façons :

- la diffusion passive,
- le transport actif et facilité,
- la filtration.

III-2-1-1-1- La diffusion passive

C'est le mécanisme suivant lequel le médicament passe du milieu le plus concentré vers le moins concentré. Plusieurs paramètres influencent cette diffusion comme :

- la nature de la molécule,
- la membrane à traverser,
- la molécule.

La lipophilie favorise le passage transmembranaire des molécules. Néanmoins, un certain équilibre entre la liposolubilité et l'hydrosolubilité d'une substance est nécessaire. Par exemple, l'huile de paraffine, totalement insoluble dans l'eau, n'est pas résorbée.

La liaison des molécules aux différentes protéines, plasmatiques et tissulaires, inhibe leur diffusion. Ces liaisons de faible énergie peuvent être facilement rompues ; la molécule, sous cette forme non-liée, est alors diffusible.

De même, seule la forme non-ionisée liposoluble du médicament est diffusible. Le degré d'ionisation de la substance fait intervenir deux paramètres essentiels : le pKa et le pH.

Le pKa indique la polarité d'une substance. Ainsi, les valeurs du pKa sont d'autant plus élevées qu'il s'agit d'une base forte ou d'un acide faible et, inversement, d'autant plus faibles dans le cas d'un acide fort ou d'une base faible.

Le pH du milieu environnant conditionne la dissociation ou non de la molécule active. Ainsi, un acide faible, en milieu acide, se trouve sous une forme non dissociée car peu ionisée, alors qu'en milieu alcalin, il est sous une forme dissociée, s'opposant alors à son passage à travers les membranes biologiques. La parfaite illustration de ce phénomène est fournie par l'intoxication aux barbituriques dont le traitement réside en l'alcalinisation des urines. En fait, un acide faible, peu ionisé en milieu acide, diffusera d'autant plus facilement que le pH sera acide et inversement pour les bases.

On estime le mécanisme de diffusion passive à 95 % du passage transmembranaire des médicaments.

▪ La membrane

La diffusion passive des substances dépend aussi de la nature de la membrane à traverser, c'est-à-dire son épaisseur, sa surface ou, plus encore, sa structure.

Trois types de membranes peuvent être distingués, selon qu'elles soient constituées par :

- une seule couche cellulaire (épithélium ou endothélium des vaisseaux),
- plusieurs couches cellulaires (peau),
- un ensemble de molécules. C'est le cas de toutes les membranes cellulaires. Leur architecture repose sur une bi-couche phospholipidique dans laquelle sont enchâssées des protéines et elle représente une véritable mosaïque fluide.

III-2-1-1-2- Les transports actif et facilité

Ils désignent le passage à travers une membrane d'un couple composé d'une substance (molécules hydrosolubles comme les acides forts, les bases fortes, les molécules ionisées) et de la protéine chargée de son transport.

▪ Le transport actif

Il s'effectue contre le gradient de concentration et nécessite donc un apport énergétique. Le passage du sodium ou du glucose s'effectue ainsi au niveau intestinal. C'est le cas aussi, lors de la recapture active au niveau du neurone pré-synaptique, de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, l'acétylcholine ou la sérotonine. Les médicaments concernés sont peu nombreux, ce sont :

- L-dopa et a-méthyl-dopa,
- D- pénicillamine,
- 5- fluoro-uracile,
- glucosides cardiotoniques,
- riboflavine,
- acide ascorbique.

▪ Le transport facilité

Lui, au contraire, s'effectue du milieu le plus concentré vers le moins concentré ; aucun apport énergétique n'est alors nécessaire. C'est ainsi pour le passage du glucose du sang vers le cerveau, lorsque le taux de glycémie augmente.

III-2-1-1-3- La filtration

La filtration désigne le passage de la substance à travers les pores de la membrane biologique. Seulement, elle concerne des substances dont le poids moléculaire varie de 100 à 150 Dalton et ne représente donc pas un mode de transport privilégié pour les médicaments.

III-2-1-2- L'absorption

III-2-1-2-1- L'absorption médiate

- Absorption par les muqueuses digestives

Trois voies d'administration sont possibles : orale, perlinguale et rectale. Nous ne retiendrons ici que la voie orale.

Une fois absorbé, le médicament atteint l'estomac ; le pH y est acide, il est compris entre 1 et 2 chez la personne à jeun et augmente à 3 lors des repas. L'épithélium gastrique est épais, mal vascularisé et de surface limitée, ralentissant et limitant ainsi le passage transmembranaire. Celui-ci s'effectue néanmoins par diffusion passive pour les substances liposolubles, par filtration pour celles hydrosolubles. Un mécanisme de transport actif existe aussi pour d'autres molécules.

Au niveau intestinal, le pH varie de 4 à 8 selon la partie considérée :

- duodénum : 4 à 6,
- jéjunum : 6 à 7,
- iléon, colon et caecum : 7 à 8.

La muqueuse intestinale comporte de nombreuses villosités qui donnent une surface très vaste et très vascularisée ; elle représente le lieu d'élection de la résorption des médicaments. Celle-ci s'effectue essentiellement au niveau de l'intestin grêle par transport passif pour les substances liposolubles et par transport actif pour les autres.

L'absorption des médicaments varie sous l'influence de nombreux facteurs tant pathologiques (la maladie de Crohn, la maladie cœliaque) que physiologiques, parmi lesquels :

- le pH environnant,
- les caractéristiques de la membrane à traverser,

- l'état de vacuité des organes,
- la durée de la vidange gastrique,
- le péristaltisme intestinal,
- le flux sanguin.

La personne âgée, la femme enceinte et le nourrisson sont autant de sujets pour lesquels on constate des modifications dans l'absorption des médicaments.

- Absorption par les autres muqueuses

On citera là, les muqueuses rhinopharyngée, oculaire, vaginale et urétrale mais surtout les muqueuses trachéo-bronchique et alvéolaire. Celles-ci présentent une grande surface de contact, une faible épaisseur et une intense irrigation ; l'absorption à ce niveau est donc très importante. Le passage transmembranaire s'effectue par diffusion passive après dissolution du médicament dans le film lipidique de l'alvéole.

- Absorption par voie percutanée

Elle s'effectue par diffusion passive. L'absorption des médicaments souffre de grandes variations interindividuelles. La structure de la peau diffère selon le sujet, le sexe et l'âge. Ainsi, l'épaisseur de la couche cornée nuit à la perméabilité des substances alors que les lésions cutanées l'augmentent. L'absorption est favorisée par l'hydratation ainsi qu'au niveau du follicule pilo-sébacé.

III-2-1-2-2- L'absorption immédiate

Le médicament est, dans ce cas, directement introduit dans le liquide extracellulaire ; les voies d'administration sont, pour les plus courantes : intramusculaire, sous-cutanée, intra-articulaire. Notons qu'il n'y a pas de phénomène d'absorption dans la voie intraveineuse.

L'absorption dépend ici de :

- la perméabilité des capillaires,
- l'importance du flux sanguin.

III-2-2- Influence de l'alimentation

Le rôle de la prise alimentaire dans l'absorption du médicament ne peut être occulté.

Ce sujet étant relativement vaste, nous n'évoquerons ici que les points essentiels.

L'apport alimentaire modifie différents paramètres influençant l'absorption du médicament, à savoir :

- le pH gastrique,
- le temps de vidange gastrique,
- les sécrétions digestives.

III-2-2-1- *Le pH gastrique*

La prise de nourriture contribue à augmenter le pH gastrique, qui atteint alors des valeurs proches de 3 selon le type d'alimentation, alors qu'elles oscillent entre 1 et 2 chez un sujet, le matin, à jeun.

On sait que seule la forme non-ionisée, liposoluble, est absorbée au niveau gastrique, par diffusion passive essentiellement. De plus, les variations de pH sont corrélées au degré d'ionisation de la substance, comme l'indique la formule d'Henderson-Hasselbach qui est :

- pour les acides :

$$\text{pH} = \text{pK}_A + \log \left(\frac{\text{forme ionisée}}{\text{forme non ionisée}} \right),$$

- pour les bases :

$$\text{pH} = \text{pK}_A + \log \left(\frac{\text{forme non ionisée}}{\text{forme ionisée}} \right).$$

Dans le cas d'un acide faible, très peu ionisé en milieu acide, une augmentation de pH entraînera donc une augmentation de la forme ionisée de la substance. Ainsi, la prise concomitante de nourriture diminue l'absorption de molécules comme les acides faibles (acide acétylsalicylique). On observe le phénomène inverse avec les bases faibles.

III-2-2-2- *Le temps de vidange gastrique*

Lorsqu'un médicament est administré à jeun, il gagne rapidement l'intestin (10-30 mn). Avec la prise de nourriture, le temps de vidange gastrique est allongé (1 à 4 heures).

Quelles sont alors les conséquences d'un allongement du séjour d'un principe actif dans l'estomac ? Elles peuvent être :

- défavorables à la résorption du médicament

Les médicaments concernés sont par exemple : la vitamine B12, les comprimés gastro-résistants dont la résorption, exclusivement intestinale, est retardée.

De même, certains principes actifs sont susceptibles de former des complexes, alors difficilement résorbables, avec des composants alimentaires. Les tétracyclines, par exemple, sont complexées par des cations bivalents ou trivalents comme l'aluminium, le calcium, le fer ou le magnésium. Il convient alors de ne pas absorber des produits laitiers de façon concomitante avec les tétracyclines ou du moins, d'en différer la prise d'au moins deux heures.

- favorables à la résorption du médicament

Un séjour prolongé dans l'estomac aide à l'absorption de certains médicaments. C'est le cas pour :

- la spironolactone, les substances liposolubles comme les vitamines,
- les antifongiques comme la griséofulvine dont la résorption intestinale est accrue lorsqu'elle est administrée au cours d'un repas riche en lipides.

III-2-2-3- *Les sécrétions digestives*

L'apport alimentaire conditionne bien entendu l'activité sécrétoire digestive, que ce soit en la déclenchant, (cas des sécrétions pancréatiques qui sont inexistantes chez l'individu à jeun), ou encore en en augmentant la production (mucine et sécrétions biliaires).

III-2-2-4- *Nature de l'alimentation*

Nous évoquerons juste ici son influence sans plus entrer en détail

III-2-3- Variations temporelles de l'absorption des médicaments

Le domaine d'application de cette étude ne semble pouvoir s'étendre à toutes les voies d'administration et c'est, bien entendu, la voie orale qui est principalement concernée.

De nombreuses molécules ont été soumises à l'expérimentation.

Ainsi, l'étude effectuée sur le lorazépam (TEMESTA*) consistait en l'administration croisée d'une dose unique per os de 3,5 mg le matin (07H00) ou le soir (19H00), à une semaine d'intervalle. Il apparaît alors que le lorazépam est plus rapidement absorbé lorsqu'il est pris le matin ; la demi-vie d'absorption est dans ce cas, de trois fois supérieure à celle rencontrée lors de l'administration vespérale (10, 13, 54).

Il est à noter que les résultats de cette étude réalisée par Bruguerolle ne peuvent être imputés ni à l'alimentation, ni à de quelconques modifications de posture car ils ont été bien contrôlés. Les différences observées sont donc le fait de variations circadiennes de l'absorption du lorazépam.

Des études effectuées sur une autre benzodiazépine, le triazolam (HALCION*), ont permis de corroborer les précédentes observations. La demi-vie d'absorption de cette benzodiazépine est alors deux fois plus longue lorsqu'elle est administrée chez l'homme à 22H00, plutôt qu'à 07H00 (10, 13, 54).

La théophylline a aussi fait l'objet de nombreuses études chronocinétiques chez l'homme. Toutes ont rapporté une absorption optimale lors de son administration le matin (11).

Outre des modifications temporelles d'absorption propres à une molécule donnée, des études, menées par Belanger, chez le rat à jeun, ont pu différencier deux catégories de médicaments (54). Elles ont ainsi démontré des variations circadiennes de l'absorption de l'indométacine, du furosémide et de la phénylbutazone, qui sont des molécules faiblement solubles dans l'eau alors qu'aucun phénomène rythmique n'a pu être mis en évidence pour des médicaments très solubles dans l'eau tels que l'antipyrine, l'hydrochlorothiazide ou le paracétamol (10, 11, 54).

D'autres molécules connaissent une périodicité d'absorption autre que circadienne. Chez l'animal, par exemple, l'absorption de la théophylline varie en fonction du cycle œstral. Elle est cinq fois plus importante en fin de cycle (diœstrus) qu'en début (proœstrus). Chez la femme, l'absorption du salicylate de sodium, est maximale vers le milieu du cycle menstruel. Il semblerait, selon les études de Mac Donald et Wald, que la

vitesse d'absorption des acides ou des bases faibles, au cours du cycle menstruel, soit corrélée aux modifications du pH gastrique, de même qu'à une augmentation du temps de remplissage gastrique (10).

On sait donc que les facteurs intervenant dans le processus d'absorption, à savoir le pH gastro-intestinal, la vidange gastrique, la motilité intestinale, le flux sanguin intestinal, ou encore certaines sécrétions digestives, évoluent de façon rythmique. Leur implication dans les variations temporelles de l'absorption des médicaments ne peut être réfutée. Seulement, il convient d'attribuer à chacun la hauteur de leur participation dans le mécanisme d'absorption d'un médicament donné.

III-3- Variations temporelles de la distribution des médicaments

III-3-1- La distribution : généralités

La distribution consiste en la répartition du principe actif dans tout l'organisme.

Une fois absorbé, le médicament gagne la circulation sanguine, où il se retrouve sous deux formes : libre ou liée aux protéines plasmatiques.

- La forme libre

Il convient de nouveau de rappeler que c'est uniquement sous cette forme que le médicament est actif, car elle seule peut se lier aux récepteurs pharmacologiques spécifiques.

Le principe actif, véhiculé par le sang, peut se fixer alors sur les globules rouges (préférentiellement les anions et les substances lipophiles) ou encore sur les plaquettes sanguines (aspirine).

- La forme liée aux protéines plasmatiques

Les protéines concernées sont la sérumalbumine, les globulines, les glycoprotéines α et β , l'hémoglobine et les acides nucléiques.

Ces liaisons formées entre le médicament et les protéines sont de faible énergie et réversibles.

Le médicament est ensuite distribué à tout l'organisme. Il se fixe alors sur les sites spécifiques des organes cibles, ou sur des tissus de stockage, comme le tissu adipeux pour les principes actifs liposolubles, ou sur des tissus de biotransformations tels le rein ou le foie.

Enfin, reste le cas particulier du passage des barrières biologiques. Considérons dans un premier temps, la barrière hémato-encéphalique. Constituée d'une couche unique de cellules endothéliales étroitement jointives, de capillaires et d'une membrane basale reliant ces derniers aux astrocytes, elle permet ou non le passage des principes actifs au niveau du cerveau. Ainsi, nous avons d'une part les médicaments à action centrale tels les morphiniques, capables de traverser la barrière hémato-encéphalique, et, d'autre part, par opposition, les médicaments à action périphérique comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

La barrière placentaire est plus vascularisée et les capillaires sont plus perméables aux médicaments. Les substances très lipophiles comme les analgésiques diffusent plus facilement.

III-3-2- La distribution : modifications temporelles

Dans ce processus de distribution du médicament, se distinguent deux étapes essentielles, susceptibles de connaître une évolution rythmique :

- le passage des membranes biologiques,
- le transport sur les protéines plasmatiques (13).

III-3-2-1- *Variations temporelles du passage des membranes biologiques*

Si les rythmes circadiens de la perméabilité membranaire sont bien reconnus comme étant des acteurs essentiels de la chronopharmacologie, en revanche, ces rythmes, lorsqu'ils concernent plus particulièrement la perméabilité membranaire aux médicaments, ont fait l'objet de peu de recherches. Parmi elles, l'étude de Bruguerolle a démontré l'existence d'un rythme circadien du passage érythrocytaire de la lidocaïne (10, 54). Ainsi, la concentration de lidocaïne dans le globule rouge varie entre 48 % de la concentration plasmatique lorsque le médicament est administré à 10H00 et 74 % lors de la prise vespérale à 22H00. Ce pic d'activité a pu être retrouvé chez le rat et la souris pour d'autres anesthésiques locaux tels que la bupivacaïne ou encore l'étidocaïne (10, 54). Si les études

réalisées sur le globule rouge semblent illustrer les mécanismes rythmiques régissant le passage transmembranaire des médicaments, il faut néanmoins différencier deux types de membranes (10, 54).

- La barrière hémato-encéphalique

Chez l'homme, aucune étude n'a permis jusqu'à présent de révéler la réelle existence de variations rythmiques de la perméabilité de la membrane hémato-méningée aux médicaments. Par contre, Lockard a pu mettre en évidence, chez le singe, un rythme circadien des concentrations de valproate de sodium dans le liquide céphalo-rachidien, parallèle à celui des concentrations de la forme libre plasmatique (10). Chez le rat aussi, des modifications temporelles de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ont été retrouvées avec une macromolécule, la peroxydase de Raifort (10).

- La barrière placentaire

Là encore, il existe des arguments en faveur d'un rythme circadien de la perméabilité aux médicaments. Ainsi, Sauerbier a démontré que l'importance des malformations induites par le cyclophosphamide variait en fonction de l'heure d'administration, avec un maximum à 13H00. Seulement, tout comme avec la barrière hémato-encéphalique, aucune étude n'a encore été validée chez l'homme (10).

III-3-2-2- *Variations temporelles du transport sur les protéines plasmatiques*

Des études réalisées par Bruguerolle ont montré, chez le rat, des variations du taux de fixation protéique de la carbamazépine, allant de 72 % lorsque le médicament est donné à 10H00 à 90 % lors de son administration à 04H00 (54). Le maximum est alors atteint pendant la phase d'activité nocturne de l'animal. Des résultats similaires ont pu être retrouvés avec d'autres molécules, par exemple le disopyramide (un anti-arythmique cardiaque) ou encore avec certains anesthésiques locaux comme la lidocaïne et la xylocaïne (54).

Ces mêmes chercheurs se sont aussi intéressés conjointement aux modifications temporelles des taux de protéines plasmatiques. Les plus élevés sont observés à 04H00 (67,7g/L) et 22H00 (67,2g/L) tandis que les plus faibles (62,8g/L) le sont à 10H00 (54).

Force est de constater la similitude de ces résultats, impliquant alors fortement la rythmicité circadienne des protéines plasmatiques dans la chronopharmacocinétique du médicament. Cette étude du rythme circadien des protéines de transport, à savoir l'albumine, l'alpha-glycoprotéine acide et la globuline sérique, met en évidence, chez le sujet adulte jeune, une amplitude avoisinant 10 % (+/- 5 % de la moyenne des 24 heures) alors que chez les sujets âgés (70 ans et plus), celle-ci peut atteindre 20 % (10). Une diminution, entre minuit et 04H00, de la concentration des protéines plasmatiques est à l'origine de cette variation d'amplitude induite lors du vieillissement. Cette information revêt un grand intérêt puisque l'on sait que la population âgée est de loin la plus polymédicamentée.

Jusqu'à présent, les études visant à mettre en évidence la rythmicité circadienne du transport sur les protéines plasmatiques restent peu nombreuses chez l'homme. Suivent les résultats de certaines d'entre elles.

- Les corticostéroïdes

Qu'ils soient naturels ou de synthèse, leur liaison à la transcortine se fait selon un rythme circadien (54). Ainsi, c'est vers 04H00 du matin, là où, on le sait, la sécrétion physiologique du cortisol est très basse, voire inexistante, que l'on relève la capacité de liaison à la transcortine la plus faible ; la plus forte étant atteinte aux alentours de 16H00. Il apparaît alors que l'activité maximale des corticostéroïdes coïncident avec leur administration matinale.

