

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N° 3333

**DE LA CHRONOBIOLOGIE À LA CHRONOTHÉRAPIE
- optimisation temporelle de la prise médicamenteuse -**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 4 juillet 2016

par

Sarah MOUSSOUR

née le 07 septembre 1992, à Limoges

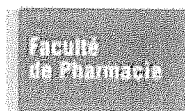
EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Nicolas PICARDPrésident

M. le Docteur Fabrice BILLET Juge

M. le Docteur Jean-Christophe COUTURIER Juge





Université
de Limoges

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

TROUILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016)

BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET
CLINIQUE, CANCEROLOGIE

FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016)

CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Nicolas PICARD.

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury. Je vous adresse mes remerciements pour votre pédagogie et l'intérêt porté à mon travail. Pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours du cursus universitaire, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Fabrice BILLET.

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre de ce jury. Recevez mes sincères remerciements pour votre disponibilité durant tout le parcours universitaire des études de pharmacie.

À Monsieur le Docteur Jean-Christophe COUTURIER.

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie également de m'avoir formée et guidée, notamment durant les six derniers mois d'études. Merci d'avoir participé à cette « aventure ».

À mes parents.

Je vous remercie de m'avoir donné les moyens de réussir, de m'avoir encouragée et réconfortée chaque jour. Je vous remercie de m'avoir permis d'être celle que je suis aujourd'hui. Si demain j'exerce le métier de pharmacien d'officine, c'est grâce à vous.

À mes grands-parents.

Je vous remercie de m'avoir transmis des valeurs et d'être fiers de moi chaque jour.

À ma sœur.

Merci pour tous les bons moments passés toutes les deux et tous ceux à venir. Je t'aime.

À ma meilleure amie, Mathilde.

Merci d'avoir rempli ces six années d'études de souvenirs en tous genres. Ces moments me manquent déjà.

A mes ami(e)s.

A Aude, Aurore, Clémence, Laure, Lise et Olivia, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Maxime, merci de m'avoir épaulée depuis le début.

A toutes celles et ceux que j'oublie forcément, merci pour tout.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	13
Introduction	14
Partie 1 : Eléments de chronobiologie.....	15
1. Historique.....	16
2. Caractérisation d'un rythme biologique.....	19
2.1. Modèle mathématique	19
2.2. Paramètres d'un rythme biologique	20
2.2.1. La période	20
2.2.2. L'amplitude.....	21
2.2.3. L'acrophase	21
2.2.4. La batyphase	21
2.2.5. Le méSOR	21
3. Propriétés des rythmes biologiques	23
3.1. Ubiquité	23
3.2. Endogénicité.....	23
3.3. Génétique.....	24
3.4. Plasticité.....	24
4. L'organisme et le temps	25
4.1. Théorie de l'homéostasie.....	25
4.2. Approche chronobiologique : organisation du système circadien.....	26
4.2.1. Horloges biologiques : les noyaux supra-chiasmatiques.....	26
4.2.1.1. Localisation et anatomie	27
4.2.1.2. Histologie	27
4.2.1.3. Fonctionnement	28
4.2.1.4. Aspects moléculaires	29
4.2.2. Les synchroniseurs	31
4.2.2.1. L'entraînement de l'horloge biologique par la lumière.....	32
4.2.2.2. L'entraînement de l'horloge biologique par des signaux non lumineux.....	33
5. Chronobiologie clinique.....	34
5.1. Conditions expérimentales permettant la détermination des rythmes	34
5.1.1. Quand ?	34
5.1.2. Qui ?.....	35
5.1.2.1. L'âge	35
5.1.2.2. Le sexe	35
5.1.2.3. L'espèce.....	35
5.1.3. Comment ?	36
5.1.3.1. Le stress	36
5.1.3.2. Les conditions d'éclairage, de température et d'humidité	36
5.1.3.3. L'alimentation.....	36
5.2. Enregistrement des données et exploitation des résultats	37
5.3. Rythmes circadiens des principaux paramètres chez l'Homme	37
5.3.1. Rythmes circadiens des ions	37
5.3.2. Rythmes circadiens en hématologie.....	38
5.3.3. Rythmes circadiens des paramètres biochimiques	38
5.3.4. Rythmes circadiens en endocrinologie	39
6. Conclusion	40

Partie 2 : Chronopharmacologie	41
1. Définition et objectifs de la chronopharmacologie	42
2. Chronopharmacocinétique	43
2.1. Rappels d'éléments de pharmacocinétique	43
2.1.1. L'absorption	43
2.1.2. La distribution	44
2.1.3. Le métabolisme	45
2.1.4. L'élimination	45
2.2. Quelques études de chronopharmacocinétique	46
2.3. Fluctuations temporelles de l'absorption des médicaments	47
2.4. Fluctuations temporelles de la distribution des médicaments	48
2.5. Fluctuations temporelles du métabolisme des médicaments	49
2.6. Fluctuations temporelles de l'élimination des médicaments par le système biliaire	50
2.7. Fluctuations temporelles de l'élimination des médicaments par le rein	51
3. Chronoesthésie	53
3.1.1. Chronoesthésie et arbre bronchique	53
3.1.2. Chronoesthésie et peau	54
3.1.3. Autres cibles étudiées	54
3.2. Aspects expérimentaux de la chronoesthésie	54
3.2.1. Chronopharmacodynamique des médicaments à action non spécifique	54
3.2.2. Chronopharmacodynamique des médicaments à action spécifique	55
4. Chronoergie	56
4.1. Définitions et objectifs de la chronoergie	56
4.2. Chronotoxicologie	56
4.2.1. Définitions	57
4.2.1.1. La chronotoxicité	57
4.2.1.2. La chronotolérance	57
4.2.1.3. La chronotérogénicité	58
4.2.2. Mécanismes de la chronotoxicologie	58
4.2.3. Chronotoxicité gastro-intestinale	58
4.2.4. Chronotoxicité hépatique	59
4.2.5. Chronotoxicité rénale	60
4.2.6. Chronotoxicité auditive	62
4.2.7. Intérêts de la chronotoxicologie en pratique	62
4.3. Chronoeffficacité	63
5. Conclusion	64

Partie 3 : Chronothérapie	65
1. Objectifs et définition de la chronothérapie	66
2. Chronothérapie de l'hypertension artérielle	67
2.1. Rappels sur l'hypertension artérielle	67
2.1.1. Epidémiologie	67
2.1.2. Physiopathologie	68
2.1.3. Complications	68
2.1.3.1. Complications aiguës	68
2.1.3.2. Complications chroniques	68
2.2. Chronopathologie de l'hypertension artérielle	69
2.2.1. Enregistrement de l'oscillation des chiffres tensionnels	69
2.2.1.1. Mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)	69
2.2.1.2. Mesure par auto-tensiomètre	69
2.2.2. Profil circadien de la pression artérielle	70
2.2.3. Origines des variations circadiennes de la pression artérielle	71
2.2.3.1. Rythme circadien de la résistance vasculaire périphérique	71
2.2.3.2. Rythme circadien du volume sanguin	71
2.2.3.3. Rythme circadien des facteurs vasoactifs	71
2.3. La prise en charge de l'hypertension artérielle	72
2.3.1. Les objectifs thérapeutiques	72
2.3.2. Les classes médicamenteuses utilisées	72
2.3.3. La stratégie thérapeutique	74
2.4. Chronothérapie appliquée au traitement de l'hypertension artérielle	75
2.4.1. Les diurétiques	75
2.4.2. Les β -bloquants	75
2.4.3. Les inhibiteurs calciques	76
2.4.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	76
2.4.5. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	77
2.5. Conclusion	78
3. Chronothérapie de l'asthme	79
3.1. Rappels sur l'asthme	79
3.1.1. Epidémiologie	79
3.1.2. Physiopathologie	79
3.1.3. Classification	80
3.2. Chronopathologie de l'asthme	81
3.2.1. Rôle des facteurs exogènes	81
3.2.1.1. L'effet du sommeil	81
3.2.1.2. L'effet du refroidissement de l'atmosphère	81
3.2.1.3. L'effet des difficultés d'expectoration du mucus	82
3.2.2. Rôle des rythmes circadiens endogènes	82
3.2.2.1. L'effet du rythme circadien de la liberté bronchique	82
3.2.2.2. L'effet du rythme circadien des sécrétions neuroendocriniennes	82
3.2.2.3. L'effet du rythme circadien de l'hyperréactivité bronchique	83
3.2.2.4. L'effet du rythme circadien de l'inflammation broncho-alvéolaire	84
3.3. Prise en charge de l'asthme	84
3.3.1. Objectifs thérapeutiques	84
3.3.2. Classes thérapeutiques	84
3.3.3. Stratégie thérapeutique	87
3.4. Chronothérapie appliquée aux traitements de l'asthme	87
3.4.1. Les β_2 mimétiques CDA	87
3.4.2. Les β_2 mimétiques LDA	87
3.4.3. Les corticoïdes	88
3.4.4. Les associations fixes de β_2 -mimétiques et de corticoïdes	88
3.4.5. Le montélukast	89
3.5. Conclusion	89
4. Limites de la chronothérapie	90
5. Conclusion	91

Partie 4 : Optimisation temporelle de la prise médicamenteuse à l'officine	92
1. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'analgésie et de la rhumatologie	93
2. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de la cardiologie.....	94
3. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'endocrinologie	95
4. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'hématologie.....	96
5. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'hépatogastro-entérologie.....	97
6. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'immuno-allergologie	98
7. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'infectiologie	99
8. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de la neurologie et de la psychiatrie ..	100
9. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de la pneumologie.....	101
10. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'urologie	102
11. Optimisation temporelle de la prise des suppléments.....	103
Conclusion	104
Références bibliographiques	105
Table des figures	114
Table des tableaux	115
Serment de Galien	116

LISTE DES ABREVIATIONS

ϕ : acrophase
A : amplitude
ALAT : alanine amino-transférase
ARAI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASAT : aspartate amino-transférase
BD : biodisponibilité
BHE : barrière hémato-encéphalique
Bmax : nombre de sites de liaison
CDA : courte durée d'action
Cmax : concentration maximale
DEP : débit expiratoire de pointe
DL50 : dose létale 50
EPP : effet de premier passage
f : fréquence
FRCV : facteur de risque cardio-vasculaire
 γ -**GT** : gamme-glutamyl-transpeptidase
HTA : hypertension artérielle
ICa : inhibiteur calcique
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
Kd : capacité des sites de liaison
LDA : longue durée d'action
M : mésor
MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle
NSC : noyau supra-chiasmatique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : principe actif
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
PAL : phosphatase alcaline
RCP : résumé des caractéristiques du produit
T : période
Tmax : temps pour atteindre Cmax
UI : unité internationale

INTRODUCTION

« Le matin, le midi, le soir, au coucher ? » A l'officine, le pharmacien est quotidiennement confronté à cette interrogation du patient concernant le moment où il doit s'administrer son médicament. La question de l'heure optimale d'administration d'une substance médicamenteuse n'est pas récente puisqu'elle a, en effet, été posée en 1814 par Julien-Joseph Virey. En revanche la réponse, ou plutôt les réponses, ne sont apparues que bien plus tard avec l'avènement d'une nouvelle science qu'est la chronobiologie. Cette dernière œuvre en faveur de l'existence de rythmes biologiques prévisibles et remet en cause le dogme de l'homéostasie.

Le premier chapitre traitera de cette science étudiant les rythmes biologiques des êtres vivants que constitue la chronobiologie. Depuis les premières observations historiques de ces oscillations cycliques dans le monde vivant, de nombreux paramètres ont été acquis et permettent d'expliquer leurs origines, leurs fonctionnements et leurs répercussions. Des études récentes ont permis de situer l'horloge circadienne chez les êtres vivants ainsi que d'en comprendre le fonctionnement. La chronobiologie dispose aujourd'hui de données caractérisant les variations cycliques de différents paramètres.

Un deuxième chapitre étudiera la partie pharmacologique de la chronobiologie sous le terme de chronopharmacologie. L'objectif est d'élucider les mécanismes pouvant expliquer les variations circadiennes des effets des médicaments. Il en découle des notions de modulations de l'efficacité et de la toxicité au cours du nycthémère abordées sous le terme générique de chronoergie.

Enfin, le troisième chapitre s'intéressera à la chronothérapie, partie appliquée à la pharmacie et plus particulièrement aux médicaments, dont le but est d'optimiser le moment de la prise médicamenteuse pour accroître les effets recherchés et réduire les effets indésirables.

Pour finir et donner un aspect concret et appliqué à ce travail, des « tableaux pratiques », à destination des professionnels de santé en lien avec le médicament, seront proposés avec pour objectif une aide pour répondre à la question « quand dois-je prendre mon médicament ? ».

Partie 1 : Eléments de chronobiologie

Le temps est un phénomène indissociable du monde vivant. En effet, on ne peut appréhender la matière vivante sans prendre en considération l'une de ses propriétés fondamentales qu'est la rythmicité.

Comment le temps interagit-il avec l'organisme ? C'est à cette question que s'intéresse la chronobiologie (du grec « *chronos* » le temps, « *bios* » la vie et « *logos* » l'étude). L'objectif est ici celui de l'intégration de la dimension temporelle aux processus biologiques.

La chronobiologie se définit comme « l'étude scientifique des rythmes biologiques des êtres vivants » [1]. Elle étudie l'organisation temporelle des êtres vivants ; pour cela cette science s'intéresse à la fois à des rythmes biologiques d'origine endogène et à des rythmes biologiques d'origine exogène.

Cette première partie a pour objectif la présentation du concept de rythme biologique ainsi que la compréhension du fonctionnement du système circadien.

1. Historique

L'Homme a toujours été conscient des variations rythmiques qui l'entourent dans la nature. Il observe l'alternance entre le jour et la nuit, les changements de saisons ou encore la floraison des plantes.

Dès la Préhistoire, l'Homme s'organisait en fonction des variations temporelles des êtres vivants autour de lui, comme la période de maturation des fruits.

Très rapidement, l'Homme a commencé à pratiquer l'agriculture et l'élevage ; ainsi il devait maîtriser les cycles de développement des végétaux et les cycles de reproduction des animaux : on note donc dès lors une connaissance primaire des variations temporelles qui affectent l'espèce vivante que l'on nommera rythmes biologiques. [2]

L'expérimentation a ensuite rapidement succédé à l'observation.

Hippocrate (460-370 av. JC) a rédigé « Sur la formation de l'Homme » un ouvrage dans lequel il amorce le concept de chronobiologie en attribuant à chaque humeur (le sang, la phlegme, la bile jaune et la bile noire) une prédominance pendant le jour et la nuit. Cependant, à ce moment, l'origine des rythmes est considérée comme étant entièrement exogène à l'organisme avec une influence astronomique.

En 1751, Carl Von Linné (1707-1778) utilise le phénomène de nyctasie (mouvement répondant à la variation jour/nuit chez les plantes supérieures) pour réaliser une horloge florale. Cette dernière permet d'évaluer l'heure en fonction de l'ouverture, de l'épanouissement et de la fermeture des pétales de certaines fleurs.

Par exemple, Linné montre que le nénuphar se referme aux alentours de 17 heures alors que la Belle de Nuit s'ouvre à ce même horaire. Il évoque ainsi la répétition quotidienne et prévisible de phénomènes biologiques.

Julien Joseph Virey (1775-1846) est considéré comme le premier chronobiologiste. Il a rédigé une thèse intitulée « Ephémérides de la vie humaine ou recherche sur la révolution journalière et la périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies ».

Dans cet écrit, il énonce l'existence de rythmes biologiques « innés » qui seraient contrôlés par des « horloges vivantes », ces dernières étant modulées par les variations environnementales. Il note la variation des effets des médicaments en fonction de l'heure d'administration, sujet qui a aujourd'hui été nettement approfondi et que j'ai choisi de développer dans cette thèse.

Virey a publié les premières observations quantifiées des rythmes circadiens et annuels de la mortalité humaine. [3]

Au début des années 1960, le terme « chronobiologie » commence à apparaître pour décrire une nouvelle discipline étudiant la « structure temporelle » des organismes, ses altérations et les mécanismes qui en sont responsables. Les études sur le fonctionnement des rythmes biologiques se multiplient et les chercheurs commencent à décrypter les secrets des biorythmes.

Aux Etats-Unis, Franz Halberg (1919-2013) est le fondateur du laboratoire de chronobiologie à l'université du Minnesota. En ajoutant la notion de temps aux connaissances existantes en biologie et en médecine et en reconnaissant le rôle crucial de ce dernier, Halberg a largement contribué au développement de la chronobiologie.

Pour lui, « *ignorer les rythmes en biologie, et en particulier en médecine, peut être comparé au fait de ne pas se laver les mains avant une opération chirurgicale* » (Pr F. Halberg, université de Minneapolis).

Ce scientifique a mis en évidence que l'utilisation des rythmes biologiques pour adapter les traitements médicamenteux permet d'optimiser leur efficacité et de minimiser les effets indésirables. Il l'a notamment appliqué à des traitements anticancéreux.

Il est également à l'origine du terme « rythme circadien » (du grec « *circa* » qui signifie environ et « *dies* » qui signifie jour) se rapportant à un événement caractérisé par une périodicité de 24 heures. [4]

De l'autre côté de l'océan, Alain Reinberg (1921-), physiologiste et docteur en médecine français, est considéré comme le père fondateur de la chronobiologie en France. Son objectif dans les années 1960 est de faire de la chronobiologie un nouveau domaine scientifique. A cette époque le nombre de chercheurs qui explorent les rythmes biologiques est limité. Reinberg veut prouver l'importance du temps dans les sciences de la vie. Il fait aujourd'hui partie de la Société Francophone de Chronobiologie.

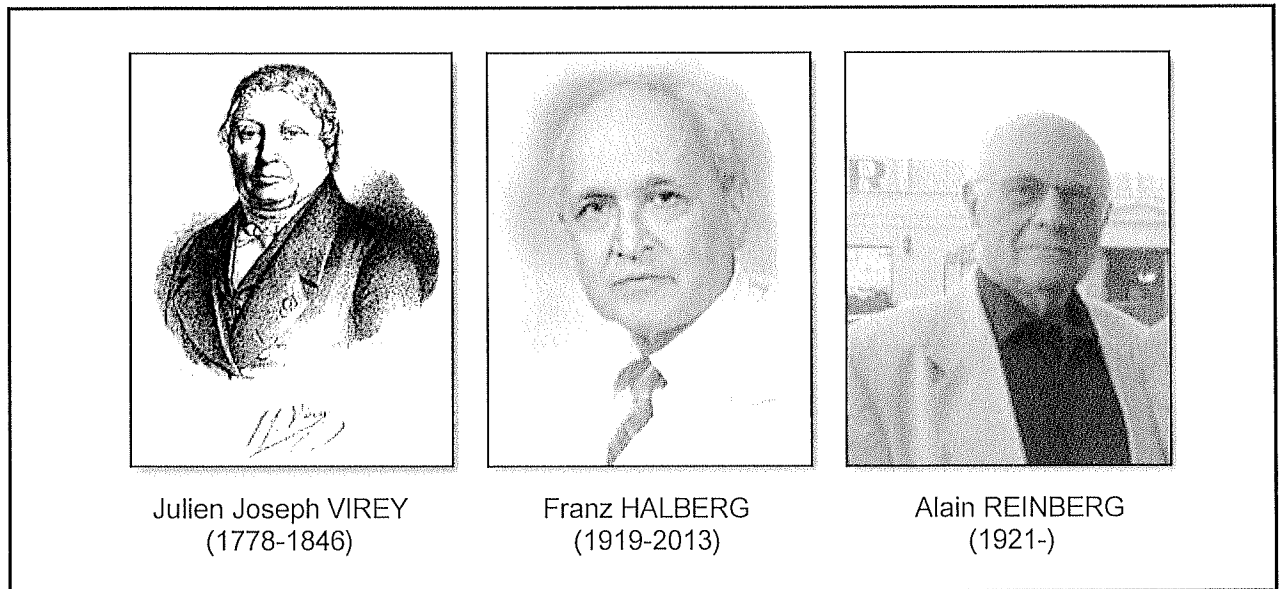


Figure 1 : Les fondateurs de la chronobiologie.

La chronobiologie a connu un véritable essor à cette époque grâce aux avancées sur les moyens techniques et au développement des connaissances en physiologie, en pathologie et en pharmacologie. Son champ d'application est toujours en expansion avec des applications de plus en plus diversifiées et l'apparition de nouvelles disciplines telles que la chronophysiologie ou encore la chronopharmacologie. La prise en compte du facteur temps en médecine semble être aujourd'hui de plus en plus acceptée.

Les rythmes biologiques doivent être pris en compte comme en témoignent de nombreuses utilisations telles que :

- la « resynchronisation » du patient pour traiter des troubles du sommeil,
- l'étude de la chronotoxicité et de la chronesthésie pour une administration des médicaments avec un minimum d'effets indésirables et un maximum d'efficacité.

2. Caractérisation d'un rythme biologique

L'observation d'un paramètre physiologique montre une fluctuation régulière et prévisible dans le temps. Il est alors possible de parler de rythme biologique. Cela peut être illustré à titre d'exemple par l'alternance entre l'activité diurne et le sommeil nocturne qui présente une périodicité de 24 heures.

Un rythme biologique correspond à un enchaînement de variations physiologiques, qui peuvent être schématisées, en fonction du temps, sous forme d'oscillations récurrentes. L'unité correspond à un cycle.

Il est possible de classer les rythmes selon leur nature ; ainsi il existe :

- des **rythmes physiologiques**, comme par exemple les battements du cœur
- des **rythmes biochimiques**, comme par exemple la synthèse d'hormones
- des **rythmes comportementaux**, comme par exemple le sommeil.

Tous les êtres vivants sont soumis à des rythmes biologiques « programmés » dans le temps. Il apparaît alors intéressant de les caractériser pour mieux les appréhender.

2.1. Modèle mathématique

Le plus simple pour modéliser un rythme consiste à reporter les valeurs mesurées sur un diagramme avec en abscisse le temps et en ordonnée la variation étudiée : il s'agit d'obtenir une représentation graphique. A partir des valeurs obtenues, on établit la moyenne afin d'avoir une représentation statistique appelée chronogramme. Cette méthode a pour avantage d'être relativement simple et de présenter une fiabilité acceptable pour des rythmes réguliers. En revanche, dès lors que l'on a à faire à un rythme irrégulier ou lorsqu'on veut extraire de ce recueil de données les valeurs des paramètres caractérisant un rythme, cette méthode s'avère insuffisante. [5]

Pour aller plus loin et caractériser plus précisément le rythme étudié, la méthode des moindres carrés, mise au point par Adrien-Marie Legendre et Carl Friedrich Gauss, peut être utilisée ; elle consiste à faire un lien entre des données expérimentales et un modèle mathématique résumant celles-ci. Cette technique mathématique repose sur la recherche des oscillations existantes dans le chronogramme et leur représentation sous la forme d'une fonction sinusoïdale.

Les valeurs collectées sont ensuite traitées selon la méthode du cosinor pour obtenir une fonction sinusoïdale du type : $Y(t) = M \times A \cdot \cos(\omega t + \phi)$ avec :

- t = le temps
- M = le mésor
- A = l'amplitude
- ϕ = l'acrophase
- ω = la fréquence angulaire = $\frac{2\pi}{T}$

La méthode du cosinor permet donc de définir 4 paramètres du rythme biologique (acrophase, amplitude, mésor et période) avec un indice de confiance de 95%. Cependant, cette méthode n'est applicable que pour des fonctions sinusoïdales.

Dans le cas où le rythme étudié ne se présente pas sous la forme d'une fonction sinusoïdale, des méthodes statistiques conventionnelles sont alors utilisées comme le modèle de Fourier.

2.2. Paramètres d'un rythme biologique

Un rythme biologique est défini et modélisé à l'aide de différents paramètres. [6]

2.2.1. La période

La **période** (T) représente la durée totale d'un cycle de la variable rythmique étudiée, c'est-à-dire le temps nécessaire pour obtenir deux épisodes qui se répètent (deux valeurs maximales par exemple). [7]

Selon sa valeur, on distingue :

- des rythmes ultradiens,
- des rythmes circadiens,
- et des rythmes infradiens.

• **Les rythmes ultradiens**

Leur période est inférieure à 20 heures ; ces rythmes se caractérisent par plus d'un cycle par journée de 24 heures.

Exemple : électrocardiogramme (T = 1 seconde).

- **Les rythmes circadiens**

Leur période est d'environ 24 heures (+/- 4 heures) ; on a approximativement un cycle par journée de 24 heures.

Ce type de rythme est très répandu dans l'organisme et particulièrement étudié.

Exemple : cycle veille/sommeil (T = 24 heures).

- **Les rythmes infradiens**

Leur période est supérieure à 28 heures.

Selon la longueur de T, on distingue :

- des rythmes circaseptidiens : $T \cong 7$ jours
- des rythmes circamensuels : $T \cong 1$ mois
- et des rythmes circannuels : $T \cong 1$ an.

Exemple : menstruations (T = 28 jours).

On note que la **fréquence** (f) correspond à l'inverse de la période : $f = \frac{1}{T}$;

On distingue ainsi :

- des rythmes de haute fréquence : $T < 30$ minutes
- des rythmes de moyenne fréquence : $30 \text{ minutes} < T < 2,5$ jours
- et des rythmes de basse fréquence : $T > 2,5$ jours.

2.2.2. L'amplitude

L'**amplitude** (A) représente la moitié de la variabilité totale. Elle correspond donc à la distance entre le mésoir et l'acrophase ou le mésoir et la batyphase.

2.2.3. L'acrophase

L'**acrophase** (ϕ) représente le pic de la variation étudiée dans l'échelle du temps pour la variable étudiée. On parle aussi de sommet ou encore de zénith.

