

Université de Lille

Année Universitaire 2021/2022

Faculté de Pharmacie de Lille

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le jeudi 7 juillet 2022

Par Mme DEHAUSSY Louise

Titre

**L'AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT A
L'OFFICINE GRÂCE A LA CHRONOBIOLOGIE**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : Madame SIEPMANN Florence, professeur de Pharmacotechnie industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille, UFR3S

Assesseur : Monsieur BORDAGE Simon, maître de conférences en pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille, UFR3S

Membre extérieur : Monsieur PRETER Gilles, pharmacien d'officine à Cousolre

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations nédlandaises	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma directrice de thèse : Mme Florence SIEPMANN

Je vous remercie d'avoir accepté de m'aider à la réalisation de cette thèse. De m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée dans ce long travail. Mais aussi pour la qualité de vos enseignements durant mes études.

A M. Simon BORDAGE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. De m'avoir fait découvrir la chronobiologie lors de ma 3^{ème} année ce qui m'a donné envie d'aller plus loin sur le sujet.

A Gilles PRETER,

Merci pour ton soutien, tes conseils, ta générosité et l'aide que tu m'as apportée durant ces dernières années et mon stage de 6^{ème} année. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Manuel CAVORET,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en tant qu'étudiante, de votre patience et votre partage. Ces années ont été riches d'apprentissage.

A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie de la Thure,

Merci à vous, Gilles, Sabrina, Carine, Jennifer, Nathalie, Caroline, Chloé, Marie Laurence, d'avoir été présents pendant mes années d'étude, merci pour votre soutien, votre aide, votre patience, votre bonne humeur et ces bons moments passés à vos côtés. C'est toujours un réel plaisir de venir travailler avec vous.

A mes parents,

Un immense merci pour tout, votre soutien, votre générosité, votre indulgence, votre amour ; si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Je vous en suis extrêmement reconnaissante. Je vous aime.

A ma sœur Alice et mon petit frère Baptiste,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces longues années d'étude qui n'ont pas été toujours faciles. Merci d'être toujours présents dans les bons et les mauvais moments. Merci pour votre bonne humeur, votre sourire et votre soutien. Je vous aime.

A toute ma famille,

Merci à mes grands-parents qui m'ont toujours soutenue et accompagnée pour que je puisse en arriver là.

Merci à mes tontons, tatas, parrain, marraine, cousins, cousines, beau-frère, vous êtes un soutien sans faille, merci à cette magnifique famille soudée que nous sommes !

A Benjamin,

Merci pour toutes ces années passées à tes côtés qui n'ont pas toujours été faciles et celles qui nous restent à venir.

Merci pour ton soutien, ta patience, ta bonne humeur, ton amour. Je t'aime.

A mes amies de faculté, Virginie, Laurine, Clémence, Léa ...

Merci pour ces belles années passées à vos côtés, pleines de bons souvenirs ; une nouvelle page se tourne pour nous.

A mes amis, Mathilde, Chloé, Perrine... qui m'ont accompagnée durant ces années.

Merci à toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant ces années d'études et pendant la rédaction de ma thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

Sommaire :

REMERCIEMENTS	10
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
CHRONOBIOLOGIE : LA SCIENCE DU TEMPS	16
A. HISTORIQUE DE LA CHRONOBIOLOGIE :.....	17
B. LA CHRONOBIOLOGIE :.....	18
C. LES RYTHMES BIOLOGIQUES :.....	18
1. <i>La période</i> :.....	18
a. Le rythme infradien :.....	18
b. Le rythme ultradien :.....	18
c. Le rythme circadien :.....	19
2. <i>L'amplitude</i> :.....	19
3. <i>La phase</i> :.....	19
4. <i>L'approximation du cosinor</i> :.....	19
D. L'HORLOGE BIOLOGIQUE CIRCADIENNE :	20
1. <i>Physiologie de l'horloge</i> :.....	20
2. <i>Synchronisation de l'horloge interne</i>	22
E. CHRONOPHARMACOLOGIE :	23
1. <i>Chronopharmacocinétique ou Chronocinétique</i> :.....	23
a. Administration :	24
b. Distribution :	24
c. Métabolisme :	25
d. Élimination :	25
2. <i>Chronesthésie</i> :.....	26
3. <i>Chronergie</i> :.....	26
F. CHRONOTHERAPIE :.....	27
LES PERTURBATEURS DES RYTHMES, QUELLES CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ ?	29
A. DESYNCHRONISATION.	30
B. LE TRAVAIL POSTE.....	31
C. LUMIERE BLEUE ET ECRANS.....	35
D. LES TROUBLES DU SOMMEIL	39
1. <i>Le syndrome de retard de phase</i>	41
2. <i>Le syndrome d'avance de phase</i>	42
3. <i>Le rythme veille-sommeil irrégulier</i>	42
4. <i>Le rythme différent de 24 heures</i>	43
E. LES TRAITEMENTS UTILISES DANS LA DESYNCHRONISATION DES RYTHMES CIRCADIENS.....	44

1.	<i>La mélatonine</i>	44
2.	<i>La photothérapie</i>	46
3.	<i>Les autres médicaments</i>	47
F.	CONSEILS A L'OFFICINE	47
LA CHRONOBIOLOGIE ET CHRONOTHÉRAPIE DE CERTAINES MALADIES MÉTABOLIQUES.....		50
A.	CHRONOBIOLOGIE ET CHRONOTHERAPIE : PATHOLOGIES DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	52
1.	<i>Chronophysiologie du système cardiovasculaire</i>	52
2.	<i>Chronopathologie cardiovasculaire</i>	55
a.	L'hypertension artérielle.....	55
3.	<i>Infarctus du myocarde</i>	59
4.	<i>Mort cardiaque subite</i>	59
5.	<i>Angine de poitrine et angor de Prinzmetal</i>	60
6.	<i>Accident vasculaire cérébral</i>	61
7.	<i>Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde</i>	62
8.	<i>Chronopharmacologie pour le système cardiovasculaire :</i>	64
a.	Les β bloquants :	64
b.	Les inhibiteurs des canaux calciques (ICC)	65
c.	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :	66
d.	Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII).....	67
e.	Les anticoagulants.....	68
f.	Diurétiques.....	71
g.	Médicaments anti angineux.....	71
h.	Les antiagrégants plaquettaires	72
i.	Bithérapies :	72
9.	<i>Formes chronomodulées</i>	73
10.	<i>Conclusion :</i>	75
B.	CHRONOBIOLOGIE ET CHRONOTHERAPIE DU DIABETE DE TYPE II.	77
1.	<i>Chronopathologie du diabète de type II.</i>	78
2.	<i>Chronothérapie du diabète de type II :</i>	80
a.	Metformine : (12).....	80
b.	Sulfamides hypoglycémiants.....	83
c.	Répaglinide.....	84
d.	Inhibiteurs des alpha glucosidases.....	85
e.	Gliflozines :	86
f.	Les incrétinomimétiques ou analogues du GLP1:	87
g.	Gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4 :.....	89
h.	Insulines	90
3.	<i>Conclusion diabète de type 2 :</i>	91
4.	<i>Conclusion maladies métaboliques :</i>	92
CONCLUSION		93

Abréviations

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

ADP : Adénosine Diphosphate

AMP : Adénosine Monophosphate

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II

ASPS : Avance de Phase du Sommeil

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamine K

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

DSPS : Retard de Phase du Sommeil

DT2 : Diabète de type 2

EPN : Endopeptidase neutre

ETEVEV : Évènement thromboembolique veineux

FXa : Facteur X activé

GLP-1 : Glucagon like peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HCTZ : Hydrochlorothiazide

ICC : Inhibiteur des canaux calciques

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INR : International Normalized Ratio

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1

PAP : Complexe plasmine-alpha-2-antiplasmine

SAD : Dépression Saisonnière

SGLT2 : Co Transporteur Sodium-Glucose de type 2

SUR 1 : Sulfonylurea receptor 1

TAT : Complexe thrombine-antithrombine

TRCVS : Trouble du rythme circadien veille-sommeil

t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Introduction :

La chronobiologie est une science qui étudie l'ensemble des phénomènes rythmiques et cycliques des organismes vivants.

Dans celle-ci, on retrouve la chronothérapie qui permet de savoir à quel moment le médicament doit être pris pour avoir une efficacité et une tolérance optimale. C'est une question qui revient beaucoup en officine et pour laquelle nous n'avons pas forcément de réponse. Par ce travail, j'ai voulu répondre à cette question pour des pathologies retrouvées fréquemment à l'officine et savoir quels sont les perturbateurs des rythmes circadiens et leur impact sur notre santé pour en limiter les conséquences.

Dans un premier temps, nous verrons les généralités sur la chronobiologie. Puis l'impact des perturbateurs des rythmes sur notre santé et les conseils pouvant être donnés à l'officine.

Dans un dernier temps, nous verrons la chronobiologie et chronothérapie de certaines maladies métaboliques retrouvées fréquemment à l'officine.

CHRONOBIOLOGIE : LA SCIENCE DU TEMPS.

A. Historique de la chronobiologie :

L'histoire de la chronobiologie débuta au 18^{ème} siècle, lorsque Jean Jacques d'Ortous de Mairan (1678-1771) observa les mouvements quotidiens d'ouverture des feuilles du mimosa qu'il nommait « La Sensitive ».

Il découvre grâce à ses travaux de recherche que les feuilles et leurs pétioles se replient et se contractent vers le coucher du soleil, et que le mouvement des feuilles ne nécessite pas forcément la lumière du soleil pour se réaliser car, même placées dans l'obscurité totale, elles continuent leurs mouvements réguliers.

Carl Von Linné (1707-1778) a lui remarqué que les fleurs de multiples espèces s'ouvrent à des heures différentes de la journée et non toujours au lever du soleil, et a conçu une horloge florale pour y lire directement l'heure.

Julien-Joseph Virey (1775-1846) a démontré que pour lui, les rythmes biologiques ont un caractère « inné ». Ils sont contrôlés par des « horloges vivantes », elles-mêmes « entraînées » par les variations périodiques de l'environnement comme l'alternance jour / nuit. Il rapporte aussi que les effets des médicaments varient en fonction de l'heure d'administration. (1)

Augustin-Pyramus de Candolle (1778-1841) s'est basé sur les travaux déjà réalisés et s'est aperçu que le cycle de fermeture des feuilles a une durée d'environ 22 à 23 heures. Il a émis l'hypothèse qu'il existe une horloge différente, responsable du rythme, qui serait endogène et non dépendante de l'environnement.

Ce n'est qu'à partir du 20^{ème} siècle que les recherches scientifiques sur la chronobiologie commencent. Wilhelm Pfeffer (1845-1920) a émis l'hypothèse d'une horloge interne autonome. Puis, Erwing Bünning a montré l'origine génétique du rythme circadien chez des plantes.

Karl von Frisch montre que l'abeille dispose d'une horloge interne avec différents mécanismes de synchronisation ou de réglage. (2,3)

En France, Alain Reinberg est considéré comme le pionnier de la chronobiologie.

En 2017, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W Young ont reçu le Prix Nobel de Médecine pour leur travail sur l'horloge biologique. (4)

B. La chronobiologie :

La chronobiologie est définie comme étant une discipline scientifique qui étudie l'ensemble des phénomènes rythmiques et cycliques des organismes vivants (circadiens, circamensuels et circannuels), leurs mécanismes moléculaires, leurs contrôles par les facteurs environnementaux et génétiques ainsi que les maladies liées à un dysfonctionnement de l'horloge interne et leurs traitements. (5)

C. Les rythmes biologiques :

Les rythmes biologiques sont définis par l'Académie Nationale de Pharmacie comme étant une suite de variations physiologiques statistiquement significatives déterminant, en fonction du temps, des oscillations de forme reproductible. Il s'agit donc d'un phénomène périodique et prévisible.(6)

Les rythmes biologiques vont être caractérisés par trois paramètres que sont : la période, l'amplitude, la phase.

1. La période :

La période correspond à la durée complète d'un cycle. C'est le temps nécessaire pour avoir deux épisodes qui se reproduisent au cours d'une variation. (7)

Il existe plusieurs rythmes en fonction de leur durée. On peut définir :

a. Le rythme infradien :

Vient du latin « infra » sous et « dies » jour, c'est donc un rythme qui dure plus de 24 heures. C'est un rythme qui se répète tous les quelques jours, semaines, mois ou années. (8)

On retrouve par exemple les menstruations ou encore les rhinites allergiques.

b. Le rythme ultradien :

Vient du latin « ultra » au-delà et « dies » jour, c'est donc un rythme qui dure moins de 24 heures. Il est possible que ces rythmes se répètent plusieurs fois par jour.

On retrouve par exemple la prise de nourriture au cours de la journée.

c. Le rythme circadien :

Vient du latin « circa » environ et « dies » jour, c'est un rythme qui dure 24 heures environ. Ces rythmes sont les plus étudiés et les mieux connus.

On peut trouver de multiples rythmes circadiens chez l'Homme comme : la température corporelle, les hormones (cortisol, mélatonine), le rythme cardiaque, le niveau d'éveil, l'humeur, la vigilance ou encore la mémoire.

2. L'amplitude :

L'amplitude est définie comme étant 50% de la différence entre les valeurs maximales (le pic) et minimales (le creux) d'un paramètre.

3. La phase :

La phase d'un rythme est définie comme étant le moment de référence qui permet de situer un rythme par rapport à un autre moment de référence qui peut être minuit de l'heure locale, le 1^{er} janvier, le pic d'une variable utilisée comme indice de référence ou encore le moment de l'ouverture de la lumière dans l'animalerie d'un centre de recherche.

C'est le moment d'apparition de la valeur maximale ou minimale de la variable sous étude.

4. L'approximation du cosinor :

Ces paramètres étant difficiles à déterminer à l'œil nu, on s'aide de méthodes mathématiques pour les quantifier. La méthode la plus utilisée est l'approximation du cosinor.

La mesure de la phase est l'acrophase qui correspond au moment d'apparition du maximum (ou pic) de la courbe du cosinor ou la bathyphase qui est le moment d'apparition du minimum (ou creux) de la variation.

L'amplitude est la moitié de la différence entre le maximum et le minimum estimés sur la courbe.

On peut aussi définir grâce à cette courbe le mesor qui est le niveau moyen du paramètre.

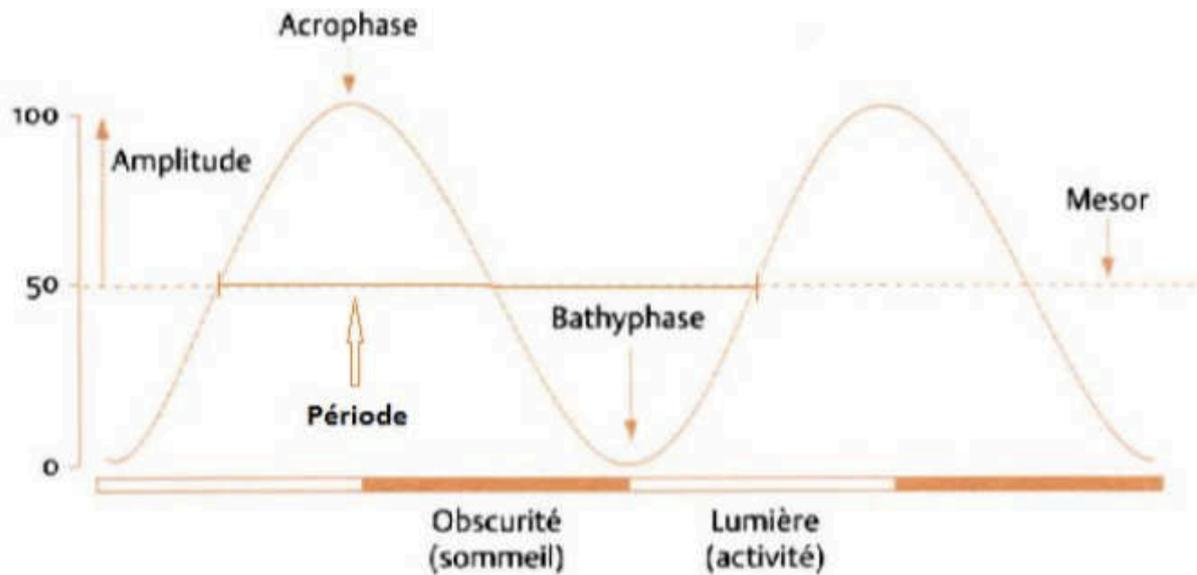


Figure 1 : Représentation graphique d'un rythme hypothétique (7)

D. L'horloge biologique circadienne :

1. Physiologie de l'horloge :

L'horloge biologique circadienne est à la base de la rythmicité de nombreuses fonctions physiologiques biologiques, et leur expression au cours des 24 heures, comme la succession éveil / sommeil, la sécrétion d'hormones métaboliques, le contrôle de la température corporelle, la division de cellules, la réparation de l'ADN...(9)

Le système circadien est composé d'un réseau avec de multiples horloges biologiques circadiennes autour d'une horloge principale. Celle-ci est située dans les noyaux supra-chiasmatisques de l'hypothalamus.