- Autres molécules

La carbamazépine sur laquelle nous nous attarderons plus longuement au cours d'un prochain chapitre, l'acide valproïque ou encore le diazepam ont aussi fait l'objet d'études chronopharmacologiques chez l'homme (6). Pour chacun de ces principes actifs, le maximum de la forme libre a pu être observé tôt le matin. Plus particulièrement, le rythme circadien de la liaison du diazepam aux protéines plasmatiques suscite des controverses. Si Naranjo semble reconnaître aux acides gras un rôle dans ces variations nycthémerales, Nakano a établi un parallèle entre l'élévation, dans la soirée, de la fraction libre du diazepam et de sa clairance (54).

Bien qu'avéré, le rythme circadien des liaisons protéiques reste encore à l'étude pour de nombreuses molécules.

III-4- Variations circadiennes du métabolisme hépatique des médicaments

III-4-1- Le métabolisme hépatique : généralités

Au cours de leur passage dans l'organisme, la plupart des médicaments subissent des transformations plus ou moins complètes, aboutissant à la formation de métabolites. Ces derniers deviennent alors plus hydrosolubles que la molécule initiale et permettent donc une meilleure excrétion urinaire. Les réactions de biotransformation consistent souvent en un mécanisme de détoxification et elles sont effectuées par des enzymes solubles ou non. Elles peuvent avoir lieu dans la circulation sanguine, les tissus comme la peau, les poumons ou le tube digestif mais c'est principalement au niveau du foie qu'elles se produisent. On différenciera alors deux types de réactions : de phase 1 et de phase 2.

III-4-1-1- *Réactions de phase 1*

Elles sont au nombre de quatre :

- oxydation,
- réduction,
- hydrolyse, catalysées par des estérases solubles,
- décarboxylation, par exemple de la dopa en dopamine.

Parce qu'elles occupent une place importante dans l'élimination des médicaments ainsi que dans le mécanisme de bon nombre d'interactions médicamenteuses, les réactions d'oxydation feront seules l'objet de ce chapitre.

▪ Les réactions d'oxydation

Elles peuvent être microsomiales ou non.

- Microsomiales

De très nombreux médicaments sont oxydés par les microsomes hépatiques. Ces microsomes sont des organites qui renferment des enzymes insolubles et dont le coenzyme est le cytochrome P450. Ce dernier rassemble pas moins de 150 isoenzymes présentant le même pouvoir oxydant. C'est la nature du substrat et des inhibiteurs ou des inducteurs spécifiques qui les différencie.

Ce système enzymatique, d'une spécificité très faible, est surtout doté d'une très grande capacité d'oxydation. Il participe à la détoxification des substances étrangères à l'organisme.

- Non microsomiales

Les mitochondries sont, dans ce cas, le lieu des biotransformations. On retrouve, par exemple, la monoamine oxydase (MAO) qui catalyse la réaction de désamination oxydative des catécholamines.

III-4-1-2- Réactions de phase 2

Ces réactions consistent en la conjugaison (on parle aussi de synthèse) entre le médicament initial ou ses métabolites et de petites molécules (polaires) de l'organisme, grâce à un apport d'énergie. Elles aboutissent à la formation de nouveaux métabolites ou métabolites de phase 2 qui, en général, hydrosolubles, sont éliminés de l'organisme.

Cinq types de réactions peuvent être distingués en fonction de la nature de l'agent de conjugaison.

- La glucuronoconjugaison

L'acide glycuronique peut permettre l'obtention d'éther ou d'ester glucuronique selon qu'il est associé respectivement à une fonction alcool ou à un acide.

- La sulfoconjugaison

L'acide sulfurique (H₂SO₄) conduit à la formation d'un éther sulfo-conjugué.

- L'acétylation

L'acide acétique, sous forme d'acétyl coenzyme A, se combine avec des amines primaires telles que l'histamine, l'isoniazide (RIMIFON*), ou encore les sulfamides ; les métabolites sont alors insolubles.

- La conjugaison avec un acide aminé

Des acides aminés comme la glycine, la glutamine ou l'arginine peuvent s'associer à un acide aromatique.

- La conjugaison avec le glutathion

Sous sa forme réduite, le glutathion représente le tripeptide le plus concentré des cellules de l'organisme. Sous cette forme alors, il peut être conjugué, entre autres, à des composés halogénés et nitrés ou encore à des époxydes. Ces produits perdent alors leur pouvoir toxique.

La connaissance du métabolisme de chaque médicament revêt une grande importance. En effet, toutes ces biotransformations, outre leur rôle de détoxication, conditionne de plus la voie d'administration. Les rythmes de ces réactions laissent alors présager l'intérêt de leur étude sous un angle chronobiologique.

III-4-2- Modifications temporelles du métabolisme hépatique des médicaments

La variation circadienne de certaines fonctions hépatiques a pu être mise en évidence en 1940, par Guerritzen, grâce à la découverte d'une rythmicité dans la formation de l'urée (10). Ainsi, le médicament, qui, au niveau du foie, subit le plus souvent d'importantes biotransformations, va t'il connaître des variations rythmiques au niveau de sa métabolisation. Ces modifications temporelles pourront alors résulter de variations du débit sanguin hépatique ou bien encore de l'activité des systèmes enzymatiques microsomaux. Parmi les études chronopharmacologiques menées d'un point de vue expérimental, se distinguent deux groupes selon la méthode d'analyse employée :

- la mesure directe étudie les rythmes de l'activité des systèmes enzymatiques,

- une mise en évidence indirecte, c'est-à-dire en étudiant la cinétique des médicaments et de leurs métabolites.

III-4-2-1- *Variations liées aux fluctuations du débit sanguin hépatique*

Ces variations font intervenir la notion de clairance qui, rappelons-le, représente le volume totalement épuré du médicament en un intervalle de temps donné. Il apparaît alors nettement, que des molécules à forte extraction hépatique, comme la lidocaïne ou le propranolol, auront un métabolisme directement dépendant des variations temporelles du débit de perfusion de l'organe, par opposition à des principes actifs tels que l'indométacine ou la phénylbutazone, dont le coefficient d'extraction est faible (54).

A ce sujet, Doré a décrit, chez le rat, les rythmes circadiens de débit de perfusion de plusieurs organes, dont le foie. C'est entre 21H00 et 03H00 que la circulation sanguine hépatique est la plus importante (13).

Etayant ces résultats, les études réalisées par Bruguerolle révèlent que les concentrations plasmatiques les plus importantes, ainsi que la demi-vie d'élimination la plus courte de la lidocaïne, s'observent lorsque l'injection est pratiquée chez le rat durant la nuit, correspondant alors à sa période d'activité (54). De façon similaire, Lemmer et Bathe ont montré que la clairance la plus élevée du propranolol coïncidait avec son administration nocturne chez le rat (11).

C'est la découverte du rythme circadien de la clairance hépatique du vert d'indocyanine qui a permis la mise en évidence chez l'homme de la variation nyctémérale du débit sanguin hépatique (54). Klotz et Ziegler, quant à eux, se sont consacrés à l'étude du métabolisme hépatique du midazolam (54). Seulement, l'analyse de son rythme circadien est sujette à controverses. Outre l'influence des variations temporelles de l'activité enzymatique spécifique de sa dégradation, l'hypothèse d'un lien avec la rythmicité des stéroïdes endogènes est aussi avancée. Mais surtout, il convient d'envisager tous les paramètres extérieurs pouvant jouer un rôle dans les variations rythmiques du débit sanguin. Ainsi, il apparaît que les modifications de posture chez l'homme pourraient entraîner des variations de 40 à 60 % du flux sanguin hépatique, lors du passage de la position couchée à debout.

III-4-2-2- Variations circadiennes de l'activité des enzymes de biotransformation

Seules les réactions d'oxydation et de conjugaison sont concernées par ces variations.

III-4-2-2-1- Rythmes circadiens de certaines enzymes hépatiques

Ces rythmes ont pu être mis en évidence, notamment grâce aux travaux de Radzialowski et Bousquet (34), et auparavant de Nair et Casper (5, 10, 11, 13, 34).

- Radzialowski et Bousquet

Leurs études réalisées chez des rats et des souris des deux sexes, synchronisés par l'alternance de lumière (6H30 à 20H30) et d'obscurité, ont porté sur l'activité hépatique de l'aminopyrine-N-déméthylase, de la 4-déméthyl-aminobenzène réductase et de la p-nitro-anisole-O-déméthylase. Les variations nycthémerales d'activité observées pour chacune de ces enzymes laissent apparaître une acrophase à 2H00 du matin, soit durant la seconde moitié de la phase d'activité des animaux, pour une bathyphase se situant aux alentours de 14H00, soit durant la seconde moitié de la phase de repos.

Il existe certains facteurs susceptibles d'intervenir dans les variations rythmiques du métabolisme hépatique.

- L'activité cortico-surrénalienn

Le rôle de la glande surrénale a pu être démontré dans le processus rythmique de certaines enzymes, notamment celles étudiées précédemment. Preuve en est faite car ces mêmes rythmes se révèlent altérés chez les animaux surrénalectomisés, alors qu'il est possible de les restaurer par une administration adéquate de corticostéroïdes.

- L'administration de phénobarbital

L'injection de phénobarbital durant quatre jours chez le rat a pu, elle aussi, entraîner une altération de ces rythmes enzymatiques, sans toutefois qu'il ait pu être noté

des modifications dans le rythme circadien de la corticostérone plasmatique. Le phénobarbital est, bien sûr, connu comme étant un inducteur enzymatique.

○ La synchronisation des sujets

Pour chacune des molécules suivantes, l'aminopyrine, l'hexobarbital, l'imipramine et le p-nitroanisole, les études ont été réalisées chez des animaux synchronisés par l'alternance lumière-obscurité (L / D = 12 / 12). Si cette alternance devient alors obscurité-lumière, par une inversion de phase de 12 heures, l'acrophase de l'activité enzymatique hépatique sera elle- aussi, au bout de quelques jours, déplacée de 12 heures.

▪ Nair et Casper

L'opposition de phase réside dans ce cas entre le rythme nycthéral de l'activité de l'hexobarbital-oxydase hépatique et celui de l'action anesthésique de cette molécule. En fait, l'activité maximale de l'hexobarbital-oxydase, située aux alentours de 22H00, coïncide avec la durée minimale de sommeil des animaux, et inversement.

III-4-2-2-2- Variations rythmiques des réactions enzymatiques

▪ Les réactions d'oxydation

Le système enzymatique que représente la mono-oxygénase du cytochrome P450 a fait l'objet de nombreuses études chronopharmacologiques *in vitro* (5, 11, 13). Il existe, bien entendu, un rythme circadien de ce complexe oxydatif. Seulement, il semblerait qu'il existe plusieurs variations cycliques au sein même de la mono-oxygénase. Ces modifications temporelles pourraient se situer au niveau de l'activité de certaines isoenzymes, qui seraient indépendantes les unes des autres, mais aussi au niveau de la réductase ou encore de la composition lipidique des microsomes. Cela reste à l'étude.

- Les réactions de conjugaison

- Conjugaison à l'acide glucuronique, à l'acétate et au sulfate

Bellanger a effectué, chez des animaux nourris librement, une série de mesures du K_m (capacité enzymatique) et du V_{max} (vitesse maximale) de la sulfotransférase à différents moments du nyctémère. Il apparaît alors, que les valeurs de V_{max} et K_m sont respectivement deux et quatre fois plus élevées à 09H00, soit durant la période de repos de l'animal, qu'à 21H00 lors de sa phase d'activité. Réalisées selon un protocole identique, les expériences avec d'autres enzymes peuvent donner de tout autres résultats. Ainsi, c'est au début de la période d'activité de l'animal que sont observées les plus rapides réactions de conjugaison, catalysées par la glucuronosyl-transférase ou la N-acétyl-transférase (5).

- Conjugaison au glutathion

Le rythme circadien de la concentration hépatique du glutathion réduit laisse apparaître une acrophase à 09H00 et une bathyphase à 21H00 chez le rat (5). Lorsque le glutathion est conjugué au chloroforme, l'hépatotoxicité maximale de ce dernier est alors observée à 21H00, heure à laquelle la concentration du tripeptide est la plus faible. Les mêmes résultats ont pu être retrouvés avec d'autres molécules comme l'acétaminophène, le styrène ...

Ces différentes études permettent alors d'appréhender les variations rythmiques du métabolisme de certains médicaments.

III-4-2-3- *Variations circadiennes des biotransformations*

Ces variations sont mises en évidence par l'étude chronocinétique des médicaments et de leurs métabolites.

- Réactions d'oxydation

La nortriptyline et son métabolite, la 10-nortriptyline, évoluent chez l'homme selon un rythme circadien (19). Nakano a rapporté que l'administration matinale d'une dose

unique de nortriptyline permettait d'obtenir les concentrations maximales de ce médicament ainsi que de son métabolite (10).

- Réactions d'hydrolyse

Elles intéressent le diazépam (VALIUM*) et son principal métabolite, le N-desméthyldiazépam (19). Les variations circadiennes de leur pharmacocinétique, démontrées par Naranjo, ont révélé une acrophase à 09H00. Des résultats similaires ont été obtenus avec une autre benzodiazépine, le clorzépate dipotassique (TRANXENE*) (10).

- Réactions de déméthylation

Guissou et Bruguerolle ont mis en évidence un rythme nyctéméral dans le métabolisme hépatique de l'indométacine à effet prolongé (CHRONO INDOCID 75*) (19). Comparativement aux essais réalisés à 08H00 et 12H00, l'horaire de 20H00 coïncide avec les concentrations sanguines les plus durables, toutefois sans pic plasmatique marqué. C'est aussi lors de cette prise que sont retrouvées les concentrations maximales de O-desméthylindométacine, métabolite de l'indométacine, laissant supposer de l'incidence de la vitesse de biotransformation du médicament dans ce phénomène chronocinétique (10).

Au vu de ces résultats, le conseil pharmaceutique serait de prendre l'indométacine à libération prolongée le soir.

- Réactions de conjugaison

- Chez le rat

Bruguerolle a décrit la chronocinétique de la procaïnamide et de son métabolite, la N-acétylprocaïnamide (19). Les concentrations les plus élevées sont retrouvées à 04H00 du matin pour les deux molécules.

○ Chez l'homme

Le kétoprofène et son métabolite glycuronoconjugué ont été à la base des études de Queneau (19). La concentration de ces produits connaît alors des variations temporelles, fonction de leurs heures d'administration.

Plusieurs auteurs se sont enquis des modifications du métabolisme hépatique de médicaments au cours du cycle menstruel. Ainsi, Wilson et son équipe ont étudié la chronopharmacocinétique de la métaqualone (19). Il apparaît que le taux de formation de 5-monohydroxymétabolites est doublé au moment de l'ovulation, démontrant alors une capacité de métabolisation accrue à cette période du cycle.

Si Kellermann rapporte, chez un sujet, de conséquentes variations de la demi-vie de l'antipyrine, considérée le plus souvent comme représentative pour évaluer la capacité hépatique de biotransformations, Riester, quant à lui réfute l'existence d'un éventuel rôle du cycle menstruel dans la pharmacocinétique de ce médicament (10). Fort des résultats obtenus, ces mêmes auteurs émettent alors maintenant des réserves quant au choix (sélectif) de sujets exclusivement masculins dans des études chronopharmacocinétiques.

III-5- Variations circadiennes de l'élimination rénale des médicaments

Bien qu'existante à d'autres niveaux (biliaire, gastrique, intestinal, lacrymal, pulmonaire ou encore lacté), l'excrétion des médicaments est essentiellement rénale.

III-5-1- L'élimination rénale : généralités

Les médicaments peuvent être éliminés à ce niveau par différents procédés.

III-5-1-1- *La filtration glomérulaire*

Elle concerne les molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 70000. Les médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques ne sont donc pas filtrés.

III-5-1-2- *L'excrétion tubulaire*

Elle constitue le passage du médicament du sang vers les urines. L'excrétion s'effectue précisément au niveau du tube contourné proximal, par deux types de transporteurs selon que l'on ait affaire à une molécule acide ou basique.

III-5-1-3- *La réabsorption tubulaire*

A l'opposé, la réabsorption tubulaire représente le passage du médicament des urines vers le sang, et elle s'effectue au niveau de la partie distale du tube contourné. Ce phénomène intéresse principalement les barbituriques, les bases et notamment les alcaloïdes, comme la strychnine. Dans le cas d'intoxication par ces derniers, les urines peuvent être acidifiées, par exemple, par de l'acide nitrique, du NH_4Cl ou encore du Coca-Cola, de façon à empêcher leur réabsorption.

III-5-2- Modifications temporelles de l'excrétion rénale des médicaments

L'élimination rénale des médicaments varie selon l'horaire d'administration. Cela s'explique en partie par l'existence de rythmes circadiens au niveau rénal. Ainsi, le pH urinaire, la circulation sanguine rénale, la filtration glomérulaire, les réabsorptions tubulaires proximale et distale, le volume aqueux et les substances dissoutes et les mécanismes de transport membranaire sont autant de fonctions rénales dont les modifications temporelles ont fait l'objet d'études réalisées par Cambar (2). Plusieurs facteurs influencent l'élimination rénale des médicaments :

- Le pH urinaire

Chez l'homme, le pH urinaire s'acidifie durant la nuit et atteint sa plus faible valeur entre le début et le milieu du repos nocturne. L'acrophase circadienne, correspondant au temps de la plus forte basicité, est, elle, rencontrée au voisinage de l'éveil. Considérant l'importance que revêt toute variation de pH dans les processus d'ionisation, et donc de solubilité des molécules, l'existence de modifications temporelles dans l'élimination de certains médicaments n'est plus à démontrer. Ainsi, chez l'homme, le salicylate de soude est éliminé plus rapidement lorsqu'il est administré à 23H00 plutôt qu'à 07H00. Il en va de

même pour la sulfasymazine ($pK_a = 5,5$), un sulfamide acide pour lequel a été mise en évidence une demi-vie trois fois plus élevée lors de sa prise vespérale (10). A l'opposé, le sulfanilamide, un sulfamide basique de pK_a égal à 10,5 ne voit pas sa demi-vie modifiée sur l'échelle des 24 heures (10). Les caractéristiques physico-chimiques permettent donc de distinguer deux catégories de molécules selon que leur excrétion rénale soit ou non dépendante du pH urinaire.

- La filtration glomérulaire

Chez toute personne synchronisée par une activité diurne, la filtration glomérulaire passe par un maximum durant la journée contre un minimum durant la phase de repos. Le furosémide et l'hydrochlorothiazide, deux diurétiques excrétés sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion active, feront l'objet d'une élimination rénale plus rapide au cours de la journée (54).

- Les hormones

Les rythmes circadiens étudiés précédemment ne permettent pas à eux seuls d'expliquer les différences d'activité rencontrées pour des médicaments comme les diurétiques (l'hydrochlorothiazide, le furosémide) ou encore des béta-bloquants, durant le nyctémère. En effet, le cortisol, l'aldostérone (associée à l'activité de la rénine et de l'angiotensine), les catécholamines et l'hormone antidiurétique hypophysaire sont autant d'hormones soumises à une rythmicité sur l'échelle des 24 heures de grande amplitude, que cela concerne la sécrétion ou la biodisponibilité (54).

- Le cycle menstruel

Bien que scientifiquement non encore démontrées, certaines variables évoluant au rythme du cycle menstruel, comme la vasopressine ou encore l'aldostérone, seraient susceptibles d'interférer dans l'élimination rénale de certains médicaments (10).

IV- CHRONESTHESIE

La chronesthésie apparaît en réponse à certains phénomènes ne pouvant être expliqués par le biais de la seule chronopharmacocinétique.

IV-1- Définition

Elle étudie les variations temporelles de la susceptibilité d'un système cible vis-à-vis d'un médicament (2, 9, 19, 40, 42, 47, 51, 54). Par système cible, on entend un récepteur qui se situe le plus souvent sur la membrane cellulaire. Si l'on considère maintenant un grand nombre de cellules (épiderme, derme ...), la chronesthésie s'étendra de cellulaire à tissulaire. De même, elle peut concerner des organes (bronches, cerveau), des systèmes d'organes humains, mais aussi des parasites, des bactéries et des tumeurs. On peut également parler de chronesthésie clinique (51).