L'acrophase est toujours exprimée par rapport à une phase de référence. En effet, pour un rythme circadien, l'origine est minuit et l'acrophase s'exprime en heures ou minutes.

2.2.4. La batyphase

La **batyphase** représente le creux de la variation étudiée. On parle aussi de nadir.

2.2.5. Le mésoir

Le **mésor** (M) représente le niveau moyen du rythme.

L'acronyme MESOR signifie *Midline Estimating Statistic of Rythm*.

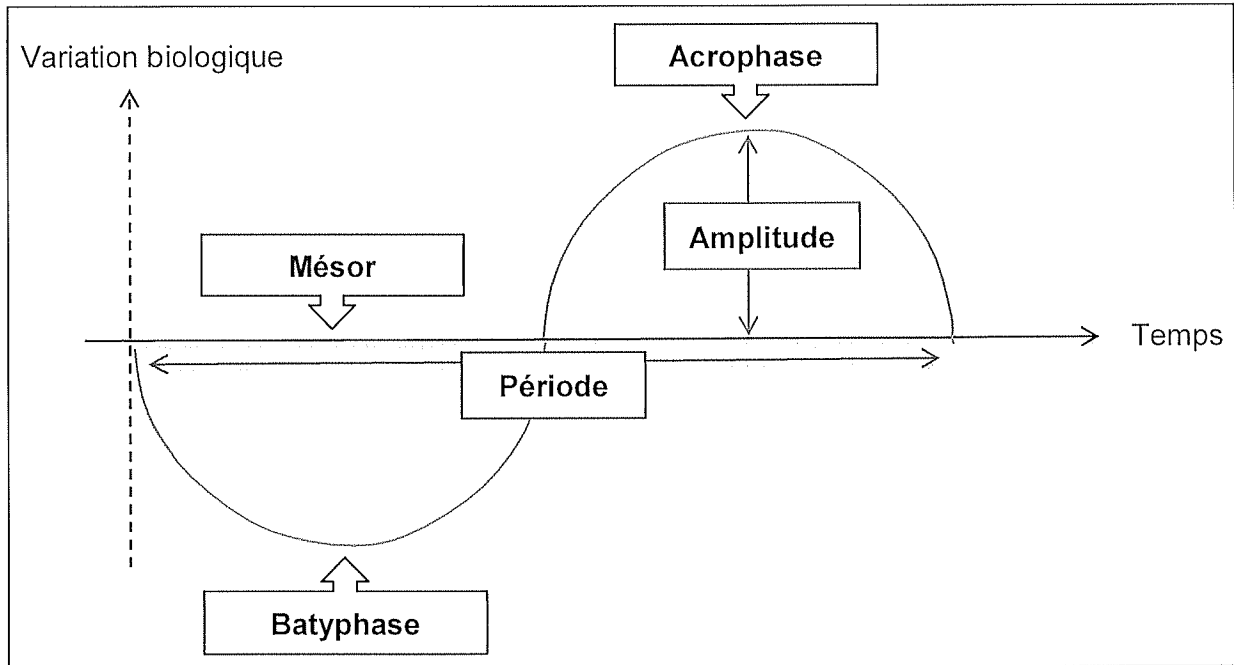


Figure 2 : Paramètres d'un rythme biologique.

3. Propriétés des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques répondent, quelle que soit leur nature, à des critères communs : on parle de propriétés fondamentales aux rythmes biologiques. [8] [9]

3.1. Ubiquité

Tous les organismes vivants, quel que soit leur niveau de complexité, voient leurs différentes activités régies par des rythmes.

Des études menées chez les cyanobactéries (sous-classe appartenant au groupe des eubactéries) ont mis en évidence la présence d'horloges biologiques rythmant leur fonctionnement. En avançant dans l'évolution, on en arrive à s'intéresser aux eucaryotes : chez ces derniers les horloges biologiques internes, et les rythmes biologiques en découlant, sont particulièrement répandus.

Ainsi, des rythmes biologiques ont été détectés tant chez l'algue que chez l'Homme, en passant par les champignons, les plantes et les mammifères.

L'ubiquité des rythmes biologiques amène à réfléchir sur leur origine. Les similitudes dans les séquences génétiques au sein d'organismes variables permettent de supposer une origine des rythmes biologiques datant de la période précambrienne durant l'ère primaire.

3.2. Endogénicité

Il s'agit ici du caractère interne des rythmes ; cet aspect est révélé par la persistance des rythmes en l'absence de signaux extérieurs, c'est à dire dans un environnement coupé des repères habituels.

Ce phénomène a été décrit pour la première fois au XVIII^{ème} siècle par Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, astronome français. Ce scientifique a étudié le rythme d'ouverture des feuilles d'une plante héliotrope (le mimosa). Il a observé que les mouvements des feuilles variaient au cours de la journée, ainsi la plante ouvrait ses feuilles le jour et les repliait la nuit. La poursuite de ses observations a permis de confirmer que ce rythme était maintenu même lorsque les plantes étaient placées à l'obscurité permanente. Ce rythme circadien persistait en l'absence de signes environnementaux prouvant l'existence de paramètres internes responsables.

D'autres expériences ont été menées pour mettre en évidence de phénomène, il s'agit notamment des expériences d'isolement dites « hors du temps ». La plus connue est celle de Michel Siffre.

Dans sa démarche, l'Homme devient un laboratoire vivant. Le principe consiste à supprimer la composante exogène en isolant l'Homme des « repères journaliers » (alternance lumière/obscurité, heure des repas) soit en utilisant des laboratoires spécifiques, soit lors d'expéditions de spéléologie. Les rythmes fonctionnent alors pour eux-mêmes de manière « déconnectée » de l'extérieur. On parle de rythme en libre cours, ils ne sont plus soumis à l'influence de l'environnement extérieur.

Lors de ces expérimentations, on a mis en évidence la persistance d'une période endogène proche de 24 heures mais légèrement allongée. Cette dernière correspond à la période naturelle ; chez l'Homme adulte sain, sa valeur est d'environ 25 heures avec de légères variations interindividuelles.

Ces différentes recherches confirment l'existence d'une ou plusieurs horloge(s) interne(s) ayant la capacité de contrôler les rythmes s'exerçant sur l'être vivant.

3.3. Génétique

Les travaux du docteur Reinberg ont mis en évidence l'influence du terrain génétique sur les biorythmes. Il a mené différentes expériences dont une notamment portait sur l'étude des rythmes circadiens de l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes chez des jumeaux monozygotes et hétérozygotes. Reinberg a constaté en analysant l'allure des courbes que ces dernières étaient similaires chez les jumeaux homozygotes alors qu'elles présentaient des dissemblances chez les jumeaux hétérozygotes. Ces résultats mettent en avant une propriété caractéristique des rythmes biologiques : les variations génétiques entre les individus ont un impact sur les biorythmes. Des travaux plus récents ont d'ailleurs permis l'identification de différents gènes impliqués dans le rythme circadien chez les mammifères : on parle de gènes « horloges ».

3.4. Plasticité

Les rythmes biologiques possèdent une caractéristique originale : ils sont capables de modifier leur période pour l'adapter à l'environnement et avoir une période la plus proche possible de 24 heures. Cette propriété permettra la synchronisation des rythmes par l'environnement qui sera développée ultérieurement.

4. L'organisme et le temps

4.1. Théorie de l'homéostasie

En 1865, Claude Bernard (1813-1878), un médecin et physiologiste français, décrit pour la première fois la théorie selon laquelle la constance du milieu intérieur des animaux est nécessaire pour assurer des conditions satisfaisantes aux différentes fonctions physiologiques. Le physiologiste américain Walter Bradford Cannon (1871-1945) reprend cette théorie et crée le concept d'homéostasie (du grec « *homoios* » égal et « *stasis* » la position) acceptée comme un véritable dogme par de nombreux médecins et pharmacologues. Ces scientifiques mettent en avant que tout changement ou perturbation devrait être rapidement corrigé par une contre-réaction pour ramener l'organisme à l'état d'équilibre précédent.

Il est actuellement reconnu que cette constance du milieu intérieur n'est qu'apparente. Ainsi, des variations circadiennes des différentes fonctions physiologiques et variables biologiques existent. Il apparaît donc nécessaire « d'aménager » cette théorie de l'homéostasie avec l'apport des connaissances nouvellement acquises par la chronobiologie.

L'organisme subit deux types de changement de l'environnement, d'une part des changements périodiques prévisibles et d'autre part des changements aléatoires imprévisibles.

L'exemple le plus explicite est celui des variations de la température corporelle : d'une part il existe une régulation thermique « classique » face à une dérégulation du thermostat central, c'est à dire une température s'éloignant de l'équilibre égal à 37°C. Une hyperthermie est corrigée par un rétrocontrôle qui entraîne une vasodilatation et une sudation. Une hypothermie sera quant à elle compensée par une vasoconstriction et l'apparition de frissons. Ces effets répondent aux critères de la théorie de l'homéostasie : une contre réaction corrige rapidement la perturbation afin de ramener l'organisme à un état d'équilibre.

Mais d'autre part, il existe une fluctuation circadienne de la température corporelle : elle chute durant la nuit pour ensuite atteindre un pic aux alentours de 5 heures du matin.

Il paraît donc exister deux systèmes répondant aux variations induites par l'environnement qui agissent de façon complémentaire :

- un système de régulation à long terme
- un système de régulation à court terme.

Le système de régulation à long terme permet à l'organisme d'anticiper les variations prévisibles, c'est à dire se produisant selon des rythmes précis (circadiens et infradiens).

Quant au système de régulation à court terme (au maximum quelques heures), il utilise des phénomènes de rétrocontrôle pour palier aux changements et aux perturbations imposés à l'organisme. [6]

4.2. Approche chronobiologique : organisation du système circadien

4.2.1. Horloges biologiques : les noyaux supra-chiasmatisques

Comme nous l'avons vu précédemment les rythmes ont une origine endogène ce qui sous entend l'existence d'une horloge interne capable de générer des cycles circadiens de façon autonome. Les horloges biologiques circadiennes sont les garants de la régularité et de la persistance des rythmes biologiques.

La chronobiologie repose donc sur l'existence d'une ou plusieurs de ces horloges biologiques internes qui auraient un rôle de pacemaker et permettraient de réguler un grand nombre de systèmes physiologiques. L'Homme possède ainsi une horloge endogène pour ajuster précisément les rythmes biologiques.

Curt Richter (1894-1988) essaya de localiser la position des horloges biologiques. Pour ses expériences, Richter utilise des rats sauvages et observe que ces animaux se nourrissent et ont une activité physique en l'absence de lumière. Il émet alors un postulat selon lequel le comportement rythmique et l'horloge biologique responsable de ce rythme sont séparés l'un de l'autre, l'horloge biologique agissant comme une structure ayant la propriété de déterminer la période d'activité d'une autre structure, c'est-à-dire comme un pacemaker. Il propose un positionnement cérébral pour cette horloge biologique. La localisation primaire retenue fut l'hypothalamus ; en effet, lors de ces expérimentations Richter utilisa une électrode pour détruire du tissu avec un courant électrique et mis en évidence l'abolition des rythmes circadiens lorsque l'hypothalamus est touché. Ce n'est que plus tard dans les années 1990 que des chercheurs ont isolé une structure de plus petite taille, le noyau supra-chiasmatisque (NSC) comme étant l'horloge biologique. En effet, des études ont montré que l'ablation chirurgicale des NSC chez le hamster entraîne une perte des rythmes biologiques. De plus, la greffe de NSC chez ces animaux permet une restauration des biorythmes en quelques semaines : les biorythmes ont alors les propriétés du donneur et non celles du receveur, confirmant l'origine génétique.

4.2.1.1. Localisation et anatomie

Les NSC sont au nombre de deux (comme toute structure du cerveau, il s'agit d'organes bilatéraux). On les retrouve dans l'hypothalamus, de part et d'autre du 3^{ème} ventricule, au dessus du chiasma optique. Chez l'Homme, leur taille moyenne est de 0,5 mm par 1 mm et ils comportent environ 20 000 neurones. [10]

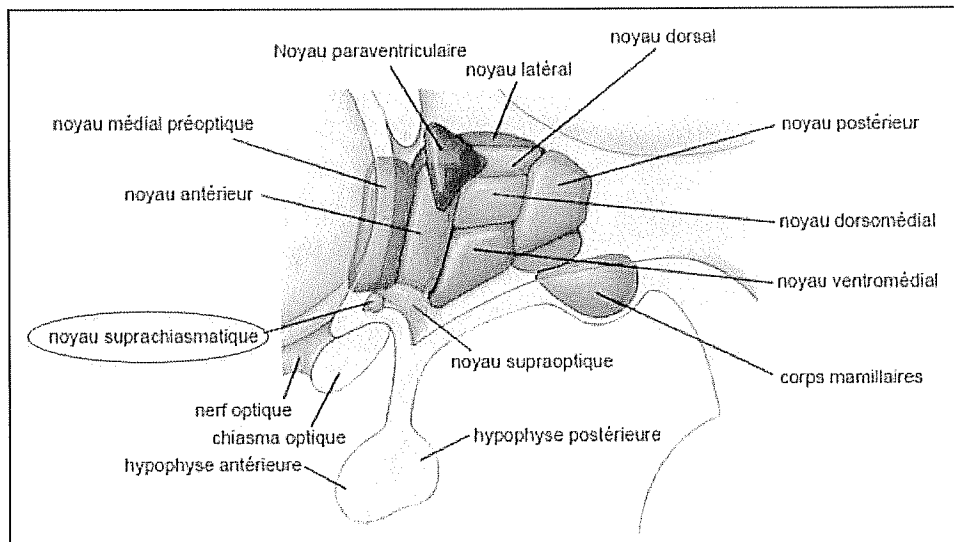


Figure 3 : Les noyaux hypothalamiques.

4.2.1.2. Histologie

Les NSC sont organisés de la même façon chez la plupart des mammifères, dont l'Homme. Cette construction caractéristique montre deux parties :

- une dorso-médiane, également nommée *shell* (« coquille »)
- une ventro-latérale, également nommée *core* (« cœur »).

La partie dorso-médiane est la source de la plupart des efférences des NSC, alors que la partie ventro-latérale reçoit pour sa part les différentes afférences d'origine interne ou externe.

La composition histologique des deux parties précédemment définies diffère. [11]

➤ La région dorso-médiane

Elle contient de petits neurones allongés disposés en une chaîne de neurones ; ces neurones montrent un important noyau et peu d'organites cellulaires. De plus, ils ont la particularité de synthétiser la vasopressine (VP).

➤ La région ventro-latérale

Les neurones de la région ventro-latérale sont quant à eux moins nombreux et contiennent un cytoplasme riche. Ils expriment le peptide intestinal vaso-actif (VIP) et le peptide libérant la gastrine (GRP).

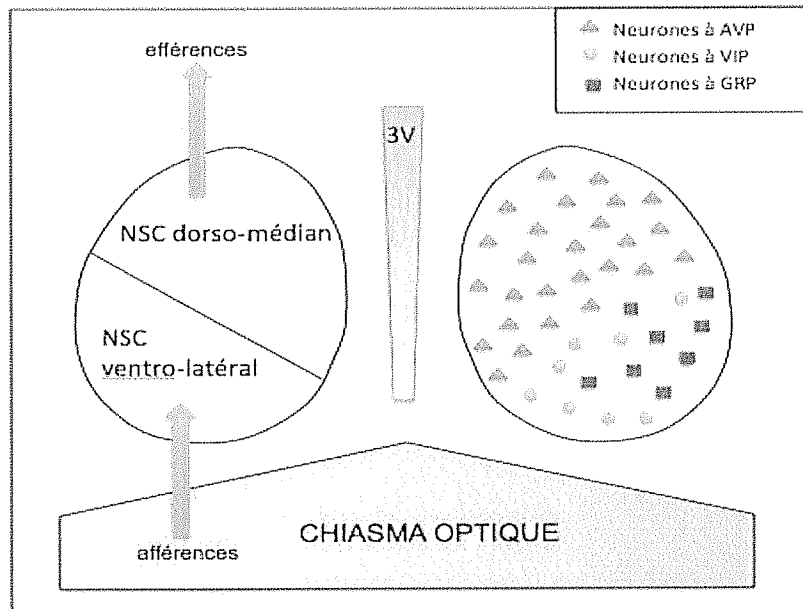


Figure 4 : Structures neuro-anatomique et fonctionnelle des NSC.

4.2.1.3. Fonctionnement

Le NSC constituant l'horloge biologique humaine, il doit avoir la capacité de générer de façon autonome des rythmes réguliers. Comme nous l'avons vu précédemment, le NSC est composé de milliers de neurones qui constituent de multiples unités rythmiques. La synchronisation de ces derniers est nécessaire à un fonctionnement harmonieux de l'horloge biologique. Il a été observé que l'information part d'un groupe de neurones avant d'être transmise de proche en proche pour permettre une expression ubiquitaire des « gènes horloges ». Il existe donc une connexion entre les différents neurones afin qu'ils répondent tous à une phase semblable.

Le NSC reçoit des informations via trois voies :

- le tractus rétino-hypothalamique, qui permet une synchronisation par l'intermédiaire de l'intensité lumineuse,
- le tractus géniculo-hypothalamique, qui effectue une synapse avec les neurones exprimant le VIP et transmet un signal lumineux indirect secondaire,
- et le tractus sérotoninergique, qui est une voie neuro-hormonale.

Les efférences du NSC quant à elles partent vers les noyaux de la zone péri-ventriculaire de l'hypothalamus. La communication avec les organes périphériques se faisant par voie neuro-hormonale. [10] [12] [13]

4.2.1.4. Aspects moléculaires

La mise en culture de cellules de neurones du NSC montre la persistance d'un rythme circadien. Ce résultat évoque l'existence d'une horloge intrinsèque à la cellule et donc d'un oscillateur moléculaire composé de plusieurs « gènes horloges » capables d'interagir. La base des rythmes circadiens s'avère être moléculaire.

Les rythmes biologiques sont donc générés au niveau moléculaire ; plusieurs études ont montré qu'une mutation au niveau de certains gènes pouvait avoir des effets néfastes sur les rythmes biologiques, voire les abolir. L'approche moléculaire des rythmes biologiques s'est intéressée principalement aux rythmes circadiens. Les études ont commencé par l'isolement de « gènes horloges » chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*) puis se sont orientées vers la recherche d'homologues chez les mammifères. Nous nous intéressons ici uniquement aux gènes présents chez l'Homme.

Actuellement, 11 gènes horloges ont été identifiés chez l'être humain :

- *BMAL1*
- *CLOCK*
- *CRY 1, CRY 2*
- *DEC 1, DEC 2*
- *PER 1, PER 2, PER 3*
- *REV-ERB α*
- *ROR α* .

Les protéines associées à ces gènes interagissent pour former des boucles positives et négatives de transcription et de traduction.

▪ La boucle positive

Cette boucle implique trois facteurs de transcription : *BMAL1*, *CLOCK* et *ROR α* .

La protéine *CLOCK* (produit du gène *CLOCK*) comporte un domaine bHLH (basic-Helix-Loop-Helix) qui permet une liaison avec l'AN et un domaine PAS (Period-Arnt-Sim) autorisant la dimérisation avec les protéines contenant ce même domaine. Cette information implique l'existence d'un « partenaire » : il s'agit de *BMAL1*.

BMAL1 possède également un domaine PAS grâce auquel elle peut se complexer avec la protéine CLOCK.

CLOCK et BMAL1 s'associent pour former un hétérodimère : CLOCK/BMAL1 ; ce complexe est ensuite transloqué dans le noyau où il stimule la transcription des gènes possédant dans leur région promotrice un domaine E-Box.

ROR α est quant à elle une protéine qui stimule l'expression de *BMAL1* par liaison avec sa séquence RORE (Retinoid-related Orphan Response Element).

- **La boucle négative**

Le rétrocontrôle négatif de l'horloge biologique s'exerce par le biais de trois familles de protéines : CRY, DEC et PER.

La protéine CRY est une flavoprotéine activée par le processus de photo-réduction.

La protéine PER possède, tout comme CRY, un domaine PAS permettant une association de ces deux protéines. Lorsque ces deux protéines atteignent une concentration critique, elles peuvent interagir entre elles pour former un dimère capable d'inhiber le rôle activateur de CLOCK/BMAL1. Par ailleurs, on note que l'association de CRY et PER permet de les stabiliser et d'éviter leur dégradation rapide.

DEC est une protéine possédant un domaine bHLH : elle a un effet inhibiteur en agissant comme un antagoniste, elle occupe la place de BMAL1 au niveau des gènes possédant des E-Box et empêche leur transcription.

Les mécanismes moléculaires précédemment décrits dépendent de modifications post-traductionnelles principalement des phosphorylations par des caséines kinases. L'équilibre entre la synthèse, les modifications et la dégradation déterminerait la durée de la période endogène. [14] [11] [15]

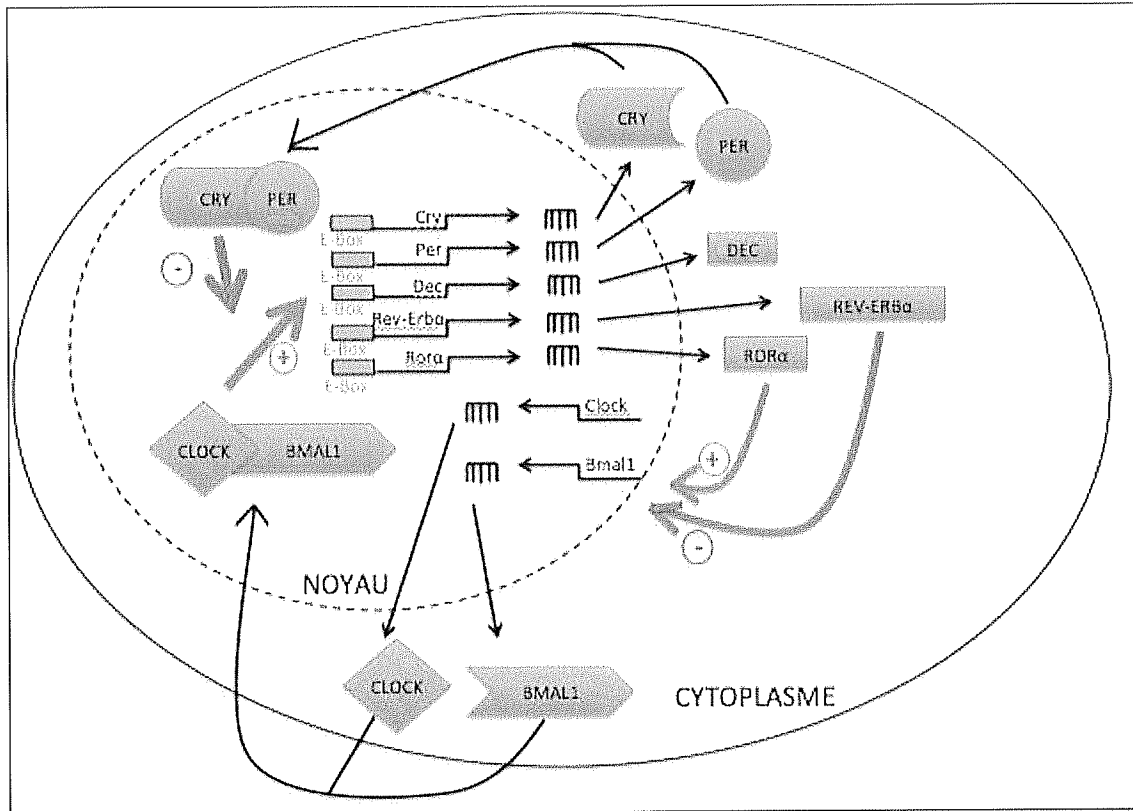


Figure 5 : Représentation simplifiée des mécanismes moléculaires de l'horloge biologique.

4.2.2. Les synchroniseurs

Bien que d'origine endogène, comme démontré précédemment, les rythmes circadiens sont modulés par l'environnement. En effet, ils disposent d'une certaine plasticité permettant une synchronisation par des facteurs environnementaux et une adaptation aux contraintes extérieures. On parle d'entraînement de l'horloge biologique. Cela nécessite des signaux stables qui puissent agir efficacement et régulièrement : ces derniers sont des messages rythmiques de l'environnement socio-écologique du sujet.

Tout d'abord, il convient de définir quelques termes :

- **synchroniseur** : facteur périodique capable de moduler la période endogène de l'horloge biologique ; on parle aussi de « donneur de temps », d'agent d'entraînement ou encore de *zeitgeber*.
- **entraînement** : mécanisme permettant l'ajustement de la période endogène de l'horloge biologique par rapport à la période d'un synchroniseur.

Chez l'Homme il faut noter que la période de l'horloge biologique interne ne peut qu'osciller entre 20 et 28 heures. Au delà de cet intervalle l'horloge biologique n'est plus réceptive aux signaux émis par les synchroniseurs.

On distingue deux types de synchroniseurs pour les NSC :

- les facteurs lumineux
- les facteurs non lumineux.

Les facteurs faisant intervenir la lumière sont prépondérants chez les animaux, en revanche chez l'Homme la balance s'inverse et ce sont les facteurs non lumineux, c'est-à-dire sociaux, qui exercent l'impact le plus important.

4.2.2.1. L'entraînement de l'horloge biologique par la lumière

Les signaux générés par l'heure du lever du soleil et l'heure du coucher du soleil sont des facteurs majeurs en termes de synchronisation. Ils sont liés à la rotation de la Terre et exerce un ajustement sur l'horloge durant la nuit.

Les expériences préalablement décrites ont montré la capacité de l'horloge biologique des NSC à fonctionner même en l'absence de repère temporel. Ces travaux ont été complétés pour définir l'impact de la lumière et de l'obscurité sur la période endogène.