Ce réseau d'horloges permet le bon fonctionnement physiologique, psychologique et comportemental de l'organisme en particulier des rythmes veille-sommeil suivant un rythme d'environ 24 heures appelé rythme circadien.

En effet, l'horloge biologique favorise la vigilance, la performance, la mémoire pendant le jour via l'activation de fonctions liées à l'éveil et l'inhibition de fonctions liées au sommeil.

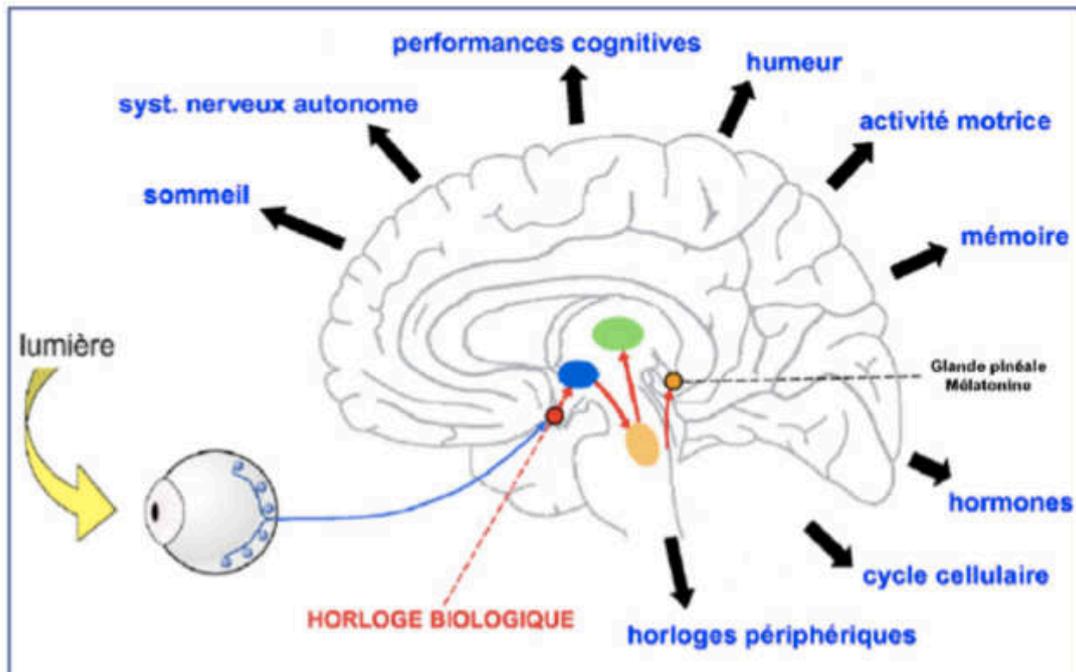


Figure 2 : Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (liste non exhaustive).

Les structures indiquées en couleurs sont respectivement, en rouge : le noyau supra-chiasmatique ; en orange : la glande pinéale ; en bleu : l'hypothalamus ; en beige : le tronc cérébral ; en vert : le thalamus. (9)

L'horloge biologique présente différentes caractéristiques :

- Son rythme lui est propre et non imposé par l'environnement, il est endogène. Les rythmes circadiens continuent de s'exprimer sur environ 24 heures, indépendamment des influences extérieures. Cette activité est sous tendue par le fonctionnement cyclique de multiples gènes dits « de l'horloge ».
- Son activité peut et doit être synchronisée avec le cycle de rotation de la terre autour de son axe ayant une période exacte de 24 heures. Le rythme endogène de l'horloge est légèrement différent de 24 heures, l'horloge doit donc être remise à l'heure quotidiennement pour que son activité soit parfaitement synchronisée avec le cycle jour-nuit.

Grâce à la biologie moléculaire il a été montré qu'entre 8 et 20% du génome est exprimé de manière rythmique selon les différents tissus de l'organisme.

2. Synchronisation de l'horloge interne

Étant donné que la période endogène de l'horloge interne n'est pas exactement égale à 24 heures, la synchronisation de cette horloge sur 24 heures est réalisée par une composante externe que sont les facteurs environnementaux et une composante interne endogène sous la dépendance de facteurs génétiques complexes.(10)

La composante exogène comprend les différentes alternances de notre environnement : nuit/jour, veille/sommeil, chaud/froid, saisons... Ce sont des synchroniseurs ou donneurs de temps, ils ne créent pas les rythmes biologiques mais les calibrent sur 24 heures.

Un certain nombre de rythmes circadiens comme ceux de la pression sanguine, du diamètre bronchique, de l'hormone de croissance ou de la prolactine sont particulièrement sensibles aux facteurs externes comme les activités physiques ou mentales ou le sommeil.

L'alimentation est aussi un synchroniseur particulièrement puissant des organes métaboliquement actifs. En effet, une restriction de la disponibilité en nourriture aux heures du jour pour les rongeurs nocturnes (régime alimentaire inversé) s'est avérée suffisante pour découpler les horloges fonctionnant dans le foie des horloges fonctionnant dans le noyau suprachiasmatique. (11)

La composante endogène a été mise en évidence après des expériences d'isolement dites hors du temps dans des grottes aménagées.(10) Dans ces conditions les rythmes circadiens persistent mais se mettent en libre cours par rapport à l'environnement, ce qui donne une composante endogène légèrement différente de 24 heures car elle n'est plus entraînée par les synchroniseurs de l'environnement.

Celle-ci dépend de l'expression de boucles d'auto-régulation de gènes d'horloge qui comprennent les gènes : CLOCK, BMAL1, les trois gènes de la période (PER 1,2 et 3) et deux cryptochromes (CRY1 et CRY2).

Deux facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 activent l'expression des gènes qui codent pour les protéines Period (PER 1 2 et 3) et Cryptochrome (CRY1 et CRY 2). Quelques heures plus tard dans la nuit, le produit de ces gènes, les protéines PER et CRY ont un rétrocontrôle négatif sur leur propre expression en réprimant l'activité transcriptionnelle de CLOCK et BMAL.

En parallèle, CLOCK-BMAL1 active l'expression de l'isoforme Rev-erbalpha qui régule l'expression de BMAL1. (12)

Tous ces gènes présentent un rythme circadien des taux de transcrits dans les neurones des noyaux supra chiasmatices. Cette rythmicité dans l'expression de ces gènes horloges est aussi retrouvée dans des horloges périphériques localisées au niveau des différents organes.

E. Chronopharmacologie :

La chronopharmacologie est définie comme étant l'étude des variations de l'action d'un médicament en fonction du moment de son administration.(13) Son objectif principal est de choisir le moment optimal pour la meilleure réponse thérapeutique (efficacité maximale et toxicité minimale).

Il est nécessaire pour comprendre de prendre en compte trois concepts complémentaires représentés ci-dessous :

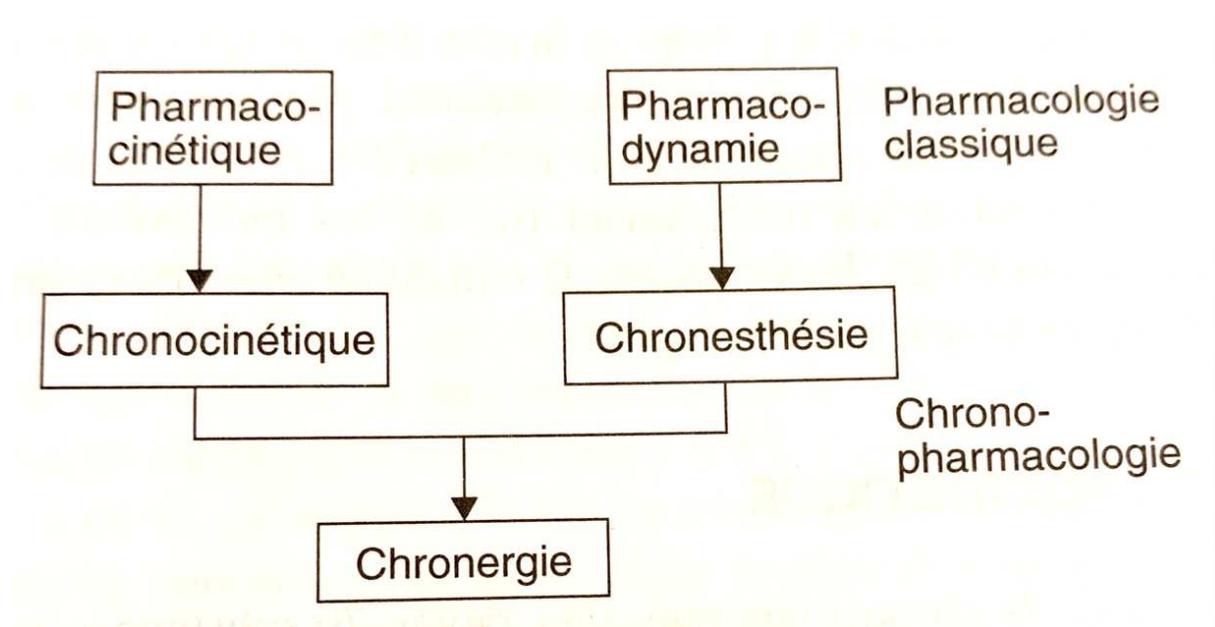


Figure 3 : Partie 1 : Les différents concepts de la chronopharmacologie (14)

1. Chronopharmacocinétique ou Chronocinétique :

La chronocinétique correspond aux variations prévisibles dans le temps des paramètres qui caractérisent sa pharmacocinétique. (14)

Dans certaines situations, il est important d'étudier ces variations chronocinétiques.

C'est le cas des médicaments à marge thérapeutiques étroites, des médicaments pris en prise unique quotidienne, les traitements de maladies dont la symptomatologie est liée à des variations chronobiologiques telles que l'hypertension, l'angor, l'ulcère gastro-duodéal, les syndromes inflammatoires...(14,13,15)

a. Administration :

D'après de nombreux travaux publiés, l'horaire de la prise d'aliments ne crée pas de rythmes circadiens de fonction biologiques et n'explique pas les processus chronopharmacologiques. Mais le rythme circadien de la vidange gastrique peut influencer les paramètres de la cinétique de certains médicaments pour certaines heures d'administration (avance ou retard de t_{max}), élévation ou abaissement de C_{max} .

Il est possible d'abolir les variations temporelles de l'absorption des médicaments en les administrant sous une forme à libération retardée, mais ce n'est pas une règle générale.

Il existe d'autres facteurs que l'heure des repas qui sont responsables des variations de la pharmacocinétique, cela dépend de l'horaire d'administration. Des rythmes circadiens endogènes, tels que le pH gastro-intestinal, de la motilité de l'intestin, des sécrétions digestives, de la circulation sanguine intestinale etc. jouent un rôle dont l'importance reste à préciser pour chaque médicament.

La résorption cutanée peut aussi varier au cours des 24 heures. Cela a été montré avec les anesthésiques locaux chez l'animal et chez l'Homme.

b. Distribution :

De multiples facteurs modifient la distribution des médicaments dont la composition et la dimension corporelle, le débit cardiaque et le débit sanguin dans les différents organes, la fixation aux protéines et la perméabilité membranaire aux médicaments.

Beaucoup de médicaments, une fois arrivés dans l'organisme, sont liés aux protéines plasmatiques et se trouvent en équilibre sous forme liée et libre. Il a été montré que la concentration des principales protéines plasmatiques concernées par la fixation des médicaments est variable au cours des 24 heures, du mois, voire de l'année. Cela concerne les protéines totales, l'albumine et l'orosomucoïde.

De plus, le phénomène de distribution et le passage à travers les membranes ont été approchés par des études sur les variations circadiennes du passage de certains médicaments à travers les globules rouges et pour lesquels, une variation circadienne de la pénétration érythrocytaire a été démontrée.

c. Métabolisme :

Le métabolisme des médicaments est essentiellement réalisé au niveau du foie et dépend soit de l'activité des systèmes enzymatiques hépatiques, soit du débit de perfusion de l'organe. Les rythmes biologiques vont aussi pouvoir conditionner le métabolisme. En effet il a été démontré que de nombreuses activités enzymatiques hépatiques varient de façon circadienne.

d. Élimination :

Le rein est un organe qui réalise l'élimination de nombreux médicaments.

Beaucoup de facteurs sont aussi dépendants du rythme circadien dans cet organe tels que la filtration glomérulaire, les phénomènes d'excrétion et de réabsorption tubulaires, le pH urinaire, le débit sanguin de perfusion de l'organe...

Il a été démontré que l'élimination urinaire des médicaments dépend du moment de son administration. En revanche, il faut prendre en compte les propriétés physicochimiques des médicaments surtout pour les médicaments hydrophiles qui sont excrétés de façon inchangée par le rein. Il a été montré que les médicaments acides comme le salicylate de sodium sont plus rapidement éliminés le soir que le matin.

Le devenir d'un médicament dans l'organisme en fonction du temps dépend donc aussi de l'heure de son administration. En effet, à chacune des étapes, les différents processus sont soumis aux variations circadiennes de multiples paramètres physiologiques.

L'heure de prise d'un médicament est donc un facteur de variation supplémentaire dont il faut tenir compte. La connaissance des phénomènes chronocinétiques peut avoir des conséquences directes sur la prescription en permettant de moduler la distribution de la dose totale des 24 heures.

2. Chronesthésie :

La chronesthésie correspond aux variations prévisibles dans le temps de la susceptibilité d'un système cible à un médicament.

Un résultat expérimental fait référence à une situation où les concentrations plasmatiques d'un médicament ont été maintenues constantes. On observe alors dans ces conditions que les variations circadiennes des effets du médicament persistent. Cela a été étudié pour l'héparine de haut poids moléculaire et montre les différences jour / nuit qui sont importantes pour le temps de céphaline activé et le temps de thrombine et faible pour l'effet anti-facteur Xa.

Un autre exemple existe pour l'absence de corrélation qui peut avoir lieu entre la concentration plasmatique de la théophylline d'une part et son effet bronchodilatateur d'autre part. À concentration plasmatique égale, l'effet bronchodilatateur est plus prononcé la nuit que le jour.

3. Chronergie :

La chronergie correspond aux variations prévisibles dans le temps des effets du médicament sur l'organisme entier. Il s'agit des effets désirés (chrono-efficacité) aussi bien que non désirés (chronotoxicité).