IV-2- Approche de la chronesthésie

Les études réalisées par Decousus ont permis l'illustration de ce nouveau concept (54). Ainsi, une héparine de haut poids moléculaire a été administrée en perfusion à débit constant de façon à obtenir une même concentration plasmatique tout au long de l'expérience. Pourtant dans ces conditions, il a pu être observé un rythme circadien de grande amplitude de l'effet anticoagulant avec, notamment, un pic et un creux situés respectivement aux alentours de 04H00 et 08H00. Ces résultats viennent contredire le postulat selon lequel les concentrations plasmatiques constantes d'un médicament impliquent des effets biologiques constants. Parallèlement, des variations nyctémérales de bien plus faible amplitude que celles observées précédemment ont été rapportées et attribuées à la seule chronopharmacocinétique, la quantification s'étant effectuée à l'aide d'une héparine marquée. Comment expliquer alors, dans ce cas, l'existence de ces variations circadiennes ?

La même question se pose lors de l'étude des effets de l'alcool. Son ingestion, lorsqu'elle a lieu vers 07H00, coïncide avec la plus basse température corporelle pouvant être relevée durant le nyctémère alors que les effets psychopharmacologiques les plus importants sont observés lors d'une absorption nocturne vers 23H00 (4,8) .

C'est là qu'intervient la notion de chronesthésie.

IV-3- Chronesthésie et récepteurs

IV-3-1- Les récepteurs

IV-3-1-1- *Définition*

Les récepteurs sont en fait des macromolécules protéiques situées à la surface de la cellule cible et dont la fonction est de reconnaître de façon spécifique la molécule à laquelle ils correspondent. Une fois la reconnaissance effectuée, l'interaction médicament-récepteur induit un effet biologique.

IV-3-1-2- *Rythme circadien des récepteurs*

La notion de rythme s'applique aussi aux récepteurs. Mais, plus exactement, c'est le nombre de sites de liaison (B_{max}), plutôt que la capacité de liaison des sites (K_d), qui varie en fonction du temps (54). Les études réalisées, entre autres par Wiz –Justice, ont mis en évidence un rythme circadien du nombre des récepteurs du cerveau antérieur du rat. Différentes molécules étaient concernées : des neurotransmetteurs comme l'adrénaline, l'acétylcholine, la dopamine et la sérotonine, mais aussi des opiacés tels que l'opium, la morphine, ses dérivés, ou encore des benzodiazépines (VALIUM*) et des antidépresseurs comme l'imipramine (54).

Ces rythmes circadiens diffèrent selon la région du cerveau concernée, la souche génétique de l'animal, et même au sein d'une même souche, mais aussi selon l'âge. Toutefois, ils persistent lorsque l'animal est maintenu dans un environnement constant en l'absence de synchroniseur connu ; la lésion du noyau suprachiasmatique est, elle, à l'origine d'une altération de ces rythmes.

IV-3-1-3- *Mode d'action*

L'étude de certains systèmes a mis en évidence une grande amplitude du rythme circadien de la réponse de la cellule cible, plus importante que celle du nombre de récepteurs. Cette observation a donc conduit des auteurs comme Lemmer à s'intéresser plus particulièrement aux réactions engendrées par l'interaction médicament-récepteur (51). C'est là qu'intervient un second messager : l'AMP cyclique. Le métabolisme de cette

molécule est principalement sous la dépendance de deux enzymes : l'adénylate-cyclase, favorisant sa synthèse et catalysant la réaction transformant l'ATP en AMPc, et la phosphodiesterase, entraînant sa dégradation. Si l'AMPc connaît des variations prévisibles dans le temps, il en va de même pour son système enzymatique dont le rythme est même de grande amplitude. Ainsi, le couplage de ces deux enzymes intervient comme un amplificateur circadien de la réponse biologique donnée par la fixation du médicament à son récepteur spécifique.

IV-3-2- *Chronesthésie appliquée*

Chez l'homme, les conditions optimales d'étude de la chronesthésie résident en l'administration du médicament, directement au contact du système cible. L'injection intradermique ainsi que l'inhalation sous forme d'aérosols représentent deux de ces principales méthodes.

IV-3-2-1- *Au niveau de la peau*

La réaction cutanée à l'injection de différents agents chimiques comme l'histamine, le 48/80 (un histamino-libérateur) ou certains allergènes, chez des sujets spécifiques sensibilisés, mesurée par les surfaces de l'érythème et de la papule obtenues, varie selon un rythme circadien (2).

La durée d'action d'anesthésiques locaux est, elle aussi, soumise à des variations rythmiques. L'injection de lignocaïne ou de bétoxycaine, utilisées en stomatologie ou appliquées selon la technique du bouton dermique, a un effet anesthésiant de trois à cinq fois plus long lorsque l'administration a eu lieu à 15H00 plutôt qu'à 07H00 ou 19H00 (19, 47). A ce sujet, Bruguerolle a évoqué le rôle probable du rythme circadien de la perméabilité membranaire aux anesthésiques (42, 54).

IV-3-2-2- *Au niveau bronchique*

L'inhalation d'un bronchoconstricteur, l'acétylcholine, engendre des effets variables selon le moment de l'administration de l'aérosol (19). C'est ce qu'a pu mettre en évidence Gervais en réalisant un test de provocation bronchique chez des sujets volontaires (19). Une diminution de 15 à 20 % du calibre des bronches a pu être observée avec une

faible quantité d'acétylcholine inhalée vers 23H00. L'obtention d'une même activité a nécessité une dose bien plus importante, de l'ordre de 80 % à 15H00.

D'autres substances inhalées sous forme d'aérosol, comme l'histamine, l'orciprénaline ou encore le bromure d'ipratropium, sont elles aussi, à l'origine d'une rythmicité de la réactivité bronchique.

La chronesthésie revêt ainsi de nombreux aspects, mais elle ne permet pas, encore une fois, d'expliquer à elle seule tout le mécanisme de la chronopharmacologie.

V- CHRONERGIE

La chronergie s'appuie sur les deux paramètres précédemment étudiés : la chronocinétique et la chronesthésie (2, 19, 54).

V-1- Définition

Sous le terme neutre de chronergie, sont regroupées deux notions, celles de chronoefficacité et de chronotoxicité, qui sont les variations prévisibles dans le temps, respectivement, des effets désirés et non désirés du médicament sur l'organisme entier (1, 2, 9, 19, 54).

V-2- La chronotoxicologie

V-2-1- Définition

La chronotoxicologie étudie les variations temporelles (circadiennes, circannuelles...) des effets indésirables ou encore toxiques, d'un agent exogène (1, 6, 13, 40, 54). Celui-ci peut être de nature médicamenteuse, biologique comme les poisons des bactéries, ou encore chimique telles les substances utilisées dans l'industrie et l'agriculture, mais aussi physique (radiations ionisantes). La dose employée ainsi que la fréquence de son administration induisent différents degrés de toxicité. La chronotoxicologie regroupe ainsi trois notions : la chronotoxicité (toxicité aiguë), la chronotolérance (toxicité subaiguë) et la chronotératogénicité (toxicité chronique).

V-2-1-1- *La chronotoxicité*

Elle s'intéresse essentiellement à la toxicité aiguë d'agents potentiellement nocifs. Les expériences réalisées dans ce domaine ont pour seule finalité la mortalité ou la survivance des animaux et elles obéissent à la loi du tout ou rien.

V-2-1-2- *La chronotolérance*

La chronotoxicité et la chronotolérance sont liées par une relation de réciprocité, les heures de meilleure tolérance correspondant aux heures de moindre toxicité (41). Ainsi, si l'on considère un rythme circadien, 12 heures séparent les pics de toxicité et de tolérance et environ 6 mois lorsqu'il s'agit de variations circannuelles. La chronotolérance se définit donc selon Reinberg comme "les variations rythmiques de la résistance de l'organisme aux effets potentiellement nuisibles d'un médicament" (54).

Le terme de chronotolérance sera préféré à celui de chronotoxicité lorsque l'agent administré est un médicament ou encore lorsqu'il n'induit pas la mort de l'animal mais plutôt une toxicité spécifique comme cardiaque, hépatique ou rénale (19, 45).

Les expériences menées chez la souris avec la ciclosporine ont mis en évidence une meilleure tolérance rénale lorsque le produit est administré vers la fin de la phase active de l'animal (52). D'un point de vue écologique, des études ont démontré l'existence d'un rythme circadien de la tolérance à plusieurs insecticides pour différentes espèces d'arthropodes. Il apparaîtrait alors que l'agent toxique, pulvérisé à une certaine heure, ne se révèle d'aucune efficacité sur les insectes nuisibles qu'il est censé détruire de façon spécifique.

Les études réalisées sur plus de 150 molécules confirment l'existence de rythmes de la toxicité (1, 54). Chronotoxicité ou chronotolérance ? Nous préférons alors employer, pour la suite de notre étude, le terme générique de chronotoxicologie.

V-2-2- Mécanismes de la chronotoxicologie

V-2-2-1- *Chronotoxicologie générale*

Ce sont donc plus de 150 molécules qui ont fait l'objet d'études chronotoxicologiques. Parmi elles, on distingue des agents physiques comme les radiations

ionisantes ou thermiques ou encore le bruit blanc (110 décibels pendant 10 secondes), mais surtout des agents chimiques (54). Ces derniers, dont la liste n'est pas exhaustive, regroupent des alcaloïdes végétaux (ouabaïne, colchicine), des neuromédiateurs (acétylcholine, histamine), des solvants industriels (chloroforme, tétrachlorure de carbone), des toxines d'agents bactériens (endotoxine d'*Escherichia Coli*) et, bien entendu, des médicaments comme les anesthésiques, les antibiotiques, les AINS, les broncho-dilatateurs...(54)

Avant de nous intéresser à une chronotoxicologie spécifique d'organes, il faut rappeler ce qui peut être considéré comme le premier "évènement chronotoxique": la catastrophe de Bhopal (40). Rappelons brièvement les faits !

Le 17 décembre 1984, 56 minutes après minuit, s'échappe d'une usine, en Inde, un épais brouillard de gaz toxique (contenant de l'isocyanate de méthyle), provoquant ainsi un nombre important de morts. Parmi les victimes, on a recensé les personnes vivant dans les communes avoisinantes, mais aussi des animaux domestiques ou encore du bétail dans les champs. Tous avaient une activité diurne et ont donc été frappés dans leur sommeil. A contrario, les employés travaillant dans l'usine à l'heure du drame ont survécu tout comme les rats, retrouvés gravitant autour des cadavres. Les premiers, du fait de leur travail posté, avaient des rythmes biologiques inversés, donc en phase avec ceux des rats. Ces observations accréditent la thèse de la chronotoxicité de ce gaz, le maximum de l'effet toxique se situant alors durant la phase de repos. A l'époque, cette catastrophe n'a fait l'objet d'aucune considération "chronobiologique".

V-2-2-2 - *Chronotoxicologie spécifique d'organes*

Après n'avoir longtemps pris en considération que la mort des sujets dans leurs études, les biologistes se devaient d'appréhender la chronotoxicité, non pas dans sa manifestation la plus générale, mais d'une façon plus ciblée. L'administration de doses, qualifiées de sublétales par opposition aux doses létales, n'entraîne pas la mort du sujet, mais une dégénérescence de l'organe cible. C'est cette chronotoxicité spécifique que nous nous proposons d'étudier (41).

V-2-2-2-1- Chronotoxicité hépatique

Le foie est le siège de nombreuses biotransformations imputant les enzymes hépatiques. Parmi elles, les transaminases, et plus particulièrement les ASAT (aspartate amino-transférase) ou SGOT (transaminases glutamo-oxaloacétiques) et les ALAT (alanine amino-transférase) ou SGPT (transaminases glutamo-pyruviques) témoignent de la "souffrance hépatique" (54). En effet, une concentration élevée de ces enzymes dans le sang est corrélée à une lésion de l'hépatocyte. Fortes de ces indices chronotoxiques, des études ont mis en évidence un rythme circadien de la toxicité hépatique grâce à l'administration de divers solvants organiques comme le trichloréthylène, le tétrachlorure de carbone ou encore le chloroforme (CHCl₃) (52). Ce dernier requerra tout spécialement notre attention.

- Le chloroforme

L'injection du solvant à des rats synchronisés (L / D = 12 / 12) entraîne une élévation du taux sérique d'ALAT et d'ASAT, variable selon l'heure d'administration. Ce rythme circadien se caractérise par une acrophase au début de la phase d'activité de l'animal, par son inverse au début de la période de repos et par une grande amplitude (4 heures pouvant séparer les précédentes valeurs). Deux autres études viennent conforter les résultats obtenus.

La première met en évidence, au microscope électronique, des altérations nucléaires et des nécroses mitochondriales en quantité plus importante durant la période d'activité.

La seconde, réalisée avec du chloroforme marqué au carbone 14, montre une augmentation des liaisons de covalence sur les fractions mitochondriales pendant la phase d'activité, s'accompagnant dans un même temps d'une augmentation des nécroses mitochondriales (52).

V-2-2-2-2- Chronotoxicité rénale

- Généralités

Le rein, organe essentiel dans les procédés d'élimination du médicament, reçoit jusqu'à 25 % du débit sanguin cardiaque et représente, de par son anatomie particulière,

une vaste surface d'échanges. Rappelons que chaque rein est constitué d'environ un million de néphrons. Chacun d'eux comprend deux parties distinctes :

- une capsule abritant un premier réseau capillaire en forme de sphère : le glomérule,
- un tubule entouré sur toute sa longueur par un réseau capillaire très dense et se terminant dans un tube collecteur.

De très nombreuses substances sont alors susceptibles de provoquer une néphrotoxicité : des métaux lourds comme le cadmium ou le mercure, des antibiotiques et tout particulièrement les aminosides, la ciclosporine. Cette toxicité rénale connaît des variations rythmiques. Ces dernières sont mises en évidence à travers l'étude de différentes fonctions spécifiques du rein comme la diurèse, la clairance de l'urée ou de la créatinine et, à l'instar du foie, des variations temporelles de certaines enzymes.

La localisation et l'étendue des lésions tubulaires diffèrent respectivement, selon l'origine des enzymes impliquées et selon leurs valeurs d'excrétion urinaire. Ainsi, la phosphatase alcaline (AP) et la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) se trouvent au niveau de la bordure en brosse du tubule proximal alors que la N-acétyl- β -D glucoseaminidase (NAG) se situe dans les lysosomes. La connaissance de ces paramètres nous permet d'estimer le niveau d'atteinte du néphron. Par exemple, si l'on observe une élévation du taux de GGT dans les urines, cela signifie que les lésions se limitent à la bordure en brosse. Toutefois, dans le cas d'une augmentation conjointe de la NAG, la dégradation des fonctions tubulaires serait plus importante encore, les lysosomes étant atteints.

Les résultats obtenus lors de l'administration d'antibiotiques et de ciclosporine retiendront ici notre attention.

▪ Les antibiotiques

Les aminosides ou aminoglycosides sont des antibiotiques connus pour leur néphrotoxicité (41, 42, 54). L'amikacine (AMIKLIN*) (RSH), la dibekacine (DEBECACYL*), la gentamycine (GENTALLINE*), la netilmicine (NETROMICINE*) et la tobramycine (NEBCINE*) ont toutes fait l'objet d'études chronotoxiques. Les deux premières, administrées en aigu chez le rat à différents moments du nyctémère, permettent d'apprécier les variations temporelles de l'élimination rénale de la NAG, de la GGT et de l'AP. Ce rythme circadien, de grande amplitude, présente une acrophase entre la fin de la période de repos de l'animal et le début de sa phase d'activité. L'amikacine ainsi

que la gentamicine induisent, de plus, des variations circannuelles dans l'excrétion de la NAG urinaire. Les enzymes ne sont pas seules témoins de la chronotoxicité rénale des aminosides. L'analyse de la diurèse, de la protéinurie ou l'observation ultramicroscopique des cellules tubulaires proximales aboutit aux mêmes conclusions. Et cette néphrotoxicité nous amène au concept de chronomodulation. Elle consisterait, dans ce cas, en la programmation dans le temps d'injections d'aminosides dans le but de déterminer l'heure de moindre toxicité pour une efficacité maximale.

- La ciclosporine

La ciclosporine est le chef de file des immunosuppresseurs (52). En clinique, son domaine d'application ne se limite pas aux transplantations d'organes mais il s'étend à de nombreuses maladies auto-immunes, en dermatologie, en ophtalmologie... Commercialisée à l'officine sous les noms de (SANDIMMUN*) et de (NEORAL*), elle existe aussi en solution pour perfusion intraveineuse, réservée à l'hôpital. L'effet indésirable le plus fréquent de cette molécule est sa toxicité rénale. Cette néphrotoxicité ainsi que les principaux paramètres cinétiques sont à leur maximum lorsque l'administration de la ciclosporine est réalisée au début de la phase de repos de l'animal. Semblablement aux aminosides, la notion de chronomodulation revêt une grande importance (41).

V-2-2-2-3- Chronotoxicité gastro-intestinale

Les nausées, les vomissements et les douleurs sont autant de symptômes en faveur d'une toxicité gastrique. D'un point de vue chronobiologique, cette même toxicité a pu être appréciée par l'étude des variations temporelles du pH et d'hormones comme le VIP ou la gastrine, ou encore lors d'études histologiques de la muqueuse gastrique ou du colon.

L'acide acétylsalicylique ou aspirine est pourvoyeur de désordres gastriques à titre de gastralgies, d'ulcérations gastriques ou d'hémorragies digestives... Ces troubles sont nettement moins importants lors d'une ingestion vespérale, par opposition à celle du matin. La prise d'aspirine devrait alors être conseillée le soir (14, 41, 54).

V-2-2-2-4- Chronotoxicité auditive

Les aminosides présentent une double chronotoxicité : rénale, comme vu précédemment, mais aussi auditive (41, 45, 54). Afin d'étudier cette dernière, la kanamycine a été administrée à des rats à différents moments du nyctémère, et pendant plusieurs semaines. Les effets toxiques se sont manifestés au niveau de la cochlée de façon progressive, l'acrophase étant atteinte durant la période de repos de l'animal. Parallèlement, des mesures de température corporelle ont été effectuées sur les rats. Non seulement le minimum thermique a pu être observé pendant la phase d'inactivité de l'animal, mais, de plus, il coïncide avec le maximum d'ototoxicité. Une simple prise de température permettrait alors de déterminer l'heure à laquelle la kanamycine, ou tout autre médicament ototoxique, doit être administrée dans le souci d'une tolérance optimale. Le rythme thermique pourrait donc être qualifié de rythme marqueur, rythme qui revêt toute son importance dans la chronothérapie.

V-2-2-2-5- Conséquences pratiques de la chronotoxicité

Les essais de toxicité sont fondamentaux dans l'étude d'une substance. L'existence même d'une chronotoxicité n'est plus à démontrer. Dans ce cas, la correction d'un facteur temps ne serait-elle pas à apporter dans tout concept se basant sur la notion de toxicité comme celui de dose létale 50 ou encore de respect de l'environnement (54) ?

- La dose létale 50 (DL 50)

La dose létale 50 d'une substance est la dose dont l'administration à des animaux entraîne la mort de 50 % d'entre eux (1, 41, 51). L'étude de toute nouvelle molécule exige l'évaluation de cette dose pour différentes espèces. L'expérimentation animale fixe alors les paramètres relatifs au médicament, c'est-à-dire la forme galénique, la voie et la durée d'administration, au sujet de laboratoire, soit l'âge, les conditions nutritionnelles, l'espèce, la lignée génétique, le sexe, le poids et la taille. Force est de constater qu'il n'est aucunement fait mention du paramètre temps ou encore de la synchronisation des animaux.