En se basant sur un marqueur du fonctionnement de l'horloge biologique, il est possible de définir un jour et une nuit dits subjectifs. Il est alors possible d'observer les effets de l'application d'une certaine luminosité. On note que cette application, lorsqu'elle a lieu durant le jour subjectif, est sans impact : il n'y a pas de déphasage. En revanche, l'application d'une même luminosité pendant la nuit subjective modifie la période endogène du rythme biologique étudié :

- si l'application lumineuse a lieu en début de nuit subjective, l'activité étudiée commence avec un retard de phase, c'est-à-dire plus tard ;
- si l'application lumineuse a lieu en fin de nuit subjective, l'activité étudiée a cette fois lieu plus tôt, c'est-à-dire avec une avance de phase.

La remise à l'heure de l'horloge biologique en réponse à la lumière se fait donc avec un impact variable selon le moment d'application.

Les signaux générés par l'alternance jour-nuit sont transmis par les cellules ganglionnaires photosensibles de la rétine exprimant la mélanopsine (un photo-pigment) aux NSC par la voie rétino-hypothalamique.

Au niveau moléculaire, la lumière activerait la transcription du gène *PER*.

4.2.2.2. L'entraînement de l'horloge biologique par des signaux non lumineux

D'autres signaux, dits socio-environnementaux ou socio-écologiques, sont capables de remettre à l'heure l'horloge biologique.

Chez l'Homme le principal *zeitgeber* est le classique « métro-boulot-dodo ». En effet, les principaux messages calibrant l'horloge biologique correspondent aux impératifs sociaux : heure de lever, heure de travail, heure des repas et heure du coucher.

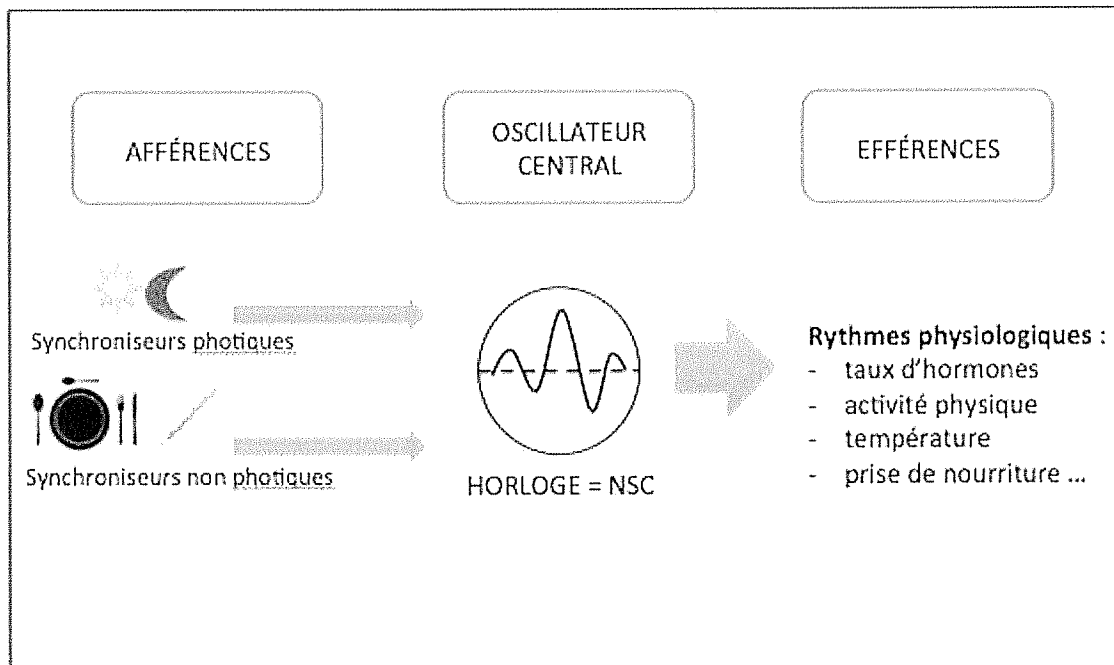


Figure 6 : Fonctionnement global de l'horloge biologique.

5. Chronobiologie clinique

La génération des rythmes circadiens étant partiellement élucidée, il devient intéressant de qualifier et quantifier ces biorythmes pour la pratique clinique.

En premier lieu, des bases de données concernant les rythmes circadiens et circannuels d'un maximum des examens biologiques doivent être établies afin de constituer un référentiel. Ce travail a été réalisé par Haus, Touitou et Nicolaou qui ont publié des tableaux regroupant les données chronobiologiques disponibles pour différentes variables biologiques.

Les études de chronobiologie permettant d'obtenir ce type de tableau impliquent une méthodologie particulière et des outils spécifiques pour obtenir des résultats interprétables et fiables, ces deux caractéristiques étant indispensables en pratique clinique.

5.1. Conditions expérimentales permettant la détermination des rythmes

Il s'agit ici de maîtriser les facteurs susceptibles de biaiser les résultats. [16] [17]

5.1.1. Quand ?

L'organisme a un comportement temporel défini ; cette caractéristique doit être prise en considération pour choisir le moment auquel la réalisation d'un test est la plus adaptée.

Tout d'abord il s'agit de résoudre la problématique de l'obtention des données en continu.

Certains paramètres peuvent être mesurés en continu grâce à des appareils permettant un enregistrement sur le long terme tout en étant non invasifs pour l'Homme (il s'agit par exemple de la mesure de la pression artérielle grâce à un système appelé MAPA). On peut également, pour certaines substances, utiliser des prélèvements salivaires (les concentrations salivaires et plasmatiques sont assez souvent corrélées) ou encore des prélèvements capillaires qui sont peu ou pas invasifs.

D'autres variables biologiques nécessitent, pour être enregistrées, un système de mesure contraignant pour les patients et invasif. Par exemple, l'hospitalisation des patients avec la pose d'un cathéter veineux pour réaliser des prélèvements sanguins à intervalles réguliers a non seulement un coût important mais s'avère également extrêmement ennuyeux pour le patient.

Si la variable étudiée ne se prête pas à une mesure non invasive et que pour le confort du malade les prélèvements répétés sont impossibles, il convient alors de choisir le moment du dosage sur la base de critères empiriques précis et de prendre en considération la synchronisation du sujet (ainsi les temps recommandés déduits des expérimentations doivent être adaptés en cas de travail de nuit ou de vols transméridiens). Les résultats obtenus sont ensuite comparés à des courbes faites chez des populations témoins avec de nombreux points de mesures.

Les « temps recommandés » dits fixes peuvent être inadéquats notamment dans le cas de paramètres avec des variations saisonnières (cas du cortisol par exemple).

De plus, il convient de s'intéresser aussi à l'état pathologique étudié. A titre d'exemple, le cortisol connaît un pic plasmatique le matin et un creux en fin de journée. Dans le cas de la maladie de Cushing, où il y a une hypersécrétion de cortisol, il est plus judicieux d'effectuer une mesure en soirée où des résultats élevés ont une plus forte probabilité d'être en dehors des valeurs normales (contrairement au matin). A l'inverse, une insuffisance cortico-surrénalienne se manifeste par des valeurs basses de cortisol qui sont plus évidentes à détecter le matin.

On note que pour les expérimentations, le nombre moyen de mesures est de six par 24 heures. Cette fréquence de prélèvements doit être augmentée si le nombre de sujets étudiés est faible.

5.1.2. Qui ?

5.1.2.1. **L'âge**

En l'absence de données existantes aux âges extrêmes de la vie, les individus choisis pour les expérimentations doivent être principalement des sujets adultes.

5.1.2.2. **Le sexe**

Ce facteur doit être pris en considération lors de toute expérimentation et notamment en chronobiologie où différentes études ont montré des variations importantes dans les biorythmes entre les individus mâle et femelle.

5.1.2.3. **L'espèce**

La majorité des études actuelles se font sur les rongeurs notamment les rats et les souris. Il convient de noter concernant les rythmes biologiques que l'alternance activité/repos est inversée chez le rat par rapport à l'Homme puisque la période d'activité chez le rat se manifeste durant la nuit.

Très fréquemment, il en découle une inversion de phase entre les rythmes chez le rat et chez l'Homme.

Cependant ce n'est pas toujours le cas et certains rythmes sont en phase chez l'Homme et chez le rat. En chronobiologie comme dans la majorité des sciences, l'extrapolation de l'animal à l'Homme nécessite donc des précautions.

5.1.3. Comment ?

5.1.3.1. **Le stress**

L'objectif est de minimiser le stress afin qu'il n'interfère pas avec l'enregistrement des rythmes biologiques étudiés. L'idéal étant l'usage de méthode d'enregistrement continu ne nécessitant pas d'intervention et n'entravant pas le comportement « normal » de l'espèce étudiée.

Par exemple, la télémétrie est une méthode d'enregistrement continu des données chez l'animal (telles que la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou encore la température) qui permet de faire abstraction d'interactions physiques (contention, réduction de la mobilité) et donc de réduire considérablement le stress induit par l'expérience.

5.1.3.2. **Les conditions d'éclairage, de température et d'humidité**

Il a été démontré que les êtres vivants sont sous l'influence de synchroniseurs qui bien que ne créant pas les rythmes, peuvent les modifier. Dans un protocole clinique, il convient de maîtriser ces « zeitgebers » afin d'avoir des données exploitables. Chez les animaux de laboratoire, le principal synchroniseur est la lumière.

Lors des expériences, l'éclairage, la température et l'humidité, c'est-à-dire les facteurs environnementaux, sont maîtrisés pour ne pas influencer les enregistrements.

Dans certaines expérimentations, on supprime tous les repères temporels. Le test se fait alors en l'absence de synchroniseurs et donc en situation dite de « libre cours ».

5.1.3.3. **L'alimentation**

Des études menées dans le but de savoir si l'heure de repas avait un impact sur le déroulement des rythmes biologiques ont démontré que l'horaire de la prise alimentaire ne crée pas de rythmes de fonction biologique mais agit comme un modulateur.

L'alimentation étant également un synchroniseur les horaires des repas ou le maintien à jeun des populations étudiées doit être pris en compte lors de l'analyse des données relevées.

5.2. Enregistrement des données et exploitation des résultats

Il faut noter que l'on distingue globalement trois types d'études selon le mode d'obtention des données :

- échantillonnage longitudinal : observation d'un individu sur plusieurs cycles ;
- échantillonnage transversal : observation de plusieurs individus sur un cycle ;
- échantillonnage mixte : observation de plusieurs individus sur plusieurs cycles.

Quelque soit le type d'échantillonnage retenu, il faut tenir compte des facteurs énoncés précédemment pour la collecte des données.

Les mesures enregistrées devraient dans l'idéal être séparées par des intervalles symétriques pour en faciliter l'exploitation.

L'analyse des données utilise ensuite différentes méthodes statistiques afin d'obtenir la caractérisation du rythme biologique et les valeurs s'y rapportant.

La méthode la plus courante étant la **méthode du Cosinor** développée précédemment qui permet de définir la fonction sinusoïdale se rapprochant le plus de la série de valeurs temporelles enregistrée.

Lorsque les rythmes sont multiples, on préfère alors une **analyse spectrale** qui permet de décomposer une série de valeurs temporelles en un nombre variable de sinusoides.

5.3. Rythmes circadiens des principaux paramètres chez l'Homme [7]

5.3.1. Rythmes circadiens des ions

Tableau 1 : Table des valeurs chronobiologiques des différents ions dans l'organisme. [7]

RYTHMES CIRCADIENS DES IONS				
Paramètres	Valeurs normales	Mésor	Heures des pics plasmatiques	IC 95%
Calcium (mmol/L)	2,3 - 8,5	2,3	05h12	
Chlore (mmol/L)	65 - 107	106,3	09h24	07h04 – 12h40
Fer (μ mol/L)	11 - 32	14,1	11h32	09h08 – 12h56
Phosphore (mmol/L)	0,8 – 1,45	1,4	01h24	0h44 – 02h08
Potassium (mmol/L)	3,5 – 5,0	4,4	09h16	05h56 – 11h32
Sodium (mmol/L)	135 - 145	142,9	17h56	15h48 – 19h28

5.3.2. Rythmes circadiens en hématologie

Tableau 2 : Table des valeurs chronobiologiques des paramètres en hématologie. [7]

RYTHMES CIRCADIENS EN HEMATOLOGIE				
Paramètres	Valeurs normales	Mésor	Heures des pics plasmatiques	IC 95%
Globules rouges (x 10 ¹² /L)	4,0 – 6,1	4,7	11h08	10h20 – 11h48
Hémoglobine (g/L)	120 – 160	140,7	11h44	11h00 – 12h24
Hématocrite (%)	0,37 – 0,47	0,41	11h04	10h20 – 11h48
Globules blancs totaux (x 10 ⁹ /L)	4,8 – 10,8	7,10	22h32	21h56 – 23h08
Lymphocytes (x 10 ⁹ /L)	1,2 – 3,4	2,8	00h36	00h04 – 01h08
Monocytes (x 10 ⁹ /L)	0,11 – 0,59	0,33	20h32	18h16 – 22h56
Neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	4,0 – 10	3,8	19h20	18h20 – 20h32
Basophiles (x 10 ⁹ /L)	0 – 0,2	0,5	21h36	-
Eosinophiles (x 10 ⁹ /L)	0 – 0,7	0,19	02h12	0h56 – 03h32
Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	130 – 400	272,3	19h12	17h16 – 20h40
VGM (fL)	80 – 99	88,9	23h12	-
CGMH (g/L)	330 - 370	340,5	14h44	12h36 – 16h52

5.3.3. Rythmes circadiens des paramètres biochimiques

Tableau 3 : Table des valeurs chronobiologiques des paramètres biochimiques. [7]

RYTHMES CIRCADIENS DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES				
Paramètres	Valeurs normales	Mésor	Heures des pics plasmatiques	IC 95%
Acide urique (μmol/L)	190 - 540	303,6	12h04	08h56 - 12h40
Albumine (g/L)	35 - 50	47,9	16h28	14h12 - 18h40
ASAT (UI)	0 - 34	5,21	19h20	-
Bilirubine totale (μmol/L)	0 - 20	4,6	09h04	08h04 – 10h00

Paramètres	Valeurs normales	Mésor	Heures des pics plasmatiques	IC 95%
Cholestérol total (mmol/L)	3,2 - 5,2	4,6	15h44	10h16 – 21h20
Créatinine (μ mol/L)	62 - 115	87,5	20h28	19h36 – 23h36
Créatinine kinase (UI/L)	0 - 130	101,8	21h52	19h36 – 23h36
γ-GT (UI/L)	2 - 28	14,6	07h04	04h00 – 10h16
Glucose (mmol/L)	3,9 – 5,8	4,4	23h40	20h56 – 02h08
PAL (UI/L)	30 - 120	69,4	21h00	18h52 – 23h12
Protéines totales (g/L)	64 - 83	66,4	13h56	11h56 – 16h52
Triglycérides (mmol/L)	0,45 – 2,3	1,2	19h00	17h40 – 20h20

5.3.4. Rythmes circadiens en endocrinologie

Tableau 4 : Table des valeurs chronobiologiques des paramètres en endocrinologie. [7]

RYTHMES CIRCADIENS EN ENDOCRINOLOGIE				
Paramètres	Valeurs normales	Mésor	Heures des pics plasmatiques	IC 95%
ACTH (ng/L)	8 - 79	68,6	09h08	05h28 – 16h56
Aldostérone (nmol/L)	0,08 – 0,27	0,2	08h00	06h44 – 09h16
Cortisol (nmol/L)	138 - 635	296,1	08h48	08h16 – 09h24
Insuline (pmol/L)	13 - 174	187,4	18h04	16h20 – 19h36
Prolactine (μ g/L)	0 - 20	24,2	03h04	02h28 – 03h44
T4 (nmol/L)	65 - 155	88,4	15h28	14h36 – 16h08
T3 (nmol/L)	0 – 2,3	0,5	15h44	14h32 – 16h44
TSH (mUI/L)	0,32 – 5,0	2,2	02h48	00h28 – 04h24

6. Conclusion

L'organisme est donc sous le contrôle de nombreux rythmes biologiques. Il est alors aisé de comprendre que les mécanismes pharmacologiques sont eux aussi sous l'influence d'une certaine rythmicité. Ainsi, un xénobiotique n'aura pas le même effet suivant le moment où il sera mis en contact avec l'organisme. Les effets des médicaments, qu'ils soient attendus ou indésirables, diffèrent selon l'heure d'administration. Dans la deuxième partie de cette thèse, nous allons nous intéresser à ces variations et tenter les expliquer.

Partie 2 : Chronopharmacologie

Si l'on garde à l'esprit l'organisation temporelle du système vivant, il est alors aisé de concevoir qu'il ne suffit pas seulement de la « bonne dose » de la « bonne substance » au « bon endroit » mais qu'il faut également que l'administration se fasse au « bon moment ». En effet, selon l'état dans lequel se trouve l'organisme, qui est régi par tout un ensemble de rythmes biologiques, les effets de la substance médicamenteuse administrée seront différents en termes d'efficacité et de tolérance. La science qui s'intéresse aux variations des effets d'un médicament selon le moment où il est administré est la chronopharmacologie.

Cette science n'a acquis droit de cité, en tant que discipline scientifique, que dans les années 70. Bien qu'abordée dès 1814 par Julien Joseph Virey, l'idée que les effets d'un médicament soient soumis à des variations dépendant du moment d'administration aura mis 150 ans à être reconnue ; ce temps a été nécessaire à l'acquisition de résultats expérimentaux ou cliniques convaincants et à la remise en question du dogme de l'homéostasie.

La chronopharmacologie étudie les effets des médicaments en fonction du temps biologique (l'heure dans l'échelle des 24 heures) en se basant sur les paramètres qui caractérisent les rythmes biologiques précédemment décrits (à savoir acrophase, batyphase, méso, amplitude et période).

1. Définition et objectifs de la chronopharmacologie

L'organisme est constitué d'un grand nombre de rythmes biologiques qui induisent des états différents de l'organisme selon le moment considéré. Selon le statut dans lequel se trouve l'organisme, les effets d'un médicament peuvent varier (efficacité et toxicité plus ou moins importantes). En effet, pour avoir l'effet escompté, un médicament doit agir « au bon endroit », à la « posologie optimale » et aussi au « bon moment ».

Une cellule dispose d'une énergie limitée ; elle ne peut réaliser toutes ses fonctions en même temps, ainsi il existe un temps établi où chaque fonction s'exprime. Les effets d'un médicament dépendent donc du stade dans lequel se trouve sa cible au moment où il l'atteint.

La chronopharmacologie est une discipline scientifique qui a été abordée par Julien Virey pour la première fois en 1814 dans sa thèse de médecine mais qui a commencé à faire parler d'elle uniquement à partir des années 1970, grâce aux avancées expérimentales apportant des preuves concrètes et grâce à la remise en question du dogme de l'homéostasie. Elle consiste en l'étude de l'effet des médicaments en fonction du moment de l'administration.

La **chronopharmacologie** correspond à l'étude des changements de l'efficacité ou de la toxicité d'un médicament en fonction du moment où il est administré. Elle étudie les modifications qualitatives et/ou quantitatives de l'effet d'un médicament lié au temps « t » où il est mis en contact avec l'organisme en se basant sur l'organisation temporelle de l'individu étudié. [18]

Le but ultime recherché par cette science est l'amélioration de la tolérance des médicaments en favorisant le moment propice davantage à l'efficacité qu'aux effets nocifs de la molécule. On veut donc aboutir à la chronothérapie, c'est-à-dire à l'usage le plus approprié dans le temps d'un médicament pour obtenir le meilleur rapport bénéfices/désagréments.

Trois notions complémentaires sont à prendre en compte pour comprendre ces changements :

- la chronopharmacocinétique : variations temporelles prévisibles des paramètres caractéristiques de la pharmacocinétique,
- la chronoesthésie : variations temporelles prévisibles de la susceptibilité d'un système cible à une substance exogène,
- et la chronoergie : variations temporelles prévisibles des effets du médicament sur l'organisme.

2. Chronopharmacocinétique [19] [20] [21] [22] [23]

La variation temporelle des effets d'un médicament peut s'expliquer par différents mécanismes. Le premier est la modification de son profil pharmacocinétique selon l'heure d'administration. Il s'agit de la notion de chronopharmacocinétique ou chronocinétique. Elle se définit comme la modification temporelle des étapes du devenir des médicaments dans l'organisme.

2.1. Rappels d'éléments de pharmacocinétique [24] [25]

Pour qu'un médicament ait un effet sur l'organisme, il faut qu'il aille interagir avec un site d'action défini pendant une durée suffisante et à une concentration optimale.

La **pharmacocinétique** est la science qui étudie le devenir des principes actifs des médicaments dans l'organisme depuis leur administration jusqu'à leur élimination, c'est-à-dire l'effet de l'organisme sur le médicament.

Après son administration dans l'organisme, une substance médicamenteuse subit différentes étapes dans l'organisme :

- l'**absorption** (A), qui correspond au passage du médicament dans la circulation générale à partir de son site d'administration,
- la **distribution** (D), qui se définit comme la diffusion du médicament depuis le compartiment plasmatique dans les différents tissus et liquides de l'organisme,
- le **métabolisme** (M), aussi appelé biotransformation, qui a pour but de modifier le médicament pour le rendre plus facilement éliminable par l'organisme,
- et l'**élimination** (E), qui est assurée principalement par voie urinaire mais aussi par le biais des voies biliaire et pulmonaire.

Ces étapes d'ADME se déroulent parallèlement dans le temps et chaque étape n'est pas forcément impliquée suivant les principes actifs (PA) ou le mode d'administration.

2.1.1. L'absorption

L'absorption correspond à la pénétration du PA dans l'organisme, c'est-à-dire son passage dans la circulation sanguine depuis son site d'administration. On pourrait donc parler d'« absorption systémique ». Cette étape concerne toutes les voies d'administration à l'exception de la voie intraveineuse. On peut donc avoir suivant les cas une absorption buccale, cutanée, digestive ou encore pulmonaire par exemple.

L'absorption digestive est la plus courante pour les médicaments, elle fait suite à une administration orale du PA. Elle a lieu à plusieurs niveaux du tube digestif :

- la bouche : faible lieu d'absorption car temps de contact faible,
- la muqueuse gastrique : très limitée,
- la muqueuse intestinale : lieu privilégié de l'absorption digestive,
- le colon : faible absorption des PA,
- et le rectum : voie accessoire.

Lors de l'absorption digestive il convient de prendre en compte le phénomène dit d'effet de premier passage (EPP) qui correspond à la perte d'une partie du PA lors du contact avec les enzymes digestives puis hépatiques, préalablement à son arrivée dans la circulation sanguine.

L'absorption est caractérisée par le paramètre pharmacocinétique de biodisponibilité (BD) ainsi que les valeurs de C_{max} et t_{max} .

La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée qui atteint finalement la circulation sanguine générale. On la mesure par l'intermédiaire du facteur de biodisponibilité F qui est la fraction absorbée multipliée par la fraction non éliminée par l'EPP. La biodisponibilité est propre à un médicament et à une voie d'administration donnée.

2.1.2. La distribution

Une fois arrivé dans la circulation sanguine, le PA se répartit dans l'organisme : c'est l'étape de distribution. Cela implique deux phénomènes : le transport sanguin et la diffusion tissulaire.

Concernant le transport sanguin, il offre au PA la possibilité de s'intégrer dans les éléments figurés du sang, de se lier aux protéines plasmatiques, forme dite liée et de réserve, et de se dissoudre dans l'eau plasmatique, sous forme dite libre et disponible.

La distribution tissulaire est à l'origine à la fois de l'effet thérapeutique mais aussi des effets indésirables. En effet, le PA se répartit entre son site d'action et les autres tissus dans lesquels il est capable de diffuser. Il existe deux principales barrières chez l'Homme. Tout d'abord la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui correspond à la séparation entre le sang et le cerveau. Puis la barrière placentaire qui sépare le fœtus du sang maternel, la majorité des PA la traverse. Ces barrières limitent donc seulement la distribution mais ne l'empêchent pas.

Pour quantifier la distribution dans les tissus, on utilise le volume de distribution qui se calcule en faisant le rapport entre la quantité de PA présente dans l'organisme et la concentration sanguine à un temps « t ». Il informe donc sur la proportion de PA se trouvant en dehors du plasma.

2.1.3. Le métabolisme

Le métabolisme, aussi appelé biotransformation, correspond à toutes les modifications chimiques que peut subir le médicament sous l'effet d'enzymes. L'objectif de cette étape est de rendre l'élimination du médicament plus aisée. On distingue deux types de réactions mises en jeu qui aboutissent à de nouvelles molécules, appelées métabolites, qui sont hydrosolubles et facilement éliminables.

Tout d'abord, les réactions de phase I, de trois types :

- des réactions d'oxydation,
- des réactions de réduction,
- et des hydrolyses.

Elles aboutissent à des dérivés avec des groupements fonctionnels : hydroxyle (-OH), amine (-NH₂) et carboxyle (-COOH).

Ces réactions de phase I, dite de fonctionnalisation, ont lieu principalement dans le foie mais pas uniquement. Ainsi par exemple, les réactions d'hydrolyse qui sont les plus classiques peuvent avoir lieu dans différents tissus mais également dans le plasma ; ce sont des réactions très rapides.

On note que les réactions d'oxydation impliquent principalement les cytochromes P450.

Les groupements fonctionnels nouvellement créés par ces réactions peuvent être par la suite conjugués par le biais de réactions de phase II. La principale réaction de conjugaison chez l'Homme est la glucuro-conjugaison ; les métabolites glucuro-conjugués étant très hydrosolubles, on obtient des molécules facilement éliminables.