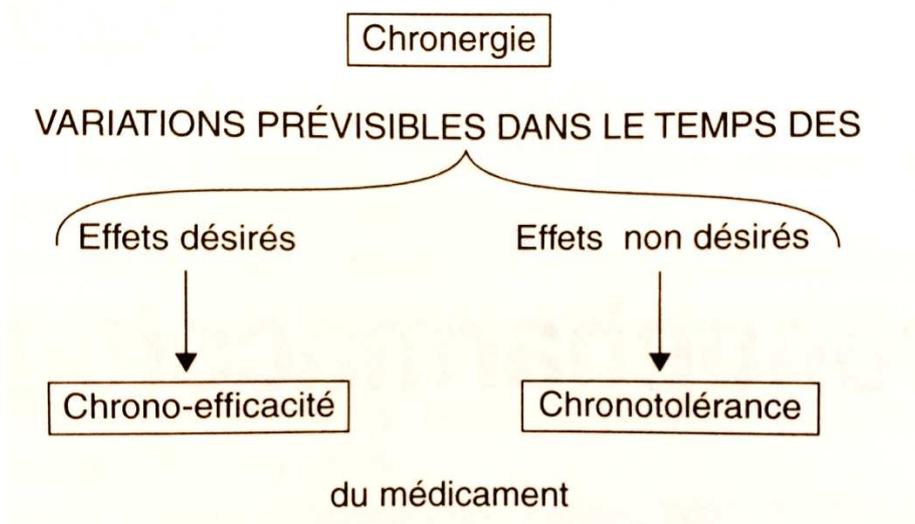


Figure 4 : Partie 2 : Les différents concepts de la chronopharmacologie (14)

La chronotoxicité d'un agent physique ou chimique correspond aux variations périodiques (circadiennes, circamensuelles, circannuelles...) d'un ou de plusieurs de

ses effets toxiques et ou non désirés. La chronotolérance est la réciproque de la chronotoxicité. En effet, la chronotolérance d'un organisme correspond aux variations périodiques de sa résistance aux effets toxiques et ou non désirés d'un agent physique ou chimique.

Pour les rythmes circadiens, l'acrophase de la toxicité d'un agent se situe 12 heures plus tôt ou plus tard que l'acrophase de sa tolérance par l'organisme.

Pour les rythmes circannuels, les acrophases respectives de toxicité et de tolérance se situent à 6 mois de distance dans l'échelle de l'année.

Pour un agent potentiellement toxique, l'heure de la meilleure tolérance d'un être vivant dépend de son organisation temporelle (distribution des pics et des creux des rythmes de variables physiologiques et biologiques) et de sa synchronisation (remise à l'heure de ses horloges biologiques).

La chronotoxicité d'un agent peut concerner plusieurs systèmes et/ou organes cibles (hépatique, rénale, gastro-intestinale, hématologique...)

L'optimisation, résultant du choix de l'heure d'administration du médicament, permet d'en augmenter les effets désirés et ou d'en réduire les effets non désirés.

F. Chronothérapie :

Le but de la chronothérapie a été de restaurer les rythmes circadiens perturbés par la maladie, autrement dit d'obtenir un retour à la normale de l'organisation temporelle du sujet. (14)

De plus, elle permet aussi d'optimiser les effets des médicaments en augmentant les effets désirés et la tolérance d'un médicament. En effet, en choisissant correctement les heures d'administration d'un médicament, il est possible d'augmenter les effets désirés et ou la tolérance.

La chronothérapie peut être définie comme le choix du temps optimal d'administration d'un agent thérapeutique de manière à augmenter les effets désirés et réduire les effets indésirables de cet agent en se fondant sur les données expérimentales des heures maximales de son efficacité et de sa tolérance. Elle permet également de répondre de façon optimale aux besoins du patient compte tenu des rythmes éventuels

des manifestations cliniques et de l'organisation temporelle individuelle, qu'il convient de respecter et de restaurer.

La chronothérapie implique la prise en compte des rythmes circadiens, mais aussi des rythmes ultradiens et infradiens à partir de données chronopharmacologiques et chrono-épidémiologiques.

La chronothérapie permet aussi d'individualiser la thérapeutique en précisant quand (horaire) et comment (dose, voie et forme d'administration) elle doit être mise en œuvre dans chaque cas.

**LES PERTURBATEURS DES RYTHMES,
QUELLES CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ ?**

A. Désynchronisation.

L'horloge et les synchroniseurs interagissent en permanence. Si l'horloge est en phase avec l'environnement, l'équilibre de l'organisme est maintenu et synchronisé. (16)

Chez l'Homme, le cycle circadien activité-repos est corrélé au cycle lumière-obscurité soit 7h – 23h pour l'activité et 23h – 7h pour le repos.

Mais il existe certains cas où l'organisme n'est plus en phase avec l'environnement, on dit qu'il est désynchronisé.

Les causes de cette désynchronisation sont nombreuses et peuvent être liées à des synchroniseurs qui sont en conflits avec l'horloge interne (travail posté, travail de nuit, vol transmériidien), à des synchroniseurs qui sont inefficaces en cas de vieillissement ou dans certaines maladies psychiatriques... ou encore à des synchroniseurs mal ou non perçus. C'est le cas des patients ayant une cécité, ou un défaut d'entraînement de l'horloge (désordres circadiens du sommeil avec des retards ou avances de phase) ou qui prennent certains médicaments ou drogues (lithium, propofol, alcool...).

Cette désynchronisation peut entraîner des conséquences cliniques comme la fatigue, des troubles du sommeil ou de l'humeur, voire des pathologies importantes comme des troubles métaboliques : le diabète, le surpoids ou encore des problèmes cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, ou encore une dépression voire dans certains cas, des cancers.

Les signes précurseurs d'une désynchronisation chronique sont la fatigue, le stress, la dépression, l'hyperactivité, l'irritabilité et les troubles de la concentration.

En cas de décalage horaire de plus de six heures lié à un vol transmériidien, la structure temporelle d'un individu reste à son arrivée synchronisée sur les paramètres du pays dans lequel il vit. Pour resynchroniser son organisme sur le nouvel environnement, il faut environ 3 jours pour le cycle veille-sommeil, 7 jours pour le cycle de la température et 3 semaines pour le cycle du cortisol.

On retrouve également cette désynchronisation dans le travail posté et de nuit. En effet les cycles activité-repos ne sont pas en phase avec le cycle jour/nuit, entraînant un décalage du fonctionnement physiologique par rapport à l'environnement.

Lorsqu'une désynchronisation est ponctuelle, elle se corrige facilement. En revanche, quand elle devient chronique cela s'apparente à une toxicité chronique pour l'organisme.

La resynchronisation de l'horloge est réalisée avec l'administration de mélatonine ou par exposition du patient à la lumière forte.

Le dysfonctionnement propre de l'horloge est caractérisé par une importante perturbation du sommeil et une variabilité d'un jour à l'autre des rythmes circadiens. Cela entraîne une désorganisation du système, dans lequel chaque rythme évolue indépendamment.

La synchronisation d'un sujet est mise en évidence par l'étude des rythmes circadiens de la température corporelle, de la mélatonine et du cortisol plasmatiques car ces variables sont de très bons marqueurs de la synchronisation d'un organisme. (17)

B. Le travail posté

Lorsqu'il y a un déphasage répétitif entre l'horloge centrale et les horloges périphériques secondaires, comme dans le travail posté et ou de nuit, cela entraîne des troubles métaboliques, en particulier un diabète de type 2, un surpoids voire de l'obésité.(16) En effet quand un repas est pris la nuit, l'apport de glucose entraîne un pic d'insuline. Or, le pancréas est habituellement en phase d'inactivité la nuit car l'insuline n'est excrétée qu'en journée. Cette stimulation pancréatique répétée de façon chronique à un horaire inhabituel perturbe le réseau des horloges endogènes et son orchestration par l'horloge centrale.

Une étude sur les conséquences des troubles circadiens a été menée chez des travailleurs postés et montre que le travail de nuit induit une désynchronisation de l'horloge liée aux changements d'exposition à la lumière et une dette de sommeil.(18)

L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail) a pu démontrer par une expertise réalisée en 2016 les multiples impacts de ce travail posté sur la santé des travailleurs ici représentés sur la Figure 5.

On remarque un effet avéré sur les troubles du sommeil, une diminution de la vigilance et sur le syndrome métabolique.

De plus, il y aurait un effet probable sur les troubles cognitifs, le cancer, l'altération de la santé psychique, un surpoids, l'obésité, le diabète de type 2 et les coronaropathies ainsi qu'un effet possible sur l'hypertension artérielle et les accidents vasculaires cérébraux.

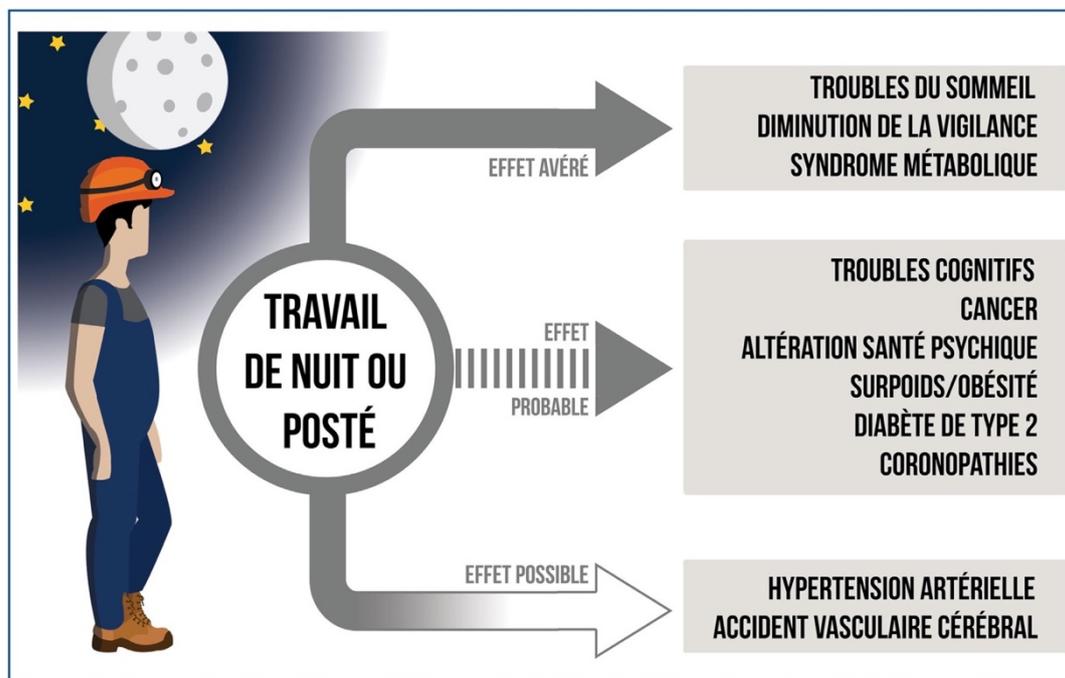


Figure 5 : Les risques sanitaires liés au travail posté de nuit (ANSES 2016) (19)

De nombreuses études sur les liens entre le rythme de travail et les risques pour la santé ont été menées. Une étude réalisée par l'INSERM sur plus de 13 000 femmes montre que les femmes non ménopausées qui travaillent au moins 3 heures entre minuit et 5 h du matin ont un risque de cancer du sein supérieur de 26% et ce risque augmente avec la fréquence des nuits travaillées et la durée de l'emploi. Il se pourrait que des perturbations du rythme circadien soient en cause dans cette augmentation du risque de cancer. (20)

De plus, une expertise de l'ANSES en 2016 conclut que le travail de nuit est un facteur de risque probable de cancer en général.

Le risque de cancer chez les travailleurs postés dépend de multiples déterminants tels que le mode de vie, une carence en vitamine D, une exposition à la lumière, une désynchronisation circadienne et des troubles du sommeil.

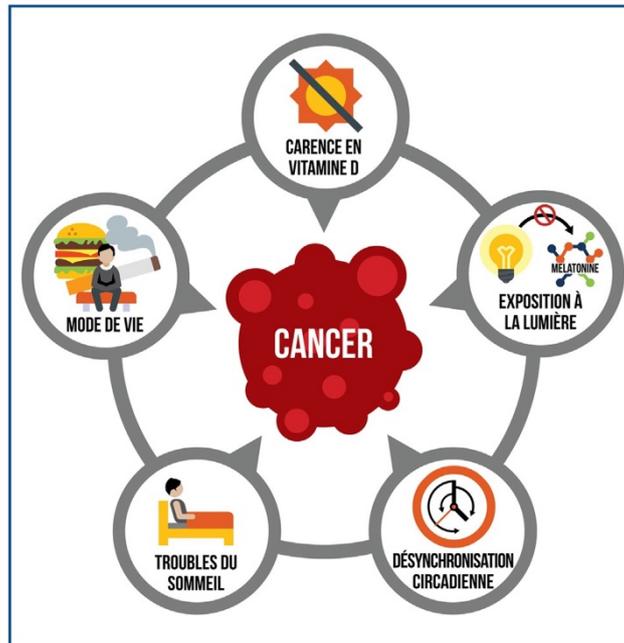


Figure 6 : Les multiples déterminants du risque cancérogène chez les travailleurs postés (19)

Des recommandations ont été publiées suite à ces travaux de recherche sur le travail posté et le travail de nuit car celui-ci ne peut être complètement supprimé pour des raisons économiques et le besoin de service pour notre société.(21)

Il est recommandé par exemple de travailler au maximum 3 nuits consécutives et d’avoir une journée de repos ensuite. Mais aussi d’avoir des plannings établis à l’avance et de pouvoir réaliser des siestes courtes avant 4h du matin dans un lieu approprié.

La durée d’un poste de travail ne doit pas dépasser 8h consécutives.

Il est aussi recommandé de limiter la durée d’exposition au travail de nuit et de favoriser les formations pour évoluer vers un poste de jour.

Pendant le travail de nuit, il est recommandé d’éviter les expositions à des intensités lumineuses élevées en fin de nuit et après le poste de travail de nuit et de plutôt favoriser l’exposition à ces lumières avant le poste de nuit ou le matin.

Il faudrait aussi que ces travailleurs aient un temps de pause dédié pour s’alimenter et se former à l’hygiène alimentaire afin qu’ils puissent manger de façon plus équilibrée.

Il est aussi recommandé d’arriver à gérer les autres contraintes avec un impact sur la vie extra-professionnelle : vie familiale, stress, contraintes physiques... (Figure 7)

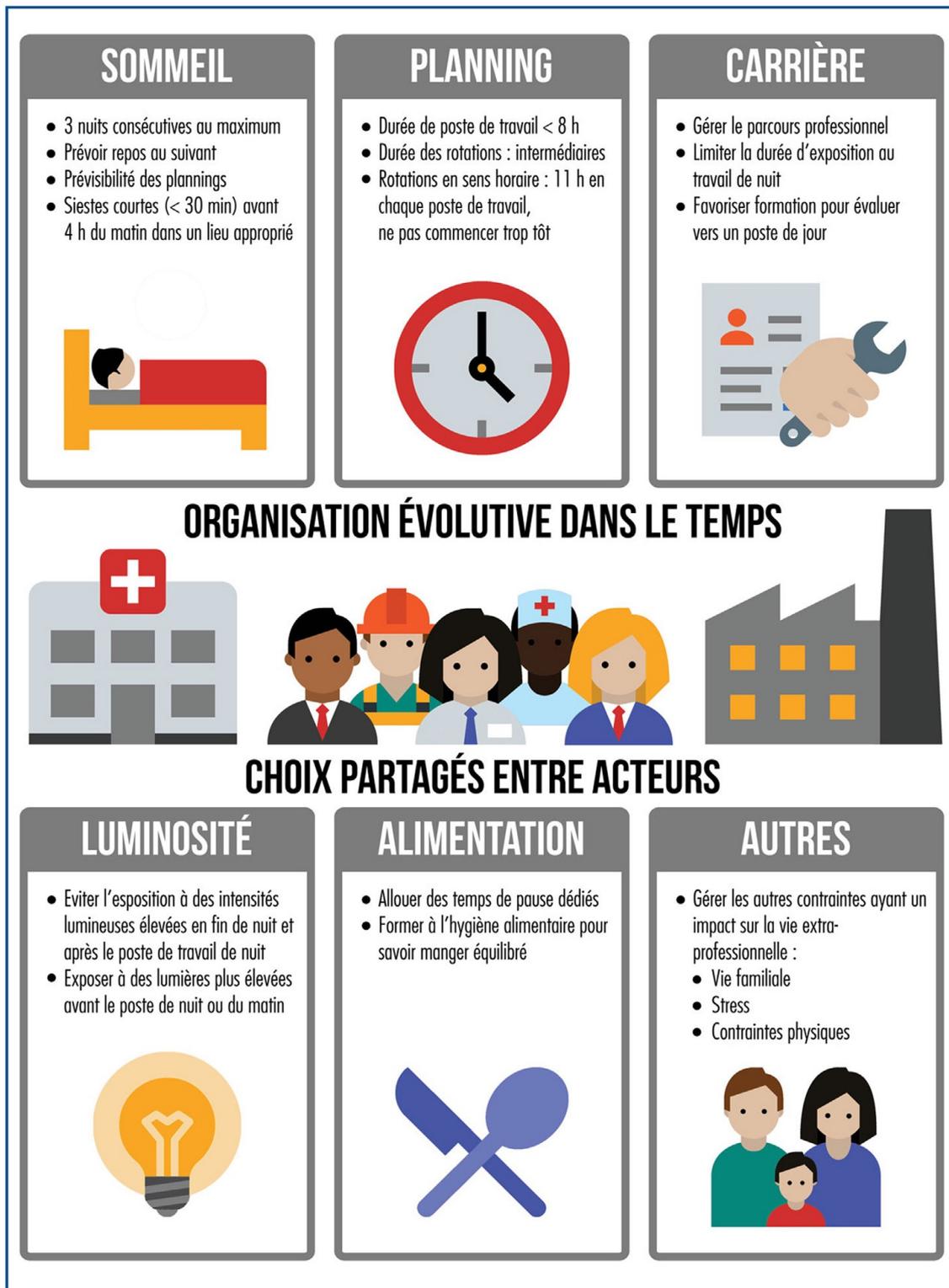


Figure 7 : Recommandations de prévention chez les travailleurs postés de nuit

(21)

Si aucun aménagement n'est prévu pour ces travailleurs de nuit réguliers, il est recommandé pour eux de s'exposer à un niveau de lumière de forte intensité pendant la première moitié du poste de travail de nuit. Cela entrainera un retard de l'horloge biologique qui permettra de se synchroniser au travail de nuit et au repos le jour. (22)

Ceci a pour conséquence d'exprimer la nuit biologique pendant la journée et d'exprimer la journée biologique la nuit pendant le travail.