Que penser des conditions actuelles d'obtention de la DL 50 ? L'expérimentation se déroule le plus souvent indifféremment entre 8H00 et 16H00.

Cette période du nyctémère correspond donc à la phase de repos des animaux de laboratoire comme les rats ou les souris. L'évaluation de la dose létale 50 d'un médicament requise en vue d'un usage humain s'effectue alors à partir d'animaux dont les rythmes de vie sont en opposition de phase par rapport à ceux de la plupart des hommes. Tout au long des chapitres précédents, des différences significatives, voire importantes, de résultats, ont pu être mises en évidence selon l'heure à laquelle les expériences étaient réalisées et selon la synchronisation des sujets. C'est pourquoi les valeurs de la DL 50, telles qu'elles sont renseignées actuellement, ne devraient pas en tout état de cause, être prises en considération. Ces données sont erronées.

L'ignorance du facteur temps en toxicité ne peut décemment persister sans que le ministère de la Santé n'intervienne.

Quant aux laboratoires pharmaceutiques, certains grands ont déjà pris l'initiative d'intégrer la chronopharmacologie et la chronotoxicologie à leurs programmes de recherche.

- Chronotoxicologie et pollution

En matière d'environnement, différents types de toxicité peuvent être dénombrés (41, 54). Nous occulterons ici tout ce qui concerne la chronosusceptibilité des insectes à l'égard des pesticides pour nous intéresser uniquement à la chronotolérance humaine et animale.

A l'initiative des pays développés dans les milieux industriels, il existe, pour plusieurs substances toxiques, un tableau référençant les valeurs limites et moyennes d'exposition. Toutefois, l'estimation de ces données n'est aucunement fondée sur les variations nyctémérales de la susceptibilité humaine.

V-3- La chronoefficacité

Elle se définit comme les variations des effets désirés d'un médicament selon le moment de la journée auquel il est administré (52).

Pour toute molécule, l'étude de la chronoefficacité se fait conjointement à celle de la chronotolérance. En effet, l'heure à laquelle l'action d'un médicament est maximale doit correspondre à une heure de tolérance optimale. Par chance, c'est le cas pour un assez grand nombre de médicaments.

Toutes ces études concernant différentes variations rythmiques du médicament nous autorisent un schéma thérapeutique pour bon nombre de maladies, ce qui nous conduit au concept de chronopathologie.

CHAPITRE III:
CHRONOPATHOLOGIE

I- DEFINITION ET CONCEPTS

Seront abordées, seulement dans ce chapitre, les notions essentielles de chronopathologie.

I-1- DEFINITION

La chronopathologie désigne les variations rythmiques prévisibles des signes et des symptômes d'une maladie, que ce soit à l'échelle de l'individu ou d'un groupe d'individus. La chronopathologie se charge aussi d'étudier les altérations persistantes de la structure temporelle relatives au processus pathologique (40, 44, 54)

I-2- CONCEPTS

I-2-1- La notion d'altérations

Si la notion d'altérations persistantes des rythmes circadiens est évoquée dans la précédente définition, c'est par opposition à celle d'altérations transitoires.

On entend par altérations transitoires, toutes perturbations temporaires de la structure temporelle d'un organisme, provoquées principalement par une désynchronisation. C'est ce qui se produit après la manipulation des synchroniseurs. Par exemple, un vol transméridien d'une durée de 5 ou 6 heures peut être à l'origine, chez certaines personnes, de troubles plus ou moins gênants, sans toutefois atteindre une dimension pathologique.

Le processus pathologique apparaît, lui, à la fois comme la cause et la résultante des altérations persistantes de la structure temporelle (44, 54).

I-2-2- Pathologies induites

A la notion d'altérations, la chronopathologie associe celle de lésions anatomiques ou fonctionnelles lorsqu'il s'agit de systèmes d'organes. En effet, toute lésion des cellules d'un oscillateur entraîne de façon évidente une perturbation des rythmes régis par cette horloge biologique.

Ainsi, dans la maladie d'Addison, la lésion cortico-surrénalienne est à l'origine de la disparition, tant du rythme de la sécrétion du cortisol que du métabolisme des électrolytes (Na^+ et K^+), ou bien encore des éosinophiles du sang circulant (44, 54). Une désynchronisation interne, qui n'est autre qu'un déphasage entre plusieurs rythmes biologiques, semble impliquée dans la survenue de certains troubles psychiatriques. Ce serait le cas pour la dépression saisonnière. Atteints durant les périodes automnales et hivernales, les malades présentent une altération du rythme nycthémeral de la mélatonine, à laquelle une exposition aux UV permettrait de remédier.

II- RYTHMES BIOLOGIQUES ET PATHOLOGIES

II-1- Les rythmes en pathologie

La survenue d'une maladie, la manifestation d'un symptôme ou plus, son exacerbation, répondent bien à la notion de temps. Preuve en est, l'interrogatoire du patient par le praticien lors d'une consultation. C'est ainsi que des phénomènes rythmiques ont pu être mis en évidence. Ils sont alors parfaitement connus pour être inhérents à certaines maladies. De nombreux exemples viennent corroborer cette assertion (2, 44, 54).

Ainsi, si la crise de goutte disparaît au chant du coq pour les malades souffrant d'arthrite rhumatoïde, les douleur et raideur articulaires apparaissent, elles, le matin.

De même, si l'on fait subir une épreuve d'effort à des patients atteints d'un angor de Prinzmetal, l'examen clinique démontre un spasme des coronaires en matinée, alors qu'il ne révèle aucune symptomatologie dans l'après-midi (2).

C'est aussi le matin, que les infarctus du myocarde sont les plus fréquents. Parallèlement, l'activité rythmique de l'agrégation plaquettaire met en évidence une acrophase en début de matinée.

Les pathologies citées jusqu'à présent évoluent selon un rythme nycthémeral mais certaines maladies infectieuses, les rhinites allergiques et les suicides obéissent aussi à des variations temporelles, de périodicité annuelle.

Ce corollaire entre pathologie et l'existence d'une rythmicité dans ce domaine n'a pas été établi depuis toujours. Le postulat de l'homéostasie attribuait les modifications temporelles en pathologie à la seule action de facteurs externes. Mais, la chronopathologie nous ramène à la notion de chronotoxicologie et à ses *tempus minoris resistentiae* (temps de moindre résistance) vis-à-vis d'éléments agressifs de l'environnement (1, 44, 53).

II-2- Les rythmes altérés en pathologie

Nous l'avons dit précédemment, l'altération persistante des rythmes biologiques est inhérente au processus pathologique. Ainsi, dans le cas de maladies fébriles, c'est le rythme thermique qui s'en trouve modifié, à la fois lors d'un pic de température (dans la fièvre typhoïde par exemple) mais aussi dans la phase apyrétique d'une incubation.

En endocrinologie, ce sont les rythmes sécrétoires du cortisol et d'autres corticostéroïdes qui sont concernés, aussi bien dans l'insuffisance corticosurrénalienne primitive ou secondaire à un déficit pituitaire (hypocorticisme) que dans la maladie de Cushing (hypercorticisme) (44, 55).

II-3- Différents rythmes en pathologie

Les études chronobiologiques ont pu mettre en évidence l'implication non pas d'un, mais de plusieurs phénomènes rythmiques dans la survenue de certaines maladies. La coïncidence dans le temps des paramètres caractéristiques de chaque rythme, comme l'acrophase ou le mésor, a été démontrée en chronopathologie. Nous verrons plus particulièrement les exemples de l'asthme et de l'hypertension artérielle.

II-3-1- L'asthme

La dimension temporelle de l'incidence de l'asthme est admise depuis longtemps (1, 54). Mais, quand il s'est agi de trouver des explications à cette dyspnée nocturne, les premières réponses n'ont inclus aucun facteur temps. Selon le principe de l'homéostasie, seuls étaient incriminés la position en décubitus ou encore le reflux gastro-oesophagien.

Seulement, lorsque la crise d'asthme est à son maximum durant la nuit, les sécrétions de cortisol et de catécholamines et la liberté bronchique sont à leur plus bas niveau (bathyphase), tandis que l'hyperréactivité bronchique et cutanée vis-à-vis d'allergènes et d'irritants primaires non spécifiques, le tonus vagal et les IgE circulants sont, eux, à leur maximum (acrophase). Il va de soi que les différents rythmes précités ont une interférence toute relative, fonction de l'individu ou de la forme clinique de l'asthme.

II-3-2- L'hypertension artérielle

Si l'existence d'une périodicité cyclique de l'hypertension artérielle est connue depuis déjà longtemps, c'est la mise à disposition d'enregistreurs électroniques en continu des pressions artérielles diastolique et systolique qui a permis l'étude de ces mêmes rythmes (44, 63).

Sur l'échelle des 24 heures, les pressions connaissent un ou plusieurs pics (se présentant sous forme de plateau) en journée, puis elles s'abaissent en soirée jusqu'à atteindre leurs minima en milieu de nuit et à nouveau commencent à s'élever en fin de nuit avant l'éveil.

Il est intéressant de noter que les rythmes observés chez l'hypertendu sont les mêmes chez l'individu normo-tendu, seules les valeurs des chiffres tensionnels diffèrent.

La pression artérielle varie sous de nombreuses influences. C'est la raison pour laquelle ses variations nyctémérales coïncident avec, entre autres, l'activité de la rénine plasmatique, des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et de l'aldostérone, les résistances vasculaires périphériques, le facteur atrial natriurique...

II-3-3- Conclusions et applications

Maintenant que l'étude de différentes pathologies inclut le facteur temps, il convient d'en faire usage dans l'application des deux principes fondamentaux de la thérapeutique. C'est-à-dire qu'il conviendrait d'administrer un médicament à une heure où :

- premièrement, ne pas nuire (*primum non nocere*) signifierait respecter autant qu'il soit possible les fonctions physiologiques du malade et leur composante rythmique,
- deuxièmement, restaurer l'organisme dans son intégrité (*restituo ad integrum*) reviendrait à restructurer sur l'échelle du temps les différents rythmes circadiens ayant été altérés (30). Mais, quelles sont en fait les différentes pathologies concernées ?

III- LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATION

Au sein de ce chapitre, nous traiterons des grandes spécialités de la médecine comme la cardiologie, l'endocrinologie...

Toutefois, l'oncologie ne sera, elle, pas abordée. En effet, cette discipline susceptible de concerner chaque partie de l'organisme mérite à elle seule bien plus qu'un chapitre.

III-1- En cardio-angéiologie

Là encore, dans ce domaine, l'existence de variations rythmiques est connue depuis fort longtemps, mais elle n'avait été que peu, voire aucunement, exploitée jusqu'à présent. Des données plus récentes devraient permettre leur application pratique en chronothérapie.

III-1-1- Description des différents rythmes circadiens

III-1-1-1- *La pression artérielle*

▪ Définition

Qu'est-ce que la pression artérielle ? C'est en fait la résultante de l'opposition des artères à l'écoulement sanguin. Mais, plus simplement, le terme le plus employé dans le vocabulaire courant pour la désigner est la "tension". Qui n'a pas entendu ou même prononcé une phrase du style "J'ai trop de tension" ? Comme chacun le sait, c'est le médecin qui prend la "tension". La mesure de la pression artérielle nous donne deux valeurs directement liées à la contraction cardiaque. Le premier chiffre tensionnel, inférieur à 140 mm de mercure chez l'individu normo tendu correspond à la pression maximum ou systolique, obtenue en fin de contraction du ventricule gauche. Le deuxième inférieur à 90 mm de mercure chez l'individu normo-tendu, représente la pression minimum ou diastolique, obtenue pendant le relâchement cardiaque.

Avant même d'appréhender la pression artérielle sous un angle chronobiologique, la notion de rythme est déjà présente puisque la "tension" varie constamment au cours d'une révolution cardiaque.

- Variations rythmiques

Le rythme de la pression artérielle se déroule sur une période de vingt-quatre heures, que l'on peut diviser en trois moments-clés : la baisse nocturne, la montée matinale et les variations diurnes (2, 44, 51, 63).

1. La baisse nocturne

Dès l'heure qui suit l'endormissement, la pression artérielle diminue. Au bout de quatre à cinq heures, soit entre minuit et 04H00 du matin, elle atteint sa valeur la plus basse ou bathyphase. On évalue cette baisse nocturne à 20 % de la moyenne de la pression artérielle mesurée durant la phase d'éveil. Les chiffres tensionnels relevés lors d'un réveil nocturne révèlent une remontée de la pression artérielle et, dans les vingt à quarante minutes qui suivent, un retour à la normale si l'individu se rendort.

2. La montée matinale

Entre 03H00 et 04H00 du matin, très progressivement, que la pression artérielle s'élève. Mais, à partir de 07H00 du matin, au moment du réveil, elle remonte plus rapidement.

3. Les variations diurnes

Différentes théories s'affrontent à ce sujet.

L'une d'entre elles avance qu'aucune variation particulière n'est enregistrée au cours de la journée. Pour les autres, on retiendra que la pression artérielle connaît un maximum ou acrophase aux alentours de 11H00 du matin puis redescend lentement jusqu'au coucher avec toutefois un petit artéfact vers 17H00. Certains évoquent même la présence d'un plateau en journée.

- Un rythme sous influences

Le rythme nyctéméral de la pression artérielle, tel que nous avons pu le décrire précédemment, semble obéir à une alternance jour/nuit et, par là même, à une alternance activité/repos.

C'est un accord parfait avec la théorie de l'homéostasie communément admise ! Seulement, il n'en est rien. Des études réalisées, entre autres par Kriebel, dans des conditions d'isolement en l'absence de synchroniseurs, ont montré une persistance des rythmes circadiens, rythme dont la période dépasse même les vingt-quatre heures.

Le rythme de la pression artérielle peut donc être décrit comme un rythme endogène. Outre son origine génétique, on sait qu'il est de plus sous la dépendance de nombreux facteurs (enzymatiques, hormonaux, métaboliques et nerveux) variant eux aussi en fonction du temps.

III-1-1-2- *La coagulation*

- Définition

La coagulation plasmatique ou hémostasie secondaire contribue à l'arrêt du saignement lors de la rupture d'un vaisseau, par la formation d'un caillot de fibrine. La coagulation se traduit par une série de réactions en cascade, faisant intervenir des facteurs de coagulation.

- Variations rythmiques

Parmi les différents acteurs intervenant dans le processus de coagulation, des rythmes circadiens ont pu être mis en évidence lors d'études chronobiologiques (44, 47, 51).

Déjà, le sujet sain présente plutôt une hypercoagulabilité le matin entre 09H00 et 12H00 et, inversement, une hypocoagulabilité durant la nuit. Toutefois, l'écart séparant ces deux pics est moindre (environ 10 %) par rapport à celui observé pour le rythme nyctéméral du temps de coagulation. En effet, des mesures effectuées sur sang total chez des animaux synchronisés L / D = 12 / 12 montrent une différence d'amplitude de l'ordre de 50 % entre le pic nocturne et le creux matinal.

Entre autres rythmes, la matinée voit une diminution de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène ainsi que le creux du temps de thrombine entre 07H00 et 09H00 tandis que l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) ou l'adrénaline et le fibrinogène sont à leur maximum entre 09H00 et 12H00. La fibrinolyse, quant à elle, est plus importante le soir que le matin.

III-1-1-3- *Autres rythmes*

Le système cardiovasculaire met en jeu de nombreuses variables et fonctions physiologiques. Pour certaines d'entre elles, l'existence d'un rythme circadien est même connu depuis fort longtemps. La mise en évidence, par Falconer et Autenrieth, des variations nyctémérales du pouls et d'un rythme cardiaque plus élevé en soirée date du XIX^{ème} siècle (44). Ces résultats ont été confirmés par la suite, notamment depuis 1960 (44). Toujours chez l'adulte sain, présentant une activité diurne, le débit sanguin est plus élevé durant cette période que pendant la phase de repos. Il en est de même pour le volume sanguin. C'est aussi au cours de la période d'activité que se situent les acrophases de nombreux rythmes intervenant au niveau cardiovasculaire. Nous citerons entre autres, en milieu de journée, les pics des concentrations plasmatiques d'adrénaline, de noradrénaline, de rénine et de SGOT. Puis, plus tard, en milieu ou en fin d'après-midi, ceux des plaquettes sanguines, des triglycérides et du cholestérol.

III-1-1-4- *Les différents rythmes entre eux*

L'analyse de l'ensemble de ces rythmes nous révèle une répartition des acrophases au sein de la phase diurne, soit entre 08H00 et 20H00 (44). Seul le pic des facteurs atriaux natriurétiques ayant lieu vers 04H00 échappe à cette règle.

De plus il apparaît des coïncidences troublantes entre certains rythmes. Ainsi, aux valeurs les plus élevées de la pression artérielle, correspondent aussi les pics de débit sanguin, de fréquence et de volume d'éjection cardiaques et des catécholamines plasmatiques. De même, lorsque le volume sanguin est le plus important, le débit sanguin, la filtration glomérulaire et l'excrétion rénale d'électrolytes (eau et sodium) sont à leur plus bas niveau.

Il serait alors tentant de conclure que cette répartition harmonieuse des rythmes, intervenant dans le fonctionnement du système cardiovasculaire au cœur de la phase diurne, ne soit pas le fait du hasard mais plutôt qu'elle ait été orchestrée en vue de satisfaire les besoins quotidiens de tout homme ayant une activité diurne et un repos nocturne. Il importe cependant d'être circonspect. Notons de plus que le rythme des facteurs atriaux natriurétiques, bien qu'ayant une acrophase nocturne, ne va pas à l'encontre de la finalité observée. En effet, ces peptides contribuent à la diminution de la pression artérielle, diminution ayant lieu pendant la nuit.

III-1-2- *Les pathologies*

Pour bon nombre de maladies cardiovasculaires, les signes et les symptômes n'apparaissent pas de façon aléatoire au cours du nycthémère ni même de l'année. Et si cette notion de rythmicité n'a pas été prise en considération jusqu'aux années 1970, elle fait maintenant l'objet d'une toute autre attention (44).

La chronopathologie cardiovasculaire requiert une interprétation complexe dans la mesure où, dans ce domaine, un rythme n'est pas seul en jeu. C'est la conjugaison, sur l'échelle du temps, des pics ou des creux de variables rythmiques qui traduit le moment privilégié de survenue d'une pathologie : on parle alors d'"une approche chronopathologique multifactorielle" (44).

III-1-2-1- *L'angine de poitrine*

- Définition

L'angine de poitrine est une maladie coronarienne (les coronaires sont les artères qui amènent le sang oxygéné du ventricule gauche vers le muscle cardiaque). Elle se produit lorsqu'une artère coronaire est bouchée par une plaque d'athérome. Cela diminue le diamètre de l'artère et s'il y a la formation d'un caillot, cela provoque une diminution de l'apport d'oxygène et de sang transitoire, sans toutefois léser le myocarde. L'angine de poitrine peut aussi être provoqué par un spasme artériel (27).

- Rythmicité

Les crises d'angine de poitrine paroxysmale et leur retentissement sur l'électrocardiogramme se manifestent avec une forte prédominance à la fin de la période nocturne, c'est-à-dire entre 04H00 et 08H00 et durant la matinée. Les résultats obtenus lors d'une épreuve d'effort chez des patients atteints d'angor de Prinzmetal sont là pour le confirmer (44).

Pour tenter de comprendre cette périodicité, deux hypothèses sont avancées, sans pour autant s'affronter.

Le matin, du fait même de la chronophysiologie de la maladie angineuse, le calibre artériel des coronaires est inférieur à celui observé durant l'après-midi. La quantité de sang

y circulant est alors moindre, de même que l'oxygène. Si l'on considère qu'un effort ou une forte émotion entraîne un spasme artériel, donc une diminution du diamètre des coronaires, la survenue d'une crise à ce moment-là voit donc une explication. Le second raisonnement, basé sur le résultat d'études cardiaques effectuées chez des sportifs de haut niveau, fait état de besoins en oxygène plus importants le matin que le soir (44, 51, 54).