Enfin, il faut noter que pour un même médicament, le métabolisme est rarement unique mais emprunte souvent plusieurs voies. Ainsi, pour un médicament, les métabolites peuvent être nombreux, inactifs, moins actifs ou plus actifs. Ce processus, en plus de faciliter l'élimination, modifie aussi l'activité des médicaments.

2.1.4. L'élimination

C'est l'étape finale du devenir d'un médicament dans l'organisme. L'élimination comprend les processus permettant au médicament de disparaître de l'organisme.

Les voies d'élimination sont nombreuses, les deux principales étant les voies rénale et biliaire.

Le foie produit la bile qui véhicule de nombreuses substances endogènes et exogènes, dont des médicaments. Les PA passent donc du foie à la bile puis au tube digestif, l'élimination se fait ensuite par voie fécale.

Le principal organe d'élimination des médicaments est le rein. L'élimination urinaire se fait en trois étapes :

- filtration glomérulaire,
- réabsorption tubulaire (facultative),
- et excrétion tubulaire.

Deux principaux paramètres permettent de suivre l'élimination d'un médicament : la clairance et la demi-vie.

La clairance est la capacité d'un organe à épurer l'organisme d'un PA.

La demi-vie, quant à elle, est le temps nécessaire pour que la concentration sanguine de PA soit divisée de moitié.

2.2. Quelques études de chronopharmacocinétique

Les études de chronopharmacocinétique ont démontré l'implication du moment d'administration d'un médicament en tant que facteur de variation de sa pharmacocinétique.

✓ *Changements circadiens du flux sanguin hépatique estimé chez des sujets sains* [26]

Auteurs : **B. LEMMER et G. NOLD**

Méthode : administration intraveineuse de vert d'indocyanine (marqueur du débit sanguin hépatique par test de clairance) à 10 sujets sains à 2h, 8h, 14h et 20h.

Résultats : variation significative du flux sanguin hépatique estimé selon le temps avec un pic à 8h et un minimum à 14h.

Conclusion : le flux sanguin hépatique est soumis à des variations circadiennes significatives.

✓ *Influence de l'heure d'administration de la lidocaïne sur son passage intra-érythrocytaire chez le rat* [27]

Auteurs : **B. BRUGUEROLLE et G. JADOT**

Méthode : étude de la variation circadienne de la perméabilité membranaire des globules rouges en injectant un anesthésique local, la lidocaïne, à différents moments de la journée.

Résultats : le passage en intra-érythrocytaire est de 74% (par rapport à la concentration plasmatique) à 22h00 contre seulement 48% à 10h00.

Conclusion : il existe une variation circadienne de la perméabilité membranaire aux médicaments.

✓ Rythme nycthéral du métabolisme hépatique de l'isoniazide [28]

Auteurs : **PM. BELANGER et al.**

Méthode : l'isoniazide est le prototype du médicament éliminé dans l'organisme par acétylation.

Résultats : la vitesse d'acétylation et donc de la clairance de l'isoniazide sont plus élevées à 21h00 qu'à 09h00.

Conclusion : l'activité enzymatique de la N-acétyl-transférase est plus importante en soirée.

2.3. Fluctuations temporelles de l'absorption des médicaments

L'absorption correspond donc au processus par le biais duquel le médicament atteint la circulation générale. Différents facteurs peuvent moduler cette étape : en effet, selon les caractéristiques physico-chimiques du médicament et le site d'administration d'importantes variations sont observées. Bien qu'il soit connu qu'en dehors de tout facteur chronobiologique l'absorption d'une molécule exogène peut fortement différer (par exemple la présence ou l'absence d'aliments dans le tube digestif est à l'origine de variations), il ne faut cependant pas se limiter à ces notions pour étudier le devenir du médicament dans l'organisme ; de nombreux paramètres impliqués étant soumis à des oscillations périodiques.

Pour quantifier l'impact de ces variations les études s'appuient sur les valeurs de C_{max} et T_{max} , respectivement la quantité de médicament absorbé et le temps correspondant.

Différents paramètres jouant un rôle dans l'absorption sont soumis à des variations circadiennes.

- Le pH gastrique

L'absorption par voie orale d'un médicament implique la désintégration préalable de la forme pharmaceutique et sa dissolution dans le milieu gastro-intestinal, le médicament étant ensuite absorbé à proprement parler sous sa forme solubilisée.

Différents facteurs entrent en jeu à ce niveau : d'une part la solubilité propre au médicament et d'autre part le pH gastrique. Ce dernier régule le degré d'ionisation des médicaments et donc leur solubilité.

Chez la plupart des espèces, incluant l'Homme, les travaux réalisés montrent que le pH gastrique présente un important rythme circadien influençant la solubilité des médicaments et donc leur absorption.

- La vidange gastrique et la motilité intestinale

Ces deux éléments sont des facteurs qui augmentent la vitesse de dissolution des médicaments et d'atteinte des sites favorables à l'absorption. La rapidité d'absorption est donc augmentée.

Des variations circadiennes ont été mises en évidence par la propagation du réflexe de contraction migrateur. La vidange gastrique est beaucoup plus rapide le matin à 8h que le soir à 20h, de même pour la motilité intestinale qui est maximale entre 6h et 10h le matin. [29] [30]

Il en découle une absorption plus rapide des médicaments durant la journée chez l'Homme.

- Le débit sanguin

Les variations circadiennes du débit sanguin dans le tractus gastro-intestinal sont un autre facteur influençant sur l'absorption des médicaments aux différents moments de la journée. Il a été montré que l'irrigation sanguine est maximale durant la période d'activité, c'est-à-dire la période diurne pour l'humain. [31]

2.4. Fluctuations temporelles de la distribution des médicaments

La distribution est l'étape de diffusion du médicament dans l'organisme. Elle varie selon les paramètres suivants : le débit sanguin, la fixation aux protéines plasmatiques et la perméabilité membranaire.

- Le débit sanguin

Le flux sanguin est soumis à de nombreux facteurs régulateurs incluant notamment les systèmes sympathiques et parasympathiques, dont les activités sont connues comme étant dépendantes du temps. Le système sympathique a un effet prédominant durant la journée, c'est-à-dire pendant la phase d'activité. En conséquence, le débit sanguin augmente la journée et décroît la nuit, ce qui peut expliquer une possible différence dans la distribution des médicaments selon le moment d'administration.

- La liaison aux protéines plasmatiques

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques détermine la proportion de médicaments temporairement "inactifs" (fraction liée) et celle pouvant diffuser dans les différents compartiments tissulaires (fraction libre).

Chez l'Homme, la majorité des protéines impliquées dans le transport des médicaments dont l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine, oscillent suivant une rythmicité circadienne. Les protéines sont produites par le foie. Or l'activité hépatique varie selon un rythme circadien. En conséquence, le niveau de protéines dans le plasma change durant la journée et la nuit.

La plupart des protéines plasmatiques humaines voient leur concentration s'accroître durant la journée (avec un pic à midi) et décroître pour atteindre leur niveau le plus bas la nuit.

Ces variations de concentration amènent à des modulations du taux de fixation des médicaments.

A noter l'observation réalisée par Touitou en 1986 : bien que la différence entre le pic diurne et le creux nocturne du taux de protéines disponibles pour se lier avec les substances médicamenteuses soit de l'ordre de 10% chez l'adulte jeune, elle atteint les 20% chez le sujet âgé de plus de 70 ans. [32]. Or c'est précisément à ces âges avancés que la consommation de médicaments est importante. Le gain d'amplitude observé ne s'explique pas par une élévation des protéines disponibles durant la période diurne, mais résulte d'une chute nocturne des concentrations plasmatiques de ces dernières, notamment entre 0h00 et 4h00. En conséquence, la fraction libre donc active de médicaments est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune.

- La perméabilité membranaire

Les rythmes circadiens de la perméabilité membranaire sont désignés depuis des années comme un des mécanismes gouvernant les horloges biologiques. Des études, précédemment décrites, ont mis en évidence la variabilité de la perméabilité membranaire aux médicaments [27].

2.5. Fluctuations temporelles du métabolisme des médicaments [33]

Le principal organe du métabolisme des médicaments est le foie.

Deux principales variables existent :

- l'activité des systèmes enzymatiques
- et le débit sanguin de perfusion du foie.

- L'activité enzymatique

Chez l'Homme, la majorité des molécules exogènes sont métabolisés dans le foie.

Le métabolisme des xénobiotiques se fait par différents groupes de protéines ayant des fonctions distinctes.

Les protéines de phase I incluent les enzymes microsomaux du cytochrome P450.

Les protéines de phase II sont des enzymes de conjugaison, on retrouve des sulfo-transférases, des glucurono-transférases, des oxydo-réductases ou encore des acétyl-transférases par exemple. Leur but est de transformer des substances lipophiles en des composés hydrophiles facilement éliminables dans les urines, la bile et les fèces.

L'analyse pangénomique de la transcription des gènes hépatiques a révélé une expression rythmique des enzymes de phase I et II.

Il est alors aisé de concevoir que l'expression circadienne des protéines impliquées dans le métabolisme des médicaments a un impact sur la détoxification et module ainsi l'efficacité et la toxicité des médicaments.

Des variations de plusieurs réactions catalysées par le cytochrome P450 ont été rapportées avec différents substrats dont l'aminopyrine, l'hexobarbital ou encore l'imipramine. Il semblerait que le métabolisme résultant de ces enzymes ait un pic durant la période d'activité et un creux en période nocturne. Au contraire, les réactions de sulfo-conjugaisons sont plus rapides durant la phase nocturne. [34]

- Le débit sanguin

Les rythmes circadiens peuvent affecter le flux sanguin dans le foie et de fait la clairance hépatique de nombreux médicaments.

2.6. Fluctuations temporelles de l'élimination des médicaments par le système biliaire

Bien que la majorité des médicaments métabolisés ait une élimination urinaire, une faible partie est excrétée dans le système hépatobiliaire. Dans ce cas, après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être :

- réabsorbé et soumis à un deuxième métabolisme hépatique, c'est le cycle entéro-hépatique,
- ou excrété dans les fèces.

L'implication de l'horloge circadienne sur les oscillations de l'élimination biliaire a été documentée à différentes étapes.

- La synthèse des acides biliaires

Les acides biliaires ont une sécrétion soumise à un rythme diurne strict.

A titre d'illustration, la conversion du cholestérol en acides biliaires fait intervenir une enzyme la cholestérol-7 α -réductase dont l'expression circadienne est directement régulée par REV-ERB α . [19]

- Les transporteurs

La plupart des gènes codant pour les transporteurs qui participent à la sécrétion biliaire sont exprimés selon un rythme circadien dans le foie.

L'excrétion biliaire des médicaments présente un rythme circadien avec une augmentation nette durant la période diurne.

2.7. Fluctuations temporelles de l'élimination des médicaments par le rein

La plupart des médicaments solubles ou métabolisés par le foie sont éliminés dans les urines par l'intermédiaire du rein.

L'étape d'élimination urinaire dépend de plusieurs facteurs limitant intrinsèques en rapport avec le fonctionnement rénal incluant :

- le débit sanguin rénal = RBF,
- le débit de filtration glomérulaire,
- la capacité du rein à réabsorber et à sécréter les médicaments,
- le flux urinaire,
- et le pH urinaire.

- Le débit sanguin rénal

Le débit sanguin rénal est intimement lié à l'élimination des médicaments puisqu'il détermine le débit de filtration glomérulaire et l'action sécrétrice du rein.

Le flux sanguin rénal suit un rythme circadien avec un pic durant la phase d'activité. Ce rythme semble entraîné par les oscillations circadiennes de la pression artérielle et du rythme cardiaque.

- La filtration glomérulaire

L'amplitude de variation circadienne du débit de filtration glomérulaire est relativement faible, de l'ordre de 8%. L'oscillation bien que réduite montre un pic d'activité pendant la période diurne et un creux en période nocturne.

- La capacité du rein à réabsorber et à sécréter les médicaments

Ces étapes de réabsorption et de sécrétion dépendent de la présence de transporteurs membranaires. La majorité de ces derniers présente une expression amplifiée en période diurne.

- Le flux urinaire

Le flux urinaire est soumis à l'influence de différentes hormones. Les variations circadiennes de ces dernières impactant directement sur le flux d'urines seront développées plus loin.

- Le pH urinaire

Chez l'Homme le pH urinaire oscille entre 4,5 et 8.

L'acrophase circadienne du pH urinaire se situe le matin à proximité de l'éveil, à ce moment là de la journée le pH est donc très alcalin.

La batyphase circadienne se situe quant à elle dans la première partie de la phase de repos et se caractérise par un pH faible donc plus acide.

Les médicaments pH-dépendants (ionisables) voient leur coefficient d'élimination varier selon le moment de la journée.

Les bases faibles sont plus rapidement éliminés lorsque l'administration se fait en début de nuit (pH acide) en comparaison avec une administration matinale.

- Les hormones agissant sur le rein

Le rythme des fonctions rénales est également influencé par différentes hormones. Ainsi, le cortisol, l'aldostérone et l'hormone antidiurétique entre autres ont des variations circadiennes importantes dans leur sécrétion et leur biodisponibilité.

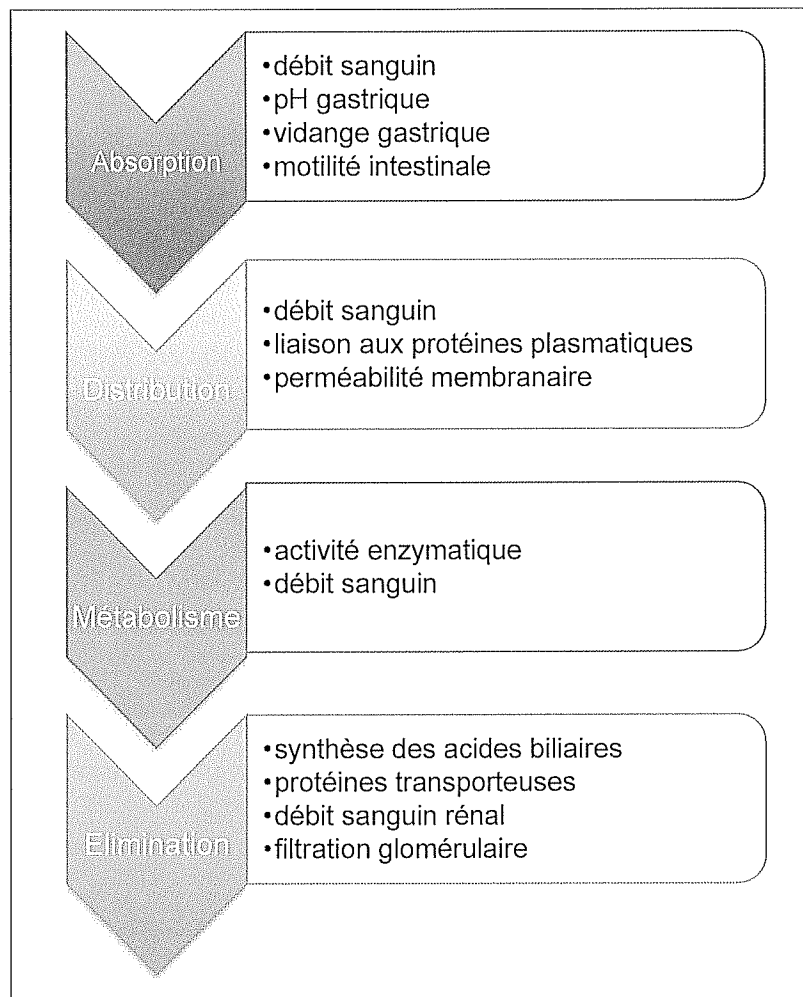


Figure 7 : Les paramètres impliqués en pharmacocinétique et soumis à des rythmes circadiens.

3. Chronoesthésie [35] [36]

Pour comprendre la variation des effets des médicaments en fonction des heures d'administration, il convient de s'intéresser non seulement à la chronopharmacocinétique expliquée précédemment mais aussi à la chronoesthésie.

La chronoesthésie correspond aux variations dans le temps de la sensibilité des systèmes cibles vis-à-vis d'une substance, c'est-à-dire le rythme de la susceptibilité d'un système cible à répondre lors de l'administration d'une molécule.

Cette partie de la chronopharmacologie implique différents niveaux d'organisation : cellules, tissus, organes ou encore systèmes d'organes.

3.1. Aspects cliniques de la chronoesthésie

L'étude de la chronoesthésie est particulièrement aisée au niveau de deux biosystèmes de l'organisme :

- l'arbre bronchique,
- et, la peau.

En effet, après une stimulation, les réponses peuvent être quantifiées directement.

3.1.1. Chronoesthésie et arbre bronchique

La réactivité bronchique est facilement quantifiable par le biais de la bronchoconstriction.

Pour de nombreux composés tels que l'acétylcholine, l'histamine ou encore l'ipratropium, les rythmes circadiens de la réponse de l'arbre bronchique ont été démontrés.

A titre d'illustration, il a été prouvé que les facteurs déclenchants impliqués dans la crise d'asthme (poussières, histamine) provoquent une bronchoconstriction pour des doses faibles au milieu de la nuit, alors que des concentrations deux à trois fois supérieures sont nécessaires pour engendrer la même réaction la journée. On note donc une plus grande sensibilité de l'arbre bronchique la nuit.

Au même titre, la théophylline possède un effet bronchodilatateur plus marqué la nuit que le jour pour des concentrations plasmatiques identiques.

Le système respiratoire s'avère donc en définitif être plus réceptif en période nocturne (que cela soit positif avec les substances médicamenteuses ou négatif avec les substances nocives).

3.1.2. Chronoesthésie et peau

Les rythmes circadiens des réactions cutanées peuvent être quantifiés par la surface de l'érythème et de la papule. L'existence d'un tel rythme a été mise en évidence notamment avec l'histamine.

Ainsi, l'injection intradermique d'une dose identique d'histamine provoque un œdème et une rougeur d'une surface 60% plus importante à 23 heures par rapport à la même injection à 11 heures.

3.1.3. Autres cibles étudiées

➤ **le système vasculaire**

Lors de l'administration continue d'héparine pour assurer une concentration plasmatique constante, on observe que l'héparine est soumise au rythme circadien de sa pharmacocinétique mais celui-ci est de faible amplitude et ne suffit pas à expliquer les importantes variations observées. L'origine principale des variations doit être approfondie et c'est au niveau de la susceptibilité des systèmes cibles que l'explication se trouve. La courbe dose/réponse varie suivant qu'elle correspond à des prélèvements sanguins effectués à 10 heures ou à minuit. Les différences sont particulièrement importantes pour le temps de céphaline activé et le temps de prothrombine (marqueurs de l'efficacité de l'héparine). [37]

3.2. Aspects expérimentaux de la chronoesthésie

3.2.1. Chronopharmacodynamique des médicaments à action non spécifique

Les médicaments à action non spécifique sont des médicaments dont les effets sont dus à des propriétés physico-chimiques et non à une interaction avec des sites cellulaires avec une affinité particulière.

Exemple : les anesthésiques locaux : ils agissent par modification de la perméabilité des membranes cellulaires aux ions. Les variations circadiennes de l'effet des anesthésiques locaux peuvent donc s'expliquer par des variations circadiennes au niveau des transports ioniques au travers des membranes biologiques. Pour les expériences, la membrane érythrocytaire a été prise comme modèle et il a été mis en évidence une augmentation de la perméabilité pendant la nuit ou en début de matinée selon les anesthésiques (par le biais du dosage de la concentration intra-érythrocytaire en anesthésiques locaux). [38]

3.2.2. Chronopharmacodynamique des médicaments à action spécifique

Les médicaments à action spécifique ont une importante affinité pour les récepteurs. Les études réalisées corrélaient toutes dans le sens où c'est le nombre de sites de liaison (B_{max}) qui détermine le rythme (et non la capacité de liaison des sites (K_d)).

L'étude de nombreux récepteurs a montré que le rythme circadien varie selon le mois de l'année, la génétique et les espèces étudiées.

4. Chronoergie

De la chronopharmacocinétique et de la chronoesthésie précédemment décrites découle le concept de chronoergie.

Dès les années 50, de nombreux résultats expérimentaux, démontrant que la sensibilité ou la tolérance d'un animal à une agression varient périodiquement dans le temps, sont publiés, notamment par Halberg et Haus [39]. C'est le début de la mise en évidence de rythmes circadiens de la toxicité des agents exogènes potentiellement nocifs et de la tolérance des organismes à ces derniers.

4.1. Définitions et objectifs de la chronoergie

La chronoergie se définit comme la partie de la chronopharmacologie qui s'intéresse aux variations des effets d'une substance médicamenteuse. Ainsi, la chronoergie peut se diviser en deux notions :

- la chronotoxicité, qui s'intéresse aux variations dans le temps des effets non désirés d'un médicament,
- et la chronoefficacité, qui rend quant à elle compte des oscillations temporelles des effets recherchés.

Les perspectives d'application de ce domaine sont très variées :

- en toxicologie classique : remise en question de la signification de la dose létale 50 si elle n'est pas accompagnée de la notion temporelle,
- en hygiène industrielle : la dose limite d'exposition des travailleurs à une substance devrait prendre en compte le moment où ils y sont exposés,
- et en médecine : l'influence de l'heure d'administration d'une substance médicamenteuse avec un index thérapeutique restreint sur l'efficacité et la toxicité.

4.2. Chronotoxicologie

La chronotoxicologie étudie les fluctuations des effets toxiques d'un agent exogène dans le temps. A noter que la dose utilisée et la fréquence de l'administration induisent des degrés variables de toxicité. On distingue alors :

- la chronotoxicité, qui s'intéresse essentiellement à la toxicité aiguë,
- la chronotolérance, qui correspond aux variations de la toxicité subaiguë,
- et la chronotératogénicité, qui se concentre sur la toxicité chronique.

De très nombreuses molécules ont fait l'objet d'études chronotoxicologiques et ont confirmé l'existence de rythme de la toxicité.

A titre d'illustration, on peut s'intéresser à ce que les scientifiques appellent le premier « évènement chronotoxique ». Il convient alors de remonter dans le temps jusqu'en 1984.

Le 3 décembre 1984, une explosion survient dans une usine produisant des pesticides en Inde (Bhopal). Un épais dégagement de gaz toxique se produit en pleine nuit et entraîne de nombreux décès.

Le toxique en cause est l'isocyanate de méthyle (40 tonnes ont été libérées dans l'atmosphère de la ville). Parmi les victimes, on recense les personnes des communes voisines de l'usine, les animaux domestiques et le bétail dans les champs. Tous ont été exposés au gaz toxique durant leur sommeil donc en période nocturne.

En revanche, les ouvriers de l'usine et les rats se trouvant aux alentours ont survécu. On sait que le cycle veille/sommeil est inversé chez le rat par rapport à celui de l'Homme.

De plus les ouvriers présents, du fait de leur travail posté, avaient des rythmes biologiques inversés. Les Hommes présents et les rats étaient donc « en phase » et en période d'activité.

Ces observations donnent un crédit important à l'existence d'une chronotoxicologie pour l'isocyanate de méthyle avec une chronotoxicité maximale en période de repos et une chronotolérance élevée en période d'activité. [40]

4.2.1. Définitions

4.2.1.1. **La chronotoxicité**

Ce domaine illustre donc les variations temporelles de la toxicité aiguë. Les expériences réalisées ont pour finalité d'observer la mort ou la survie de l'espèce exposée en fonction du moment où l'agent potentiellement nocif est administré. C'est donc la loi du tout ou rien qui s'applique à ce niveau.

Cependant, plus récemment et après avoir pris en considération uniquement la mort ou la survie des sujets, les scientifiques se sont progressivement intéressés à étudier la chronotoxicité sur chaque organe plutôt que de la concevoir uniquement dans sa globalité. On parle alors de chronotoxicité spécifique d'organes ; la dose administrée n'est plus létale mais sublétale et entraîne une défaillance d'un organe cible et non la mort du sujet étudié.

4.2.1.2. **La chronotolérance**

Cette notion est réciproquement liée à la chronotoxicité, en effet, les heures où la tolérance est optimale correspondent nécessairement aux heures où la toxicité est moindre.

La chronotolérance se définit comme l'étude des variations rythmiques de la résistance d'un organisme aux effets potentiellement nuisibles d'un agent médicamenteux.

4.2.1.3. *La chronotératogénicité*

Il s'agit ici de l'étude temporelle de la toxicologie chronique. On prend en compte des intoxications répétées à des doses non létales pouvant durer plusieurs jours voire plusieurs années. Ce domaine se concentre notamment sur la tératologie.

4.2.2. Mécanismes de la chronotoxicologie

L'analyse des processus chronotoxiques est indispensable à la compréhension des rythmes circadiens faisant osciller la toxicité des agents exogènes auxquels l'organisme est exposé.

Trois grands processus apportent des réponses à ces variations temporelles.

Il s'agit premièrement de la chronopharmacocinétique précédemment étudiée qui démontre des variations en fonction de l'heure d'administration en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.

La variation liée au temps de la susceptibilité d'un système à une molécule exogène est le deuxième paramètre explicatif de l'importance de la notion de temps en toxicologie.

Enfin, il convient de prendre en considération la toxicité spécifique d'une substance vis-à-vis d'un système particulier (à titre d'exemple pour illustrer cet aspect, on peut prendre les aminosides et leurs toxicités auditive et rénale).

4.2.3. Chronotoxicité gastro-intestinale

Une toxicité gastrique se manifeste par des signes cliniques d'intolérance tels que des nausées, des vomissements ou encore des douleurs abdominales. Elle peut également être objectivée en s'intéressant aux lésions de la muqueuse gastrique ou du côlon.

La variation temporelle de la toxicité gastro-intestinale est illustrée par les effets de l'aspirine selon le moment où cette substance est administrée.