Pour réussir à diminuer l'exposition à la lumière après le poste de travail il est possible d'utiliser des lunettes de soleil par exemple.

Il faut donc utiliser la lumière pendant la durée du poste de travail de nuit pour permettre une synchronisation de l'horloge biologique au travail nocturne, d'augmenter les performances cognitives et psychomotrices pendant le poste de travail et d'avoir un meilleur sommeil le jour.

L'ensemble de ces recommandations aiderait les travailleurs de nuit à avoir une meilleure qualité de vie et à réduire les troubles chronobiologiques du travail posté et les impacts sur la santé.

C. Lumière bleue et écrans

Selon la longueur d'onde l'impact de la lumière sur notre horloge interne est différent. La sensibilité maximale de notre horloge biologique s'observe pour les longueurs d'onde comprises entre 460-480 nm. De ce fait la lumière monochromatique bleue peut être aussi efficace qu'une lumière fluorescente blanche 100 fois plus intense. (22)

Nous savons que la lumière y compris celle de faible intensité contrôle la sécrétion de mélatonine de manière différente en fonction de l'heure d'exposition, de l'intensité, du spectre lumineux et de la durée d'exposition. (23)

Si l'exposition a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion de la mélatonine entre 2 et 3h celle-ci est complètement inhibée durant toute l'exposition.

Sur la figure ci-dessous, on voit que le pic de mélatonine a lieu entre 2 et 3h du matin chez un sujet normalement synchronisé. En effet, la diminution de l'exposition à la lumière le soir entraîne une augmentation de sécrétion de la mélatonine à des niveaux 10 fois supérieurs à sa concentration le jour. (Figure 8)

On sait qu'une exposition le matin entraîne une avance de phase alors qu'en soirée elle entraîne un retard de phase.

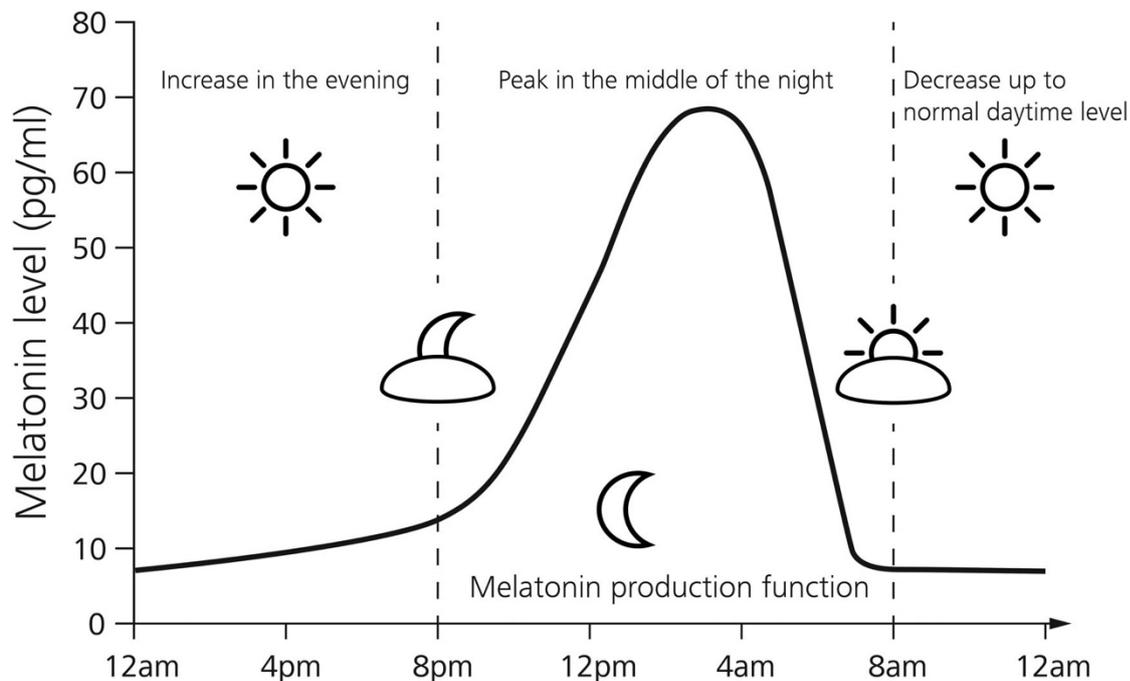


Figure 8 : Taux physiologiques de mélatonine durant une journée de 24h (24)

Sur la figure ci-dessous (Figure 9), on voit l'impact du stimulus lumineux appliqué à différents moments de la journée chez des rongeurs. Cela entraîne des réponses très différentes, soit une avance de phase, un retard de phase ou pas d'effet.

Pour le sujet A on voit qu'un stimulus lumineux en plein milieu du jour subjectif n'a pas d'effet. Le sujet B a reçu un stimulus lumineux à la fin du jour subjectif on voit donc qu'il y a un retard de phase mais plutôt faible. Pour le sujet C le stimulus lumineux à lieu quelques heures après le début de la nuit subjective et on voit un retard de phase plus important.

Pour le sujet D, le stimulus lumineux quelques heures avant la fin de la nuit subjective entraîne une avance de phase importante. De plus, plus les jours passent, plus l'avance de phase s'intensifie. Puis, pour le sujet E, le stimulus lumineux en fin de nuit entraîne aussi une avance de phase mais moins importante.

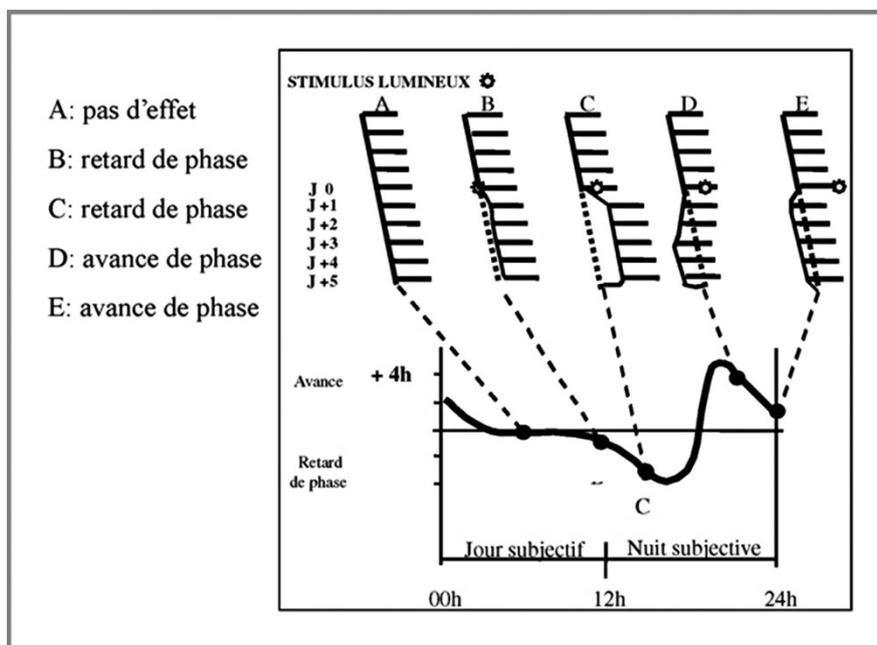


Figure 9 : Exemple de courbe de réponse de phase (PRC) de l'activité motrice de rongeurs soumis à un stimulus lumineux à différents stades circadiens. (25)

De nombreuses études se penchent sur la question de l'impact des écrans sur les adolescents. En effet, leur utilisation à toute heure de la journée y compris tard le soir, la perte voire la dette de sommeil et le retard de phase qui lui sont associés, sont responsables des troubles de désynchronisation de l'horloge.

Suite à la publication d'une étude menée en 2014, il en ressort que les adolescents ont perdu en moyenne 50 minutes de sommeil, la dette de sommeil concerne 30% des adolescents de 15-19 ans, 17% des adolescents sont insatisfaits de leur sommeil et 12% ont une insomnie chronique. (23)

Dans sa forme clinique, le syndrome de retard de phase de sommeil touche environ 16% des adolescents. (26)

Les perturbations du sommeil sont en rapport avec une désynchronisation appelée « jetlag social », car l'horloge n'est plus en phase avec la vie sociale.

La mauvaise qualité du sommeil entraîne une altération des capacités d'apprentissage pouvant conduire à un retard scolaire, des troubles d'anxiété, de dépression et du comportement avec violence et hyperactivité.

Il en ressort que l'exposition chronique des enfants et des adolescents à la lumière artificielle la nuit devient un problème de santé publique.

L'ANSES recommande de limiter l'exposition des populations surtout des enfants à la lumière riche en bleu avant le coucher et pendant la nuit. (27)

Il est important de souligner que la lumière bleue est très active sur le système circadien qu'elle peut avancer ou retarder en fonction des heures d'exposition, même avec des flashes de lumières très courts de quelques millisecondes.

La baisse des performances scolaires et le repli sur soi des adolescents sont des signaux essentiels qui doivent alerter les parents quant à l'utilisation des écrans par leurs enfants. (23)

Pour pouvoir contrer ce problème de privation chronique du sommeil chez les adolescents, quelques mesures ont été proposées par des cliniciens-chercheurs.

L'idée serait d'adapter le rythme social au rythme biologique avec un changement des horaires d'écoles pour débiter la journée scolaire plus tardivement permettant de diminuer le « social jetlag ». (26)

Il est aussi possible de prévenir les effets néfastes de la lumière sur la vigilance et le système circadien en filtrant le spectre bleu de la lumière le soir par le port de lunettes spécifiques.

Puis dans le futur, on peut imaginer la création de systèmes d'illumination dynamiques permettant de moduler le spectre de la lumière venant des écrans mais aussi plus globalement la lumière artificielle pour qu'elle corresponde à chaque moment de la journée et aux besoins circadiens spécifiques des adolescents.

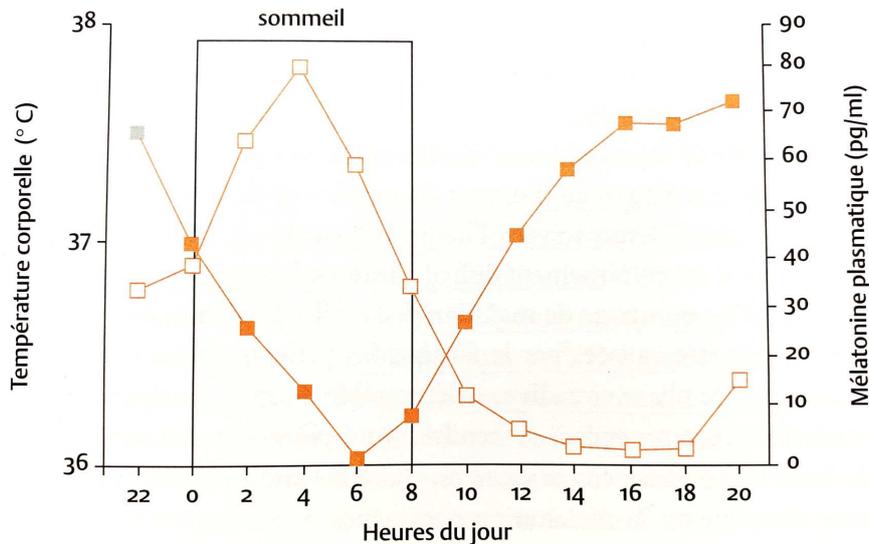
En dernier recours, il est possible, en cas de décalage de phase avéré avec des répercussions diurnes importantes, d'utiliser d'autres chronothérapeutiques comme un traitement par mélatonine le soir.

Le pharmacien peut ici avoir un rôle de prévention dans ce domaine en réalisant par exemple des campagnes de sensibilisation pour les parents et les adolescents, cela peut permettre de limiter l'impact des écrans sur les adolescents et leur faire prendre conscience du problème avant qu'il ne survienne.

D. Les troubles du sommeil

Il existe une alternance physiologique veille-sommeil au cours des 24 heures. Le besoin de sommeil est en partie sous contrôle homéostatique. En effet, plus la phase d'éveil augmente, plus le besoin de sommeil se fait sentir. (7)

Chez un individu en bonne santé, on a une relation entre le cycle éveil-sommeil et le cycle de la température corporelle et le taux de mélatonine plasmatique (Figure 10)



Représentation schématique du rythme de la température corporelle (carrés foncés) et de la mélatonine plasmatique (carrés blancs). L'horaire de sommeil habituel du volontaire (00h00 à 08h00) est représenté par un rectangle vertical.

Figure 10 : Représentation du rythme de la température corporelle et de la mélatonine plasmatique (7)

On peut donc voir que la température corporelle atteint son minimum en fin de nuit environ 2 heures avant le lever et son maximum en fin de journée environ 2 à 3 heures avant le coucher.

La sécrétion de mélatonine est, quant à elle, complètement l'inverse : le taux maximum de mélatonine plasmatique est en pleine nuit environ 2 heures avant le minimum de température. Sa sécrétion commence dans la soirée et augmente progressivement jusque 4 heures du matin. En journée, sa détection est très faible, voire inexistante.

Certaines études ont montré que la période où la probabilité de s'endormir était la plus faible se situe au moment où la température corporelle est à son maximum, environ 2 heures avant le coucher. Il est possible que certaines insomnies soient liées au fait que certaines personnes cherchent à s'endormir pendant cette période qui est défavorable pour l'endormissement.

Chaque individu possède des phases où il sera capable de s'endormir plus facilement et d'autres qui ne seront pas propices à l'endormissement. Cette caractéristique est appelée le chronotype. En effet, certains seront plutôt des « types du matin » alors que d'autres seront des « types du soir » et la majorité des individus sont de type intermédiaire. (7)

Chez les types du matin, il y aura donc un coucher tôt et un lever tôt, environ 22h et 6h respectivement, alors que chez les types du soir ce sera l'inverse avec un coucher tardif vers 1h30 et un lever tardif vers 9h. Les individus intermédiaires ont, quant à eux, un coucher entre 23h et 00h et un lever entre 7h et 8h. Ils ont une plus grande capacité d'adaptation car ces horaires sont ceux les plus courants de notre société.