III-1-2-2- *L'infarctus du myocarde et ses manifestations cliniques*

▪ Définition

Tout comme l'angine de poitrine, l'infarctus de myocarde affecte les coronaires et conduit à la formation d'un caillot. La douleur irradie et peut se compliquer avec l'apparition d'autres troubles comme la tachycardie, la fibrillation ventriculaire ou une insuffisance cardiaque aiguë avec œdème du poumon. Lors d'un bilan enzymatique, les CPK sont augmentées (27).

▪ Rythmicité

Les très nombreuses études réalisées en ce domaine révèlent une incidence matinale de l'infarctus du myocarde entre 06H00 et 12H00, avec un pic à 10H00 (1, 7, 19, 40, 44) . Les symptômes, à titre de douleur thoracique, peuvent être absents, mais l'électrocardiogramme ainsi que les mesures de créatine kinase confirment ce diagnostic.

Après avoir écarté l'intervention de facteurs externes (l'âge, le sexe, l'usage de tabac ou de café) dans la survenue matinale de l'infarctus du myocarde, des auteurs comme Muller se sont intéressés à l'influence d'un certain nombre de variables physiologiques (44).

Nous l'avons déjà vu au cours du chapitre concernant la coagulation, le risque maximal de thrombose se situe le matin. C'est aussi à ce moment-là que la pression artérielle est la plus haute, de même que la cortisolémie. Si l'on admet alors qu'un accident cardiovasculaire peut être déclenché par un événement externe tel qu'une émotion ou une activité physique modérée ou importante, son incidence matinale ne peut être confortée que par la présence matinale des pics des différents rythmes circadiens observés.

III-1-2-3- *Accidents vasculaires cérébraux*

▪ Définition

Deux mécanismes sont impliqués dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux (ramollissements) :

- la rupture artérielle, qui complique l'hypertension artérielle : le sang diffuse alors et entraîne une hémorragie,
- la thrombose, qui crée une embolie au niveau du cœur gauche ou de la carotide. Des caillots se détachent et se retrouvent dans la circulation sanguine (27).

▪ Rythmicité

C'est l'origine des accidents vasculaires cérébraux qui détermine principalement leur moment d'apparition. Ainsi, les hémorragies cérébrales sont plutôt observées le soir et durant la nuit, le pic d'activité se situant entre 17H00 et 21H00. Les thromboses cérébrales surviennent, elles, surtout le matin (26, 36, 37, 44, 54).

Là encore, on ne peut qu'établir un parallèle entre ces rythmes et les variations nycthémérales de la pression artérielle.

III-1-2-4- *Autres pathologies cardiovasculaires*

La matinée est le siège privilégié des acrophases de nombreux rythmes d'origine cardiaque, comme on l'a vu jusqu'à présent, auxquels on peut rajouter celui de la mort subite. Observée le plus souvent le matin au réveil, la mort subite résulterait d'"une ischémie cardiaque secondaire à l'agrégation plaquettaire lors d'une athérosclérose" (44). En effet, c'est en fin de période nocturne que sont retrouvés les pics de l'ischémie cardiaque et de l'agrégation plaquettaire.

Entre autres pathologies, les embolies artérielles d'origine cardiaque se manifestent plutôt entre 08H00 et 16H00. Alors que les variations circadiennes des maladies veineuses thrombo-emboliques ne sont que peu ou pas rapportées, un rythme saisonnier a pu être mis en évidence avec un pic hivernal et un creux estival (26). L'influence de la température a été mise en avant.

Au regard de tous les rythmes répertoriés au fil de ce chapitre relatif à la sphère cardiovasculaire, la notion de chronopathologie en ce domaine n'est plus à justifier.

III-2- En dermatologie

III-2-1- Rappel sur la peau

La peau représente l'enveloppe la plus externe de l'organisme humain et, de ce fait, elle joue un rôle face aux diverses agressions, qu'elles soient mécaniques, physiques ou chimiques. Organe de renouvellement complexe, la peau se compose :

- de l'épiderme, lui-même constitué de différentes couches : la couche basale (*stratum germinatum*), la couche de Malpighi (*stratum spinosum*), la couche granuleuse (*stratum granulosum*) et la couche cornée (*stratum corneum*). Recouvert du film hydrolipidique et solidement amarré au derme, il assure la défense de l'organisme vis-à-vis d'agents extérieurs.
- du derme qui n'est autre qu'un tissu de soutien, riche en collagène et en élastine.
- de l'hypoderme dont les fonctions principales résident en l'élimination de certains déchets sanguins par la sueur et participent au maintien de l'équilibre thermique.
- des annexes de la peau comme l'appareil pilo-sébacé et les glandes sudoripares.

III-2-2- Rythmicité

Des variations circadiennes de la peau ont pu être mises en évidence dès la première semaine chez les nourrissons avec le rythme de la résistance électrique cutanée. Puis, dès la deuxième semaine, vient celui des mitoses épidermiques. C'est en fait au niveau de la peau que s'effectue le passage du rythme ultradien, basal chez le nouveau-né, au rythme circadien, prédominant chez l'adulte. C'est dire l'importance que revêt cette notion de rythmicité cutanée, lorsque l'on sait que les rythmes circadiens veille/sommeil, de la température et même du rein n'apparaissent que plus tard chez le nourrisson (44, 57).

III-2-2-1- Les conditions expérimentales

Les différents travaux de chronobiologie menés jusqu'à présent sur la peau humaine ne concernent qu'une catégorie de la population (44). Les sujets participant aux études sont

des adultes sains d'origine caucasienne et la plupart sont des femmes. Il n'existe que peu de données concernant les rythmes cutanés chez l'enfant. Quant aux personnes âgées, de race noire ou asiatique, elles n'ont tout bonnement fait l'objet d'aucune recherche.

Si les critères de la peau diffèrent d'un sujet à l'autre en fonction de l'âge ou de la race, ils varient aussi chez un même sujet, selon la partie du corps concerné : le crâne, le front, les joues, les avant-bras, le dos, les plantes des pieds, ...

III-2-2-2- *Les différents rythmes circadiens*

Les expérimentations réalisées en dermatologie ont révélé l'existence de nombreux rythmes circadiens (44). Parmi eux, nous citerons ceux :

- des mitoses épidermiques dont le pic d'activité est retrouvé vers 01H00 et le creux vers 13H00. Une amplitude de l'ordre de 200 à 300 % les sépare.
- de la circulation sanguine cutanée (skin blood flow : SBF) dont l'acrophase se situe autour de 23H30 (entre 23H00 et 04H00) et la bathyphase entre 12H00 et 16H00.
- de la perte insensible d'eau (transepidermal waterloss : TEWL). Elle est maximale vers 02H50 (entre 23H00 et 04H00). Les données obtenues proviennent de mesures effectuées au niveau de la face palmaire des deux avant-bras, pour ce paramètre et le précédent.
- au niveau du front, de la sécrétion de sébum, maximale vers 13H00, et du pH dont les valeurs les plus hautes ont été relevées en journée vers 08H00 et les plus basses vers 04H00.
- de la susceptibilité des cellules cutanées. Elle a déjà été évoquée pour l'histamine et les allergènes et elle sera développée au cours d'un prochain chapitre. Rappelons simplement que l'acrophase se situe durant la phase nocturne. L'injection intradermique de lidocaïne ou de betoxicaïne entraîne une anesthésie de l'avant-bras d'autant plus longue (le double) lorsqu'elle est effectuée entre 07H00 et 15H00. Des résultats similaires sont obtenus en anesthésie dentaire.
- de la pénétration transcutanée d'agents chimiques. La lidocaïne (EMLA*) a un taux de pénétration plus élevé lorsqu'elle est appliquée le soir plutôt que le matin.

Les acrophases des différentes variables répertoriées au niveau cutané se distribuent sur l'échelle des 24 heures. Elles se concentrent au voisinage de la période de repos de l'individu, de 18H00 à 07H00 environ. Seules, la sécrétion sébacée et l'anesthésie locale présentent des pics d'activité diurne.

Les rythmes observés en dermatologie semblent se répartir sur le nycthémère de façon à assurer la protection de l'organisme contre les agents extérieurs pendant la journée et la reconstruction et la réparation de la peau durant la nuit.

III-3- En endocrinologie

Le système endocrinien offre à lui seul l'éventail de rythme dont dispose la chronobiologie. Outre les rythmes circadiens habituellement décrits, des rythmes infradiens et ultradiens sont présents. Ces derniers affectent bon nombre de variables hormonales sériques ou plasmatiques.

III-3-1- Troubles liés au rythme du cortisol

III-3-1-1- *Le rythme du cortisol*

Le rythme du cortisol illustre parfaitement la diversité périodique des variations temporelles rencontrées en endocrinologie. La sécrétion du cortisol obéit à :

- un rythme circadien. Chez tout individu sain synchronisé par une activité diurne et un repos nocturne, le taux de cortisol sanguin diminue avant l'endormissement pour atteindre ses valeurs les plus basses (ou quasi-nulles) entre minuit et 04H00. Puis, à partir de là, le cortisol est à nouveau sécrété, avec un maximum aux environs de 08H00,
- un rythme ultradien. Durant la journée, des pics de cortisolémie sont enregistrés toutes les 45 à 90 mn, toutefois de moindre amplitude par rapport à celui de 08H00,
- un rythme infradien ou circannuel avec un pic d'activité de mars à mai (44, 54).

III-3-1-2- *Les pathologies*

Concernant les variations rythmiques du cortisol, l'expression consacrée dit : "l'homme est un "cushing" le matin et un "addisonien" le soir " (12).

- Syndrome de Cushing

Cushing est précédé des mots "maladie" ou "syndrome". Tous les deux sont dus à une "hypersécrétion des hormones glucocorticoïdes du cortex surrénal" telles que le cortisol. Dans le cas de la maladie de Cushing, elle est attribuée à "un excès d'ACTH" et à une "tumeur corticosurrénale" dans le syndrome de Cushing (27). Le taux de cortisol plasmatique reste alors élevé sur toute la durée du nyctémère. On assiste à une abolition du rythme circadien du cortisol (19,44).

- Maladie d'Addison

"C'est une insuffisance surrénale chronique, due à la destruction des deux glandes surrénales" (27). La sécrétion du cortisol n'étant plus assurée, son rythme circadien devient donc inexistant. Cela n'est pas sans conséquences sur toutes les activités rythmiques dépendantes de celle du cortisol. L'ACTH, par exemple, est produite en excès sans toutefois perdre son rythme sécrétoire. Les métabolismes de l'eau, des sels minéraux et du potassium connaissent, eux aussi, des perturbations dans leur cycle nyctéméral (19, 40, 44).

III-3-2- Troubles liés au rythme de l'insuline

III-3-2-1- *Le rythme de l'insuline*

L'insuline est une hormone de nature protéique synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. La sécrétion de cette hormone hypoglycémiante est influencée par les repas et notamment par leurs horaires pour le sujet qui nous intéresse. Néanmoins, un rythme circadien de l'insuline a pu être retrouvé dans bon nombre d'études (16 sur 19) (44, 58). Celle de Méjean, réalisée chez des adultes sains synchronisés pour les repas (horaire, volume et qualité), fait état d'un pic d'insuline aux alentours de 14H00 et d'un creux vers 02H00 (44). Trois autres pics sont décrits et ils semblent coïncider avec les classiques repas de la journée. Outre ce rythme nyctéméral, l'insuline subit deux types d'oscillations :

- "rapides" ou de haute fréquence ($T = 12$ à 14 mn) qui ne répondent qu'à une propriété intrinsèque des cellules β des îlots de Langerhans.

- "lentes" ou de basse fréquence (T = 90 à 120 mn) qui sont directement liées à l'autorégulation par rétroaction négative (58).

La notion de rythme ne s'adresse pas seulement à la sécrétion de l'insuline mais aussi à ses effets ou aux besoins.

Ainsi, l'insuline a une action hypoglycémiant plus importante le matin à 08H00 que l'après-midi à 17H00.

L'organisme a des besoins en insuline accrus en fin de matinée ou en début d'après-midi alors qu'ils sont minimes durant la nuit.

III-3-2-2- Chronopathologie du diabète

▪ Glycémie et métabolisme glucidique

Dans des conditions normales, la glycémie se maintient à des valeurs moyennes (0,5 à 1,10 g/L chez les sujets sains à jeun) par le jeu des hormones pancréatiques :

- l'insuline, hypoglycémiant. Elle diminue le taux de glucose dans la circulation sanguine en favorisant son utilisation par les cellules de l'organisme.
- le glucagon, hyperglycémiant. Il est sécrété par les cellules a des îlots de Langerhans. Dès que la glycémie baisse, le glucagon alors déversé en plus grande quantité dans la circulation sanguine, agit en augmentant la glycogénolyse (transformation du glycogène en glucose).

Ces deux hormones ont des effets antagonistes. Leur concours, sous forme de rétrocontrôle, permet une régulation à court terme de la glycémie. Elle varie aussi de façon prévisible sur l'échelle du temps. Le rythme de l'insuline a déjà été évoqué et d'autres rythmes interviennent.

○ Le rythme de la glycémie

L'unanimité ne fait pas la règle en ce domaine (44, 54). Même si certains rapportent effectivement un rythme un rythme circadien, celui-ci serait de très faible amplitude. La glycémie évolue plutôt selon un rythme ultradien dont la période est d'environ 6 heures. Ce rythme semble directement lié aux repas et à leur répartition dans la journée. Toutefois, il existe un pic à 05H00 qui, lui, pourrait être attribué aux variations temporelles du cortisol et surtout à son pic d'activité matinal. Le cortisol intervient lui aussi lorsque la glycémie est

basse, notamment en augmentant la synthèse du glucose par néoglucogénèse hépatique. En résumé, cette rythmicité ultradienne de la glycémie semble posséder une origine endogène liée, d'une part, aux horaires des principaux repas et, d'autre part, à l'augmentation matinale de la cortisolémie.

- Les rythmes intervenant dans la régulation du métabolisme glucidique.

Le métabolisme des nutriments, et plus particulièrement dans le sujet qui nous intéresse, du glucose varie en fonction du temps, impliquant entre autres "des processus chronophysiologiques endogènes hormonaux et enzymatiques" (44).

- Le rythme lié à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), réalisé d'ordinaire à 08H00, consiste en l'ingestion d'une solution de glucose (1 g/kg) par un sujet à jeun depuis la veille (44, 54). Les variations de la glycémie sont alors reportées sur un axe avec le temps en abscisse. Différentes courbes se distinguent en fonction des caractéristiques des sujets (âge, sexe) et de l'heure d'administration du glucose. L'organisme répond alors à l'administration d'une dose massive de glucose selon un rythme circadien, à l'aide d'autres rythmes comme celui de l'insuline ou encore de l'hormone de croissance (elle favorise la néoglucogénèse hépatique et bloque l'utilisation du glucose au niveau des cellules musculaires).

- Le rythme de l'absorption du glucose

Markewicz a démontré l'existence d'un rythme circadien de l'absorption des glucides (44). Les résultats des tests affichent une plus grande positivité lorsque le glucose est ingéré l'après-midi. Il convient alors de rappeler la formule de Lestradet (44) : "Diabète du soir ? Espoir".

Réalisé aussi à différents moments de l'année, le test d'HGPO a engendré de plus ou moins grandes réponses. C'est à la fin de la période estivale et au début de celle automnale que l'organisme humain réagit le plus. La réponse au test est apportée par une sécrétion plus importante et plus rapide d'insuline, les variations de la glycémie ne rentrant pas en jeu dans un processus saisonnier. "Cela signifie qu'il existe une variation saisonnière du

mode de sécrétion de l'insuline de l'hormone et/ ou des effets hypoglycémiant pour obtenir le même contrôle de la glycémie" (44, 54).

- Le rythme du quotient respiratoire

Le quotient respiratoire (QR) représente le volume de gaz carbonique expiré (VCO₂) sur le volume d'oxygène consommé (VO₂). Les mesures du QR fournissent une indication sur la nature des nutriments utilisés en priorité par l'organisme. Lorsque ce sont les sucres, le QR est élevé. Dans le cas des lipides et des protéines, le QR diminue. C'est Apfelbaum qui, le premier, a mis en évidence un rythme circadien du QR, avec un pic autour de 14H00 (44). L'expérience avait été réalisée chez des jeunes femmes selon deux *modus vivendi* : une alimentation spontanée et une diète protéique (220 cal/24h).

- Le rythme du glycogène hépatique

Von Mayersbach a découvert que les cellules hépatiques des rats étaient "colonisées" par du glycogène à la fin de leur période d'activité nocturne (44). Par contre, à la fin de la phase de repos diurne, la glycogénèse avait été remplacée par une synthèse protéique des plus actives.

- Le diabète insulino-dépendant

Le DID est dû à l'absence de production d'insuline. Le C-peptide (peptide de connexion de l'insuline) n'est pas retrouvé dans la circulation sanguine, même après un test au glucagon (27). Tous les processus physiologiques dans lesquels intervient l'insuline se trouvent alors altérés: la régulation à court terme (feed-back homéostatique) et la régulation à long terme (variations circadiennes et saisonnières) du métabolisme glucidique. L'absence d'insuline va alors de paire avec la perte de son rythme sécrétoire, sans atteindre toutefois les autres rythmes nyctéméraux (glycémie, glycosurie, kaliurie) (44, 54).

II-4- En gastro-entérologie

Dans ce domaine, l'existence de variations temporelles n'est plus à démontrer. Les recherches sur la chronophysiologie de l'appareil digestif ont notamment été facilitées depuis une trentaine d'années grâce à la mise à disposition d'un matériel technologique performant. Il permet l'enregistrement en continu sur 24 heures et plus du pH gastrique. Les rythmes observés, aussi bien chez l'animal de laboratoire que chez l'homme, sont nombreux. Ils intéressent entre autres (44, 51, 54) :

- le débit sanguin au niveau intestinal,
- l'activité enzymatique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle,
- les mitoses et le renouvellement cellulaire à tous les niveaux du tube digestif.

La liste est loin d'être exhaustive. Quelques rythmes retiendront plus particulièrement notre attention.

II-4-1- Etude de différents rythmes

II-4-1-1- *Rythme circadien de la sécrétion acide*

Le choix des sujets participant à l'étude de Moore s'est porté sur deux catégories de population : des jeunes hommes en bonne santé et d'autres souffrant d'un ulcère gastro-duodéal en évolution (44, 54, 57). Les conditions expérimentales ont été scrupuleusement établies. Elles étaient identiques pour les deux groupes. Tous étaient à jeun et synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne.

Sur l'échelle des 24 heures, le profil des courbes obtenues est le même pour les deux groupes. Il met en évidence un rythme circadien de la sécrétion acide basale de l'estomac (c'est-à-dire indépendamment de la prise d'aliments), avec une acrophase durant la soirée entre 21H00 et 22H00 et un creux matinal. Toutefois, le niveau moyen des 24 heures varie selon la catégorie de sujets considérée : les sécrétions stomacales sont d'autant plus acides chez les patients atteints d'un ulcère gastrique.

II-4-1-2- Rythmes relatifs à la muqueuse gastrique

Comme il s'avère que la sécrétion acide n'est pas exacerbée chez près de la moitié des malades, la pathologie ulcéreuse a suggéré l'implication d'autres phénomènes dans sa survenue.

La muqueuse gastrique réunit plusieurs éléments permettant d'assurer sa protection face aux agressions acides :

- le mucus gastrique et la production épithéliale de bicarbonates,
- la prolifération, la migration et l'intégrité des cellules épithéliales,
- la différence de potentiel (DP) entre les deux faces de la muqueuse gastrique,
- la résistance (R) et les mouvements d'ions,
- la concentration de prostaglandines dans les tissus gastriques.