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, est une molécule acide ayant des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire. Il s'agit d'un des médicaments les plus consommés dans le monde.

L'effet indésirable majeur associé à la prise d'aspirine se trouve être les troubles gastriques avec notamment le risque d'hémorragie digestive.

C'est ainsi, qu'Olson a étudié dans les années 80 les variations de ces effets toxiques en s'intéressant aux lésions de la muqueuse gastrique associées à des hémorragies sous-muqueuses chez le rat une heure après l'administration d'éthanol et d'aspirine, et, d'éthanol seul (correspondant au témoin).

De nombreux processus comme la sécrétion acide, la motilité intestinale et le renouvellement cellulaire présentent des rythmes circadiens qui peuvent moduler la susceptibilité de la muqueuse gastrique à une agression. Cette étude avait pour but de montrer la variation des effets de l'aspirine et de l'éthanol sur la muqueuse gastrique selon le moment de l'exposition.

La quantification des lésions gastriques met en évidence une vulnérabilité à l'aspirine jusqu'à 5 fois plus élevée pendant la phase de repos (période diurne pour le rat) que pendant la phase d'activité (période nocturne chez le rat). En ce qui concerne l'éthanol seul, la toxicité se révèle 2 fois plus importante en période de repos. [41]

4.2.4. Chronotoxicité hépatique

Pour étudier les variations temporelles de la toxicité hépatique d'une substance il faut s'appuyer sur des marqueurs de la souffrance du foie. A ce titre, les transaminases (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) voient les fluctuations de leurs concentrations corrélées aux lésions hépatocytaires. Les concentrations mesurées de ces dernières sont donc des indices chronotoxiques.

L'aspartate aminotransférase (ASAT) est une enzyme se trouvant en quantité importante dans le foie notamment. On la nomme également Sérum Glutamo-Oxaloacetate-Transférase (SGOT).

En dehors de toutes affections, elle est présente dans le sang à des concentrations maximales de 35 UI/L chez l'homme et la femme.

L'alanine aminotransférase (ALAT) est aussi appelée Sérum-Glutamo-Pyruvate-Transférase (SGPT). Sa valeur normale doit être inférieure à 45 UI/L chez l'homme et inférieure à 34 UI/L chez la femme.

Ces deux enzymes appartiennent à la famille des transaminases. Leur rôle est le transfert des groupements amines lors de processus variés du métabolisme hépatique.

Différentes études ont été menées et ont mis en évidence un rythme circadien de la toxicité hépatique. A ce titre, nous allons nous intéresser aux effets du chloroforme selon l'horaire où il est administré. L'expérimentation sur les variations temporelles de la toxicité du chloroforme a été menée par Lavigne et Belanger dans les années 80. L'administration de 0,5 mL/kg de chloroforme à des rats a été réalisée à 9h00, à 13h00, à 17h00, à 21h00 et à 03h00. L'hépatotoxicité induite était mesurée au travers des concentrations de SGOT et de SGPT.

Il existe d'importantes variations circadiennes de la toxicité hépatique du chloroforme avec un creux au début de la phase de repos et un pic au début de la phase d'activité. Ces oscillations sont de grandes amplitudes puisque les valeurs des transaminases varient d'un facteur de 4 à 10. [42]

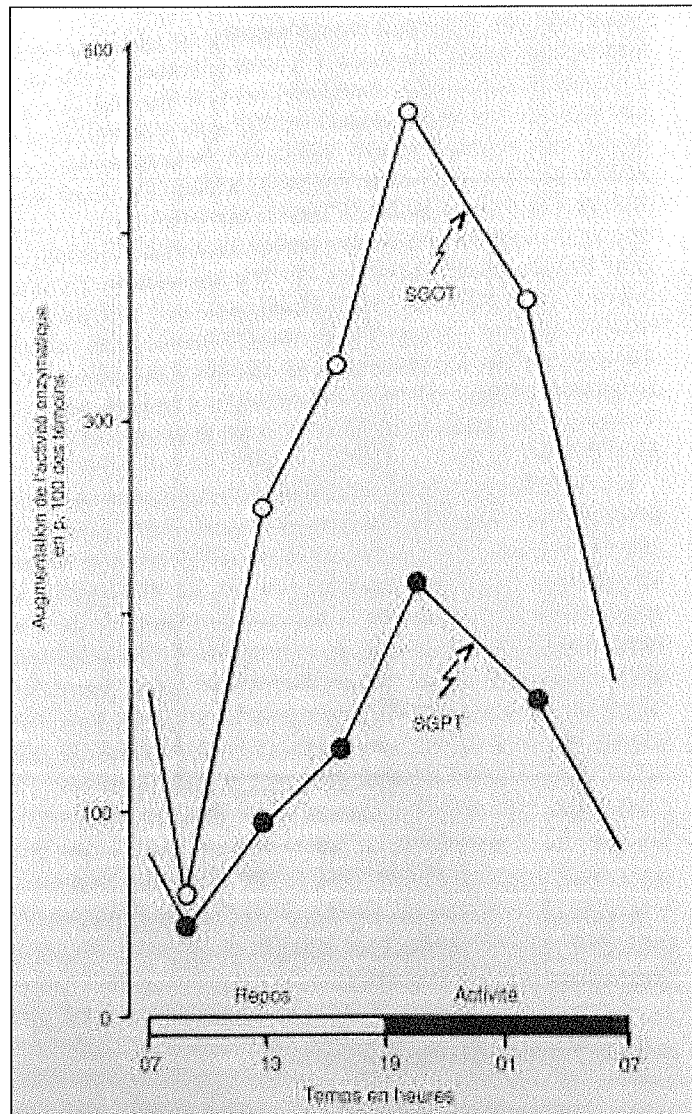


Figure 8 : Hépatotoxicité du chloroforme chez des rats estimée par l'augmentation de deux enzymes sériques [42].

4.2.5. Chronotoxicité rénale

Le rein est le siège de l'élimination de la majorité des médicaments. Il reçoit jusqu'à 25% du débit sanguin cardiaque. Son anatomie particulière en fait une importante surface d'échange. De très nombreuses substances exogènes transitent donc par le rein et sont susceptibles d'entraîner une néphro-toxicité. Cette toxicité sur le rein connaît des fluctuations circadiennes mises en évidence par différentes études. [43]

De même que précédemment avec le foie, il faut s'intéresser aux marqueurs de la toxicité rénale. On peut citer la diurèse, la clairance de la créatinine, la concentration d'urée dans les urines ou encore de certaines enzymes. Ces dernières peuvent également nous renseigner sur la zone touchée par l'agent toxique.

Les phosphatases alcalines (PAL) et la gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT) se situent au niveau de la bordure en brosse du tube contourné proximal. Ce sont donc des indicateurs en faveur d'une toxicité en surface du néphron.

La N-acétyl-béta-D-glucosaminidase se situe quant à elle dans les lysosomes. Si la concentration urinaire de cette enzyme s'accroît, on en conclut une atteinte profonde du néphron.

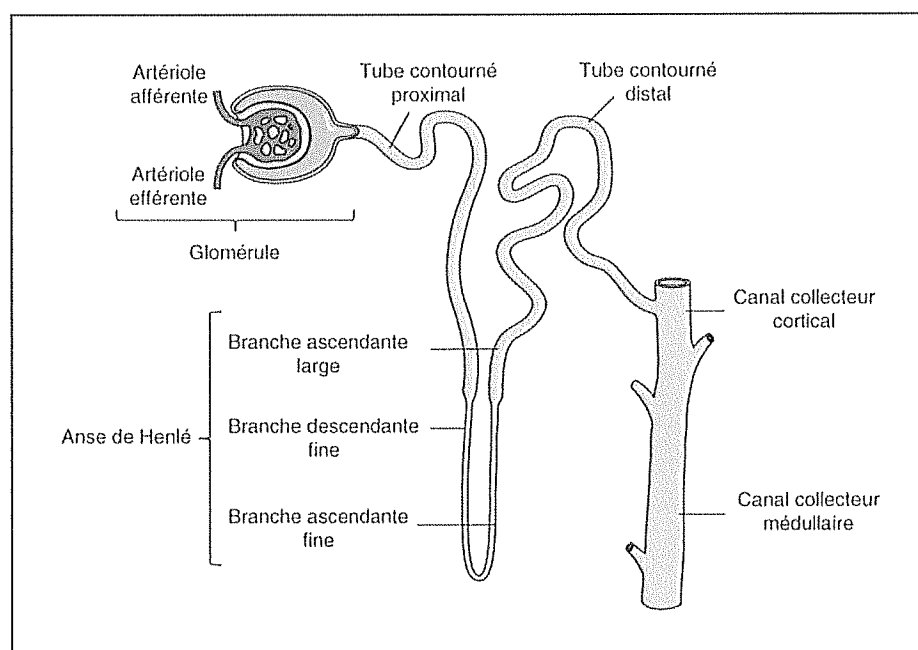


Figure 9 : Anatomie du néphron. [44]

Notre attention se porte ici sur les résultats des études concernant l'administration de ciclosporine. La ciclosporine est un immunosuppresseur très courant. On l'utilise dans les greffes mais aussi dans de nombreuses pathologies auto-immunes. La néphrotoxicité de cette molécule se traduit majoritairement par une insuffisance rénale aiguë se traduisant par une oligurie et une augmentation de créatininémie. Elle est dose-dépendante et initialement réversible avec la réduction des doses. Dans certains cas, elle peut évoluer vers une néphropathie chronique.

Les études menées ont mis en évidence une variation circadienne de la néphro-toxicité induite par la ciclosporine. En effet, lorsque l'administration est réalisée au début de la phase de repos, la toxicité induite sur le rein est maximale. [45]

4.2.6. Chronotoxicité auditive

Certains médicaments ont un tropisme toxique auditif. La toxicité auditive est principalement évaluée au travers des variations du seuil de l'audition. Les expériences menées utilisent différents stimuli sonores et suivent le seuil de l'audition par implantation d'une électrode permettant de les mesurer.

Les études concernent principalement les aminosides. Ces antibiotiques précédemment décrits présentent, en plus d'une néphro-toxicité, une ototoxicité. Celle-ci est cumulative, irréversible et non appareillable. En effet, les aminosides entraînent des atteintes irréversibles au niveau de l'oreille interne. Dans un premier temps, le patient ressent des vertiges, il s'agit alors d'une atteinte vestibulaire, à ce stade la réversibilité reste possible. Puis, une atteinte cochléaire se produit, elle est cette fois irréversible et se traduit par une altération de l'audition pour les fréquences aiguës.

En 1984, Fish a publié les résultats de son expérience sur les effets des rythmes circadiens dans la perte d'audition induite par la kanamycine (un antibiotique de la famille des aminosides).

Lors de son étude, il a utilisé quatre groupes de rats auxquels on a administré la molécule à raison de 225 mg/kg/24h. Chaque groupe avait un horaire d'administration différent : 02h00, 08H00, 14h00 et 20h00. Le seuil d'audition a été mesuré toutes les deux semaines jusqu'à la fin du traitement.

Les résultats ont montré une augmentation de l'ototoxicité de la kanamycine lorsqu'elle est donnée pendant le repos. Au contraire, administrée durant la phase d'activité la tolérance de la kanamycine s'est révélée optimale. [46]

4.2.7. Intérêts de la chronotoxicologie en pratique

Les exemples décrits montrent qu'une meilleure connaissance de la chronotoxicologie permettrait de minimiser de nombreux effets néfastes des médicaments en optimisant le moment de prise.

Ainsi les différentes études explicitent qu'au cours de la journée il est possible d'observer de grandes variations dans la chronotolérance avec un effet non négligeable sur la santé des individus exposés à des molécules exogènes.

A titre d'illustration : la dose létale 50 (DL50) d'un agent, c'est-à-dire la dose qui tue 50% des animaux exposés, est un prérequis indispensable lors des études en vue de la mise sur le marché d'une nouvelle molécule. Or, lors des essais chez l'animal aucune considération chrono-toxicologique n'est prise en compte.

De ce fait, une double erreur est commise :

- une dose létale 50 sans notion de temps ne peut pas être considérée comme parfaitement exacte
- une dose létale 50 obtenue en 08h00 et 16h00 chez le rat correspond à la période de repos du rat, cependant chez l'Homme, ces mêmes horaires correspondent à la période d'activité.

Ignorer le facteur temps lors des études de toxicité d'un médicament n'est plus possible.

Récemment certains laboratoires pharmaceutiques ont intégré la chronopharmacologie et la chronotoxicologie à leurs recherches lors du développement d'un nouveau médicament.

4.3. Chronoefficacité

La chronoefficacité se définit comme la variation des effets recherchés d'un médicament en fonction du moment où il est administré.

Quelle que soit la molécule, l'objectif est de corrélérer l'heure optimale d'administration d'un médicament en termes de chronotolérance et de chronoefficacité.

Il s'agit d'optimiser la prise médicamenteuse en offrant au patient une efficacité adéquate avec une toxicité moindre.

5. Conclusion

Les processus pharmacologiques sont donc modulés par des rythmes circadiens. L'impact direct de cette notion est la variation de la toxicité et de l'efficacité du médicament selon le moment où il sera administré. Cela nous amène au concept de chronothérapie, c'est-à-dire à l'optimisation temporelle du moment de la prise médicamenteuse. La troisième partie de cette thèse s'intéresse à la chronothérapie à travers certains exemples.

Partie 3 : Chronothérapie

Chaque jour, dans leurs pratiques professionnelles quotidiennes, le prescripteur et le pharmacien sont confrontés à la question « à quelle heure dois-je prendre le traitement ? ». Une réponse aléatoire est souvent proposée sans réels fondements scientifiques, de type « matin, midi et soir ».

Le précédent chapitre a permis de mettre en avant les mécanismes objectivant les variations temporelles de l'effet des substances exogènes apportées à l'organisme. Ainsi, une optimisation dans le temps de la prise des thérapeutiques, reposant sur les données acquises par les études chronobiologiques est possible. C'est le domaine que se propose de remplir la chronothérapie.

La chronothérapie vise à définir le meilleur moment d'administration d'une thérapeutique médicamenteuse en augmentant l'efficacité et en gardant à un niveau minimal les effets indésirables, c'est-à-dire en assurant la meilleure tolérance compatible avec l'efficacité du traitement.

Dans cette troisième partie, deux exemples détaillés de domaine d'application de la chronothérapie sont présentés. Le but est de décrire précisément le raisonnement chronobiologique associé à la prise en compte des rythmes circadiens propre à l'Homme et notamment ceux affectés par la pathologie.

1. Objectifs et définition de la chronothérapie

La chronothérapie est une science relativement récente dans ses applications avec des données encore en cours d'acquisition. Elle se définit comme étant « l'étude des moments préférentiels d'administration des diverses thérapeutiques au cours de la journée », c'est-à-dire l'administration du traitement en fonction des facteurs temporels. [47]

La chronothérapie, parfois aussi nommée chronothérapeutique, se base sur des données de chronobiologie, de chronophysiologie et de chronopharmacologie.

Les buts de cette science qu'est la chronothérapie sont :

- de restaurer l'organisation temporelle altérée par la pathologie :

La chronobiologie et la chronophysiologie permettent d'appréhender la structure temporelle des individus ; ainsi un des objectifs de la chronothérapie est de restaurer cette organisation lorsqu'elle est affectée par maladie. Cela implique que les temps d'administration des médicaments doivent être choisis de manière à respecter l'organisation temporelle de l'organisme.

A ce titre, on peut citer l'exemple de la corticothérapie dans la maladie d'Addison. Cette dernière se caractérise par une insuffisance cortico-surrénalienne associée à un déficit de la sécrétion du cortisol et à une perte de la rythmicité circadienne. L'administration par voie orale de corticoïdes à 08h00 tend à restaurer les oscillations circadiennes des taux plasmatiques du cortisol. Il est donc légitime que l'administration se fasse le matin.

- d'optimiser l'heure d'administration des médicaments afin d'optimiser l'efficacité et la tolérance :

La chronopharmacologie a permis la mise en évidence d'une variation des effets, positifs et négatifs, des substances médicamenteuses selon l'heure à laquelle elles sont administrées à l'Homme. L'efficacité et la tolérance d'une molécule varient donc selon un rythme circadien. La chronothérapie met à profit les moments où l'index thérapeutique est favorable pour optimiser la prise médicamenteuse. Rappelons qu'en médecine, la condition première est de ne pas nuire : « *primum non nocere* ». Ainsi, l'optimisation des thérapeutiques doit accroître l'efficacité mais aussi, et surtout, réduire les effets secondaires indésirables.

La chronothérapie vise donc à donner les moyens aux cliniciens de répondre à la question « à quel moment dois-je prendre mon médicament ? » de façon optimale. [48]

2. Chronothérapie de l'hypertension artérielle

2.1. Rappels sur l'hypertension artérielle [49]

L'hypertension artérielle se définit par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg. La PAS correspond à la pression du sang au moment où le cœur se contracte et propulse le sang dans les artères. La PAD correspond à la pression du sang au moment où les cavités ventriculaires se dilatent pour recevoir le sang arrivant dans les oreillettes par les veines caves et les veines pulmonaires.

Pour que le diagnostic soit établi, il faut que ces valeurs soient enregistrées au minimum à 2 reprises au cours de 3 consultations sur une période inférieure à 6 mois.

2.1.1. Epidémiologie

L'hypertension artérielle est la plus fréquente des affections cardiovasculaires : en France, on estime à 12 millions le nombre de patients traités pour cette affection.

L'incidence augmente avec l'âge, en effet, le pourcentage d'hypertendus est très faible chez les personnes âgées de 20 ans et croit ensuite progressivement pour atteindre 40% chez les personnes âgées de 65 ans et près de 90% des plus de 85 ans.

Cette pathologie est souvent « silencieuse » et de nombreux malades ignorent être atteints. Une étude française, l'Étude Nationale Nutrition Santé, a mis en évidence le fait que la moitié des adultes présentant une tension artérielle élevée n'était pas au courant de leur hypertension.

De plus, il convient de noter chez les patients suivis pour une hypertension artérielle et chez lesquels un traitement est instauré que près de 40% ne sont pas équilibrés et ne présentent donc pas des chiffres tensionnels inférieurs à 140 mmHg de pression artérielle systolique et 90 mmHg de pression artérielle diastolique.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'hypertension artérielle se classe en 2^{ème} position sur la liste des facteurs diminuant le nombre d'années de vie en bonne santé, derrière le tabagisme et devant l'alcool, respectivement premier et troisième de ce classement.

2.1.2. Physiopathologie

La pression artérielle est une variable hémodynamique dépendant de deux autres variables hémodynamiques, à savoir le débit cardiaque et les résistances vasculaires totales : la pression artérielle étant le produit de ces deux dernières.

Deux principaux mécanismes entrent en jeu pour réguler la pression artérielle :

- le système nerveux autonome, et,
- le système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'hypertension artérielle essentielle est une pathologie dont l'origine s'avère être multifactorielle. L'augmentation des chiffres tensionnels peut être le résultat d'une hyperactivité sympathique se traduisant par une augmentation des résistances vasculaires. Elle peut aussi apparaître suite à une rétention sodée entraînant une augmentation du volume plasmatique et donc une augmentation de pression artérielle. Enfin, une diminution du diamètre des artéioles a pour effet d'augmenter les résistances vasculaires périphériques et peut être la source d'une augmentation de la pression artérielle (ce dernier mécanisme est le plus fréquent chez la population hypertendue âgée).

2.1.3. Complications

2.1.3.1. **Complications aiguës**

Seules des poussées hypertensives gravidiques nécessitent une prise en charge en urgence ; elles se manifestent par une augmentation brutale de la pression artérielle (valeurs supérieures à 180/110 mmHg), des maux de tête violents, des difficultés à respirer et éventuellement des pertes de connaissance.

2.1.3.2. **Complications chroniques**

La gravité de l'hypertension artérielle n'est pas immédiate. Elle est liée à ses conséquences à long terme sur l'organisme.

L'hypertension artérielle est un facteur majeur de risques cardiovasculaires (FRCV).

Elle entraîne des anomalies et une rigidification de la paroi des artères dues à la pression mécanique s'exerçant continuellement sur ces dernières. Les artères les plus fréquemment touchées sont celles irriguant le cerveau, le cœur, les reins et les membres inférieurs, d'où un risque accru d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance rénale chronique et d'artériopathie des membres inférieurs.

Par ailleurs, la pression artérielle augmente indirectement l'activité du cœur pour maintenir un débit sanguin constant. Il s'en suit une hypertrophie ventriculaire gauche (c'est-à-dire une augmentation du volume du ventriculaire gauche) et une perte progressive de son inotropisme pouvant à terme évoluer vers une insuffisance cardiaque.

L'augmentation de ces risques est en lien avec l'élévation des chiffres tensionnels. Globalement, l'hypertension artérielle conduit à une diminution de la durée de vie de 10 à 20 ans selon les individus.

2.2. Chronopathologie de l'hypertension artérielle [50]

Pour l'hypertension artérielle, la chronopathologie peut être rapprochée de la chronophysiologie. En effet, aucune différence notable dans les processus rythmiques à prendre en compte n'est observée entre un individu normo-tendu et un patient hyper-tendu.

2.2.1. Enregistrement de l'oscillation des chiffres tensionnels

Chez un sujet synchronisé sur la base d'une activité diurne et d'un repos nocturne, les chiffres tensionnels n'ont de valeur que si l'horaire de mesure est mentionné. En effet, la pression artérielle varie selon l'heure du nyctémère et la normalité du résultat ne peut être conclue en l'absence de prise en compte du facteur temporel.

2.2.1.1. **Mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)**

La MAPA est l'unique méthode permettant une mesure constante de la pression artérielle. Elle permet d'écartier l'hypertension artérielle par « effet blouse blanche ».

Son principe repose sur la réalisation de mesures toutes les 15 minutes sur une durée de 24 à 72 heures par un appareil porté par le patient.

L'enregistrement permet d'obtenir un profil circadien des oscillations de la pression artérielle dans des conditions de vie réelle.

2.2.1.2. **Mesure par auto-tensiomètre**

Les valeurs obtenues par le biais de la prise de la tension artérielle par le patient avec un auto-tensiomètre sont à analyser avec prudence. En effet, les conditions de mesure doivent respecter certaines règles, à savoir la mise au repos 5 minutes avant la réalisation de la mesure et la prise de 3 mesures consécutives pour obtenir une moyenne.

2.2.2. Profil circadien de la pression artérielle

Un des aspects importants de la chronopathologie est l'identification des variations circadiennes dans l'apparition des manifestations de la pathologie et dans leur exacerbation au cours du nyctémère. Il a été observé que la pression artérielle, systolique et diastolique, varie suivant le moment où l'on se situe dans l'échelle des 24 heures.

Chez un sujet synchronisé par une activité diurne et un repos nocturne, les mesures mettent en évidence pour les chiffres tensionnels :

- une chute nocturne (bathyphase aux environs de 4h00 à 6h00 du matin),
- une augmentation en début de matinée (acrophase atteinte aux alentours de 9h00),
- et une phase de plateau entre 10h00 et 22h00.

Les valeurs de la pression artérielle présentent des variations d'amplitude de 10 à 20% indépendamment de la prise alimentaire ou de la posture.

Il en découle qu'un sujet peut présenter une hypertension artérielle à une certaine heure de la journée, alors que la pression artérielle sera dans les valeurs normales à une autre heure du nyctémère. C'est pourquoi la mesure de la pression artérielle en continue est la seule méthode permettant de détecter une véritable hypertension artérielle.

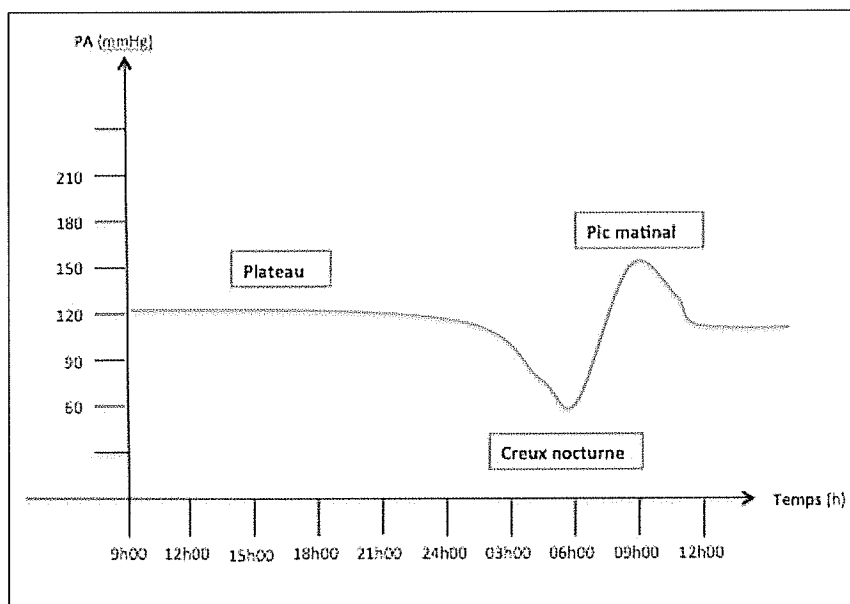


Figure 10 : Profil circadien de la pression artérielle.

2.2.3. Origines des variations circadiennes de la pression artérielle

La pression artérielle se trouve affectée par une multitude de facteurs aussi bien exogènes qu'endogènes.

Ainsi, la pression artérielle est sous l'influence de modulations venant de l'extérieur telles que la température, l'humidité, l'activité physique, le statut émotionnel, la consommation d'alcool ou de caféine ou encore la composition des repas.

Parallèlement, des facteurs internes, tels que le système nerveux autonome, le système rénine-angiotensine-aldostérone et la synthèse d'hormones vasoactives, jouent aussi un rôle dans la modification des chiffres tensionnels.