On peut définir les troubles du rythme circadien veille-sommeil ou TRCVS comme étant le résultat d'une perturbation de l'horloge endogène (TRCVS intrinsèques) ou un défaut d'alignement entre l'horloge endogène et l'environnement extérieur imposé (TRCVS extrinsèques). (28)

Il existe une classification de ces TRCVS en fonction des critères diagnostiques :

Pour les TRCVS intrinsèques, on retrouve :

- Syndrome de retard de phase
- Syndrome d'avance de phase
- Rythmes veille-sommeil irréguliers
- Rythmes différents de 24 heures

Pour les TRCVS extrinsèques, on trouve :

- Désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit
- Trouble lié au décalage horaire
- Trouble du rythme circadien veille-sommeil non spécifié

Dans la figure ci-dessous, on peut voir ces différents TRCVS associés à différentes conditions.

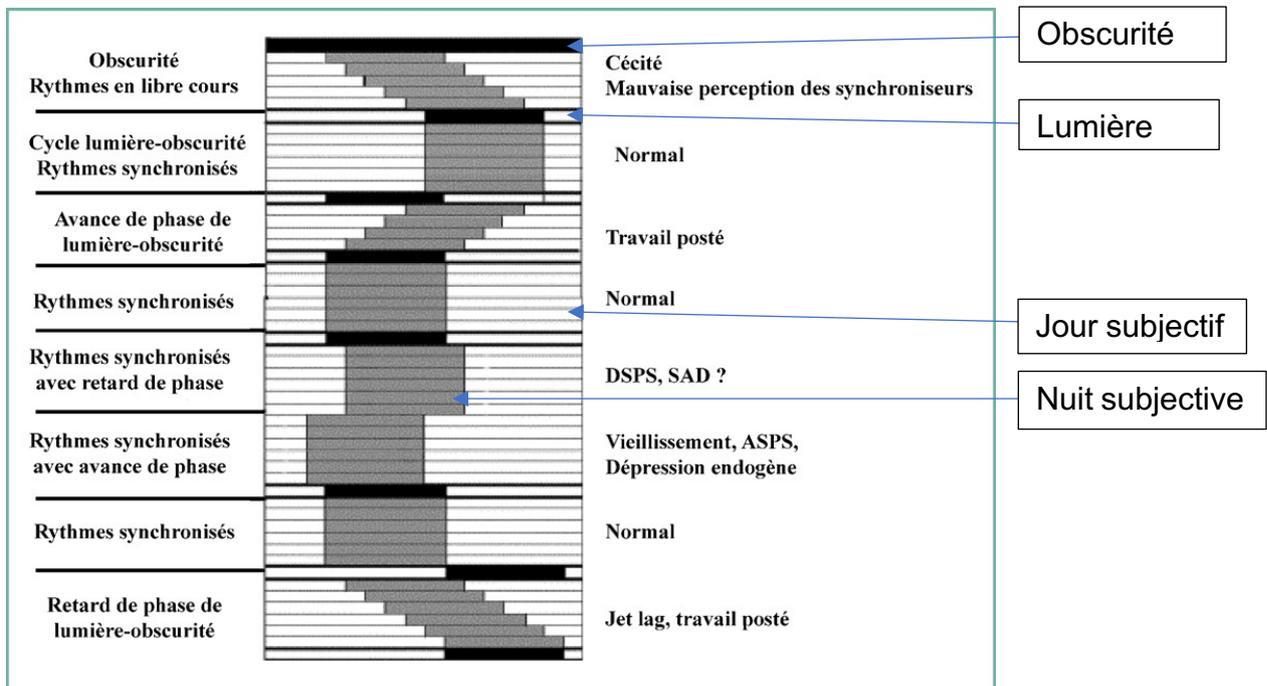


Figure 11 : Désynchronisation des rythmes circadiens dans différentes conditions. Retard de phase du sommeil (DSPTS), avance de phase du sommeil (ASPS), dépression saisonnière (SAD). (29)

Ici, nous aborderons plus spécifiquement les TRCVS intrinsèques que l'on peut retrouver le plus souvent en officine.

Pour l'ensemble de ces troubles, la qualité et la durée du sommeil seront améliorées lorsque les horaires de prédilection du patient seront respectés.

1. Le syndrome de retard de phase

On observe pour ce syndrome un retard de l'épisode majeur de sommeil avec une incapacité à s'endormir et des difficultés à se réveiller aux horaires nécessaires.

On retrouve chez ces patients une inertie du sommeil au réveil avec une somnolence diurne liée à une dette de sommeil.

Ce syndrome de retard de phase touche plus particulièrement les adolescents et l'adulte jeune (7 à 16%) et dans 10% des cas chez les patients consultants pour une insomnie.

Parmi les complications principales retrouvées chez les patients présentant ce syndrome, on retrouve l'absentéisme à l'école ou au travail, l'échec scolaire et la dépression. (30)

On peut aussi retrouver comme comorbidités associées, des troubles de l'humeur, des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles anxieux ou encore des troubles neuro-développementaux. (Figure 13)

2. Le syndrome d'avance de phase

On observe une précocité de l'épisode majeur de sommeil avec des difficultés à rester éveillé et une incapacité à rester endormi aux horaires nécessaires.

On retrouve chez ces patients un réveil précoce ou une somnolence en soirée.

Ce syndrome touche plus souvent le sujet d'âge avancé, environ 1% de la population générale serait concernée. Cela peut entraîner chez les personnes concernées un isolement social.

Cela peut également entraîner des épisodes dépressifs majeurs mais aussi des troubles neuro-développementaux. (Figure 13)

La figure ci-dessous montre le désordre causé par le décalage de phase (retard ou avance de phase) :

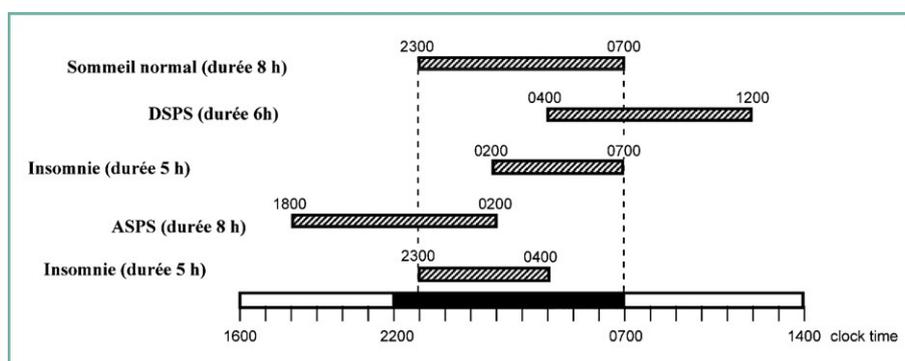


Figure 12 : Désordres circadiens du sommeil. Retard de phase du sommeil (DSPS) ; avance de phase du sommeil (ASPS) (29)

3. Le rythme veille-sommeil irrégulier

On observe des épisodes irréguliers de sommeil et de veille associés à une plainte d'insomnie pendant la nuit mais aussi de la somnolence ou une sieste pendant la journée. Chez ces patients, on constate l'absence d'un seul épisode majeur de sommeil et la présence de plus de 3 plages de sommeil irrégulières réparties sur 24 heures.

Ils se plaignent d'insomnies ainsi que d'une somnolence diurne excessive, souvent ils n'ont pas de période prolongée de sommeil de plus de 4 heures.

On retrouve comme comorbidités associées, des maladies neurodégénératives, des troubles neuro-développementaux et une atteinte de l'axe hypothalamohypophysaire. (Figure 13)

4. Le rythme différent de 24 heures

On observe une insomnie et/ou une somnolence diurne, en alternance avec des périodes sans symptômes, en raison d'un rythme circadien endogène non entraîné.

Chaque jour, la période veille-sommeil est retardée, allant de moins de 30 minutes à plus d'une heure par jour avec une période supérieure à 24 heures.

C'est un rythme fréquent en cas de cécité. Il toucherait plus de 50% des personnes totalement non voyantes.

Cela pourrait entraîner une psychose chronique et des troubles neuro-développementaux. (Figure 13)

Les TRCVS sont associés à des comorbidités dont les plus décrites sont les troubles neurodéveloppementaux, psychiatriques et neurodégénératifs. Ces troubles peuvent entraîner des répercussions métaboliques, cardiovasculaires ou encore immunitaires. (Figure 13)

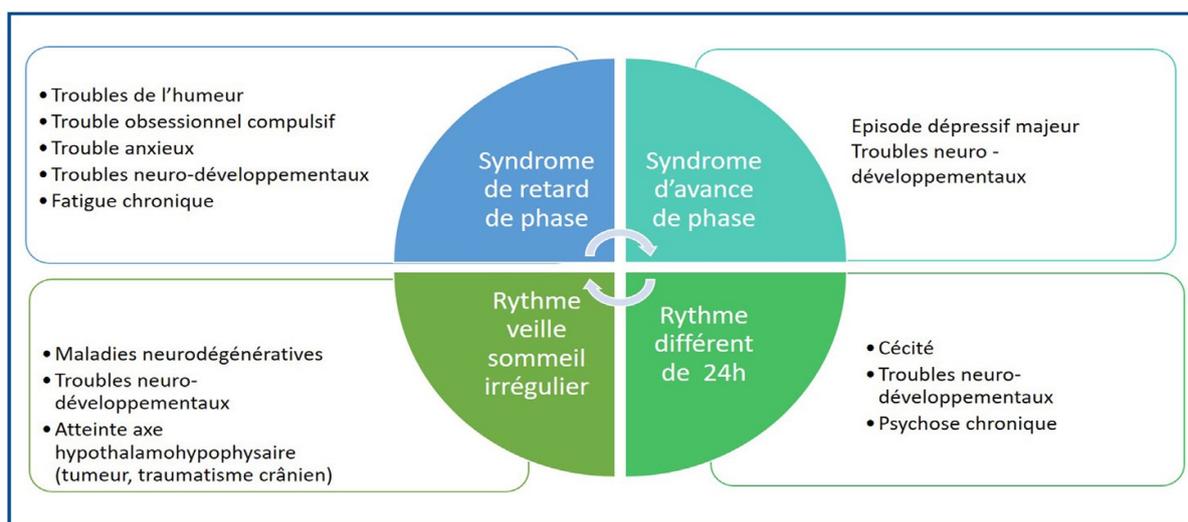


Figure 13 : Schéma regroupant les principales comorbidités dans les troubles du rythme circadien. (28)

E. Les traitements utilisés dans la désynchronisation des rythmes circadiens

Dans le traitement des désordres circadiens, il existe des molécules qui ont des propriétés chronobiotiques, il recale l'horloge et d'autres molécules qui sont hypnotiques.

1. La mélatonine

L'administration de mélatonine permet de réduire le temps de latence à l'endormissement et augmente la qualité et la durée totale du sommeil sans altérer son architecture. De plus, celle-ci permet un abaissement de la température corporelle ce qui permet donc de réguler le cycle via des mécanismes de thermorégulateurs. (29)

La mélatonine à libération immédiate est un traitement efficace et relativement bien toléré dans le syndrome de retard de phase chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte avec ou sans trouble déficitaire de l'attention. (30)

Pour un effet chronobiotique, il est recommandé de débiter par des faibles doses à 0,5 mg à administrer 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement. En revanche, pour obtenir un effet hypnotique, il est recommandé de commencer à des doses plus élevées à partir de 1 mg jusqu'à 5 mg proche de l'heure du coucher.

La durée de traitement minimale est de 4 à 6 semaines et il est conseillé de réévaluer le patient pour reconduire le traitement en cas de réponse insuffisante ou de récurrence de la symptomatologie à l'arrêt du traitement.

Dans le rythme différent de 24 heures, la mélatonine est recommandée pour stabiliser l'horloge biologique et améliorer la qualité du sommeil et la vigilance. Dans ce syndrome, il est recommandé de débiter le traitement avec de la mélatonine exogène à libération immédiate à 3 mg et d'augmenter progressivement jusqu'à 10 mg. Néanmoins, un suivi mensuel est préconisé pour permettre un ajustement thérapeutique. Lors de l'instauration du traitement, il faut objectiver la phase circadienne et initier le traitement lorsque le rythme endogène du patient est en phase avec le rythme veille sommeil souhaité.

La mélatonine exogène est donc un traitement efficace dans les troubles du rythme circadien lorsque le rythme veille-sommeil est décalé par rapport aux horaires

souhaités. En effet, la mélatonine exerce une action chronobiotique et une action soporifique dépendant de la posologie.

Sur la figure ci-dessous, nous pouvons voir que selon l'heure d'administration, le rythme circadien de celle-ci sera modifié :

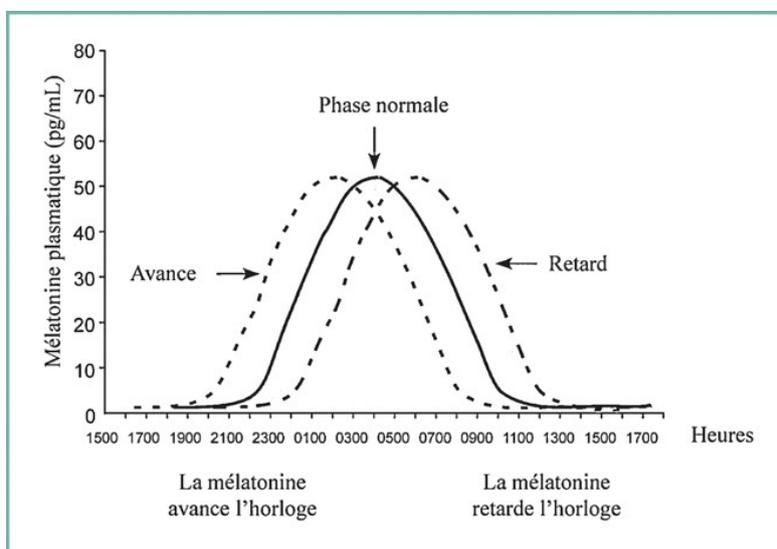


Figure 14 : La mélatonine avance ou retarde la phase de son propre rythme circadien selon l'heure d'administration (29)

Cependant, il faut être vigilant car, en cas d'administration à un moment circadien inadapté, la mélatonine peut être inefficace voire augmenter le trouble du rythme existant.

De plus, il faut faire attention aux doses élevées de mélatonine qui peuvent entraîner un « effet de débordement » avec la présence de mélatonine au réveil qui peut perturber la qualité du réveil et entraîner une perte de l'effet chronobiotique.

Il faut aussi être vigilant aux interactions médicamenteuses possibles avec par exemple la warfarine, fluvoxamine, cimétidine, carbamazépine et rifampicine et la modification de la biodisponibilité avec la consommation de tabac.

La base de tout traitement des troubles du rythme circadien de veille-sommeil reste l'hygiène de sommeil et les mesures comportementales.

2. La photothérapie

Il est reconnu maintenant que la lumière est efficace pour traiter les troubles chronobiologiques. En effet, son efficacité est reconnue dans le traitement de multiples troubles de façon internationale et n'est plus remise en question.

L'avantage majeur de la photothérapie est qu'elle ne présente pas ou peu d'effets secondaires ni d'accoutumance au traitement et son coût est inférieur à un traitement antidépresseur classique si on utilise la lumière du jour. Cette technique est très utilisée aux États-Unis et dans quelques pays d'Europe mais très peu répandue en France.