Les rythmes circadiens de deux de ces facteurs (DP et R) se sont révélés en phase avec ceux des attaques acides chez le rat. Chez l'homme, les recherches ne sont encore qu'au stade embryonnaire (44).

Les résultats obtenus par Moore lors de son étude sur l'acide acétylsalicylique requièrent encore des explications (44). Une forte dose (1300 mg) d'aspirine induit moins de lésions gastriques lors de son administration vespérale (20H00) par rapport à une prise matinale (08H00). Les hémorragies ne peuvent pas être attribuées au rythme de la sécrétion acide puisque son pic d'activité se situe le soir. L'implication des variations temporelles de la DP ou de la vidange gastrique a été considérée mais n'a pu être retenue.

Il semblerait donc que la chronophysiologie de la muqueuse gastrique ait encore des éléments à dévoiler.

II-4-2- L'ulcère gastro-duodéal

L'ulcère gastro-duodéal est une pathologie particulièrement répandue puisque l'on considère qu'un dixième de la population en souffrira à un moment ou à un autre de sa vie.

II-4-2-1- *La pathologie*

Il pourrait être admis, dans des conditions physiologiques, que la sécrétion acide ne provoque pas de lésions ulcéreuses car elle serait compensée par l'action "protectrice" de la muqueuse gastrique. C'est ce que l'on pourrait déduire de l'étude de Ventura sur le rat (44)

Si l'on poursuit dans ce raisonnement, l'ulcère gastro-duodéal surviendrait lorsque l'acidité gastrique dépasse les capacités de protection de la muqueuse. Considérée sous un angle chronobiologique, la maladie ulcéreuse résulterait d'un dérèglement entre rythmes.

Plusieurs théories peuvent alors être avancées :

- le rythme de l'acidité gastrique aurait sur toute la durée du nyctémère un niveau moyen supérieur à celui des facteurs de protection.
- les deux principaux rythmes impliqués seraient en opposition de phase. Ainsi, l'attaque acide annihilerait tout pouvoir de protection de la muqueuse gastrique durant une bonne partie de la journée.
- les deux principaux rythmes ne seraient plus en phase et afficheraient une période différente (par exemple 24 et 25 heures). Au bout d'un certain temps, les rythmes se retrouvent en opposition de phase : le patient est alors en crise. Puis, plus tard, les rythmes se juxtaposent à nouveau : le malade connaît alors une période de rémission.

Il faut reconnaître que ces suggestions d'interprétation de la maladie ulcéreuse sont des plus attrayantes car les rythmes sont alors pleinement pris en considération. Seulement, tout n'est qu'hypothèse.

III-4-2-2- *Rythmicité*

Les différents rythmes étudiés jusqu'à présent en gastro-entérologie ont montré un rythme circadien de l'ulcère peptique avec un pic en soirée.

Une incidence saisonnière a aussi pu être mise en évidence. Une réserve peut cependant être émise quant à la période réelle de sa survenue dans l'année. Les résultats diffèrent notamment selon le pays où a été réalisée l'étude. Aucun rythme n'a été mis en évidence par Safrany chez des sujets allemands tandis que Fich retrouve un pic hivernal annuel chez des sujets israéliens (44). Doit-on conclure à l'influence de la localisation géographique ou tout simplement remettre en cause les conditions expérimentales ? L'étude de Gibinski, réalisée selon des méthodes standardisées et communément admises fait état, elle, d'un pic de lésions ulcéreuses en février et en septembre (44). Ces résultats n'attendent qu'à être confirmés.

II-5- En gynécologie obstétrique

Les principaux rythmes circadiens étudiés dans ce domaine sont ceux de la sécrétion de la LH (hormone lutéotrope hypophysaire) et de la FSH (hormone folliculo-stimulante). Les rythmes sécrétoires de ces deux hormones sont restaurés par l'administration intraveineuse de GnRH (gonadotrophin releasing factor) selon un mode pulsatile lorsque l'on souhaite induire une ovulation chez certaines patientes atteintes d'aménorrhée. Ce chapitre se limitera juste à l'évocation de ces données. La chronopathologie dans ce domaine fait appel à une thérapeutique bien particulière que nous choisirons de laisser aux spécialistes (19, 44).

II-6- En néphrologie

Les travaux chronobiologiques sur le rein se sont surtout axés autour de l'excrétion rénale (plus particulièrement celle des médicaments). L'analyse chronophysiologique de la structure rénale se révèle des plus ardues. Rappelons que chaque rein se compose d'environ un million de néphrons dont la structure est elle aussi très complexe (en 1981, Jacobsen avait dénombré 15 segments différents) (44). Depuis quelques années, certains auteurs (Mertz, Moore-Ede, Koopman) s'y sont malgré tout consacrés (16, 44).

II-6-1- Etude de quelques rythmes

II-6-1-1- *Rythme circadien de l'excrétion urinaire*

Différents rythmes circadiens intervenant dans l'élimination rénale ont déjà fait l'objet d'un précédent chapitre. Ils concernent :

- la filtration glomérulaire,
- le flux sanguin rénal,
- le pH urinaire,
- la réabsorption tubulaire proximale et distale (16, 44).

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux variations nyctémérales de l'excrétion urinaire des électrolytes. Ainsi, pour le sodium (Na) et le magnésium (Mg), on retrouve un pic à 19H00, pour le calcium (Ca), à 16H00, et pour le potassium (K), à 13H00. La plupart des substances dissoutes dans les urines sont éliminées de façon plus

importante durant la période d'activité du sujet considéré (humain ou animal de laboratoire).

II-6-1-2- *Des rythmes sous influence hormonale*

La régulation des fonctions rénales est sous la dépendance de diverses hormones, évoluant elles aussi selon une périodicité circadienne (16, 44) :

- le cortisol,
- les catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Leur excrétion urinaire est maximale entre 14H00 et 16H00 et minimale durant la nuit. Elle varie selon un rythme de grande amplitude.
- L'hormone antidiurétique hypophysaire (ADH). Son pic d'activité est situé entre minuit et 04H00.
- L'aldostérone dont la libération est sous le contrôle, entre autres, du système rénine angiotensine. La sécrétion de la rénine est maximale entre 04H00 et 08H00 et minimale vers 16H00. Le pic de l'aldostérone se retrouve aussi en début de matinée mais plutôt entre 06H00 et 08H00 tandis que le creux est nocturne, vers 23H00.

II-6-2- *Les pathologies*

Dans le syndrome néphrotique, c'est vers 16H00 que l'élimination urinaire des protéines est la plus importante et vers 03H00 la plus faible, selon les études réalisées par Koopman (44).

Dans l'insuffisance rénale chronique, la kaliémie et la kaliurèse sont élevées dans la matinée. Dans ces conditions chez le sujet sain, l'aldostéronémie et la natriurèse sont elles aussi augmentées. Il n'en est rien chez le malade.

Dans les greffes de rein, l'unanimité ne fait pas la règle quant à la rythmicité des fonctions et variables rénales retrouvée au cours des différentes études. Nous évoquerons donc juste ici les rythmes concernant les rejets de greffe pour lesquels une périodicité circadienne, avec un pic nocturne, a pu être mise en évidence ainsi qu'une périodicité circaseptidienne, le maximum de rejets étant observé une semaine après la greffe.

La lithiase oxalocalcique affecterait les malades plus particulièrement vers 02H00, 10H00 et 18H00. Ces horaires concordent parfaitement avec la rythmicité ultradienne de 8

heures d'une part, du calcium, et, d'autre part de l'acide oxalique. La réunion des deux pics provoque la formation d'un précipité d'oxalate de calcium.

II-7- En neurologie

C'est surtout la chronopathologie de la douleur qui retiendra notre attention dans ce chapitre. Néanmoins, nous nous devons de dire quelques mots sur la maladie de Parkinson. Elle arrive en seconde position des maladies neurodégénératives chroniques après la maladie d'Alzheimer en France.

II-7-1- La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson, aussi connue sous le nom de paralysie agitante, est due à "la perte progressive des neurones dopaminergiques des ganglions de la base" (27).

Le rythme circadien de la dopamine est connu depuis longtemps. C'est au début de la période d'activité diurne de l'homme, vers 08H00, que l'on retrouve les plus hautes concentrations. La dopamine posséderait même des récepteurs D2 dans le noyau supra-chiasmatique. Certaines études réalisées chez le malade ont aussi pu mettre en évidence une altération du rythme du cortisol ou encore des variations circadiennes de l'activité motrice avec un pic en fin de matinée. L'ensemble des faits rapportés autoriserait alors à considérer la maladie de Parkinson sous un angle chronobiologique. Toutefois, à ce jour, la pauvreté des essais cliniques réalisés sur le sujet ne permet pas encore d'accéder à une chronothérapie de la maladie, semble t'il envisageable (44).

II-7-2- La douleur

II-7-2-1- *Caractéristiques*

La douleur est une des premières causes de consultation médicale. Elle peut affecter toutes les parties du corps. Elle est ressentie de façon toute individuelle par le malade. Selon son vécu, l'état dans lequel il se trouve (anxiété, émotion, fatigue), elle s'exprimera différemment et seule la personne concernée sera capable de décrire l'intensité du mal qui l'assaille. Tous ces paramètres rendent compte de la complexité de la douleur.

La douleur comporte aussi une composante rythmique. En effet, elle se manifeste le plus souvent de façon discontinue dans la journée, par intermittences.

II-7-2-2- Rythmes impliqués

- Les rythmes en neurologie

Les enképhalines et l'endorphine ont des effets antalgiques. Ces deux peptides opioïdes endogènes, produits par tout organisme mammifère, sont retrouvés dans des "régions du cerveau impliquées dans la perception de la douleur" (44, 54).

Différentes études ont rapporté l'existence d'une rythmicité circadienne pour ces deux neuropeptides ainsi que pour le neurotransmetteur de la douleur : la substance P (44, 54). Leurs concentrations cérébrales et plasmatiques sont plus importantes au début de la période d'activité qu'au début de la période de repos où l'on relève les plus basses valeurs. Les résultats obtenus plus spécifiquement avec la β endorphine ne font que confirmer ces allégations.

- Chronopathologie de différents types de douleurs

La douleur est une des manifestations de nombreuses pathologies. Le moment de son apparition oriente le diagnostic médical : c'est le cas de la goutte par exemple. Elle fera l'objet d'un prochain chapitre ainsi que d'autres maladies relatives à une spécialité.

- La douleur dentaire : les caries

La douleur dentaire est la cible de nombreuses expérimentations en matière de douleur provoquée.

Divers stimuli ont été employés (stimulus électrique, chaleur radiante, application d'un tampon gelé sur les dents) et tous ne fournissent pas les mêmes résultats. Des variations rythmiques de la douleur provoquée sont bien mises en évidence. Toutefois, il existe une trop grande disparité entre les différentes méthodologies employées, signifiant qu'une plus grande rigueur dans l'application d'un protocole de recherches est impérative pour la rationalisation des résultats.

La douleur relative aux caries dentaires débute dans la plupart des cas vers 06H00. Elle est à son plus bas niveau l'après-midi (44).

- Les maux de tête : migraines et céphalées

Les sujets se plaignent peu de migraines durant la nuit et beaucoup plus dans la matinée, vers 10H00.

C'est aussi le matin que des céphalées de différentes origines (liées à la maladie de Parkinson, à une anémie falciforme, ou chroniques) sont les plus invalidantes (44).

- La douleur liée à des coliques biliaires

C'est pendant la première moitié de la période de repos que cette douleur affecte les malades. Rigas retrouve un pic entre 23H00 et 03H00. Pour Minoli, il se situerait plutôt à 21H30. Ces résultats ne concernent que les coliques biliaires. Aucune variation temporelle n'a été rapportée pour des coliques néphrétiques ou d'autres pathologies abdominales (44).

- La douleur clinique

J'entends par douleur clinique, celle dont souffrent les personnes hospitalisées. Celle-ci se situe plutôt en soirée, d'après les informations recueillies par le corps infirmier. L'anxiété provoquée par la montée de la nuit, la fatigue accumulée ou l'absence de proches sont autant de raisons susceptibles d'intervenir dans le moment de la survenue de la douleur.

La chronopathologie de la douleur fait maintenant l'objet de nombreuses recherches et publications. Toutefois, elle reste encore boudée par bon nombre de cliniciens (44).

II-8- En pédiatrie

Du fœtus à l'adulte, de nombreux changements de toutes sortes (taille, poids, maturation des organes) sont intervenus à chaque stade de développement. Il en va de même pour les rythmes biologiques (12, 44). Ces rythmes bien spécifiques à l'enfant ont été décrits lors de la première partie (II-6-2).

Nous ne traiterons donc dans ce chapitre que les pathologies affectant l'enfant, de sa naissance à l'adolescence.

III-8-1- Les maladies infantiles

Plus qu'à un moment de la journée, c'est surtout à une période de l'année que surviennent certaines maladies de l'enfant.

La rougeole affecterait les petits plutôt durant les six premiers mois de l'année, le pic ayant lieu autour de la 20^{ème} semaine, soit en avril (il est retrouvé aussi pour la rubéole). Selon la même étude réalisée par Smolensky aux Etats-Unis, peu de cas sont recensés à partir de la fin du mois de juillet (44).

La varicelle et les oreillons apparaissent de façon saisonnière (44).

La poliomyélite survient principalement au cours de l'été selon des données acquises depuis longtemps.

Afin d'apporter des explications à ces différents phénomènes, l'implication de plusieurs facteurs a été avancée :

- les conditions climatiques,
- les facteurs environnementaux,
- le système immunitaire (lymphocytes, immunoglobulines) qui connaît des variations rythmiques dans le temps (44).

III-8-2- Les maladies congénitales

Elles varient elles aussi selon un mode annuel.

La luxation congénitale de la hanche enregistre un maximum de cas entre septembre et novembre.

Selon Slatter, le premier trimestre de l'année verrait l'apparition plus importante d'anencéphalie, de cataracte, d'atrésie de l'œsophage ou de spina bifida. La sténose des vaisseaux, les anomalies du tube digestif et l'absence partielle des membres seraient plus fréquentes au cours du troisième trimestre de l'année (44).

III-9- En pneumologie

III-9-1- L'asthme

III-9-1-1- *Historique*

L'asthme et la composante cyclique de ses crises étaient rapportées dès le second siècle de notre ère. Les siècles passant n'ont fait que confirmer cette donnée rythmique. Ainsi, Littré, en 1877 évoquait l'asthme comme "une gêne de la respiration qui revient par accès". Paradoxalement, de nos jours, l'aspect temporel de l'asthme n'est que peu voire aucunement pris en considération au sein de publications médicales spécialisées, exception faite du "National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute" en 1997 (1, 40, 44, 51).

III-9-1-2- *Définition*

L'asthme est "une affection caractérisée par des accès de dyspnée lente, expiratoire, d'abord nocturnes, liés au spasme, à la congestion et à l'hypersécrétion des bronches, se répétant pendant plusieurs jours (attaque d'asthme)". Il est à noter qu'entre ces crises, "l'appareil respiratoire est pratiquement normal". L'asthme évolue sur un terrain allergique (27). On estime à plus de deux millions le nombre de personnes souffrant d'asthme en France et les taux de morbidité et de mortalité vont croissant.

III-9-1-3- *Chronopathologie de l'asthme*

Les différentes études réalisées dans ce domaine (Dethlefsen et Reppes, Turner Warwick, Douglas...) situent la crise d'asthme au petit matin avec un pic vers 05H00 chez près de 75 % des malades (44). Alors qu'une activité diurne semble nous exposer aux allergènes bien plus que la phase de repos, quels sont donc les facteurs intervenant dans la survenue nocturne de l'asthme ?

- Les déterminants exogènes

- Le sommeil est le premier auquel on pense. Seulement, considéré hors de son appartenance au cycle veille/sommeil, aucune étude n'a encore permis d'établir une relation causale entre la survenue de la crise et lui.
- Le reflux gastro-oesophagien, lui aussi, connaît un pic nocturne. De plus, il affecte bon nombre d'asthmatiques, qu'il se manifeste sous forme de brûlures, de régurgitations ou d'autre reflux associé à des troubles respiratoires, comme l'a démontré Harding. Toutefois, là encore, la nature de la relation entre ces deux pathologies n'est pas clairement établie.
- La posture, le refroidissement de l'air ambiant et les difficultés d'expectoration du mucus sont autant de facteurs susceptibles d'influencer la survenue nocturne de la crise d'asthme (44).

- Les déterminants endogènes

- La liberté bronchique

La liberté bronchique correspond à la "mesure indirecte du calibre (ou du diamètre) des bronches laissant circuler l'air" (44). Une méthode très simple utilise une échelle visuelle analogique (EVA) permettant à chaque malade d'évaluer par lui-même l'intensité de sa dyspnée. L'expérience réalisée sur toute la durée du nyctémère met en évidence un rythme circadien de grande amplitude avec un creux nocturne et un pic diurne.

Le chronobiologiste dispose d'autres méthodes de mesure. Les plus couramment employées sont :

- le débit expiratoire de pointe (DEP) ou spirométrie de pointe, exprimé en litres/minute. Il présente l'avantage d'une auto-évaluation par le sujet.
- le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) exprimé en litres/seconde. Son utilisation se limite quasiment à l'usage hospitalier car elle fait appel à un matériel imposant. Toutefois, les résultats fournis sont plus précis que ceux obtenus avec le DEP. Comme avec l'EVA, ces deux dernières méthodes révèlent une diminution maximale de la liberté bronchique vers 07H00 (le pic est retrouvé vers 15H00). Ce rythme circadien existe aussi chez le sujet sain. La chute moyenne nocturne de la

liberté bronchique par rapport au niveau moyen des 24 heures est d'environ 7 % chez la personne en bonne santé alors qu'elle est de plus de 15 % chez l'asthmatique.

Un examen plus "pointu", proposé par Gaultier, progresse lui jusqu'à la 18^{ème} division de l'arbre bronchique. Les deux précédents n'explorent guère plus qu'à la 5^{ème} division (44).

○ Les sécrétions neuro-endocriniennes (44)

- Le cortisol

Nous connaissons déjà le rythme sécrétoire du cortisol. Notons simplement que la sécrétion minimale du corticostéroïde précède le creux nocturne de la liberté bronchique.

- L'AMP cyclique plasmatique

Il évolue selon une périodicité circadienne. L'acrophase se situe en journée vers 16H00 et la bathyphase la nuit vers 04H00.

- Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).

Le rythme nyctéméral de l'adrénaline se superpose à celui de la liberté bronchique.

- L'histamine

Sa libération s'effectue selon un rythme circadien avec un pic vers 04H00, moment où la bronchoconstriction est la plus forte.

Ces différentes substances, de par la répartition de leurs pics et creux respectifs sur l'échelle du temps, sont impliquées dans la chute nocturne de la liberté bronchique chez l'asthmatique (44).

○ L'hyperréactivité bronchique (44)

Afin d'évaluer la sensibilité bronchique, des tests consistent à inhaler différentes substances sous forme d'aérosols. Que les expériences soient réalisées avec l'histamine, l'acétylcholine ou un allergène spécifique (poussière domestique), tous les résultats obtenus révèlent un pic nocturne et un creux diurne de l'hyperréactivité bronchique. Ce rythme circadien est de grande amplitude.

○ L'inflammation bronchio-alvéolaire (44)

Nous retiendrons simplement que "l'inflammation de la bronche est considérée comme un facteur prépondérant de la physiopathologie de cette maladie".

III-9-2- La rhinite allergique

La rhinite allergique ou "rhume des foins" est "une inflammation catarrhale de la membrane muqueuse des fosses nasales". Les différents symptômes la caractérisant sont "des éternuements en salves, une rhinorrhée aqueuse ou muqueuse, une obstruction nasale bilatérale ou à bascule et des irritations locales, nasales et oculaires" (19, 44, 51, 54).

On estime à 3 à 15 %, le pourcentage de personnes atteintes.