Il est impossible de séparer précisément la relative influence de ces facteurs externes et internes sur les variations circadiennes de la pression artérielle.

2.2.3.1. Rythme circadien de la résistance vasculaire périphérique

La sensibilité vasculaire à l'action des facteurs adrénérgiques varie au cours du nycthémère. En effet, il a été démontré que l'administration de noradrénaline entraîne une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle plus soutenue durant la journée que pendant la nuit.

2.2.3.2. Rythme circadien du volume sanguin

Le volume sanguin est régulé par la balance entre la sécrétion et la réabsorption d'eau et d'électrolytes. Au niveau rénal, le flux sanguin, la filtration glomérulaire et l'excrétion d'eau et d'électrolytes présentent une acrophase durant la journée, alors que la batyphase se situe durant la période nocturne.

D'autre part, les taux plasmatiques des protéines, de l'hématocrite et des plaquettes constituent également un facteur de régulation du volume sanguin. Les valeurs de ces derniers sont également abaissées durant la nuit.

2.2.3.3. Rythme circadien des facteurs vasoactifs

Les concentrations plasmatiques de rénine, angiotensine I, angiotensine II, aldostérone, hormone natriurétique et catécholamines augmentent significativement durant la journée. L'impact est direct sur la pression artérielle, en effet, le pic et le creux de ces différents médiateurs précèdent le pic et le creux de la pression artérielle.

2.3. La prise en charge de l'hypertension artérielle

2.3.1. Les objectifs thérapeutiques

La prise en charge d'un patient ayant une tension artérielle trop élevée a pour but la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires associées au long terme.

Le but ultime étant de stabiliser les chiffres tensionnels sous la limite pathologique (140/90).

Il convient également de prendre en charge les facteurs associés pouvant accroître le risque cardiovasculaire.

2.3.2. Les classes médicamenteuses utilisées

Cinq grandes familles de molécules sont représentées dans le traitement de l'hypertension artérielle.

2.3.2.1. *Les diurétiques*

Différentes classes de diurétiques peuvent être utilisés dans l'hypertension artérielle.

On distingue deux grandes catégories :

- les diurétiques hypokaliémiants, représentés par les diurétiques de l'Anse et thiazidiques,
- et les diurétiques hyperkaliémiants, il s'agit des diurétiques épargneurs de potassium.

Ils accroissent l'élimination urinaire d'eau et de sodium en agissant à différents niveaux du rein.

Ce sont des molécules relativement bien tolérées si on respecte une surveillance stricte de la courbe de poids, de l'ionogramme sanguin et du fonctionnement rénal.

2.3.2.2. *Les β -bloquants*

Les β -bloquants ont un effet antagoniste sur les récepteurs β -adrénergiques. Ils diminuent la contraction et la fréquence cardiaque par leurs effets inotrope et chronotrope négatifs. Cliniquement, cela se manifeste par une chute tensionnelle.

Les principaux effets indésirables associés à cette famille médicamenteuse sont l'asthénie, le risque de bradycardie et le refroidissement des extrémités.

2.3.2.3. *Les inhibiteurs calciques*

Les inhibiteurs calciques (ICa) bloquent l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins empêchant la contraction, ce qui se traduit par une diminution des résistances vasculaires périphériques et donc une diminution de la pression artérielle.

On en distingue deux catégories :

- les dihydropyridines qui ont une action vasculaire prépondérante mais qui engendrent un effet sympathomimétique réflexe (amlodipine (AMLOR[®]), lercanidipine (LERCAN[®])),
- et les non-dihydropyridines : qui ont une action mixte, vasculaire et cardiaque (diltiazem (TILDIEM[®]) et vérapamil (ISOPTINE[®])).

Les effets secondaires majeurs sont des oedèmes des membres inférieurs et un risque accru de gingivites.

On peut également observer des flushs et des palpitations avec les dihydropyridines.

2.3.2.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'effet hypotenseur des IEC chez l'hypertendu repose essentiellement sur l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'inhibition de l'enzyme de conversion par ces molécules bloque la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur.

Il découle donc de ce blocage une diminution des taux plasmatiques d'angiotensine II et par conséquent une diminution de l'activité vasopressive et de la sécrétion d'aldostérone.

Par ailleurs, il faut mentionner le rôle de l'enzyme de conversion dans la dégradation de la bradykinine, un peptide doté d'un puissant effet vasodilatateur, en métabolites inactifs. Les IEC entraînent donc également une accumulation de la bradykinine.

A titre d'exemple pour cette famille, on peut citer l'énalapril (RENITEC[®]), le perindopril (COVERSYL[®]) ou encore le ramipril (TRIA TEC[®]).

Les principaux effets indésirables sont le risque d'hyperkaliémie, la survenue d'une toux improductive, persistante et cessant à l'arrêt du traitement mais aussi les angio-œdèmes pouvant survenir à tout moment du traitement.

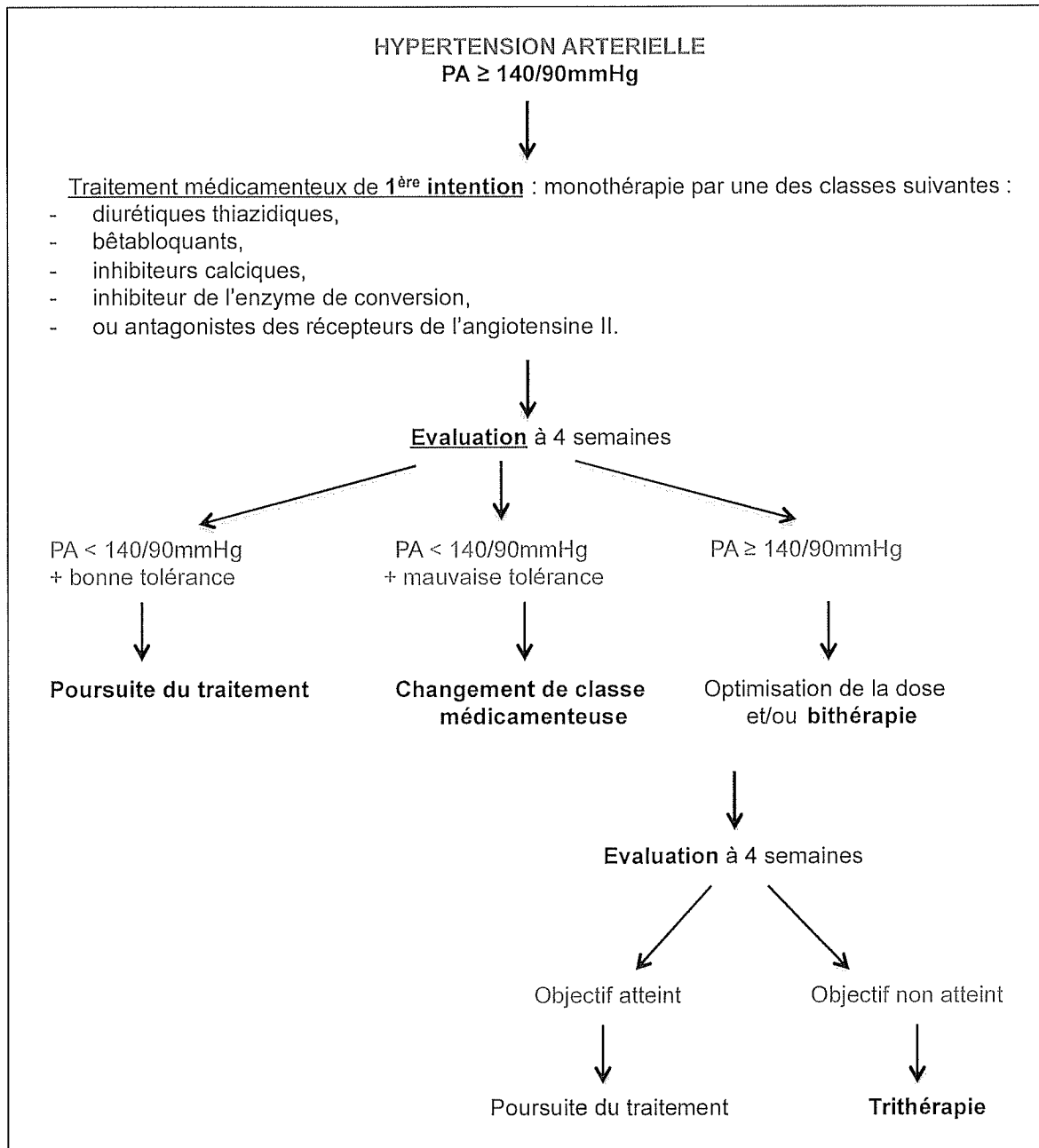
2.3.2.5. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), communément appelés « sartans » sont des antagonistes sélectifs des récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II. L'antagonisme exercé sur ces derniers se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II, et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone. Il en résulte un relâchement vasculaire, une baisse de la rétention sodée et au final une diminution de la pression artérielle.

Cette famille contient 7 molécules : le candésartan (ATACAND[®]), l'éprosartan (TEVETEN[®]), l'irbésartan (APROVEL[®]), le losartan (COZAAR[®]), l'olmésartan (OLMETEC[®]), le telmisartan (MICARDIS[®]) et le valsartan (TAREG[®]).

La tolérance associée aux sartans est relativement bonne.

2.3.3. La stratégie thérapeutique



2.4. Chronothérapie appliquée au traitement de l'hypertension artérielle [51]

2.4.1. Les diurétiques

L'excrétion urinaire des électrolytes est maximale en fin d'après-midi chez les sujets ayant une activité diurne et un repos nocturne.

Ainsi, si on prend l'exemple de l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique), on observe que l'augmentation du volume urinaire et de l'excrétion d'électrolytes est majorée lorsque l'administration se fait pendant la journée plutôt que le soir.

Quelque soit le diurétique, l'effet hypotenseur peut se manifester pendant tout le nycthémère bien que l'efficacité soit plus grande pendant le jour que pendant la nuit.

2.4.2. Les β -bloquants

D'importantes variations circadiennes ont été rapportées en physiologie cardiovasculaire. Il convient aussi de noter que le tonus sympathique est maximal pendant la période d'activité. La question de la variation de l'action des β -bloquants en fonction de l'horaire d'administration se pose légitimement.

De nombreuses études ont été menées notamment par Lemmer.

C'est ainsi que la chronopharmacocinétique du propranolol a été étudiée chez l'Homme. Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation de la concentration plasmatique maximale du médicament significative lors d'une administration en début de période d'activité par rapport aux autres horaires d'administration. L'absorption s'est révélée être plus rapide et plus complète lorsque la prise médicamenteuse se fait le matin avec une diminution du temps pour atteindre la concentration maximale et une augmentation de l'aire sous la courbe de la concentration du médicament.

Des études plus approfondies permettent d'affirmer que les variations sur 24 heures de la cinétique des β -bloquants sont liées aux caractéristiques physico-chimiques des molécules. Ainsi, parmi ces dernières, celles qui sont liposolubles subissent d'importantes variations circadiennes alors que les oscillations de la cinétique sont quasi-nulles pour les molécules peu lipophiles.

Par ailleurs, l'administration de propranolol chez un groupe d'Hommes sains entraînent une bradycardie majorée lorsque l'administration se fait en début de période d'activité en comparaison à une prise vespérale.

En pratique, il convient de retenir que :

- L'absorption des β -bloquants liposolubles est plus rapide et plus complète lors d'une administration en début de période d'activité ;
- L'administration matinale de β -bloquants entraîne une réduction accrue du rythme cardiaque ;
- Les réductions de la pression artérielle par les β -bloquants sont plus importantes durant le jour que durant la nuit où l'effet hypotenseur s'avère être négligeable ;
- Le rythme circadien de la pression artérielle est maintenu lors du traitement par β -bloquants.

2.4.3. Les inhibiteurs calciques

De nombreux essais ont étudié la différence des effets entre une administration le matin et une administration le soir d'un inhibiteur calcique. Plusieurs molécules ont été étudiées, dont l'amlodipine, la nifédipine et le diltiazem, chez des sujets ayant une activité diurne.

La majorité de ceux-ci semble conclure qu'une administration vespérale permettrait un contrôle plus effectif de la pression artérielle. De plus, les effets secondaires de type œdèmes sont réduits lorsque l'administration est faite au coucher.

2.4.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les études cliniques démontrent un effet différent des IEC lorsqu'ils sont administrés le matin par rapport au soir.

A titre d'exemple, on peut citer l'étude réalisée par Hermida et al. L'investigation portait sur l'efficacité du spirapril (non commercialisé en France) en fonction du moment où il est administré. Les recommandations pour cette molécule sont d'une seule prise quotidienne. L'étude comprenait 100 patients auxquels il fut administré 6 mg de spirapril par jour en monothérapie, un groupe recevant la molécule le matin tandis qu'un autre groupe la recevait le soir. L'administration matinale de spirapril fut significativement plus efficace dans la réduction des chiffres tensionnels diurnes en comparaison à la prise vespérale. Cependant, la prise le matin a une efficacité moindre sur l'hypertension artérielle nocturne.

Le moment d'administration joue un rôle important dans l'efficacité de cette classe de molécules. En effet, les effets des IEC sont obtenus rapidement dans les heures suivant l'administration. Ainsi, la prise matinale réduit plus la tension diurne que nocturne, et réciproquement, la prise vespérale réduit davantage la tension nocturne que diurne. Il n'y a pour cette classe pas d'effet spécifique dû à la chronobiologie.

2.4.5. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des molécules récentes. Les études chronopharmacologiques sont peu nombreuses mais apportent des informations importantes pour optimiser l'efficacité à partir du moment d'administration.

Hermida s'est ainsi intéressé au moment de prise du valsartan. Pour cela, il a mené une première étude sur un groupe homogène d'âge médian égal à 49 ans. Les patients inclus dans l'essai ont pris 160 mg de valsartan le matin au lever ou au coucher pendant 3 mois. Les résultats ont montré un contrôle de la pression artérielle efficace dans les deux cas.

Une seconde étude intégrait des patients plus âgés (âge moyen = 68 ans). Avec ces modalités, la prise vespérale permet un meilleur contrôle de la pression artérielle nocturne.

Ainsi, le valsartan, qu'il soit administré le matin ou le soir, contrôle aussi bien la pression artérielle sur 24 heures. En revanche pour contrôler la pression artérielle nocturne, une prise vespérale est à privilégier. D'autres études menées sur l'olmésartan et le telmisartan ont abouti aux mêmes conclusions [52].

Pour la majorité des patients, la prise le matin s'avère suffisante pour un bon contrôle de la pression artérielle. En revanche pour les patients dits « non-dipper » (c'est-à-dire sans baisse nocturne de la pression artérielle), la prise vespérale permettrait un meilleur contrôle des chiffres tensionnels. A nouveau, il est nécessaire d'adapter le traitement à chaque profil de patient et de conseiller une MAPA au minimum sur 24 heures pour pouvoir adapter au mieux la prise de la thérapeutique médicamenteuse.

2.5. Conclusion

Tableau 5 : Heures optimales de prise des antihypertenseurs.

Classe médicamenteuse		Moment d'administration à préconiser
Diurétiques		Le matin
β-bloquants	lipophiles (propranolol, métoprolol)	Le matin
	hydrophiles (sotalol, aténolol)	-
Inhibiteurs calciques		Le soir
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Patient « dipper »	Le matin
	Patient « non dipper »	Le soir
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Patient « dipper »	Le matin
	Patient « non dipper »	Le soir

3. Chronothérapie de l'asthme

3.1. Rappels sur l'asthme [53]

L'asthme est une maladie caractérisée par une inflammation des voies respiratoires et particulièrement des bronches et des bronchioles. C'est une maladie chronique qui se manifeste le plus souvent par des crises entrecoupées de périodes où il n'existe pas de gêne respiratoire, bien que chez certaines personnes la gêne respiratoire est permanente et perturbe les activités quotidiennes. Les principaux symptômes retrouvés sont une toux, un essoufflement, une dyspnée et une sensation d'oppression.

3.1.1. Epidémiologie

En 2006, 6,25 millions de personnes en France métropolitaine déclaraient avoir souffert d'asthme à un moment de leur vie et 4,5 millions toujours en souffrir, soit 6,7% de la population (contre 5,8% en 1998).

On compte annuellement plus de 15 000 hospitalisations liées à l'asthme et environ 1000 décès dans la population générale. [54]

3.1.2. Physiopathologie

L'asthme est une maladie plurifactorielle, et différents éléments peuvent être à l'origine de son développement.

Différents mécanismes entrent en jeu dans le développement de la pathologie asthmatique :

- un spasme du muscle lisse bronchique,
- une inflammation des bronches,
- et une hypersécrétion de mucus

Comme énoncé précédemment, l'asthme est une maladie inflammatoire. L'inflammation des bronches est caractérisée par une infiltration des cellules (par les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et les monocytes). Différents médiateurs sont libérés et entraînent une diminution aiguë du calibre de la lumière bronchique. Il en découle une augmentation de la résistance des bronches au passage de l'air.

Parallèlement les bronches d'un sujet asthmatique se caractérisent par la présence de lésions épithéliales mettant à nu les terminaisons nerveuses ce qui les sensibilise aux stimuli. Il existe donc une hyperréactivité bronchique.

Enfin, une hypersécrétion de mucus et une hypertrophie des glandes à mucus sont à l'origine de la formation de bouchons muqueux.

Au cours de la crise d'asthme, une bronchoconstriction vient s'ajouter à ce tableau : les muscles se resserrent et piègent l'air dans la bronche.

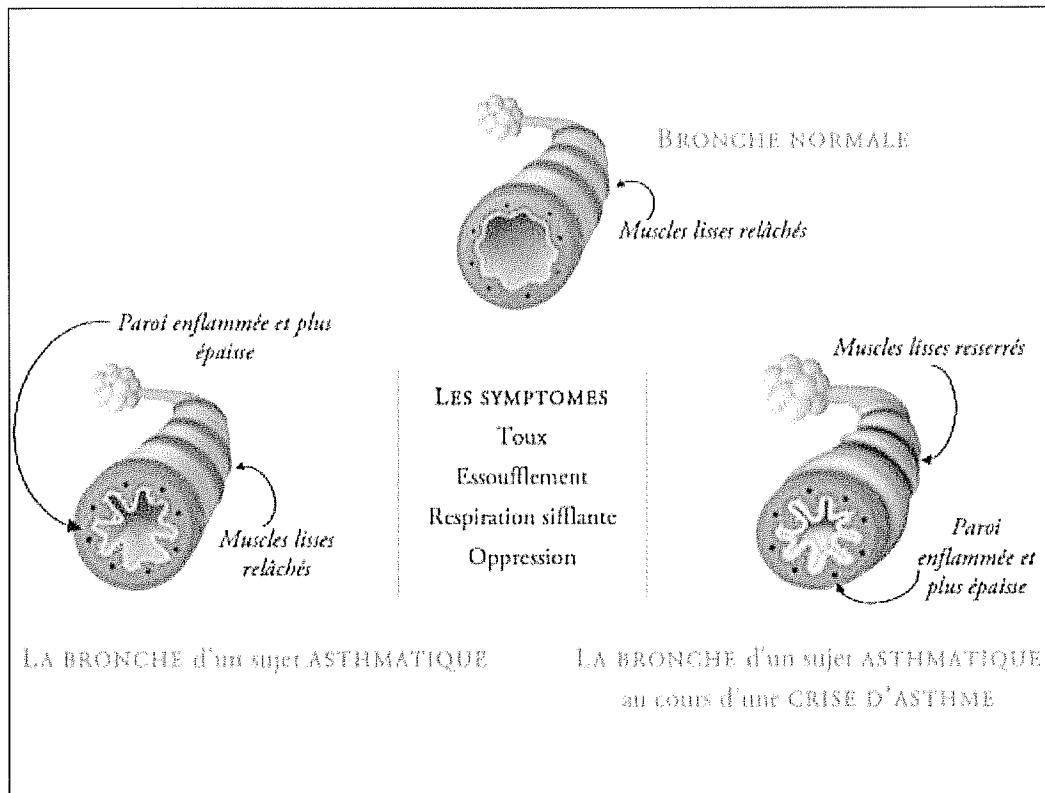


Figure 11 : comparaison des bronches chez un sujet sain et chez un sujet asthmatique.

3.1.3. Classification [55]

Tableau 6 : Classification de l'asthme.

	Asthme intermittent	Asthme persistant léger	Asthme persistant modéré	Asthme persistant sévère
Symptômes diurnes	<1/semaine Asymptomatique entre les crises	> 1/semaine, mais < 1/jour	Quotidiens ; Exacerbations affectant l'activité	Continus ; Limitation de l'activité physique
Symptômes nocturnes	≤ 2/mois	> 2/mois et < 1/semaine	≥ 1/semaine	≥ 1/semaine
DEP	≥ 80% théorique Variabilité < 20%	≥ 80% théorique Variabilité entre 20-30%	60-80% théorique Variabilité > 30%	≤ 60% théorique Variabilité > 30%

3.2. Chronopathologie de l'asthme [56]

L'existence d'un rythme circadien des troubles respiratoires chez les sujets souffrant d'asthme est acquise depuis de nombreuses années.

En effet, il existe une prédominance nocturne (notamment en fin de nuit et au petit matin) de l'exacerbation des signes cliniques comme l'illustre l'expérience menée par Prevost. [57]

Prevost a étudié la nature, l'intensité et l'heure de différents symptômes telles que la dyspnée et la toux, par le biais d'une étude prospective chez 286 sujets souffrant depuis plus de 5 ans d'une maladie broncho-pulmonaire obstructive chronique. Les résultats ont montré un rythme circadien des symptômes avec une acrophase en fin de nuit entre 04h00 et 06h00 [57].

Une autre étude menée par Dethlefsen et Reppes a confirmé la précédente : l'attaque d'asthme est essentiellement nocturne, la majorité des crises étant située entre 02h00 et 07h00 avec un pic aux alentours de 05h00. La prévalence des crises nocturnes est jusqu'à 100 fois supérieures à celle des crises diurnes [58].

Différentes origines à cette exacerbation nocturne coexistent.

3.2.1. Rôle des facteurs exogènes

L'environnement entre le jour et la nuit diffère. Il en découle de possibles arguments expliquant la prédominance nocturne de l'exacerbation des symptômes présentée par les patients asthmatiques. Les facteurs développés brièvement ci-dessous ne sont cependant pas prépondérants dans l'apparition nocturne d'une crise asthmatique. En effet certains facteurs endogènes ont un impact majeur et peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement d'une crise d'asthme.

3.2.1.1. *L'effet du sommeil*

Ici, nous considérons le sommeil nocturne comme un facteur extérieur à l'organisme et non comme la manifestation du rythme circadien du cycle veille/sommeil. Une baisse nocturne de la liberté bronchique exprimée par une chute du débit expiratoire de pointe pendant le sommeil existe. Ceci est un facteur participant à l'exacerbation.

3.2.1.2. *L'effet du refroidissement de l'atmosphère*

La baisse des températures la nuit entraîne la présence d'un air « froid ». Or on sait que l'inhalation d'air froid et sec peut être une source de déclenchement d'un bronchospasme chez l'asthmatique.

3.2.1.3. *L'effet des difficultés d'expectoration du mucus*

Une augmentation de la quantité de mucus bronchique existe dans la pathologie asthmatique et est à l'origine de bouchons muqueux. Bateman a montré que l'expectoration physiologique du mucus est moindre durant la nuit. Cette donnée est un possible facteur expliquant le développement des crises d'asthme pendant la nuit [59].

3.2.2. *Rôle des rythmes circadiens endogènes*

L'approche chronobiologique de la physiopathologie de l'asthme met en avant un ensemble cohérent de rythmes biologiques avec une acrophase nocturne. Ainsi, les variations circadiennes de plusieurs paramètres physiologiques réduisant la liberté bronchique sont impliquées.

3.2.2.1. *L'effet du rythme circadien de la liberté bronchique*

Le diamètre des bronches varie au cours du nyctémère, il en découle une variation de la circulation de l'air : on parle de rythme circadien de la liberté bronchique.

Différentes explorations fonctionnelles respiratoires rendent compte de ces oscillations.

Par exemple, lors de la réalisation d'une auto-évaluation, à l'aide d'une échelle visuelle analogique de l'intensité de la dyspnée, plusieurs fois par jour, on note une exacerbation des difficultés respiratoires tôt le matin.

D'autres études ont été menées en mesurant notamment le débit expiratoire de pointe (DEP, exprimé en litre par minute). La prise du DEP peut être faite par le patient lui-même. Des séries de mesures (entre 5 et 8) enregistrées sur 24 heures mettent également en avant un creux vers 07h00 le matin. Le pic se situe quant à lui aux alentours de 15h00.

L'appréciation de la liberté bronchique au travers des valeurs du DEP montre une oscillation de plus ou moins grande amplitude. Ainsi, le rythme circadien de la liberté bronchique existe chez tous les individus. En revanche, chez les asthmatiques, l'amplitude de l'oscillation entre le creux nocturne et le pic diurne est plus marquée : la chute moyenne chez le patient souffrant d'asthme est de 15% par rapport au niveau moyen contre 7% chez un individu exempt de la pathologie.

3.2.2.2. *L'effet du rythme circadien des sécrétions neuroendocriniennes*

Différentes substances sécrétées dans l'organisme sont capables d'induire des modifications des capacités respiratoires. Il s'agit entre autres des catécholamines, du cortisol et de l'histamine. Les concentrations plasmatiques de ces dernières suivent un rythme circadien de grande ampleur chez les êtres vivants.