La photothérapie n'est pas seulement efficace dans les troubles du rythme du sommeil, mais aussi dans la dépression saisonnière et d'autres dépressions. (22)

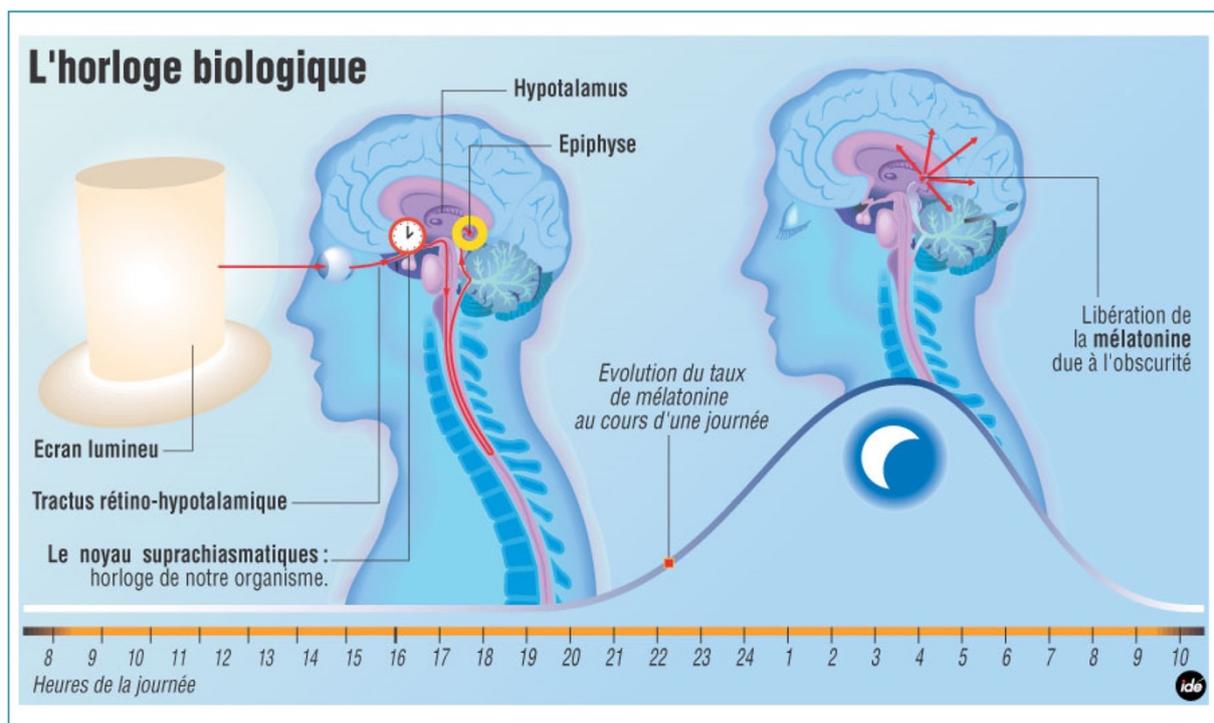


Figure 15 : Rôle de la lumière et de l'absence de lumière sur les rythmes veille-sommeil. (31)

L'effet immédiat de la lumière permet d'agir à différents niveaux de l'organisme. Il permet d'augmenter la vigilance, les performances cognitives et psychomotrices, d'augmenter la fréquence cardiaque et de diminuer la sécrétion de mélatonine.

Les lampes utilisées dans la photothérapie sont de formats variables et peuvent être posées devant le patient. Elles diffusent une lumière blanche d'au moins 2500 lux à 30 ou 40 cm des yeux du patient et ne doivent contenir ni ultraviolet ni infrarouge. (31)

La lumière agit sur la sécrétion de mélatonine différemment en fonction de l'heure d'exposition. En effet, selon l'heure d'exposition, on peut avancer ou retarder la phase des rythmes circadiens. Mais cela dépend aussi de l'intensité, de la durée et du spectre de celle-ci.

Chez l'Homme, une exposition à une lumière forte le matin après le sommeil entraîne une avance de phase alors qu'une exposition en fin de soirée entraîne un retard de phase.

La photothérapie doit être réalisée dans un endroit calme et aéré et dans un environnement lumineux normal. Le patient ne doit pas fixer la lumière mais peut réaliser une activité de lecture ou travailler en même temps.

3. Les autres médicaments

Il n'existe pas actuellement de médicament qui permettrait, par l'ajustement rapide des rythmes, de faire disparaître les symptômes de l'intolérance au travail posté et au décalage horaire. (14)

Les somnifères sont peu efficaces dans le traitement des troubles circadiens du sommeil. En effet, ce sont des troubles chroniques et l'utilisation de somnifères peut conduire à une habitude et à la dépendance. (7)

Certaines benzodiazépines utilisées comme somnifères entraînent un risque accru d'addiction. Cela devrait prohiber leur utilisation comme chronobiotique chez l'Homme dans les conditions d'utilisation chronique pour resynchroniser l'horloge.

F. Conseils à l'officine

Lorsqu'un patient se présente pour des troubles du sommeil, il est nécessaire de lui rappeler quelques conseils avant d'utiliser d'office des médicaments pour traiter son trouble.

En effet, chaque individu a besoin d'une quantité de sommeil qui lui est propre et pour se faire, il convient de la respecter. Les plus petits dormeurs auront besoin d'environ 6 heures de sommeil alors que des gros dormeurs auront besoin de 9 à 10 heures. Dans la majorité des cas, la quantité de sommeil est d'environ 7 à 8 heures.

Avant tout conseil, il est nécessaire de vérifier si le patient a un stress qui pourrait l'empêcher de dormir, des antécédents et si c'est plutôt habituel ou récent. (32)

Il faut conseiller aux patients d'avoir des horaires fixes de lever et de coucher, en se levant tous les jours à la même heure même le week-end. Il faudra aussi réduire le temps passé au lit en n'allant se coucher que lorsqu'on a envie de dormir et en le quittant dès le réveil. (33)

Il faudra demander au patient s'il passe du temps devant les écrans avant de dormir. Si c'est le cas, il est conseillé de retirer tous les écrans de la chambre et de limiter leur utilisation au moins 1h avant le coucher.

Il est nécessaire d'éviter les bains chauds en fin de journée ou encore les activités sportives. On conseillera plutôt d'avoir une activité relaxante le soir et d'être dans une ambiance sereine propice à l'endormissement. Dans l'idéal, il faut être dans l'obscurité totale et dans le silence.

La température dans la chambre doit être plutôt fraîche pour respecter le cycle de température du corps ; la pièce doit aussi être aérée.

Il faudra déconseiller tous les excitants comme le thé, le café, la vitamine C ou d'autres boissons à base de caféine surtout après 16 heures ainsi que des compléments alimentaires ou médicaments pouvant être une source d'énerverment.

L'alimentation doit être équilibrée en évitant les repas trop copieux le soir. Il est également recommandé d'avoir une activité physique dans la journée.

Il est possible pour les patients de faire une sieste néanmoins celle-ci doit durer moins de 30 minutes, sauf en cas d'insomnie où on devra plutôt la déconseiller.

Il faudra recommander au patient de passer le maximum de temps possible dehors pour s'exposer à la lumière du jour.

En officine, de nombreux patients viennent avec des prescriptions d'hypnotiques, il est nécessaire que le traitement soit personnalisé.

Il ne faut pas oublier qu'il y a un risque de dépendance relativement élevé avec les hypnotiques et qu'il faut en parler avec le patient lors de la délivrance.

Pour les enfants, quelques conseils peuvent être donnés aux parents, mais il faut les inciter à voir un médecin pour le traitement de troubles du sommeil.

Il est essentiel de mettre en place un rituel pour coucher l'enfant.

Il faut favoriser le calme avant le coucher, encourager l'enfant à se mettre au lit, lui apprendre à dormir dans son lit en l'associant à l'endormissement, il faut aussi éviter de l'endormir dans la chambre des parents. (34)

Il faudra aussi penser à retirer tous les stimuli qui empêchent l'endormissement (écrans : tablettes, téléphone, télévision...).

Pour les enfants, il est aussi nécessaire de respecter des heures de coucher et de lever régulières même en week-end et lors des vacances scolaires.

Il ne faut pas attendre de l'enfant un endormissement immédiat, ni le prendre dans ses bras mais favoriser un doudou par exemple. En cas de réveils nocturnes, il ne faut pas intervenir systématiquement et immédiatement, ce qui l'empêcherait de se rendormir seul.

Les renforcements alimentaires, comme des biberons par exemple, doivent absolument être évités. L'alimentation avant le coucher doit être équilibrée et ne pas être associée à une substance excitante.

**LA CHRONOBIOLOGIE ET CHRONOTHÉRAPIE
DE CERTAINES MALADIES MÉTABOLIQUES.**

L'utilisation de la chronothérapie est de plus en plus répandue et s'étend à de nombreuses pathologies.

En effet, l'utilisation de la chronothérapie est possible dans l'asthme, dans les phénomènes d'allergie comme la rhinite allergique, en rhumatologie, dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux, dans les troubles affectifs, en cancérologie, dans les pathologies du système cardiovasculaire...

Et de nombreux travaux sont en cours dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, de la douleur, des infections, des glaucomes...

Ce grand champ d'application m'a amenée à faire un choix. J'ai donc décidé de traiter dans cette dernière partie, quelques maladies métaboliques couramment retrouvées à l'officine.

Dans la suite, nous verrons donc l'application de la chronobiologie dans les maladies du système cardiovasculaire et le diabète de type 2.

A. Chronobiologie et chronothérapie : pathologies du système cardiovasculaire.

Dans cette partie, nous allons voir la chronophysiologie du système cardiovasculaire et quelques pathologies de celui-ci qui sont rencontrées couramment à l'officine.

En effet, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde.

Dans un premier temps nous allons voir l'hypertension artérielle puis l'angine de poitrine pour terminer par les pathologies thrombotiques.

Puis dans un second temps, nous verrons la chronothérapie de ces différentes pathologies.

1. Chronophysiologie du système cardiovasculaire

Les premières observations décrivant les variations périodiques de l'appareil cardiovasculaire remontent au 17^{ème} siècle. Les premières observations réalisées ont montré que le pouls et le rythme cardiaque d'un individu varient au cours de la journée. Puis, quelques années plus tard, il a été mis en évidence que la pression sanguine subit, elle aussi, une variation au cours de la journée. (14)

Des études chronophysiologiques réalisées dans les années 1960 montrent qu'il existe différents rythmes circadiens de diverses fonctions physiologiques cardiovasculaires ou relatifs à ce système chez des adultes sains.

Sur la figure ci-dessous, nous pouvons voir qu'il existe des pics respectifs concernant ces différents rythmes qui sont organisés au cours de la journée.

Les valeurs plus élevées le jour que la nuit concernant les pressions artérielles systolique et diastolique résultent en partie des variations des sécrétions d'adrénaline, de la noradrénaline, de l'activité rénine, de l'aldostérone... dont les pics précèdent ceux des pressions.

Il faut aussi prendre en compte les rythmes de la fréquence cardiaque, des volumes et des débits cardiaques, du volume de sang circulant, des concentrations sanguines en activité rénine angiotensine, en fibrinogènes, de la viscosité du sang, de l'agrégabilité plaquettaire...

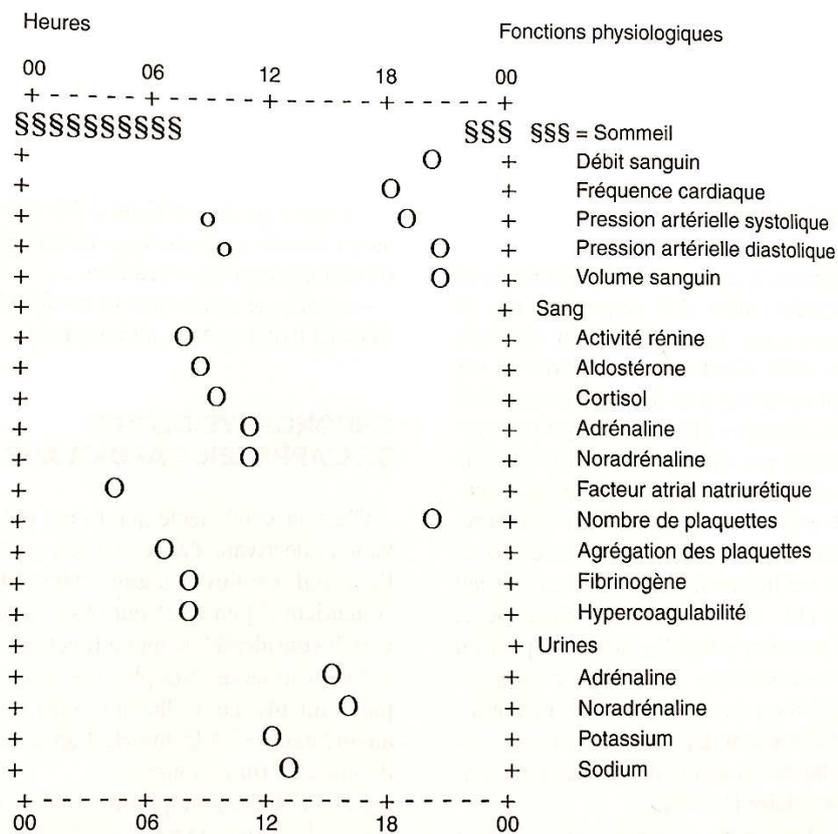


Figure 16 : Organisation temporelle du système cardiovasculaire. Les O représentent les pics des différents rythmes physiologiques. Ces rythmes n'ont pas qu'un seul pic, ni une forme sinusoïdale. (14)

La fréquence cardiaque est donc maximale l'après-midi, l'acrophase des pressions systolique et diastolique se situe respectivement vers 18h00 et 20h00 et le volume sanguin est le plus élevé en soirée.

On sait que la pression sanguine varie tout au long de la journée (Figure 17) avec une chute de celle-ci la nuit. On voit que cette pression artérielle remonte en fin de nuit avec un pic au lever des individus. On observe en général deux pics qui sont retrouvés sur la figure 16 et 17 autour de 9h00 et 19h00. (7)

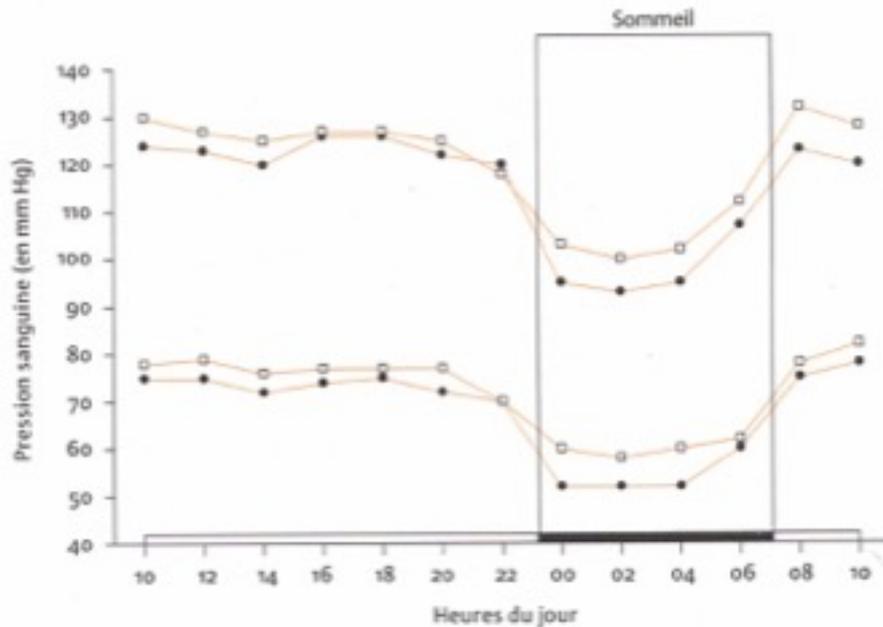


Figure 17 : Variation de la pression artérielle chez 30 hommes (carrés ouverts) et 20 femmes (cercles fermés) normotendus. (7)

De plus, il a été montré que ces augmentations de pression sanguine ne sont pas liées aux heures de prise de nourriture, de liquide, des changements de posture du sujet car elles sont aussi retrouvées chez les personnes alitées pendant 36 heures qui reçoivent du liquide toutes les 3 heures. (14)

Sur la figure 16, on voit aussi une partie liée à la coagulation sanguine. D'après certaines études, le pic du fibrinogène se situe entre 9h00 et 12h00, l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) ou l'adrénaline est maximale entre 9h00 et 12h00 et que le creux du temps de thrombine se situe entre 7h00 et 9h00.

On retrouve donc chez le sujet sain une hypocoagulabilité nocturne et une hypercoagulabilité matinale.

En effet, il a été montré une apparition plus fréquente des événements thrombotiques, indépendamment de leur origine avant midi.

De plus, les maladies cardiovasculaires peuvent aussi être liées au développement d'une plaque athéroscléreuse. Le développement de cette plaque est en lien avec les mécanismes qui régulent notre horloge interne.