III-9-2-1- *Rythmicité dans la survenue de la rhinite*

La chronoépidémiologie de la rhinite allergique a été le thème de la plus grande étude chronobiologique menée jusqu'à ce jour. Les travaux de Reinberg sont aussi les plus importants ayant encore jamais été effectués en chronothérapie puisque la méquitazine (PRIMALAN*), un anti-H1, a été administrée aux 1052 sujets participant (44, 54).

Dans près de 60 % des cas, les symptômes à titre d'éternuements, d'obstruction et d'irritation nasales, et de rhinorrhée sont exacerbés le matin, au moment du réveil. Le pic se situe en fait aux alentours de 06H00 et le creux vers 00H00.

En plus de ce rythme circadien, la rhinite allergique connaît des variations au cours de l'année. L'obstruction nasale et la rhinorrhée sont plus importantes en janvier-février alors que les éternuements sont plus abondants en mars-avril.

Deux phénomènes, respectivement de nature endogène et exogène, sont avancés pour expliquer ces pics saisonniers :

- la pollinisation qui varie elle aussi au cours de l'année. L'allergie aux pollens et plus particulièrement à celui des graminées connaît un maximum autour de mai-juin. Les résultats de l'étude faisant état d'un pic en mars s'expliquent entre autres par la nature de l'allergène auquel étaient sensibles les sujets : 53 % à un allergène présent toute l'année (la poussière domestique) contre 25 % à un allergène présent au printemps (les pollens de graminées).

- les réactions immunitaires. Les IgE spécifiques, les immunoglobulines, les lymphocytes B et les T Helpers varient selon une périodicité annuelle, que ce soit chez le sujet sain ou allergique.

III-9-2-2- Rythmes liés à l'histamine

- L'histamine

L'histamine est un médiateur chimique de l'allergie. Elle est sécrétée par les polynucléaires basophiles et par les mastocytes. Lors d'une crise chez le sujet allergique, l'histamine est libérée au niveau des tissus périphériques (peau, bronches, muqueuses nasales) où l'allergène s'est introduit. L'histamine apparaît, dans ce cas, en réponse à la réaction antigène-anticorps mais elle est aussi souvent la résultante de "lésions cellulaires mécaniques ou chimiques".

Il existe deux types de récepteurs à l'histamine, H1 et H2.

Les antihistaminiques prescrits dans les réactions allergiques sont des anti-H1. Ils sont antagonistes de bon nombre des effets pharmacologiques de l'histamine, mais pas de tous. C'est pourquoi, les symptômes du patient allergique peuvent persister, toutefois à des degrés moindres.

Les anti-H1 sont en compétition avec l'histamine au niveau des récepteurs. L'efficacité de l'histamine dépend de la concentration locale d'histamine. Par exemple, si en un point donné et à un moment donné, les quantités d'histamine sont très importantes, l'anti-H1 peut être déplacé et ainsi provoquer une réapparition des symptômes voire leur exacerbation.

- Les rythmes circadiens

Les études réalisées par Reinberg chez des adultes sains synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne ont permis de mettre en évidence un rythme circadien de la réponse cutanée à l'histamine (44, 54). Celle-ci est maximale vers 23H00 et moindre vers 11H00.

Les recherches effectuées par Smolensky et Lee ou avec d'autres produits que l'histamine, tels qu'un histamino-libérateur ou divers allergènes ont fourni des résultats identiques (44, 54).

Se pose alors la question de l'horaire auquel pratiquer les tests de dépistage des allergies ! Le fait de les réaliser en fin de matinée n'expose-t-il pas au diagnostic de faux négatifs ?

Un rythme circamensuel a aussi pu être retrouvé chez des femmes normalement réglées. Leur réactivité à l'histamine est plus importante durant les premiers jours des règles qu'au milieu du cycle (le creux coïnciderait alors avec le moment de l'ovulation).

III-9-3- La grippe et les infections pulmonaires

La chronopathologie de ces affections est connue. C'est en janvier-février qu'on les rencontre le plus fréquemment (40).

III-10- En psychiatrie

III-10-1- Les dépressions

III-10-1-1- Définition

Dépression est un terme communément employé dans notre société actuelle pour désigner un état de mal-être. La dépression, telle que nous la considérerons dans ce chapitre répond à la nomenclature du DSM-N-R et elle caractérise des troubles affectifs majeurs (affective disorders), des troubles de l'humeur (mood disorders) et des dépressions saisonnières (seasonal affective disorders) (44, 54).

III-10-1-2- Les rythmes dans la dépression

La notion de rythmes paraît sans nul doute inhérente à la pathologie dépressive. L'emploi des termes "dépression saisonnière" corrobore cette assertion. Ce type de dépression est aussi qualifié d'hivernal. C'est à l'automne qu'apparaissent les premiers signes alors que les symptômes tendent à disparaître au printemps. La photothérapie est un des traitements suggérés. Une récurrence dans le temps est aussi retrouvée dans la survenue des symptômes du syndrome dépressif :

- le premier réveil nocturne se produit généralement entre 02H00 et 04H00 du matin,
- le réveil définitif a lieu vers 4-5H00 du matin.

Les rythmes biologiques et la relation qui les unit au sein de la structure temporelle sont perturbés dans la dépression (44, 54).

- Exemples d'altérations des rythmes

Parmi les paramètres caractérisant un rythme biologique, la phase et la période sont les plus sujettes à modification lors de la dépression.

- La phase

Deux cas sont envisageables :

- le retard de phase. L'acrophase d'un rythme se positionne plus tardivement sur l'échelle du temps qu'à son habitude. Le pic de la température corporelle apparaîtrait plus tard chez le dépressif.
- l'avance de phase. L'acrophase d'un rythme se retrouve plus tôt qu'à son horaire habituel. L'éveil précoce semble illustrer cette avance de phase. Les recherches dans ce sens consistent en l'enregistrement polygraphique du sommeil du sujet déprimé. Cet examen révèle une apparition plus précoce du premier épisode de sommeil paradoxal (REM: rapid eye movement) par rapport à un sujet non déprimé. Des réponses "chronothérapeutiques" sont apportées mais elles ne constituent pas en elles-mêmes une solution durable et envisageable au syndrome dépressif. Elles consistent en une privation de sommeil de façon totale ou partielle. Les effets sont immédiats mais ne persistent pas. La température corporelle et la sécrétion d'hormones telles que le cortisol et la prolactine sont autant de rythmes susceptibles de subir une avance de phase dans la pathologie dépressive (44).

- La période

Deux rythmes ayant une périodicité voisine mais différente, par exemple $t = 24$ heures et $t = 21$ heures, vont se retrouver alternativement en phase ou en opposition de phase selon un rythme de 8 jours. Ce battement de rythmes semblerait impliqué dans la fréquence de survenue des épisodes de psychose maniaco-dépressive.

Les mesures de température axillaire réalisées lors des études de Bicakova-Rocher ont mis en évidence un rythme thermique dont la période était inférieure à 24 heures.

En conclusion, les états dépressifs sont souvent associés au terme de désynchronisation interne. Seulement, la désynchronisation peut aussi affecter le sujet sain. Kripke soumet alors l'idée que "ce ne serait pas la désynchronisation proprement dite qui serait responsable des troubles affectifs mais plutôt la sensibilité de certains sujets à ces altérations de l'organisation temporelle" (44).

III-11- En rhumatologie

S'il est un domaine en médecine où la survenue des symptômes à des moments particuliers du jour et de l'année a été rapportée depuis longtemps, c'est bien la rhumatologie.

III-11-1- Définition de la douleur arthritique

"L'arthrite est le nom générique de toutes les affections inflammatoires aiguës ou chroniques qui frappent les articulations. Elles sont caractérisées anatomiquement par des lésions synoviales, puis cartilagineuses et osseuses, cliniquement par la douleur, la tuméfaction, parfois la rougeur et la chaleur de l'articulation et par une atteinte plus ou moins marquée de l'état général. Elles évoluent vers la guérison totale ou vers l'ankylose et la déformation" (27).

III-11-2- Les pathologies

La douleur arthritique caractérise l'arthrite rhumatoïde (AR), l'ostéoarthrite (OA) et la spondylite ankylosante (SA) (44).

III-11-2-1- L'arthrite rhumatoïde

Les symptômes observés sont le résultat des études menées par Kowanko.

La douleur relative à l'arthrite rhumatoïde varie en intensité tout au long de la journée. Elle connaît un pic entre 08H00 et 12H00, puis décroît durant la période d'activité diurne jusqu'à son plus bas niveau en soirée.

La raideur et le volume des articulations de la main et des doigts suivent le rythme de la douleur. Ils sont les plus importants en début de journée. Parallèlement et logiquement, la force de préhension des mains est évaluée à son maximum en fin de soirée.

Des études concernant les modifications temporelles de la composition du liquide synovial sont en cours (15, 44, 54).

III-11-2-2- *L'ostéoarthrite*

L'ostéoarthrite correspond à la gonarthrose lorsqu'elle touche l'articulation du genou et à la coxarthrose lorsqu'elle touche celle de la hanche.

Différentes recherches ont été menées sur le sujet par Job-Deslandre, Bellamy et Lévy. Tous retrouvent le point culminant de la douleur en soirée et durant la nuit. Notons que de fortes variations interindividuelles ont été rapportées. En effet, un pourcentage conséquent (41 %) des sujets participant à l'étude de Lévi ressent deux pics de douleur au cours de la journée. Pour certains, aucune rythmicité de la douleur n'a même été enregistrée. Bellamy a même mis en évidence un rythme circaseptidien (15, 44, 54).

III-11-2-3- *La spondylite ankylosante*

Les crises surviennent généralement entre 06H00 et 09H00 puis réapparaissent 12 heures plus tard.

Au cours de l'année, l'intensité de la douleur varie. Elle est plus importante pendant la période hivernale que durant la période estivale (15, 44, 54).

CHAPITRE IV:
CHRONOTHERAPIE

I- LA CHRONOTHERAPIE

Elle apparaît comme la suite logique des précédentes matières étudiées.

I-1- Origine

Le terme de chronothérapie a été employé pour la première fois en 1971 par Reinberg, Ghata et Halberg. Une dose d'hydrocortisone avait été administrée le matin chez 7 sujets addisoniens afin de restaurer les rythmes circadiens dépendant de l'activité corticosurrénalienne (40, 44, 54). Depuis, l'emploi de ce terme n'est pas toujours fait à bon escient. Quelle en est donc l'exacte définition ?

I-2- Définition

"La chronothérapie désigne la validation expérimentale d'heure(s) optimale(s) d'administration d'un agent thérapeutique chimique ou physique. Le choix de ces heures permet d'augmenter les effets désirés de l'agent et/ou d'en réduire les effets non désirés." Elle correspond à l'"optimisation temporelle d'une thérapeutique" (1, 19, 40, 44, 54).

I-3- Objectifs

En officine, face à la prescription du médecin, la question demeure : "A quelle heure dois-je prendre mon médicament ?" Loin de nous l'idée de critiquer une ordonnance qui ne comporte pas toutes les mentions obligatoires ! Seulement, à travers le chapitre qui va suivre, nous tenterons de proposer un élément de réponse aux patients ! Les moments de prise proposés pour les quelques médicaments qui vont suivre se basent sur des expériences pratiquées en chronothérapie dont nous retiendrons uniquement la conclusion ainsi que sur les différents rythmes ayant pu être observés dans la pathologie traitée. Bien entendu, il va sans dire que les informations que nous communiquerons sont générales et ne peuvent en aucune façon tenir compte de différences interindividuelles.

II- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES (44)

Par simplicité, nous reprendrons le plan utilisé en chronopharmacologie. Rappelons à nouveau que les heures ou les moments indiqués sont ceux qui apparaissent comme la meilleure réponse chronothérapeutique. Ils ne constituent en aucun cas une règle à suivre mais s'inscrivent dans le cadre du conseil officinal.

II-1- En cardio-angéiologie

II-1-1- Angine de poitrine

Diltiazem : le matin

Propranolol : 08H00

Trinitrine : 06H00

II-1-2- Anti-coagulants

Aspirine : au coucher (250 à 300 mg) ou, si possible pendant la nuit.

Acénocoumarol : le soir

Héparine standard, non fractionnée, SC : 04H00 et 16H00 (2 injections par 24 heures)

II-1-3- Antihypertenseurs

Béta-bloquants (Métoprolol, Propranolol) : le matin, au réveil

Diurétiques (Xipamide 20 mg) : le matin

IEC (Enalapril 20 mg) : 19H00

Inhibiteurs calciques (Amlodipine, Diltiazem, Nicardipine, Nifédipine, Vérapamil): le soir (au coucher)

II-2- Endocrinologie

ACTH : 08H00 (test de stimulation de la cortico-surrénale)

Déxaméthasone : 23H00 (test de freinage de l'activité cortico-surrénalienne)

Hydrocortisone : 2/3 le matin au réveil (07H00) et 1/3 à 12H00 ou 15H00

Lévothyroxine sodique : vers 08H00

9-alpha-fluorohydrocortisone : en une fois au milieu de la nuit

II-3- Gastro-entérologie

Anti-histaminiques H2 (Famotidine et Ranitidine) : repas du soir

(Nizatidine) : au coucher

Inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazole : 40 mg en dose unique) : le matin avant le petit-déjeuner

Hypocholestérolémiant (Pravastatine 20 mg) : le soir

II-4- Gynéco-obstétrique

HCG : le matin (insuffisance gonadique)

Gn-RH : toutes les 90 minutes (stérilité par insuffisance hypothalamique)

Testostérone : le matin sous forme de patch (déficit de sécrétion de testostérone chez l'homme)

II-5- Neurologie

Anesthésiques (Bupivacaïne, Lidocaïne, Mèpivicaïne) : à 15H00

Noramidopyrine : le matin

II-6- Pneumologie

II-6-1- Allergies

Méquitazine : le soir au dîner ou au coucher

II-6-2- Asthme

Agonistes des récepteurs β_2 Adrénergiques (Orciprénaline) : tard le soir, pendant la nuit et tôt le matin

(Salbutamol, Terbutaline) : 2/3 à 20H00 et 1/3 à 08H00

Corticoïdes (Béclométasone, Budésonide, Fluticasone, Prednisolone, Prednisone) :
15H00 (meilleure efficacité)

08H00 (meilleure tolérance)

Théophyllines LP (EUPHYLLINE LA*, THEOLAIR LP*, THEOSTAT LP*) :
le soir (totalité de la dose) ou 2/3 le soir et 1/3 le matin

II-7- Rhumatologie

Aspirine : le soir (0,5 à 1 g)

Indométacine à libération prolongée : 20H00

Kétoprofène à libération prolongée : 20H00

Ténoxiam : le midi

CONCLUSION

Le terme de chronobiologie n'est pas employé au cours du cursus universitaire de docteur en pharmacie. Il ne l'est pas plus maintenant qu'il y a quelques années lorsque j'ai terminé mes études.

Pourtant, nous l'avons vu, les variations temporelles s'appliquent à bon nombre de matières enseignées : la biologie, la pharmacologie, la thérapeutique et les pathologies qui s'y rapportent.

La chronobiologie a été appréhendée depuis fort longtemps. Si certains, comme Reinberg en font leur cheval de bataille, d'autres ignorent tout bonnement le concept et l'existence d'une quelconque application. Un DU lui est depuis peu consacré à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière à Paris et gageons qu'elle fera bientôt l'objet d'un enseignement sur les bancs de la Faculté de Limoges.

Que la posologie des "3 fois par jour" ne devienne pas une fatalité ! Il serait souhaitable que la prise en considération des rythmes biologiques permette une optimisation thérapeutique.

A travers cette thèse, j'espère avoir apporté une aide au personnel officinal à propos de la question très fréquente des malades et des clients : "A quelle heure dois-je prendre mon médicament ?"

BIBLIOGRAPHIE

1. AGUETTANT A, CLEMENT, BOINNOT C. Mieux soigner grâce à la chronothérapie. Lyon pharmaceutique, 1995, 46, 2, p. 91-98
2. AQUILINA C. La chronobiologie et ses implications en médecine. L'officiel de la pharmacie, 1996, 29, p. 42-47
3. ARONSON J K. Chronopharmacology : reflections on time and a new text. The Lancet, 1990, 335, p. 1515-1516
4. BARGOIN V. La sensibilité de l'organisme aux médicaments varie au cours de la journée. Le quotidien du médecin, 1996, 5807, p. 10
5. BELANGER P M. Rythmes circadiens de la biotransformation hépatique des médicaments. Pathologie et biologie, 1996, 44, 6, p. 564-570
6. BELLENTANI L. La chronobiologie et ses domaines. S. T. P Pharma pratiques, 1994, 4, 5, p. 321-331
7. BERLIN I, DECROIX D, MOLINIER P, et al. Comparaison de l'effet de la prise matinale et vespérale du carbasalate calcique effervescent (équivalent à 160mg d'aspirine) sur la muqueuse gastro-duodénale chez le volontaire sain. Pathologie et biologie, 1997, 45, 6, p. 514-520
8. BLOND B. Médicaments : le rôle des rythmes circadiens est sous-estimé. Panorama du médecin, 1996, 4371, p. 6
9. BOURIN M, GUILLARD Y, BRUGUEROLLE B. La chronopharmacologie. La revue de médecine, 1981, 6, p. 347-354
10. BRUGUEROLLE B. Chronopharmacocinétique : influence de l'heure d'administration d'un médicament sur sa pharmacocinétique. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1993, 132, p. 164-178
11. BRUGUEROLLE B. Données récentes en chronopharmacocinétique. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 925-934
12. BRUGUEROLLE, DUBUS, MAGNIN. La chronobiologie et ses applications médicales chez l'enfant. Archives françaises de pédiatrie, 1993, 50, p. 709-714
13. BRUGUEROLLE B, GRIGNON S. Chronopharmacologie. Pathologie et biologie, 1996, 44, 6, p. 547-554
14. BUREAU JP, COUPE M, LABRECQUE G, et al. Chronobiologie de l'inflammation. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 942-959
15. BUREAU JP, LABRECQUE G. Rythmes biologiques, inflammation et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pathologie et biologie, 1996, 44, 7, p. 610-617

16. CAMBAR J, DORIAN C, CAL J-C. Chronobiologie et physiopathologie rénale. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 977-984
17. CARLANDER B. Rythme et vigilance. Lyon medit med, 1990, suppl au N°4, p 12-13
18. CAZIN JL, GOSSELIN P, TOUITOU Y. Chronobiologie : le temps est venu. I- buts et principes. J Pharm clin, 1991, 10, p. 35-44
19. CAZIN JL, GOSSELIN P, TOUITOU Y. Chronobiologie : le temps est venu. II- de la pathologie à la thérapeutique. J Pharm clin, 1991, 10, p. 45-53
20. CHALLAMEL M J, THIRION M. Chronobiologie et rythmes circadiens. In Le sommeil, le rêve et l'enfant [en ligne]. Disponible sur :
http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/somment/hors_du_temps.html. (Page consultée le 03/03/99)
21. CHALLAMEL M J, THIRION M. Les expériences "hors du temps". In Le sommeil, le rêve et l'enfant [en ligne]. Disponible sur :
http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/somment/hors_du_temps.html. (Page consultée le 03/03/99)
22. CHALLAMEL M J, THIRION M. Les horloges biologiques. In Le sommeil, le rêve et l'enfant [en ligne]. Disponible sur :
http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/somment/hors_du_temps.html. (Page consultée le 03/03/99)
23. CHALLAMEL M J, THIRION M. Pour commencer, quelques définitions. In Le sommeil, le rêve et l'enfant [en ligne]. Disponible sur :
http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/somment/hors_du_temps.html. (Page consultée le 03/03/99)
24. COUDERT P, DELEUSE MF, CHANDEZON E. Chronothérapie des dépressions. Actualités pharmaceutiques, 1993, 313, p. 61-64
25. DASSE MH. Influence de l'alimentation et de l'heure sur la prise du médicament. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux 2, 1992, 139p
26. DECOUSUS H, OLLAGNIER M, JAUBERT J, et al. Rythmes biologiques et maladie thromboembolique. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 985-990
27. FABER C. Ramadan : les modalités de prise des médicaments peuvent être adaptées. Le quotidien du pharmacien, 1996, 5774, p. 8
28. GARNIER DELAMARE. Dictionnaire des termes de médecine. 27^{ème}

29. GASTALDI T. Quand faut-il prendre les médicaments ? Dictionnaire-guide de dispensation des médicaments voie orale, 1997, p. 2-6
30. GERVAIS P, REINBERG A. Chronothérapie des maladies allergiques. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 969-976
31. GOLDMINE M. Chronothérapie. In Actualités Fédération Mutualiste Parisienne [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.fmp.fr/actualit/prev502.html>. (Page consultée le 26/03/00)
32. GOUBILLON ML, THALABARD JC. Importance des rythmes ultradiens en endocrinologie. Pathologie et biologie, 1996, 44, 7, p. 585-591
33. HAUS E. Biologic rythms in hématology. Pathologie et biologie, 1996, 44, 7, p. 618-630
34. HECQUET B. Modélisation pour une chronopharmacologie. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 937-941
35. LABRECQUE G, BELANGER PM. Mécanismes fondamentaux de la chronopharmacologie. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 917-923
36. LAMBERG L. Time of day medicine dose is taken may boost its efficacy, cut toxicity. Jama, 1996, 275, 15, p. 1143-1144
37. LAPLANTE L. Conseils thérapeutiques : la chronothérapie. In : Société québécoise d'hypertension artérielle. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.hypertension.qc.ca/members/arch_cons9909.html. (Page consultée le 25/12/99)
38. LEVI F. Rythmes biologiques, chronothérapie et dérivés nitrés. Annales de cardiologie et d'angéiologie, 1997, 46, 7, p. 426-430
39. LORENZONI C. Chronobiologie : suivez vos biorythmes. Bien-être et santé, 1999, 159, p. 8-9
40. MAHE V, CHEVALIER JF. Rôle de l'horloge biologique en pathologie humaine. La presse médicale, 1995, 24, 22, p. 1041-1046
41. MEJEAN L, STRICKER-KONGRAD A, LLUCH A. Chronobiologie, nutrition et métabolisme. Pathologie et biologie, 1996, 44, 7, p. 603-609
42. PONS M, CAMBAR J. La chronotoxicologie, une approche encore peu connue de la toxicologie. Pathologie et biologie, 1996, 44, 6, p. 555-563
43. REINBERG A. Chronobiologie et chronopharmacologie : concepts et définitions. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 909-916
44. REINBERG A. Chronobiologie médicale Chronothérapeutique. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2003, 298p.