- Le cortisol

La concentration plasmatique du cortisol passe par une acrophase en début de matinée et une batyphase entre 00h00 et 04h00. La chute nocturne de la liberté bronchique est donc précédée par la chute des taux plasmatiques de cortisol. Le lien entre les deux est établi légitimement en sachant que le processus inflammatoire est continuellement présent dans les voies respiratoires chez l'asthmatique.

- Les catécholamines : adrénaline et noradrénaline

Il existe pour l'adrénaline et la noradrénaline une importante variation circadienne des concentrations plasmatiques. Elle se caractérise par un creux nocturne et un pic diurne. La relation avec la variation des capacités respiratoires a été mise en évidence par différentes études. En effet, la perfusion du neuromédiateur (adrénaline) durant la nuit permet de réduire considérablement la bronchoconstriction retrouvée chez l'asthmatique.

- L'histamine

L'histamine est une substance libérée dans les processus allergiques (indissociable de l'asthme dans la majorité des cas).

Chez l'asthmatique, des observations suggèrent que la libération d'histamine est plus grande durant la soirée et en début de nuit, coïncidant avec le moment où le taux d'adrénaline décroît [60]. Or, on sait que l'adrénaline est capable de diminuer l'histamine plasmatique, il est donc acquis que la très faible concentration de catécholamines disponibles dans la nuit favorise la libération d'histamine et donc le processus allergique chez le patient souffrant d'asthme.

3.2.2.3. L'effet du rythme circadien de l'hyperréactivité bronchique

On peut comparer l'étude du rythme circadien de l'hyperréactivité bronchique chez l'asthmatique à une sorte de chronoesthésie des bronches.

En effet, de nombreuses études ont montré que durant la nuit la bronche est plus sensible à un grand nombre de substances, exogènes ou endogènes.

A titre d'illustration, citons l'étude de Vries. Il a administré de l'histamine sous forme d'aérosol chez des sujets sains et asthmatiques à différents moments de la journée. Un rythme de forte amplitude a ainsi été mis en évidence : la réactivité bronchique à l'histamine est maximale entre 00h00 et 04h00 (alors qu'elle est faible entre 12h00 et 14h00). [61]

Gervais a, quant à lui, exploré l'hypersensibilité nocturne de la bronche aux allergènes. Pour se faire, il a effectué des tests de provocation, à partir d'aérosols apportant des extraits de poussières, à 4 horaires différents de la journée chez des patients asthmatiques isolés dans des chambres hypoallergéniques.

Le volume maximal expiratoire par seconde mesuré chute respectivement de 8% lorsque le test est réalisé à 15h00 et de 20% lorsque le test est réalisé à 23 heures. Les résultats montrent clairement une variation de la tolérance de l'asthmatique aux allergènes selon l'heure d'exposition. [62]

3.2.2.4. *L'effet du rythme circadien de l'inflammation broncho-alvéolaire*

Le processus inflammatoire chronique est fortement influencé par le rythme circadien des sécrétions cortico-stéroïdiennes. Ainsi, les phénomènes inflammatoires prédominent en début de matinée, faisant suite à la chute nocturne du cortisol plasmatique.

3.3. Prise en charge de l'asthme [63]

3.3.1. Objectifs thérapeutiques

La prise en charge de l'asthme a pour but le maintien d'un contrôle optimal de la maladie, par diminution de l'intensité et de la fréquence des crises, tout en minimisant les effets secondaires indésirables du traitement, et diminution des hospitalisations.

L'objectif final est d'optimiser la fonction respiratoire et la qualité de vie du patient.

3.3.2. Classes thérapeutiques

3.3.2.1. *Les bronchodilatateurs*

Ils préviennent la contraction anormale des muscles de la paroi des bronches.

- **Les β 2-mimétiques**

Les β 2-mimétiques agissent par antagonisme des récepteurs sympathiques β 2 adrénergiques des muscles lisses des bronches. Ils entraînent une bronchodilatation.

Ils peuvent être de deux types :

- à action brève et immédiate : il s'agit alors de traitement de la crise : on parle de β 2-mimétiques à courte durée d'action (β 2 CDA)
- à action prolongée et retardée : ils sont utilisés pour le traitement de fond de l'asthme et on les nomme β 2-mimétiques à longue durée d'action (β 2 LDA).

Différentes formes galéniques sont disponibles, la plus fréquente étant celle qui utilise la voie inhalée. Le plus connu dans le traitement de l'asthme est le salbutamol contenu, entre autre, dans la spécialité VENTOLINE®.

Les effets indésirables sont rares en respectant les posologies usuelles.

- Les anticholinergiques

Les anticholinergiques antagonisent les récepteurs bronchiques à l'acétylcholine (muscariniques et nicotiniques) du système nerveux parasympathique. Il s'en suit une diminution du tonus bronchoconstricteur.

Leur délai d'action est relativement rapide, entre 5 et 30 minutes.

Leur usage par voie inhalée réduit les effets non désirés.

- La théophylline

La théophylline agit en inhibant les phosphodiésterases et en antagonisant les récepteurs de l'adénosine, il en résulte une bronchodilatation, une inhibition de la dégranulation des mastocytes et une augmentation de la clairance muco-ciliaire.

La théophylline est une molécule à marge thérapeutique étroite avec des effets indésirables nombreux (troubles digestifs, troubles du système nerveux central et troubles cardiaques) donc difficile à manier.

3.3.2.2. Les anti-inflammatoires

Ils sont destinés à traiter l'inflammation chronique des bronches chez l'asthmatique.

- Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des molécules au pouvoir anti-inflammatoire puissant. Leur mode d'action repose sur différents effets :

- une inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation,
- une action anti-oedémateuse sur la muqueuse bronchique,
- et une augmentation de la clairance muco-ciliaire.

Les effets indésirables majeurs retrouvés avec l'utilisation de la voie inhalée sont la raucité de la voix, liée à une parésie des muscles des cordes vocales, et l'apparition de candidoses oropharyngées, dues à une immunodépression locale de la muqueuse.

Lorsque la voie générale est utilisée ont retrouvent des effets métaboliques (prise de poids, rétention sodée), cutanés (épaississement de la peau), ostéo-musculaires (perte musculaire) et des retards de croissance chez l'enfant.

- Les anti-leucotriènes

Les leucotriènes sont des médiateurs pro-inflammatoires induisant une bronchoconstriction et une hypersécrétion de mucus. Les anti-leucotriènes exercent un effet antagoniste sur les récepteurs de ces derniers.

Une seule molécule est disponible en France, il s'agit du montelukast (SINGULAIR®).

Les principaux effets secondaires du traitement sont une asthénie, des arthralgies et des troubles digestifs.

3.3.2.3. Les antiallergiques

La composante allergique de l'asthme est présente chez près de 80% des enfants asthmatiques et 60% des adultes asthmatiques.

- Le cromoglycate de sodium

Cette molécule inhibe la dégranulation des mastocytes. On la retrouve dans la spécialité LOMUDAL® indiqué dans le traitement de fond de l'asthme allergique.

- L'omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal réduisant la quantité d'immunoglobulines E circulantes à l'origine des réactions allergiques. Il se présente sous forme injectable dans la spécialité XOLAIR®.

3.3.3. Stratégie thérapeutique

		Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de crise		β2 CDA à la demande				
Traitement de fond	option 1	-	Corticoïdes inhalés à faible dose	Corticoïdes inhalés à faible dose + β2 LDA	Corticoïdes inhalés à forte dose + β2 LDA	Traitement du pallier 4 + corticoïdes per os à la dose minimale efficace
	option 2	-	Anti-leucotriène	Corticoïdes inhalés à forte dose	Corticoïdes inhalés à forte dose + anti-leucotriène	-
	option 3	-	-	Corticoïdes inhalés à faible dose + anti-leucotriène	Corticoïdes inhalés à forte dose + théophylline	-
	option 4	-	-	Corticoïdes inhalés à faible dose + théophylline	-	-

3.4. Chronothérapie appliquée aux traitements de l'asthme

3.4.1. Les β2 mimétiques CDA

Les β2-mimétiques CDA sont des médicaments dits de crise. Ils agissent en quelques minutes et leur effet est limité dans le temps. Ainsi, concernant l'heure de prise aucune indication ne peut être apportée et ils doivent être utilisés dès que le besoin est ressenti à chaque début de crise asthmatique. A noter tout de même que l'efficacité du salbutamol est maximale dans la soirée et la nuit en raison d'une plus grande sensibilité des bronches à la molécule, comme le met en avant l'étude menée par Cloutier. [64]

3.4.2. Les β2 mimétiques LDA

Une étude menée par Postma révèle l'intérêt de ne pas réaliser deux prises équivalentes mais plutôt de fractionner inégalement la dose quotidienne. Ainsi, la prise d'un tiers de la dose à 08h00 et de deux tiers de la dose à 20h00 entraîne un maximum d'efficacité thérapeutique dans le créneau horaire où les crises d'asthmes sont les plus fréquentes selon la chronopathologie de l'asthme (entre 04h00 et 08h00).

Certains β 2-mimétiques LDA ont une durée d'action qui va jusqu'à 12 heures permettant avec ce schéma de prise de couvrir intégralement la période à risque pour les asthmatiques (nuit entière et début de matinée compris). [65]

Les β 2-mimétiques inhalés d'action prolongée seront donc conseillés à raison d'une ou deux prises par jour : le soir à 20H00 si une seule prise est préconisée ou 2/3 de la dose le soir à 20H00 et 1/3 le matin à 8H00 lorsque le patient s'administre le médicament deux fois par jour.

3.4.3. Les corticoïdes

Concernant les corticoïdes, Reinberg a démontré dès 1974 que leurs effets suivent clairement une variation circadienne [66]. Ainsi, l'impact de la prise d'un corticoïde sur la liberté bronchique est variable selon l'heure à laquelle il est administré. La meilleure amélioration du débit expiratoire de pointe se produit avec la prise de 15H00 ; si l'administration se fait à 07h00 on observe une augmentation de la liberté bronchique mais moindre en comparaison à l'administration de 15h00. Cette étude montre également une quasi-inefficacité de la prise vespérale. De nombreuses autres expérimentations ont confirmé ce pic d'activité des corticoïdes inhalés lorsqu'ils sont administrés aux alentours de 15h00 [67].

Le principal effet des corticoïdes à palier est le freinage de l'axe cortico-surrénalien avec le risque de mise au repos des corticosurrénales et les troubles en découlant à l'arrêt du traitement.

Cet effet indésirable est amoindri en mimant la sécrétion naturelle du cortisol qui a lieu en début de matinée, ainsi une administration aux alentours de 08h00 n'a que très peu d'impact sur l'activité des corticosurrénales, comme l'a démontré Grant. Dans la même étude, Grant met en garde contre le fractionnement des doses qui aurait tendance à supprimer l'activité cortico-surrénalienne. [50]

L'heure et le nombre de prises des corticoïdes inhalés sont donc primordiaux pour une meilleure prise en charge thérapeutique de l'asthmatique. La prise des corticoïdes inhalés devra être conseillée de préférence à 15h00 si une seule prise est nécessaire, et, à 08h00 et 15h00 pour deux prises quotidiennes.

3.4.4. Les associations fixes de β 2-mimétiques et de corticoïdes

Les spécialités présentant une association fixe d'un β 2-mimétique LDA et d'un corticoïde ont pour but de favoriser l'observance du traitement chez les patients asthmatiques, cependant d'un point de vue chronothérapeutique il s'agit d'un non sens. En effet, ces associations sont prescrites à raison de deux prises quotidiennes soit matin et soir, soit matin et midi.

Dans les deux cas, une problématique se pose :

- les corticoïdes administrés le soir exposent à long terme à un blocage de l'axe cortico-surrénalien, tandis que,
- les β 2-mimétiques pris à midi n'auront que peu d'efficacité.

Si une seule prise quotidienne est requise, l'administration se fera le matin à 08h00 avec une optimisation chronothérapeutique pour les deux molécules de l'association à cet horaire.

En revanche, si deux prises par jour sont prescrites, comme dans la grande majorité des cas, il convient de privilégier l'efficacité et la tolérance des corticoïdes avec une première prise le matin à 08h00 et la deuxième à 15h00.

3.4.5. Le montelukast

Le cas du montelukast n'est pas tranché à l'heure actuelle en termes de chronothérapie.

En effet, la prise unique quotidienne se fait préférentiellement le soir si l'on suit le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Différentes études ont en effet confirmé l'intérêt de la prise vespérale pour cette molécule. Reiss a ainsi montré l'efficacité de la prise de montelukast au coucher pour réduire les crises d'asthme.

Cependant, des études plus récentes, et notamment celle réalisée par Fernandez, semblent démontrer qu'aucune différence notable en termes d'efficacité et de tolérance n'existe entre la prise le matin et le soir. Ce nouvel élément est actuellement en cours d'exploitation. [68]

3.5. Conclusion

Tableau 7 : Heures optimales de prise des antiasthmatiques.

Classe médicamenteuse	Moment d'administration à préconiser
β2-mimétiques inhalés CDA	Au moment des crises
β2-mimétiques inhalés LDA	1/3 de la dose à 08h00 et 2/3 de la dose à 20h00
Corticoïdes inhalés	Le matin à 08h00 et en début d'après-midi vers 15h
Association fixe β2-mimétique + corticoïde	Le matin à 08h00 et en début d'après-midi vers 15h
Montelukast	Le soir

4. Limites de la chronothérapie

4.1. Des différences interindividuelles induites par l'aspect génétique des rythmes biologiques

De nombreux facteurs individuels peuvent être source de variations en chronothérapie. Ainsi, le sexe et l'âge modifient dans certains cas la chronopharmacologie d'un agent. D'autres différences interindividuelles sont liées à des facteurs phénotypiques avec notamment le concept de métaboliseurs rapides et de métaboliseurs lents.

4.2. Des différences interindividuelles liées au travail posté

Les différentes données développées précédemment sont toutes appliquées à des individus ayant un profil circadien défini par une activité diurne et un repos nocturne. Ainsi, elles ne peuvent être extrapolées à des individus soumis à des conditions de synchronisation inversées ou modifiées : il s'agit notamment de ceux exposés au travail posté ou encore aux vols transméridiens.

5. Conclusion

Le moment de prise d'un médicament s'avère non négligeable.

Les deux pathologies développées dans cette partie montrent l'importance de la prise en considération des rythmes biologiques et plus particulièrement de leurs impacts sur la physiopathologie mais aussi sur la tolérance et l'efficacité d'une thérapeutique. L'administration de la bonne molécule, à la bonne personne et au bon moment est un prérequis indispensable en thérapeutique.

Une des difficultés majeures à laquelle se confronte la chronothérapie est l'existence de variations individuelles dans les rythmes biologiques. Ainsi, il ne suffit pas de proposer un horaire de prise il faut que cela corresponde à une oscillation marquée d'un rythme biologique. De nombreuses études sont ainsi encore indispensables pour continuer à élucider la rythmicité des phénomènes pharmacologiques et permettre de proposer un plan de prise médicamenteuse individualisé selon la chronopharmacologie des molécules et les profils circadiens propres à chaque patient.

Partie 4 : Optimisation temporelle de la prise médicamenteuse à l'officine

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente au travers de certains exemples, l'heure d'administration des médicaments peut avoir un impact important sur l'efficacité et la tolérance. Ainsi, pour faciliter la réponse du professionnel de santé face à la question « à quelle heure dois-je prendre mon médicament ? », cette partie propose des tableaux d'optimisation temporelle de la prise médicamenteuse.

Toutes les molécules ne pouvant être traitées une sélection a été faite à partir des plus courantes à l'officine et de celles pour lesquelles de nombreuses études chronobiologiques sont répertoriées.

Il est à noter que certains moments de prise peuvent être également dictés par le risque d'effet indésirables (ainsi la prise d'AINS ou de metformine se fera préférentiellement pendant les repas) ou le risque d'interactions avec les aliments ou les médicaments (ainsi la lévothyroxine devra être prise à jeun, et les anti-acides à distance de tout autre médicament).

La réalisation des tableaux de recommandations de prise se fonde sur différentes données. En premier lieu le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été pris en compte. L'existence d'études scientifiques de chronothérapie a permis dans certains cas d'affiner ces éléments.

Pour classer les données évoquées, un niveau de preuve a été attribué à chaque molécule développée :

- **A** : un grand nombre d'études scientifiques valide les recommandations énoncées pour un plan de prise optimal ;
- **B** : le nombre d'études scientifiques sur la molécule est réduit ; le moment de prise recommandé est à confirmer par de nouvelles études ;
- **C** : il n'y a pas d'informations de chronothérapie disponibles ou celles-ci sont trop limitées, le schéma de prise évoqué correspond à celui issu du résumé des caractéristiques du produit.

1. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'analgésie et de la rhumatologie

La prise en charge de la douleur est essentielle et a été rendue obligatoire par la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 du Code de la Santé Publique.

Selon l'origine de la douleur, le paroxysme peut être atteint à différents moments de la journée. Les neurotransmetteurs de la douleur (à savoir la substance P, les endorphines et les encéphalines), impliqués dans le ressenti et dans la variation de la douleur, voient leurs taux varier au cours du nycthémère. L'optimisation temporelle de la prise des antidouleurs n'est pas toujours clairement définie mais il convient de prendre en compte le rythme de sécrétion des neuro-modulateurs pour optimiser la prise en charge.

Tableau 8 : Recommandations de prise des médicaments de l'analgésie-rhumatologie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
Antalgiques de palier I	paracétamol	DOLIPRANE [®]	A la demande.	A
Antalgiques de palier II	codéine	CODOLIPRANE [®]	Prise avant les repas.	B
	tramadol	CONTRAMAL [®]	Prise avant les repas.	
Antalgiques de palier III	buprénorphine	TEMGESIC [®]	Prise avant les repas.	B
Anti-arthrosiques	chondroïtine	CHONDROSULF [®]	Prise pendant les repas.	C
	diacééine	ART [®]	Prise pendant les repas.	A
	insaponifiables de soja	PIASCLEDINE [®]	Prise pendant les repas.	C
Antigoutteux	allopurinol	ZYLORIC [®]	Le matin, après la prise alimentaire.	B
	colchicine	COLCHIMAX [®]	Le soir, pendant le repas.	
Anti-inflammatoires	aspirine	ASPEGIC [®]		A
	AINS	-	Le soir, pendant le repas.	
	corticoïdes	-	Le matin.	
Médicaments de l'ostéoporose	biphosphonates	-	Le matin, à jeun strict.	A
	ranélate de strontium	PROTELOS [®]	Le soir, à distance du repas.	C
Myorelaxants	baclofène	LIORESAL [®]	Prise pendant les repas.	C
	thiocolchicoside	MIOREL [®]	Prise pendant les repas.	

Références bibliographiques : [69] [70] [71] [72] [73] [74]

2. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de la cardiologie

La prévalence des maladies cardio-vasculaires est en constante augmentation. La prise en charge globale du patient est indispensable à ce niveau. Ainsi, lors de l'éducation thérapeutique du patient il peut s'avérer intéressant d'aborder dans le cadre de l'adhésion au traitement un volet de chronothérapie. En effet, les études chronobiologiques appliquées à la cardiologie sont très nombreuses.

Tableau 9 : Recommandations de prise des médicaments de la cardiologie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	« sartans »	-	Le matin (le soir pour les patients « non dipper »).	A
Anti-arythmiques	amiodarone	CORDARONE [®]	Le matin ou le soir.	C
	flécaïnide	FLECAINE [®]	Le matin.	B
β-bloquants	-	-	Le matin (sauf aténolol et sotalol : le soir)	A
Cardiotoniques	digoxine	DIGOXINE NATIVELLE [®]	Le matin.	B
Diurétiques	-	-	Le matin, au cours du petit-déjeuner.	A
Inhibiteurs calciques	-	-	Prise pendant les repas.	A
Inhibiteurs de la rénine	aliskiren	RASILEZ [®]	Le matin, au cours du petit-déjeuner.	C
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	-	-	Le matin (le soir pour les patients « non dipper »).	A

Références bibliographiques : [75] [76] [77] [78]

3. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'endocrinologie

Il est bien connu que la sécrétion des hormones ne se fait pas de façon « régulière » mais subit des variations au cours du nyctémère. Ainsi, la chronothérapie dans ce domaine est aisée à concevoir, l'objectif thérapeutique étant de reproduire les oscillations circadiennes ou de contrer les pics d'hormones selon les cas.

Tableau 10 : Recommandations de prise des médicaments de l'endocrinologie.

	Classe médicamenteuse	Molécules	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
MÉDICAMENTS DE LA THYÛÏDE	Antithyroïdiens de synthèse	-	-	Prise pendant les repas.	C
	Lévothyroxine	-	-	Le matin, à jeun.	A
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX	Analogues GLP-1	éxénatide	BYETTA®	Prise 1h avant les repas.	C
		liraglutide	VICTOZA®	Prise indifférente à heure fixe.	
	Biguanide	metformine	GLUCOPHAGE®	Prise pendant les repas.	B
	Glinides	répaglinide	NOVONORM®	Prise avant les repas.	A
	Inhibiteurs de la DPP-4	-	-	Prise indifférente, à heure fixe.	C
	Inhibiteurs des α -glucosidases	-	-	Prise pendant les repas.	C
	Sulfamides hypoglycémiants	-	-	Prise avant les repas.	B
HYPOLIPEMIANTS	Fibrates	-	-	Prise pendant les repas.	C
	Statines	-	-	Le soir.	A

Références bibliographiques : [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86]

4. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'hématologie

Parmi les médicaments de l'hématologie se trouvent les anticoagulants oraux, or on sait que ces derniers sont responsables de la majeure partie des hospitalisations ayant une origine iatrogène. Ces thérapeutiques qui « jouent » sur le sang nécessitent la plus grande prudence. L'optimisation de la prise pour maximiser la tolérance est indispensable.

Tableau 11 : Recommandations de prise des médicaments de l'hématologie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
Antiagrégants plaquettaires	acide acétylsalicylique	KARDEGIC [®]	Le soir, pendant le repas.	A
	clopidogrel	PLAVIX [®]	Le matin.	A
	prasugrel	EFIENT [®]	Le matin.	C
	ticagrelor	BRILIQUE [®]	Le matin et le soir.	C
Anticoagulants oraux directs	-	-	Prise indifférente.	B
Anti-vitamine K	-	-	Le soir.	B

Références bibliographiques : [87] [88] [89]

5. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'hépatogastro-entérologie

Cette partie comporte de nombreuses classes médicamenteuses avec des indications variées. Les antiulcéreux ont été les premières molécules étudiées en chronothérapie et de nombreux résultats sont disponibles.

Tableau 12 : Recommandations de prise des médicaments de l'hépatogastro-entérologie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
Antiacides	-	-	Prise à distance des repas et des médicaments.	C
Anti-diarrhéiques	lopéramide	IMODIUM [®]	Prise à distance des repas	C
	nifuroxazide	ERCEFURYL [®]	Prise indifférente.	
	racécadotril	TIORFAN [®]	Prise à distance des repas.	
	Levures	ULTRA-LEVURE [®]	Le matin, à jeun.	
Antiémétiques	-	-	Prise 15 minutes avant les repas.	A
Antispasmodiques	-	-	Prise indifférente.	C
Inhibiteurs de la pompe à protons	-	-	Le matin, à jeun.	A
Laxatifs	-	-	Prise avant les repas.	C
Pansements intestinaux	diosmectite	SMECTA	Prise à distance des repas et des médicaments.	C

Références bibliographiques : [90] [91] [92] [93]

6. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'immuno-allergologie

On retrouve ici les corticoïdes, dont la chronothérapie est parfaitement étudiée, et des médicaments indiqués dans les manifestations allergiques.

Tableau 13 : Recommandations de prise des médicaments de l'hépto-gastro-entérologie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
Corticoïdes	-	-	Le matin.	A
Antihistaminiques	-	-	Le soir.	B
Anti-leucotriènes	montelukast	SINGULAIR®	Le soir, au coucher.	B

Références bibliographiques : [67] [68] [94]

7. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'infectiologie

Dans le cas de l'infectiologie, l'origine de l'affection est un organisme vivant exogène ; ainsi la prise en compte des rythmes biologiques doit intégrer ceux de l'Homme mais aussi ceux de la bactérie, du champignon ou encore du parasite.

Tableau 14 : Recommandations de prise des médicaments de l'infectiologie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
β-lactamines	amoxicilline	CLAMOXYL [®]	Prise pendant les repas.	B
	amoxicilline + acide clavulanique	AUGMENTIN [®]	Prise au début des repas.	A
	céfaclor	ALFATIL [®]	Prise à la fin des repas.	C
	céfixime	OROKEN [®]	Prise pendant les repas.	A
	cefepodoxime	ORELOX [®]	Prise pendant les repas.	B
	céfuroxime	ZINNAT [®]	Prise ½ h après le repas	A
Fosfomycine	fosfomycine	MONURIL [®]	Prise au moment du coucher, à distance des repas.	B
Macrolides	azithromycine	ZITHROMAX [®]	Prise pendant les repas.	B
	clarithromycine	NAXY [®]	Prise pendant les repas.	
	érythromycine	-	Prise avant les repas.	C
	josamycine	JOSACINE [®]	Prise avant les repas.	
	roxithromycine	RULID [®]	Prise avant les repas.	
	spiramycine	BIRODOGYL [®]	Prise pendant les repas.	
	télithromycine	KETEK [®]	Prise au coucher.	
Fluoroquinolones	-	-	Prise pendant les repas. Prise le soir si infection urinaire.	B

Références bibliographiques : [95] [96] [97] [98]

8. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de la neurologie et de la psychiatrie

Les molécules existant en neurologie sont extrêmement nombreuses, seule une infime partie d'elles ont fait l'objet d'études chronobiologiques.

Tableau 15 : Recommandations de prise des médicaments de la neurologie et de la psychiatrie.