L'altération du rythme circadien ou le travail posté sont devenus des facteurs de risque supplémentaires au développement de ces maladies cardiovasculaires en plus du diabète, de l'obésité, des dyslipidémies, de l'hypertension et du tabagisme. (35)

L'activité du système cardiovasculaire chez l'humain répond donc aux exigences de l'activité diurne et du repos nocturne de notre espèce.

2. Chronopathologie cardiovasculaire

a. L'hypertension artérielle

On sait maintenant que la tension artérielle fluctue sur les 24h d'une journée avec une chute de la tension artérielle nocturne. Cette chute de tension nocturne est comprise entre 10 et 20% de celle-ci. (36)

Il faut donc être vigilant lors de la prise de tension à l'heure de la journée car cela peut être la source d'erreur non négligeable d'interprétation. (14)

En effet, il est recommandé par la HAS (Haute Autorité de Santé) en France, de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle par automesure tensionnelle à réaliser au domicile, par 3 mesures successives le matin et le soir pendant 3 jours ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle. Cela permet de limiter les erreurs de diagnostic. (37)

Le rythme circadien de la pression artérielle montré chez les volontaires sains diurnes est aussi retrouvé chez les patients atteints d'hypertension essentielle avec un niveau de pression artérielle plus élevé que chez les volontaires normotendus. (Figure 18) (7)
On voit bien ici cette chute de tension nocturne.

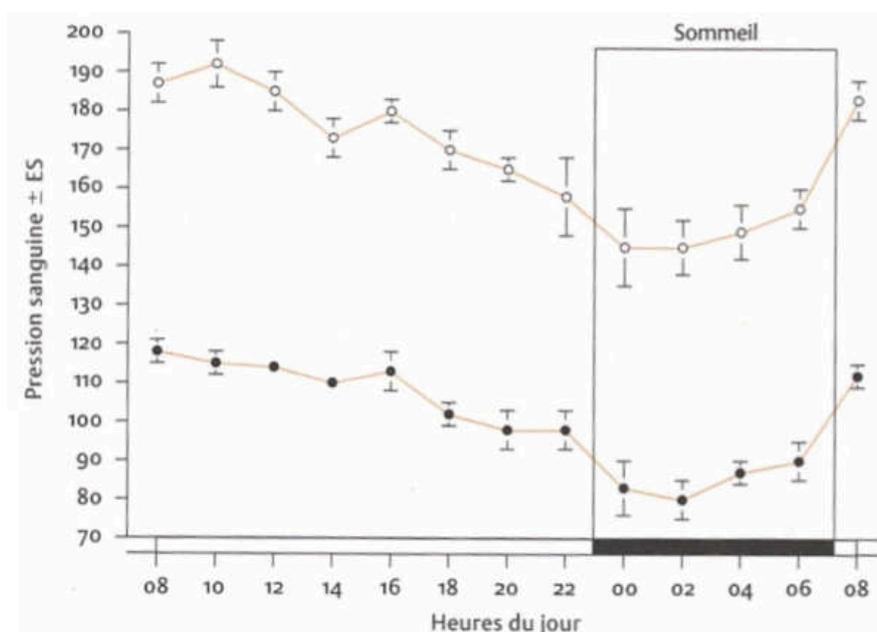


Figure 18 : Rythme circadien de la pression artérielle systolique et diastolique chez des patients avec une hypertension artérielle essentielle. (7)

Dans certaines situations, on retrouve des patients chez qui cette chute de tension nocturne n'est pas avérée. Par exemple elle n'existe pas chez les sujets ayant de l'hypotension orthostatique, de phéochromocytome, une insuffisance rénale, la maladie de Cushing, du diabète, un symptôme de l'apnée du sommeil, la toxémie de la grossesse ou ayant subi une transplantation cardiaque. (7)

Alors que les patients souffrant d'une insuffisance rénale verront leur pression artérielle nocturne augmenter.

Il existe donc plusieurs catégories de personnes. On appelle les « dippers » les patients avec une diminution de la pression artérielle nocturne d'au moins 10% et les « non-dippers » les personnes avec une diminution inférieure à 10% de la pression artérielle diurne. (38)

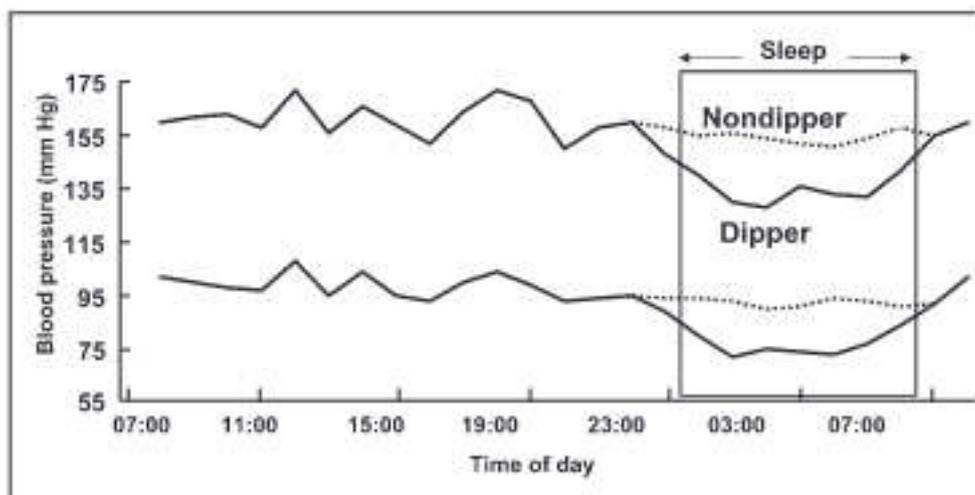


Figure 19 : Variation de pression artérielle systolique et diastolique chez des patients « dipper » et « nondipper ». (38)

Chez les patients dits « nondipper », on retrouve une augmentation du risque de complications cardiovasculaires et cérébrales par rapport aux patients « dippers ».

En effet, une étude prospective avec des patients présentant une hypertension essentielle a été réalisée pendant 7 ans et demi. Après ajustement sur les marqueurs de risque traditionnels de la maladie, le risque relatif de morbidité cardiovasculaire chez les patients « nondipper » est environ deux fois plus élevé que chez les patients « dipper ». Une autre étude japonnaise sur 5,1 ans montre également cette augmentation du risque relatif de mortalité cardiovasculaire chez les patients « nondipper ». (39)

Différents mécanismes entraînent cette chute de pression nocturne.

- **Facteurs hémodynamiques :**

Le débit cardiaque, le volume sanguin et la résistance périphérique sont les 3 principaux facteurs responsables d'une variation de la pression artérielle. (7)

La plupart des études montrent une diminution du débit cardiaque parallèle à la chute de pression nocturne.

Le volume sanguin est maximal durant la soirée, cela serait lié à des mécanismes rénaux responsables de l'excrétion des électrolytes en particulier l'hormone antidiurétique et l'aldostérone.

Quant à la résistance périphérique, on constate une forte chute la nuit entre 01h00 et 05h00. Cette résistance périphérique serait plus importante en début de journée qu'en fin de journée. La variation de la résistance périphérique est beaucoup moins importante chez les sujets hypertendus et le débit sanguin reste presque inchangé chez ces patients. Il existe donc une corrélation entre la chute nocturne de la PA et une diminution de la résistance périphérique la nuit.

- **Le système nerveux sympathique**

Le système nerveux sympathique innerve de façon directe le cœur et les vaisseaux mais aussi la glande surrénale. Il entraîne donc la libération de l'adrénaline responsable de la régulation de la résistance périphérique.

C'est le tonus sympathique qui prédomine pendant la période d'activité de l'être humain.

Les variations temporelles du tonus sympathique, en particulier celles des récepteurs alpha1, sont impliquées dans les changements de la pression artérielle et du débit sanguin au cours du nyctémère, mais d'autres mécanismes doivent aussi être envisagés.

Le nyctémère correspondant à une période de 24 heures comportant une phase de sommeil et une phase de veille, soit une nuit et un jour.

- **Les facteurs rénaux et le peptide vasoactif**

La régulation de la pression artérielle par le rein se fait de façon directe et indirecte.

De façon directe, par la modification du volume sanguin, lorsqu'il y a une diminution de la pression artérielle les reins excrètent moins d'eau, ce qui entraîne une augmentation du volume sanguin et une augmentation de la pression artérielle.

De façon indirecte via l'appareil juxtaglomérulaire par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine, lors de la diminution de la pression artérielle il y a une libération de rénine, puis formation d'angiotensine II avec une libération d'aldostérone, ce qui entraîne une réabsorption du sodium et l'augmentation du volume sanguin et donc de la pression artérielle.

Le facteur natriurétique auriculaire pourrait aussi être impliqué dans la chute de pression artérielle nocturne. En effet, la concentration plasmatique en facteur natriurétique auriculaire diminue l'après-midi avec un creux à 20h00 puis elle augmente en soirée pour atteindre un pic entre 00h00 et 04H00.

Il existerait donc une corrélation entre la chute de pression artérielle nocturne et l'augmentation plasmatique en facteur natriurétique auriculaire.

Il semblerait que la chute exagérée ou l'absence de chute nocturne de la pression artérielle serait responsable d'une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires. Il est donc essentiel, lors de la prise en charge pharmacologique de la pression artérielle, de tenir compte de la présence ou de l'absence de chute de tension la nuit.

La chronothérapie pour le traitement de l'hypertension la nuit permet de restaurer les rythmes de pression artérielle jour/nuit et de réduire le risque de maladies cardiovasculaires. (40)

3. Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde a une incidence de morbi-mortalité trois fois plus élevée entre 06h00 et 12h00 que dans le reste de la journée. (14)

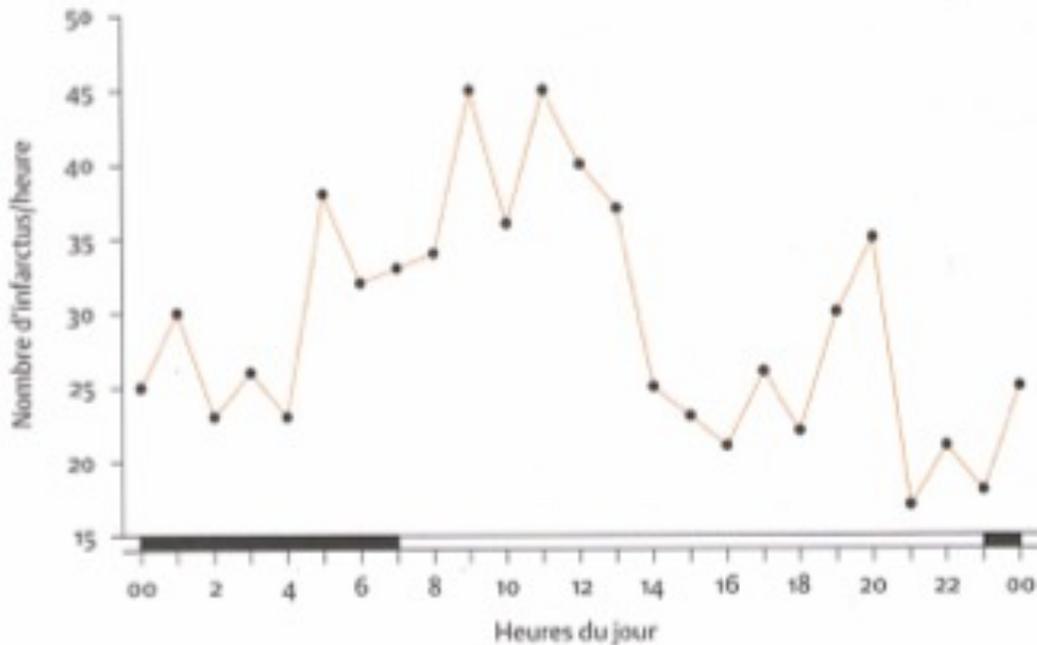


Figure 20 : Incidence de l'infarctus du myocarde en fonction de l'heure du jour.

(7)

En effet, de nombreuses études à travers le monde ont montré cette augmentation de l'incidence de l'infarctus du myocarde. Les données disponibles montrent que le risque relatif d'infarctus est 2,7 fois plus important en matinée qu'à tout autre moment de la journée. (7)

Il conviendra de noter que ce n'est pas forcément l'heure de la journée qui est importante dans ce cas mais il faut prendre en compte plutôt les trois premières heures après le lever du patient.

De plus, il existe une variation saisonnière dans l'incidence de l'infarctus du myocarde. En effet, cette incidence est plus élevée en hiver.

4. Mort cardiaque subite

La mort subite résulte d'une ischémie cardiaque secondaire à l'agrégation plaquettaire lors de l'athérosclérose ou encore à une ischémie cardiaque proprement dite. Le pic de l'ischémie cardiaque s'observe surtout en fin de nuit, proche du pic de l'agrégation plaquettaire et du décès. (14)

D'après une étude réalisée chez 429 patients sur une période de 38 ans, le risque de mort cardiaque subite est augmenté d'au moins 70% entre 07h00 et 09h00.

On ne peut pour le moment pas affirmer avec certitude l'origine de cette mort cardiaque subite mais il semblerait possible qu'elle vienne d'une ischémie du myocarde ou d'une arythmie cardiaque. (7)

En effet, la prévalence la plus élevée, environ un tiers d'arythmies ventriculaires complexes ou fréquentes, ainsi qu'un nombre moyen plus élevé d'extrasystole ventriculaire par heure sont observés entre 06h00 et 12h00. (41)

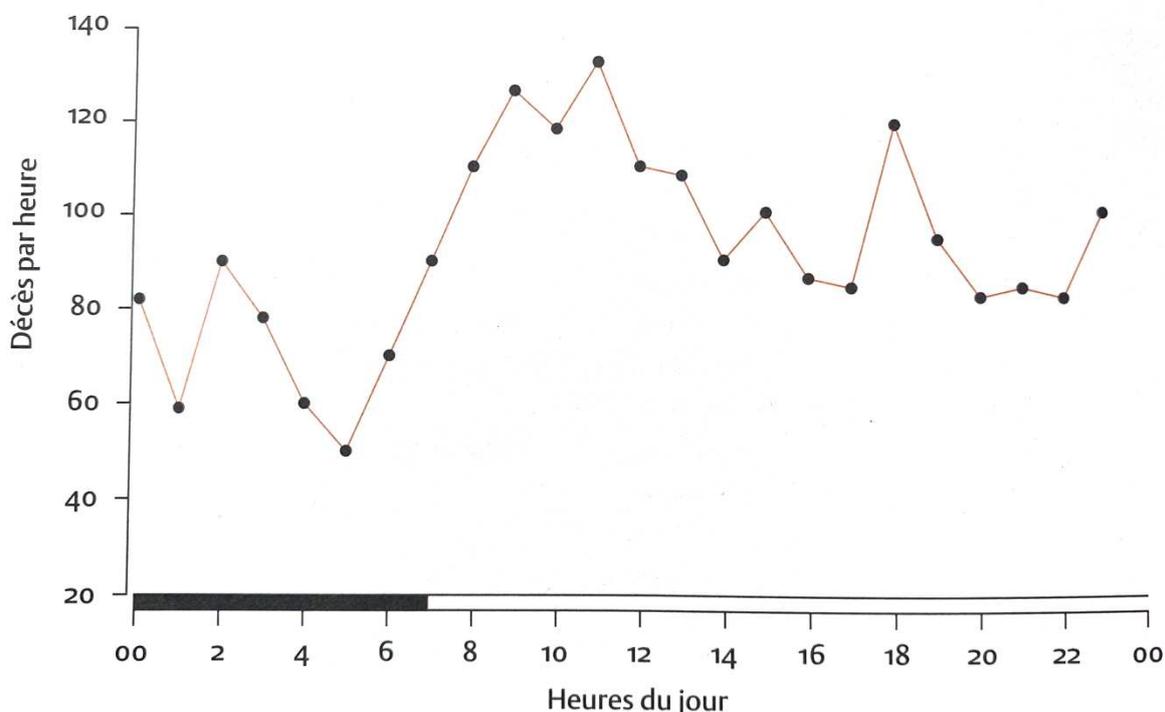


Figure 21 : Variation circadienne de la mort cardiaque subite.(7)

Sur la figure 21, ont été relevées les morts subites chez 2203 patients non hospitalisés, le pic de morts cardiaques subites survenant le matin est clairement visible.