45. REINBERG A. Chronopharmacologie. Que sais-je ? "Les rythmes biologiques", 1993, p. 96-97
46. REINBERG A. Chronothérapie. Que sais-je ? "Les rythmes biologiques", 1993, p. 105-106
47. REINBERG A. Concepts in chronopharmacology. Annual review of pharmacology and toxicology, 1992, 32, p. 51-66
48. REINBERG A. Des rythmes biologiques à la chronobiologie. Paris : Gaultier-Villars, 1979, 159p.
49. REINBERG A. La chronobiologie. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 907-908
50. REINBERG A. Le temps humain et les rythmes biologiques. Paris : Editions du rocher, 1998, 139p.
51. REINBERG A. Les apports de la chronopharmacologie. Le concours médical, 1991, 113, 23, p. 2066-2068
52. REINBERG A. Les rythmes biologiques : mode d'emploi. Paris : Flammarion, 1994, 170p.
53. REINBERG A. Rythmes biologiques et médicaments. Pathologie et biologie, 1988, 36, 9, p. 1093-1098
54. REINBERG A. Thérapeutique et rythmes circadiens : chronothérapeutique. La revue du praticien, 1972, 22, 33, p. 4627-4638
55. REINBERG A, LABRECQUE G, SMOLENSKY M. Chronobiologie et chronothérapie (Heure optimale d'administration des médicaments). Paris : Medecine Sciences Flammarion, 1991, 201p.
56. REINBERG A, SMOLENSKY M, LEVI F. Clinical chronopharmacology. Biomedicine, 1981, 34, 4, p. 171-178
57. REINBERG A, TOUITOU Y. Synchronisation et dyschronisme des rythmes circadiens humains. Pathologie et biologie, 1996, 44, 6, p. 487-495
58. RIOU S. Mieux traiter avec le temps. Impact médecin hebdo, 1997, 379, p. 28-30
59. SCHEEN AJ. Pulsatilité de la sécrétion d'insuline. La presse médicale, 1993, 22, 33, p. 1677-1678
60. SERVIERE J, LAVIALLE M. Le noyau supra-chiasmatique : approche cellulaire du fonctionnement de l'horloge. Pathologie et biologie, 1996, 44, 6, p. 497-508

61. SMOLENSKY, D'ALONZO. Medical chronobiology : Concepts and Applications. American review of respiratory disease, 1993, 147, p. S2-S19
62. SMOLENSKY MH. Chronobiology and epidemiology. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 991-1004
63. SZEKELY C, PIETTE F, SEBBANE G. Age et chronobiologie. La revue de gériatrie, 1993, 18, 9, p. 531-536
64. TCHERDAKOFF P, CHAU NP. Les variations nyctémérales de la pression artérielle. Pathologie et biologie, 1996, 44, 7, p. 592-602
65. THAMINY A. Le Ramadan impose une rationalisation du nombre de prises médicamenteuses. Le quotidien du médecin, 1996, supp au 5795, p. 11
66. TOUITOU Y. Introduction aux rythmes biologiques dans le domaine de la santé. Pathologie et biologie, 1996, 44, 6, p. 479-486
67. TOUITOU Y. Le vieillissement des rythmes biologiques chez l'homme. Pathologie et biologie, 1987, 35, 6, p. 1005-1012
68. TOUITOU Y, BOGDAN A, REINBERG A, et al. Les rythmes annuels endocriniens chez l'homme. Pathologie et biologie, 1996, 44,7, p. 654-665
69. VIDAL 2005 : le dictionnaire. 88^{ème} éd. Paris : Ed du Vidal, 2005, 2328 et 304p.
70. WORONOFF-LEMSI MC. Bon usage du médicament. Fiche pharmacologique N°14, 1999, 2p.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	p 7
INTRODUCTION	p 11
<u>CHAPITRE I : CHRONOBIOLOGIE</u>	p 13
I- Historique	p 14
II- Définition	p 14
III- Les rythmes biologiques	p 15
III-1- Caractérisation d'un rythme biologique	p 15
III-1-1- Expression mathématique	p 15
III-1-1-1- Méthode des moindres carrés	p 15
III-1-1-2- Méthode Cosinor	p 16
III-1-2- La période	p 16
III-1-2-1- Définition	p 16
III-1-2-2- Rythmes ultradiens	p 17
III-1-2-2-1- Définition	p 17
III-1-2-2-2- Exemples	p 17
III-1-2-3- Rythmes circadiens	p 17
III-1-2-3-1- Définition	p 17
III-1-2-3-2- Exemples	p 17
III-1-2-4- Rythmes infradiens	p 18
III-1-2-4-1- Définition	p 18
III-1-2-4-2- Exemples	p 18
III-1-3- L'acrophase	p 18
III-1-3-1- Définition	p 18
III-1-3-2- Exemples	p 19
III-1-3-3- La bathyphase	p 19
III-1-4- Le méSOR	p 19
III-1-5- L'amplitude	p 19
III-2- Existence d'horloges biologiques	p 20
III-2-1- Mise en évidence	p 20

III-2-2- Définition	p 20
III-2-3- Le noyau suprachiasmatique (NSC)	p 20
III-2-3-1- Définition	p 20
III-2-3-2- Modalités d'action	p 21
III-2-3-2-1- L'épiphyse	p 21
III-2-3-2-2- Les organes effecteurs	p 21
III-3- Notion de synchroniseurs	p 22
III-3-1- Définition	p 22
III-3-2- Les différents synchroniseurs	p 22
III-3-2-1- Synchroniseur prépondérant	p 23
III-3-2-1-1- Espèces animales et végétales	p 23
III-3-2-1-2- L'homme	p 23
III-3-2-2- Synchroniseurs secondaires	p 23
III-3-2-3- Synchronisation	p 24
III-4- Propriétés des rythmes biologiques	p 24
III-4-1- Ubiquité	p 24
III-4-2- Origine génétique	p 25
III-4-3- Organisés entre eux : structure temporelle	p 25
III-4-4- Endogénicité	p 26
III-4-5- Entraînés par les synchroniseurs	p 26
III-5- Description de quelques rythmes	p 27
III-5-1- La mélatonine	p 27
III-5-2- Le cortisol	p 27
III-6- Modification des rythmes biologiques	p 28
III-6-1- Les dyschronismes	p 28
III-6-1-1- Dyschronisme pathologique	p 29
III-6-1-1-1- Les troubles affectifs majeurs	p 29
III-6-1-1-2- L'intolérance au travail posté	p 29
III-6-1-1-3- Le décalage horaire	p 30
III-6-1-2- Dyschronisme et médicaments	p 31
III-6-2- Les rythmes de l'enfant	p 32
III-6-2-1- Chez le fœtus	p 32
III-6-2-2- Le rythme des naissances	p 32
III-6-2-3- Chez le nouveau-né	p 33

III-6-2-4- Chez le prématuré	p 33
III-6-2-5- Psychophysiologiques chez l'enfant	p 34
III-6-3- Les rythmes et le vieillissement	p 35
III-6-3-1- Rythme veille/sommeil	p 35
III-6-3-2- Rythme de la température	p 36
III-6-3-3- Rythme du cortisol	p 36
III-6-3-4- Rythme de la mélatonine	p 36
III-6-3-5- Rythme des protéines plasmatiques	p 37
III-6-3-6- Autres rythmes	p 37
III-6-3-7- Conclusion	p 38
IV- Théorie de l'homéostasie	p 38
<u>CHAPITRE II : CHRONOPHARMACOLOGIE</u>	p 40
I- Historique	p 41
II- Définition	p 41
III- La chronopharmacocinétique	p 41
III-1- Définition	p 41
III-2- Variations circadiennes de l'absorption des médicaments	p 42
III-2-1- L'absorption : généralités	p 42
III-2-1-1- Le passage transmembranaire	p 42
III-2-1-1-1- La diffusion passive	p 43
III-2-1-1-2- Les transports actif et facilité	p 44
III-2-1-1-3- La filtration	p 45
III-2-1-2- L'absorption	p 45
III-2-1-2-1- L'absorption médiate	p 45
III-2-1-2-2- L'absorption immédiate	p 46
III-2-2- Influence de l'alimentation	p 47
III-2-2-1- Le pH gastrique	p 47
III-2-2-2- Le temps de vidange gastrique	p 47
III-2-2-3- Les sécrétions digestives	p 48
III-2-2-4- Nature de l'alimentation	p 48
III-2-3- Variations temporelles de l'absorption des médicaments	p 49
III-3- Variations temporelles de la distribution des médicaments	p 50
III-3-1- La distribution : généralités	p 50

III-3-2- La distribution : modifications temporelles	p 51
III-3-2-1- Variations temporelles du passage des membranes biologiques	p 51
III-3-2-2- Variations temporelles du transport sur les protéines plasmatiques	p 52
III-4- Variations circadiennes du métabolisme hépatique des médicaments	p 54
III-4-1- Le métabolisme hépatique : généralités	p 54
III-4-1-1- Réactions de phase 1	p 54
III-4-1-2- Réactions de phase 2	p 55
III-4-2- Modifications temporelles du métabolisme hépatique des médicaments	p 56
III-4-2-1- Variations liées aux fluctuations du débit sanguin hépatique	p 57
III-4-2-2- Variations circadiennes de l'activité des enzymes de biotransformation	p 58
III-4-2-2-1- Rythmes circadiens de certaines enzymes hépatiques	p 58
III-4-2-2-2- Variations rythmiques des réactions enzymatiques	p 59
III-4-2-3- Variations circadiennes des biotransformations	p 60
III-5- Variations circadiennes de l'élimination rénale des médicaments	p 62
III-5-1- L'élimination rénale : généralités	p 62
III-5-1-1- La filtration glomérulaire	p 62
III-5-1-2- L'excrétion tubulaire	p 63
III-5-1-3- La réabsorption tubulaire	p 63
III-5-2- Modifications temporelles de l'excrétion rénale des médicaments	p 63
IV- Chronesthésie	p 65
IV-1- Définition	p 65
IV-2- Approche de la chronesthésie	p 65
IV-3- Chronesthésie et récepteurs	p 66
IV-3-1- Les récepteurs	p 66
IV-3-1-1- Définition	p 66
IV-3-1-2- Rythme circadien des récepteurs	p 66
IV-3-1-3- Mode d'action	p 66
IV-3-2- Chronesthésie appliquée	p 67
IV-3-2-1- Au niveau de la peau	p 67
IV-3-2-2- Au niveau bronchique	p 67

V- Chronergie	p 68
V-1- Définition	p 68
V-2- La chronotoxicologie	p 68
V-2-1- Définition	p 68
V-2-1-1- La chronotoxicité	p 69
V-2-1-2- La chronotolérance	p 69
V-2-2- Mécanismes de la chronotoxicologie	p 69
V-2-2-1- Chronotoxicologie générale	p 69
V-2-2-2- Chronotoxicologie spécifique d'organes	p 70
V-2-2-2-1- Chronotoxicité hépatique	p 71
V-2-2-2-2- Chronotoxicité rénale	p 71
V-2-2-2-3- Chronotoxicité gastro-intestinale	p 73
V-2-2-2-4- Chronotoxicité auditive	p 74
V-2-2-2-5- Conséquences pratiques de la chronotoxicité	p 74
V-3- La chronoefficacité	p 75
<u>CHAPITRE 3 : LA CHRONOPATHOLOGIE</u>	p 77
I- Définition et concepts	p 78
I-1- Définition	p 78
I-2- Concepts	p 78
I-2-1- La notion d'altérations	p 78
I-2-2- Pathologies induites	p 78
II- Rythmes biologiques et pathologies	p 79
II-1- Les rythmes en pathologie	p 79
II-2- Les rythmes altérés en pathologie	p 80
III-3-Différents rythmes en pathologie	p 80
II-3-1-L'asthme	p 80
II-3-2- L'hypertension artérielle	p 81
II-3-3- Conclusions et applications	p 81
III- Les différents domaines d'application	p 81
III-1- En cardio-angéiologie	p 82
III-1-1- Description des différents rythmes circadiens	p 82
III-1-1-1- La pression artérielle	p 82
III-1-1-2- La coagulation	p 84

III-1-1-3- Autres rythmes	p 85
III-1-1-4- Les différents rythmes entre eux	p 85
III-1-2- Les pathologies	p 86
III-1-2-1- L'angine de poitrine	p 86
III-1-2-2- L'infarctus du myocarde et ses manifestations cliniques	p 87
III-1-2-3- Accidents vasculaires cérébraux	p 88
III-1-2-4- Autres pathologies cardio-vasculaires	p 88
III-2- En dermatologie	p 89
III-2-1- Rappel sur la peau	p 89
III-2-2- Rythmicité	p 89
III-2-2-1- Les conditions expérimentales	p 89
III-2-2-2- Les différents rythmes circadiens	p 90
III-3- En endocrinologie	p 91
III-3-1- Troubles liés au rythme du cortisol	p 91
III-3-1-1- Le rythme du cortisol	p 91
III-3-1-2- Les pathologies	p 91
III-3-2- Troubles liés au rythme de l'insuline	p 92
III-3-2-1- Le rythme de l'insuline	p 92
III-3-2-2- Chronopathologie du diabète	p 93
III-4- En gastro-entérologie	p 96
III-4-1- Etude de différents rythmes	p 96
III-4-1-1- Rythme circadien de la sécrétion acide	p 96
III-4-1-2- Rythmes relatifs à la muqueuse gastrique	p 97
III-4-2- L'ulcère gastroduodéal	p 97
III-4-2-1- La pathologie	p 97
III-4-2-2- Rythmicité	p 98
III-5- En gynécologie obstétrique	p 99
III-6- En néphrologie	p 99
III-6-1- Etude de quelques rythmes	p 99
III-6-1-1- Rythme circadien de l'excrétion urinaire	p 99
III-6-1-2- Des rythmes sous influence hormonale	p 100
III-6-2- Les pathologies	p 100
III-7- En neurologie	p 101
III-7-1- La maladie de Parkinson	p 101

III-7-2- La douleur	p 101
III-7-2-1- Caractéristiques	p 101
III-7-2-2- Rythmes impliqués	p 102
III-8- En pédiatrie	p 103
III-8-1- Les maladies infantiles	p 104
III-8-2- Les maladies congénitales	p 104
III-9- En pneumologie	p 105
III-9-1- L'asthme	p 105
III-9-1-1- Historique	p 105
III-9-1-2- Définition	p 105
III-9-1-3- Chronopathologie de l'asthme	p 105
III-9-2- La rhinite allergique	p 108
III-9-2-1- Rythmicité dans la survenue de la rhinite	p 108
III-9-2-2- Rythmes liés à l'histamine	p 109
III-9-3- La grippe et les infections pulmonaires	p 110
III-10- En psychiatrie	p 110
III-10-1- Les dépressions	p 110
III-10-1-1- Définition	p 110
III-10-1-2- Les rythmes dans la dépression	p 110
III-11- En rhumatologie	p 112
III-11-1- Définition de la douleur arthritique	p 112
III-11-2- Les pathologies	p 112
III-11-2-1- L'arthrite rhumatoïde	p 112
III-11-2-2- L'ostéoarthrite	p 113
III-11-2-3- La spondylite ankylosante	p 113
<u>CHAPITRE IV : CHRONOTHERAPIE</u>	p 114
I- La chronothérapie	p 115
I-1- Origine	p 115
I-2- Définition	p 115
I-3- Objectifs	p 115
II- Perspectives thérapeutiques	p 116
II-1- En cardio-angiologie	p 116
II-1-1- Angine de poitrine	p 116

II-1-2- Anti-coagulants	p 116
II-1-3- Antihypertenseurs	p 116
II-2- Endocrinologie	p 116
II-3- Gastro-entérologie	p 117
II-4- Gynéco obstétrique	p 117
II-5- Neurologie	p 117
II-6- Pneumologie	p 117
II-6-1- Allergies	p 117
II-6-2- Asthme	p 117
II-7- Rhumatologie	p 118
<u>CONCLUSION</u>	p 119
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p 121
<u>TABLE DES MATIERES</u>	p 127
<u>SERMENT DE GALIEN</u>	p 135

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 313

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LAMY (Carole).- Bases de la chronobiologie : vers une stratégie chronothérapeutique. -135 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2005).

RESUME :

Cette thèse s'emploie à définir les notions essentielles de chronobiologie et à répertorier les applications pratiques qui en découlent.

La première partie expose les grands principes de chronobiologie. Elle présente les rythmes biologiques, leurs caractérisations, leurs propriétés et leurs singularités à travers le descriptif de quelques-uns.

La deuxième partie traite de la chronopharmacologie qui regroupe la chronopharmacocinétique, la chronesthésie et la chronergie.

La troisième partie, sous le titre de chronopathologie s'intéresse aux différents domaines de la médecine auxquels la chronobiologie peut s'appliquer, exception faite de l'oncologie.

Pour terminer, la quatrième partie, s'appuyant sur l'ensemble des données précédentes, propose une synthèse chronothérapeutique indiquant le moment préférentiel d'administration de différents médicaments.

MOTS-CLES :

- Chronobiologie.
- Rythmes biologiques.
- Chronopharmacologie.
- Chronopathologie.
- Chronothérapie.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud.

Juges : Monsieur Francis Comby, Maître de Conférences.

Monsieur Bernard Jouany, Pharmacien.