Classe médicamenteuse	Molécule	Spécialités	Recommandations	Niveau de preuve
Antidépresseurs	amitriptyline	LAROXYL [®]	Prise le soir, au coucher.	A
	citalopram	SEROPRAM [®]	Prise indifférente.	C
	escitalopram	SEROPLEX [®]	Prise indifférente.	C
	fluoxétine	PROZAC [®]	Prise le matin.	C
	miansérine	ATHYMIL [®]	Prise le soir, au coucher.	C
	venlafaxine	EFFEXOR [®]	Prise pendant les repas.	B
Antiépileptiques	acide valproïque	DEPAKINE	Prise à la fin des repas.	B
	gabapentine	NEURONTIN	Prise au moment des repas.	
	prégabaline	LYRICA	Prise avant les repas.	
Antiparkinsoniens	lévodopa	MODOPAR	Prise à distance des repas.	B
Anxiolytiques	benzodiazépine	-	Le soir ou $\frac{1}{4}$ le matin, $\frac{1}{4}$ le midi et $\frac{1}{2}$ de la dose le soir.	A
	hydroxyzine	ATARAX [®]	Le soir.	A
	étifoxine	STRESAM [®]	Prise indifférente.	C
Hypnotiques	-	-	Le soir, au coucher	B

Références bibliographiques : [99] [100] [101] [102] [103] [104]

9. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de la pneumologie

La principale application chronothérapeutique en pneumologie est celle développée précédemment, c'est-à-dire appliquée aux différents traitements de l'asthme.

Tableau 16 : Recommandations de prise des médicaments de la pneumologie.

	Classe médicamenteuse	Recommandations	Niveau de preuve
ANTIASTHMATIQUES	β 2-mimétiques CDA	Au moment des crises.	A
	β 2-mimétiques LDA	Prise d'1/3 de la dose le matin et de 2/3 de la dose le soir.	A
	Corticoïdes inhalés	Prise à 8h et à 15h.	A
	β 2-mimétiques + corticoïdes inhalés	Prise à 8h et à 15h.	B
	Anti-leucotriènes	Le soir.	B
MÉDICAMENTS DE LA TOUX	Antitussifs	Le soir.	C
	Mucolytiques	Le matin, le midi et vers 16h.	C

Références bibliographiques : [64] [65] [66] [67] [68]

10. Optimisation temporelle de la prise des médicaments de l'urologie

Seuls les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont abordés ici, les études chronobiologiques sur ce thème étant en nombre particulièrement réduit.

Tableau 17 : Recommandations de prise des médicaments de l'urologie

Classe médicamenteuse	Recommandations	Niveau de preuve
α -bloquants	Le soir, pendant le repas.	B
Inhibiteurs de la 5 α -glucosidase	Prise indifférente.	C

Références bibliographiques : [105] [106]

11. Optimisation temporelle de la prise des suppléments

Peu d'études chronopharmacologiques sont disponibles concernant les suppléments médicamenteuses, à l'exception du fer. Or, tous ces éléments sont présents dans l'organisme et exprime des rythmes circadiens.

Tableau 18 : Recommandations de prise des suppléments

Molécules	Recommandations	Niveau de preuve
Acide folique	Prise au cours des repas.	C
Fer	Prise le matin, à jeun.	
Magnésium	Prise à la fin des repas.	
Potassium	Le matin.	

Références bibliographiques : [107] [108]

CONCLUSION

La prescription d'un traitement comporte le choix de la molécule, le dosage, la posologie et les conseils utiles au bon usage de cette dernière. Cependant la dimension temporelle est souvent négligée et remplacée par le classique « *matin et soir* » ou « *1 fois par jour* » sans plus de précision. A l'officine, les interrogations concernant le moment de prise d'une thérapeutique médicamenteuse se manifestent régulièrement.

En thérapeutique, le principe premier appliqué est celui de ne pas nuire au patient (« *primum non nocere* »). L'important est donc d'avoir une efficacité suffisante tout en minimisant les effets indésirables. La chronobiologie a mis en évidence l'existence de rythmes circadiens chez les organismes vivants à l'origine de variations des effets des médicaments. Il en découle la notion de chronothérapie dont l'objectif est d'optimiser la prise médicamenteuse avec une efficacité et une tolérance maximale en modulant le moment où les thérapeutiques sont administrées : administrer la bonne molécule au bon dosage et au bon moment.

La communication entre les différents professionnels de santé impliqués devra être renforcée ; en effet, la mise en place d'un plan de prise optimisé n'est pas possible si l'ensemble du corps médical n'a pas le même discours, au risque de déstabiliser le patient avec un impact négatif direct sur l'observance.

Enfin, la vigilance est de mise pour les patients correctement équilibrés avec un moment de prise non optimisé par la chronothérapie. Dans ce cas, le changement d'horaire d'administration s'avère injustifié (risque d'oubli de prise ou de surdosage pour les médicaments à marge thérapeutique étroite).

La proposition d'un schéma de prise médicamenteuse optimisé doit tenir compte des molécules et du contexte de vie du patient : l'appréciation de l'impact sur l'observance doit toujours être faite en premier lieu.

La thérapeutique médicamenteuse est donc amenée à être de plus en plus individualisée dans les années à venir avec un objectif toujours inchangé : la prise en charge optimale du patient. La chronothérapie fait partie de cette approche.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Larousse médical. Encyclopédie Larousse en ligne - chronobiologie [en ligne]. Disponible sur <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/chronobiologie/11974> (consulté le 5 août 2015)
- [2] GOLDBETER A. La vie oscillatoire : au cœur des rythmes du vivant. Paris : *Odile Jacob*, 2010. 367p.
- [3] REINBERG A et LEWY H. « Julien Joseph Virey et la naissance de la chronobiologie » [en ligne]. Disponible sur <http://www.biusante.parisdescartes.fr/ishm/vesalius/VESx2000x06x02x090x099.pdf> (consulté le 05 août 2015).
- [4] CORNELISSEN G (2013). « Remembering the father of chronobiology and chronomics: Franz Halberg, MD (5 July 1919-9 June 2013) », *Clin Ter.* vol. 164, n°4, 6p.
- [5] REINBERG A. Chronobiologie médicale, chrono-thérapeutique. Paris : *Médecine-sciences, Flammarion*, 2003, 298p.
- [6] REINBERG A, LABRECQUE G. Chronobiologie et chronothérapie. Paris : *Médecine-sciences, Flammarion*, 1991, 201p.
- [7] LABRECQUE G, SIROIS-LABRECQUE M. Chronopharmacologie : rythmes biologiques et administration des médicaments. Montréal : *Les Presses de l'Université de Montréal*, 2003, 420p.
- [8] REINBERG A. Le temps humain et les rythmes biologiques. Monaco : *Éditions du Rocher*, 1998. 250p.
- [9] REINBERG A. Les Rythmes biologiques: mode d'emploi. Paris : *Flammarion*, 1994, 170p.
- [10] DARDENTE H, CERMAKIAN N (2005). « Les noyaux supra-chiasmatiques : une horloge circadienne composée », *Médecine/sciences*. vol 21, n°1, p66-72. [En ligne]. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/200521166> (consulté le 27 juillet 2015).
- [11] GRAFF C. Photic and non-photoc inputs to the suprachiasmatic nucleus of the rat: role of the serotonergic system. Entrées photiques et non-photiques des noyaux suprachiasmatiques chez le rat: rôle du système sérotonergique. Thèse de doctorat en neurosciences. Strasbourg, Université de Strasbourg, 2005, 238p.
- [12] GOLDBETER A, GÉRARD C et LELOUP J.-C (2010). « Biologie des systèmes : biologie des systèmes et rythmes cellulaires ». *Médecine/sciences*. n°26, p49- 56.

- [13] REINBERG A (2003). « Concepts in human biological rhythms ». [En ligne]. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033796> (consulté le 7 août 2015).
- [14] KLARSFELD A. Les horloges du vivant: comment elles rythment nos jours et nos nuits. Paris : *Odile Jacob*, 2009. 317p.
- [15] CERMAKIAN N, SASSONE-CORSI P (2000). « Les mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne ». *Médecine/sciences*, vol 16, n°12, p. 504. [En ligne]. Disponible sur <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/1683> (consulté le 9 août 2015).
- [16] LABRECQUE G, BOIVIN D. Chronopharmacologie : rythmes biologiques et administration des médicaments « Rythmes en médecine de laboratoire ». Montréal : *Les Presses de l'Université de Montréal*, 2003, p87-103.
- [17] GOLDBETER A, GÉRARD C et LELOUP J.-C (2010). « Biologie des systèmes : biologie des systèmes et rythmes cellulaires ». *Médecine/sciences*. n°26, p49.
- [18] Encyclopédie Larousse en ligne - chronopharmacologie [en ligne]. Disponible sur <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronopharmacologie/15857> (consulté le 29 août 2015)
- [19] DALLMANN R, BROWN S et GACHON F (2014). « Chronopharmacology : New insights and Therapeutic Implications ». *Annu Rev Pharmacol Toxicol*.
- [20] OHDO S (2007). « Chronopharmacology Focused on Biological Clock ». *Drug Metab. Pharmacokinet*, vol 22, n°1, p3-14.
- [21] LEVY R (1982). « Time-Dependent pharmacokinetics ». *Pharmac. Ther*, vol 17, p383-397.
- [22] BRUGUEROLLE B (1998). « Chronopharmacocinétique des médicaments ». *Revue française des laboratoires*, n°306, p53-57.
- [23] ERKEKOGLU P et BAYDAR T (2012). « Chronopharmacokinetics of drugs in toxicological aspects : a short review for pharmacy practitioners ». *J. Res. Pharm. Pract*, vol 1, n°1, p3-9.
- [24] CLAVERIE-MORIN I et HEDDE H. Pharmacologie générale : mécanismes d'action. Paris : *Porphyre*, 2005, 75p.
- [25] GERVAIS R, TALBERT M. et WILLOQUET G. Guide Pharmaco Clinique. Paris : *Le Moniteur des Pharmacies*, 2015, p63-84.

- [26] LEMMER B et NOLD G (1991). « Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects ». *Clin. Pharmacol*, vol 32, p627-629.
- [27] BRUGUEROLLE B (1983). « Influence of the hour of administration of lidocain in its intra-erythrocytic passage in the rat ». *Chronobiologia*, vol 10, p295-297.
- [28] BELANGER PM, LALANDE M et al (1989). « Temporal variations in the pharmacokinetics of isoniazid and N-acétylisoniazid in rats ». *Drug Metab Disp.*, vol 17, p91-97.
- [29] GOO RH, MOORE JG et al (1987). « Circadian variation in gastric emptying of meals in humans ». *Gastroenterology*, vol 93, p515-518.
- [30] KUMAR D et al (1986). « Circadian variation in the propagating velocity of the migrating motor complex ». *Gastroenterology*, vol 91, p926-938.
- [31] LABRECQUE G, BELANGER PM et al (1988). « 24-hour variations in the distribution of labeled microspheres to the intestine, liver and kidneys ». *Ann Rev Chronopharmacol*, vol 5, p445-449.
- [32] TOUITOU et al (1986). « Differences in seasonal and circadian variations of total plasma proteins and blood volume as reflected by hemoglobin, hematocrit and erythrocyte counts. A transverse study in young and elderly subjects ». *Clin chem*, vol 32, p801-804.
- [33] BELANGER P.M (1996). « Rythmes circadiens de la biotransformation hépatique des médicaments ». *Pathologie biologie*, vol 44, n°6, p564-569.
- [34] RADZIALOWSKI FM et al (1968). « Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in the rat and mouse ». *Pharmacol Exp Ther.*, vol 163, p229-283.
- [35] BRUGUEROLLE B (2009). « Concepts et avancées en chronopharmacologie ». *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, vol 13, n°3.
- [36] REINBERG A, LABRECQUE G. *Chronobiologie et chronothérapie*. Paris : Médecine-sciences, Flammarion, 1991, p50-53.
- [37] SCULLY MF et al (1988). « Measurement of heparin in plasma : influence of inter-subject and circadian variability in heparine sensitivity according to method ». *Thrombosis research*, vol 46, p447-455.

- [38] REINBERG A, GERVAIS P et al (1977). « Circadian changes of the duration of action of local anaesthetics agent ». *Naunyn Schiemerberg Arch Pharmacol.*, vol 297, p149-159.
- [39] HALBERG F ET HAUS E (1959). « 24-hour rhythm in susceptibility of mice to a toxic dose of ethanol ». *J. Physiol*, vol 14, p878-880.
- [40] REINBERG A. *Chronobiologie médicale, chrono-thérapeutique*. Paris : *Médecine-sciences, Flammarion*, 2003, p79-91.
- [41] OLSON CE (1987). « A chronobiological approach to ethanol and acidified aspirin injury of the gastric mucosa in the rat ». *Chronobiol. Int*, vol 4, p19-29.
- [42] LAVIGNE JG et BELANGER PM (1983). « Temporal variations in chloroform-induced hepatotoxicity in rats ». *Toxicology*, vol 26, p267-273.
- [43] CAMBAR J, DORIAN C (1987). « Chronobiologie et physiopathologie rénale ». *Path Biol*, vol 35, p977-984.
- [44] GUEUTIN V et al (2011). « La physiologie rénale ». *Journal de Pharmacie Clinique*, vol 30, n°4.
- [45] BATALLA A. *Chronotoxicité rénale de la ciclosporine. Etude expérimentale de l'influence du stade temporel de traitement sur la désorganisation des structures rénales*. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse, Université de Toulouse 3, 1993, 103p.
- [46] FISCH J (1984). « Effects of circadian rhythm on kanamycin-induced hearing loss ». *Ann Rev Chronopharmacol*, vol 1, p385-388.
- [47] Larousse médical. *Encyclopédie Larousse en ligne - chronothérapie* [en ligne]. Disponible sur <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronothérapie/15865> (consulté le 3 avril 2016)
- [48] REINBERG A. *Chronobiologie médicale, chrono-thérapeutique*. Paris : *Médecine-sciences, Flammarion*, 2003, p93-107.
- [49] GERVAIS R, TALBERT M. et WILLOQUET G. *Guide Pharmaco Clinique*. Paris : *Le Moniteur des Pharmacies*, 2015, p419-509.
- [50] HERMIDA R, AYALA D et PORTALUPPI F (2006). « Circadian variation of blood pressure : the basis for the chronotherapy of hypertension ». *Advanced Drug Delivery Reviews*, volume 59, p904-922.

- [51] HERMIDA R, AYALA D et al. (2007). « Chronotherapy of hypertension : administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure ». *Advances Drug Delivery Reviews*, p923-939.
- [52] HERMIDA R et al (2003). « Administration time–dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects ». *Hypertension*, vol 42, n°3, 283p.
- [53] DAUTZENBERG B. Guide pratique de l'asthme. Paris : *Masson : MMI éditions*, 2005, 167p.
- [54] Institut de veille sanitaire. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France [en ligne]. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France> (consulté le 03 avril 2016)
- [55] CAULIN C. Vidal Recos, Recommandations en pratique 2014. Asthme de l'adulte. Paris : *Flammarion*, 2014, p260-274.
- [56] REINBERG A. Chronobiologie médicale, chrono-thérapeutique. Paris : *Médecine-sciences, Flammarion*, 2003, p112-131.
- [57] PREVOST R et al. « Circadian rhythm in respiratory distress in asthmatic, bronchitic and emphysematic patients ». Oxford, *Pergamon Press*, 1980, p237-250.
- [58] DETHLEFSEN U et REPGES R (1985). « Ein neues therapieprinzip bei nächtlichem asthma. *Med. Klin.*, vol 80, p44-47.
- [59] BATEMAN JR et al (1978). « The retention of lung secretions during the night in normal subjects ». *Clin Sci. Mol. Med.*, vol 55, p523-527.
- [60] BARNES P et al (1980). « Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol ». *N. Engl. J. Med.*, vol 303, p263-267.
- [61] VRIES K (1962). « Changes during the 24 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchia tree in asthmatic and bronchitic patients ». *Int Arch Allergy*, volume 20, p93-101.
- [62] GERVAIS P et REINBERG A (1977). « Twenty-four hour rhythms in the bronchial hyperreactivity to house dust in asthmatics ». *J. Allergy*, volume 59, p207-213.
- [63] CAULIN C. Vidal Recos, Recommandations en pratique 2014. Paris : *Flammarion*, 2014, p260-274.

- [64] CLOUTIER M (2013). « Chronopharmacology of albuterol in hospitalized asthmatic children ». *Chronobiol*, volume 10, numéro 4, 290p.
- [65] POSTMA D (1985). « The effects of oral slow-release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction ». *Chest*, volume 87, numéro 5, 653p.
- [66] REINBERG A (1974). « Circadian timing of methylprednisolone effects in asthmatic boys ». *Chronobiologia*, vol 1, n°4, p47.
- [67] REINBERG A, LABRECQUE G et SMOLENSKY MH. Chronobiologie et chronothérapie : moment optimal d'administration des médicaments. Corticostéroïdes en chronothérapie. Paris : *Flammarion*, p69-85.
- [68] FERNANDEZ M et al (2006). « Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children ». *Pediatr. Pulmonol*, vol 41, n°3, 222p.
- [69] KOLAWOLE J-A et al (2002). « Chronopharmacokinetics of acetaminophen in healthy human volunteers ». *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, vol 27, n°3, p199-202.
- [70] MATSUNAGA N et al (2004). « Influence of feeding schedule on 24-h rhythm of hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice ». *Pharmacol*, vol 311, n°2, p594-600.
- [71] HUMMEL T et al (1995). « Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening ». *Chronobiol. Int.*, vol 12, n°1, p62-72.
- [72] PERPOINT B et al (1994). « Dosing time optimizes sustained-release ketoprofen treatment of osteoarthritis ». *Chronobiol. Int.*, vol 11, n°2, p25-119.
- [73] CHAPPEY O et SCHERRMANN J-M (1995). « Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology ». *Rev Med Interne*, vol 16, n°10, 782p.
- [74] OGURA Y et al (2004). « Clinical trial of risedronate in Japanese volunteers : a study on the effects of timing of dosing on absorption ». *Metab*, vol 22, n°2, 120p.
- [75] TJANDRA-MAGA TB et al (1986). « Flecainide: single and multiple oral dose kinetics, absolute bioavailability and effect of food and antacid in man ». *Br J Clin Pharmacol.*, vol 22, n°3, 309p.

- [76] HILLEMANN D et al (1998). « Optimal management of amiodarone therapy : efficacy and side effects ». *Pharmacotherapy*, vol 18, p138-145.
- [77] BRUGUEROLLE B et al (1988). « Chronopharmacokinetics of digoxin in patients over 70 years of age ». *Thérapie*, vol 43, n°4, 251p.
- [78] EROL K et al (2001). « Morning-evening administration time differences in digoxin kinetics in healthy young subjects ». *Chronobiol. Int.*, vol 18, n°5, 841p.
- [79] BOLK N et al (2007). « Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients ». *Clin. Endocrinol.*, vol 66, n°1, p8-43.
- [80] BACH-HUYNH TG et al (2009). « Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol 94, n°10, 3905p.
- [81] DELRAT P et al (2002). « Complete bioavailability and lack of food-effect on pharmacokinetics of gliclazide 30 mg modified release in healthy volunteers ». *Biopharm Drug Dispos.*, vol 23, n°4, 151p.
- [82] MATSUKI M et al (2007). « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing ». *Endocr. J.*, vol 54, n°4, 571p.
- [83] ISHIBASHI F et al (1990). « The effect of timing on gliclazide absorption and action ». *Médecine Sciences*, vol 39, n°1, p7-9.
- [84] YOON HS et al (2011). « Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia ». *Ann Pharmacother.*, vol 45, n°7, 841p.
- [85] WALLACE A (2003). « Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial ». *BMJ.*, vol 327.
- [86] PLAKOGIANNIS R et COHEN H (2007). « Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering-morning versus evening statin administration ». *Ann Pharmacother.*, vol 41, n°1, 106p.
- [87] McEWEN J et al (1999). « Clopidogrel bioavailability : absence of influence of food or antacids ». *Semin. Thromb. Hemost.*, vol 25, supplément 2, p47-50.

- [88] BLESKE BE et al (1995). « Variations in prothrombin time and international normalized ratio over 24 hours in warfarin-treated patients ». *Pharmacotherapy*, vol 15, n°6, 709p.
- [89] FROST C et al (2012). « Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects ». *Br J Clin Pharmacol.*
- [90] CHIVERTON SG, HOWDEN CW et al (1992). « Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening : a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration ». *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol 6, n°1, p11-103.
- [91] HENDEL J et al (1995). « Morning or evening dosage of omeprazole for gastro- oesophageal reflux disease ? » *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol 9, n°6, 693p.
- [92] HATLEBAKK JG et al (2000). « Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol 14, n°10, 1267p.
- [93] HERRSTEDT J et al (1990). « The effect of food on serum concentrations of metopimazine ». *Br J Clin Pharmacol.*, vol 30, n°2, 237p.
- [94] HAYE R et al (2005). « Morning versus evening dosing of desloratadine in seasonal allergic rhinitis : a randomized controlled study ». *Clin Mol Allergy*, vol 3, n°1.
- [95] MONFRINOTTI A et al (2010). « Chronokinetics of ceftazidime after intramuscular administration to dogs ». *Chronobiol. Int.*, vol 27, n°3, 549p.
- [96] BHARGAVA V et al (2002). « Lack of effect of food on the bioavailability of a new ketolide antibacterial, telithromycin ». *Scand. J. Infect. Dis.*, vol 34, n°11, 823p.
- [97] RAO V et al (1997). « Circadian variation in urinary excretion of ciprofloxacin after a single-dose oral administration at 10.00 and 22.00 hours in human subjects ». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol 41, n°8, 1802p.
- [98] REBUELTO M et al (2003). « Chronopharmacological Study of an Antimicrobial Agent, Norfloxacin, in the Rat ». *Biological Rhythm Research*, vol 34, n°1, p51-60.
- [99] NAKANO S et al (1983). « Chronopharmacology of amitriptyline ». *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, vol 33, n°4, 453p.

- [100] RONFELD RA et WILNER KD (1997). « Sertraline. Chronopharmacokinetics and the effect of coadministration with food ». *Clin Pharmacokinet*, vol 32, supplément 1, 50p.
- [101] BEN-CHERIF W et al (2012). « Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice ». *Circadian Rhythms*, 10p.
- [102] NYHOLM D et al (2010). « Circadian rhythmicity in levodopa pharmacokinetics in patients with Parkinson disease ». *Clin Neuropharmacol.*, vol 33, n°4, 181p.
- [103] BRUGUEROLLE B, DESCOTTES C et al (1985). « Temporal variations of lorazepam pharmacokinetics ». *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, vol 23, n°7, 352p.
- [104] NAKANO S et al (1984). « Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics ». *Int J Clin Pharmacol. Ther Toxicol.*, vol 36, n°2, 271p.
- [105] KUMAZAKI M et al (2011). « Influence of dosing time on the efficacy and safety of finasteride in rats. » *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol 338, n°2, 718p.
- [106] MICHEL M-C, NEUMANN H-G et al (2001). « Does the time of administration (morning or evening) affect the tolerability or efficacy of tamsulosin ? » *BJU Int.*, vol 87, p4-31.
- [107] CAO G-Y et al (2012). « Circadian rhythm in serum iron levels. » *Biol Trace Elem Res.*, vol 147, 63p.
- [108] EKENVED G, ARVIDSSON B et al (1976). « Influence of food on the absorption from different types of iron tablets. » *Scand J Haematol Suppl.*, vol 28, p79-88.

TABLES DES FIGURES

Numéro de figure	Titre	Pages
Figure 1	Les fondateurs de la chronobiologie	18
Figure 2	Paramètres d'un rythme biologique	22
Figure 3	Les noyaux hypothalamiques	27
Figure 4	Structures neuro-anatomique et fonctionnelle des NSC	28
Figure 5	Vue simplifiée des mécanismes moléculaires de l'horloge biologique	31
Figure 6	Fonctionnement global de l'horloge biologique	33
Figure 7	Les paramètres en pharmacocinétique et soumis à des rythmes circadiens	52
Figure 8	Hépatotoxicité du chloroforme chez des rats estimée par l'augmentation de deux enzymes sériques	60
Figure 9	Anatomie du néphron	61
Figure 10	Profil circadien de la pression artérielle	70
Figure 11	Comparaison des bronches chez un sujet sain et chez un sujet asthmatique	80

TABLE DES TABLEAUX

Numéro de tableaux	Titre	Pages
Tableau 1	Rythmes circadiens des ions	37
Tableau 2	Rythmes circadiens en hématologie	38
Tableau 3	Rythmes circadiens des paramètres biochimiques	38
Tableau 4	Rythmes circadiens en endocrinologie	39
Tableau 5	Heures optimales de prise des antihypertenseurs	78
Tableau 6	Classification de l'asthme	80
Tableau 7	Heures optimales de prise des antiasthmatiques	89
Tableau 8	Recommandations de prise des médicaments de l'analgésie-rhumatologie	93
Tableau 9	Recommandations de prise des médicaments de la cardiologie	94
Tableau 10	Recommandations de prise des médicaments de l'endocrinologie	95
Tableau 11	Recommandations de prise des médicaments de l'hématologie	96
Tableau 12	Recommandations de prise des médicaments de l'hépto-gastro-entérologie	97
Tableau 13	Recommandations de prise des médicaments de l'immuno-allergologie	98
Tableau 14	Recommandations de prise des médicaments de l'infectiologie	99
Tableau 15	Recommandations de prise des médicaments de la neurologie-psychiatrie	100
Tableau 16	Recommandations de prise des médicaments de la pneumologie	101
Tableau 17	Recommandations de prise des médicaments de l'urologie	102
Tableau 18	Recommandations de prise des suppléments	103

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.