5. Angine de poitrine et angor de Prinzmetal

Kuriowa a observé que, chez 58 patients souffrant d'angor de Prinzmetal, les troubles sont les plus importants la nuit et le matin par rapport à midi.

En effet, à 03h00 les troubles sont 29 fois plus élevés qu'à 12h00.

De plus, Yasue et al. ont réalisé chez 13 patients souffrant d'angor de Prinzmetal une épreuve d'effort. Ils ont pu remarquer des altérations typiques de l'ECG chez tous les malades lors de l'épreuve du matin, et seul un patient a eu la même altération l'après-midi.

Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients souffrant d'angine de poitrine. Cela montre qu'il existe un rythme diurne de la réponse à l'exercice. (14)

6. Accident vasculaire cérébral

Une méta analyse de 31 publications reprenant plus de 11 000 AVC a révélé une augmentation de 49% de la fréquence de ceux-ci entre 06h00 et 12h00 pour tous les types d'AVC confondus, et une augmentation de 79% par rapport aux 18 autres heures de la journée. La plus faible incidence étant entre 00h00 et 06h00. (42)

Les AVC survenant le matin ont tendance à être plus graves et sont associés à une tension artérielle diastolique élevée, à une durée d'hospitalisation prolongée et à de moins bons résultats, y compris la mortalité, par rapport aux AVC qui surviennent plus tard dans la journée.

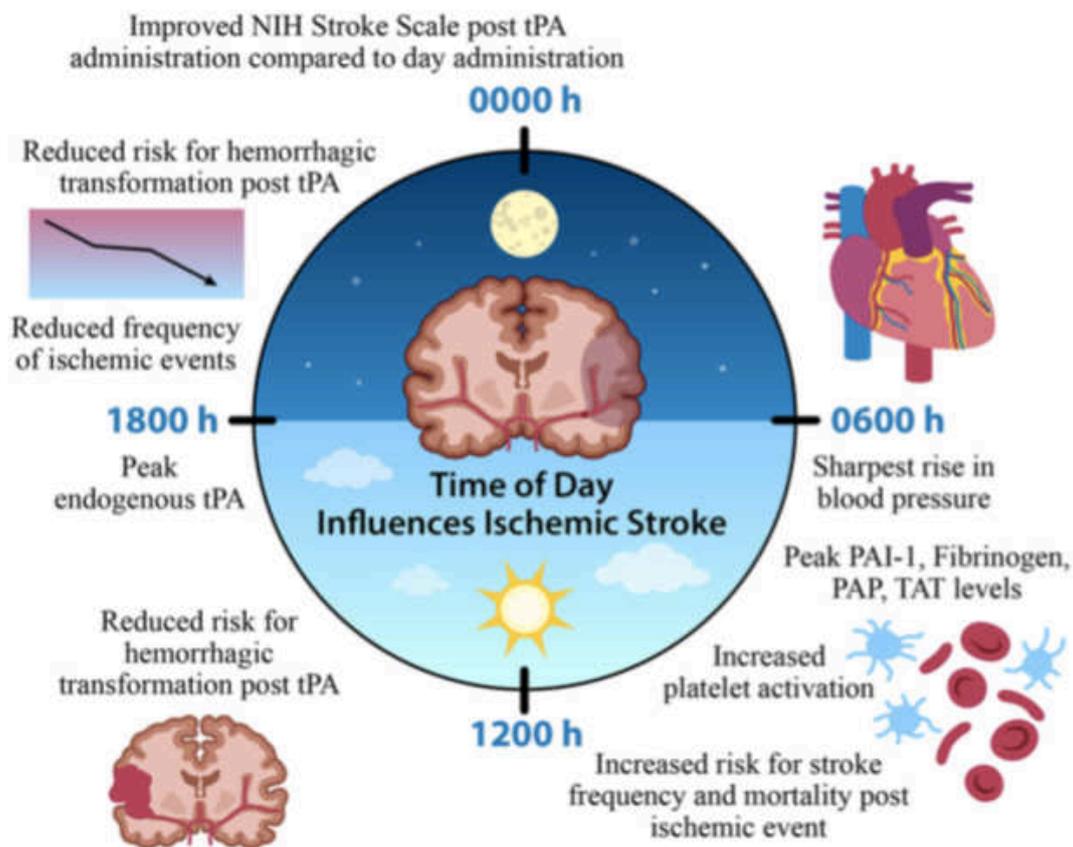


Figure 22 : L'heure du jour influence l'AVC ischémique. (42)

Activateur tissulaire du plasminogène (tPA), inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), complexe plasmine-alpha-2-antiplasmine (PAP), complexe thrombine-antothrombine (TAT)

L'augmentation matinale de la pression artérielle, des agents fibrinolytiques et de l'activation plaquettaire coïncide avec l'augmentation de l'apparition de l'AVC.

En revanche, la fréquence des événements ischémiques est réduite durant la soirée, le risque de transformation hémorragique aussi mais la fonction est améliorée avec

l'intervention de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il existe donc une cible thérapeutique chronopharmacologique potentielle pour une intervention de traitement optimisée qui pourrait améliorer les résultats pour le patient en fonction du moment de l'évènement ischémique. (42)

Une autre étude sur 1223 patients a montré que les AVC lacunaires, thrombotiques et emboliques ont une fréquence accrue entre 18h00 et 00h00.

Les stratégies préventives doivent donc se concentrer sur les facteurs de risque d'AVC, y compris leur variation circadienne et la resynchronisation de l'horloge interne par des approches pharmacologiques et non pharmacologiques. (43)

7. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Il a été remarqué une incidence accrue des embolies pulmonaires le matin, indépendamment de l'âge et du sexe.

De plus, la saison hivernale semblerait augmenter l'incidence des embolies pulmonaires et de la thrombose veineuse profonde.(7)

En effet, un examen de 23 rapports comprenant près de 11 000 cas a rapporté une variation saisonnière de l'embolie pulmonaire mortelle avec une augmentation en hiver et en automne. Une étude montre que ce pic hivernal n'est pas influencé par les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents, mais est observé indépendamment de ces conditions cliniques sous-jacentes.

Les différentes hypothèses pouvant expliquer ce phénomène sont l'augmentation de la numération plaquettaire donc la possibilité de thrombose spontanée, l'hypercoagulabilité chez des patients déjà à risque. De plus, une activité physique limitée pendant les mois hivernaux facilite la thrombose et augmente le risque d'embolie pulmonaire. (44)

On peut donc en conclure que les trois premières heures après l'éveil et la saison froide sont des moments avec une incidence augmentée pour l'ensemble des évènements ischémiques.

De plus, la vulnérabilité matinale des évènements thrombotiques peut être liée à une augmentation de la coagulation et à l'activation matinale du système sympathique

entraînant une augmentation du taux des catécholamines, la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

8. Chronopharmacologie pour le système cardiovasculaire :

De multiples essais cliniques et méta analyses ont démontré une réduction supplémentaire de la tension artérielle moyenne nocturne et de la normalisation du profil circadien de la tension artérielle lorsque les antihypertenseurs conventionnels et leurs combinaisons sont administrés au coucher plutôt que le matin et n'entraînent pas d'augmentation des effets indésirables. (45)

a. Les β bloquants :

Les β bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β adrénergiques. Ils sont classés en fonction de leur sélectivité relative pour les récepteurs β_1 et β_2 , cependant cette sélectivité est relative et dose-dépendante.

Lorsqu'ils sont administrés de façon chronique, ils diminuent la pression artérielle chez le patient hypertendu liée à une diminution du débit cardiaque, grâce aux effets chronotrope et inotrope négatifs, des effets inhibiteurs sur le système rénine-angiotensine, par réduction de la sécrétion de rénine et une inhibition du tonus sympathique par effet central qui a été suggérée bien que le niveau de preuve soit faible. (46)

L'effet hypotenseur des β bloquants est obtenu surtout durant la journée et ne modifie presque pas la tension artérielle la nuit. En effet, cela paraît logique car les β bloquants agissent sur le système sympathique qui est actif surtout pendant la période d'activité.

Une étude sur le nébivolol a montré une efficacité significativement plus élevée de la prise au coucher sur la tension artérielle diurne. De plus, Acelayado et al. ont montré que les doses de nébivolol du matin et du soir étaient aussi efficaces pour baisser la tension artérielle diurne, nocturne et sur 24 heures. Néanmoins, cette même étude a aussi montré que l'administration le soir du nébivolol diminue significativement la pression artérielle systolique avant le réveil. (47)

Les mêmes résultats ont été montrés avec le propranolol. En effet, lorsqu'il est pris le soir par rapport au matin, il présente une meilleure efficacité. (48)

De plus, l'absorption des beta bloquants liposolubles est plus rapide et plus complète lors de l'administration de ces médicaments pendant la période d'activité du sujet. En revanche, ces variations sont presque inexistantes avec les β bloquants hydrosolubles. (14)

L'effet hypotenseur des β bloquants suivants : bisoprolol, carvedilol, nébivolol, penbutolol et propranolol a été évalué dans différentes études et montre que l'abaissement de la pression artérielle est plus prolongé lorsqu'ils sont ingérés au coucher / le soir plutôt qu'au réveil / matin et sans différence significative d'heure d'ingestion sur les effets indésirables. (49)

Il est donc préférable de prendre les β bloquants plutôt au coucher ou le soir pour une efficacité plus importante sur la diminution de la tension artérielle chez le sujet hypertendu.

b. Les inhibiteurs des canaux calciques (ICC)

Les inhibiteurs calciques sont répartis en deux groupes :

- Les médicaments à effets sélectifs vasculaires prédominants (dihydropyridines)
- Les médicaments ayant des effets vasculaires et cardiaques (vérapamil et diltiazem)

Tous les inhibiteurs calciques diminuent les résistances vasculaires et augmentent le débit sanguin coronaire, ce qui augmente les apports myocardiques en oxygène. Ils permettent aussi une diminution du tonus artériel avec une vasodilatation périphérique ce qui entraîne une diminution de la pression artérielle. De plus, ils présentent un effet inotrope négatif, celui-ci est plus marqué avec le vérapamil et le diltiazem.

Le vérapamil et le diltiazem possèdent en plus un effet chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque) et dromotrope négatif (diminution de la conduction atrioventriculaire). (50)

En concentration plus faible, les bloqueurs de canaux calciques produisent une relaxation des muscles lisses vasculaires.

Une étude réalisée par Gould et coll. sur 16 patients avec une hypertension essentielle a montré que 120 à 160 mg de vérapamil administrés par voie orale 3 fois par jour produisent une réduction importante de la pression artérielle et du rythme cardiaque pendant 24 heures. Les données suggèrent en revanche que l'effet hypotenseur du vérapamil est plus important sur la pression diurne que nocturne. (7)

Des données similaires ont été obtenues avec 5 mg d'amlodipine, 5mg d'isradipine, 10 et 30 mg de nifédipine, 10 et 20 mg de nitrendipine, que les médicaments soient administrés avec une préparation à libération traditionnelle ou lente.

Des essais avec l'amlodipine ou la nisoldipine ont prouvé que l'administration au coucher des inhibiteurs calciques ne semble pas améliorer la réduction de la pression artérielle par rapport à l'administration le matin.

En revanche, un essai a montré que l'administration au coucher de diltiazem à libération progressive à des doses de 240 mg ou plus a entraîné une réduction liée à la dose de la tension artérielle diastolique. Et une dose de 360 mg était associée à une réduction significativement plus élevée en particulier de la tension artérielle diastolique moyenne par rapport à l'administration le matin. (47)

L'analyse de plusieurs études portant sur les ICC dihydropyridiniques (bardinipine, cilnidipine, isradipine, nifédipine, nisoldipine et nitrendipine) a été réalisée.

On retrouve qu'un peu plus d'un quart des études réalisées sur les ICC rapportent une diminution de la pression artérielle tout au long des 24 heures indépendamment de l'heure de prise du médicament. En revanche, plus de 70% des études documentent une réduction significativement plus importante de la tension artérielle systolique moyenne nocturne, une augmentation du statut dipper, une diminution de la masse ventriculaire gauche et ou une amélioration de la sécurité, principalement une diminution significative du risque d'œdème si le traitement est pris le soir au coucher. (49)

Il faudrait donc privilégier la prise au coucher ou le soir de ces inhibiteurs des canaux calciques.

c. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion possèdent deux actions. Dans un premier temps, ils inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, leur effet est donc d'inhiber les effets liés à la synthèse de l'angiotensine II. Puis dans un second temps, ils augmentent les concentrations de bradykinine : d'où une augmentation de la biosynthèse de certaines prostaglandines dites bradykinine-dépendantes. (51)

Un essai HOPE a montré que le traitement par ramipril au coucher par rapport au placebo, réduisait de manière significative les principales variables entraînant un

décès par maladie cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral dans une cohorte de 9297 patients à haut risque déjà traités et âgés de plus de 55 ans. (52)

Un autre essai HYCCRA a comparé l'administration au coucher et matinale du ramipril et a montré une diminution significative de la pression artérielle nocturne chez les patients recevant la dose au coucher, une prévalence accrue de tension artérielle ambulatoire contrôlée dans ce même groupe, et une efficacité accrue du ramipril chez les patients traités au coucher. (47)

Un essai avec du lisinopril administré à différents moments de la journée montre aussi une diminution plus importante de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne après une administration à 22h par rapport à une administration à 6h ou 11h. (47)

La majorité des études prospectives publiées ont démontré que, quelle que soit leur demi vie, les IEC, y compris le bédazépril, le captopril, l'énalapril, l'espapril, l'imidapril, le périndopril, le quinapril, le ramipril, le trandolapril et le zofénopril, exercent une réduction plus importante de la tension artérielle moyenne nocturne par rapport à la TA moyenne diurne, augmentent la proportion de patients avec un profil non dipper en profil dipper et améliorent l'observance et la tolérance au traitement en diminuant les effets indésirables lorsqu'ils sont administrés au coucher par rapport au matin. (45)

d. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI)

Les antagonistes de l'angiotensine II sont des inhibiteurs compétitifs, néanmoins leur antagonisme est souvent insurmontable du fait de leur lente dissociation du récepteur. (51)

Les ARAI réduisent l'activation des récepteurs AT1, ils permettent l'activation des récepteurs AT2, ce qui permet d'éviter la vasoconstriction et induit une vasodilatation via les récepteurs AT2.

Une étude a montré que l'administration de telmisartan au coucher est plus efficace pour diminuer la pression artérielle nocturne et a entraîné une diminution significative de la prévalence des profils « non dipper » vers des profils « dipper » normaux. (47)

En revanche, l'étude J-TOP a mis en évidence que l'administration de candésartan au coucher n'entraîne pas de différence dans les mesures de la pression artérielle. Mais cette même étude a démontré des modifications significatives de la fonction cardio-rénale avec une réduction significativement plus élevée du rapport albumine/créatinine urinaire chez des patients recevant la dose au coucher par rapport au réveil. Cela suggère que la posologie au coucher d'un ARAI est supérieure à la posologie au réveil pour réduire la microalbuminurie dans le cadre d'un traitement antihypertenseur à domicile guidé par la pression artérielle.

Un essai avec le valsartan administré au coucher ou le matin par rapport au lisinopril le matin a prouvé des changements comparables de la pression artérielle systolique ambulatoire moyenne sur 24 heures dans les 2 schémas posologiques avec le valsartan mais pas d'avantage sur la pression artérielle nocturne ou tôt le matin et sur la poussée de tension qui a lieu tôt le matin.

La plupart des essais cliniques réalisés avec les ARAI (irbésartan, candésartan, olmésartan, telmisartan, valsartan) montrent des différences d'efficacité thérapeutique selon le moment d'administration. En effet, il n'existe aucune différence entre l'administration d'ARAI au coucher ou le matin dans la réduction de la tension artérielle moyenne pendant la journée mais la diminution de la durée moyenne de la nuit est significativement plus importante lorsqu'elle est administrée au coucher.

e. Les anticoagulants

- Les héparines :

Les héparines sont une classe de médicaments agissant sur l'hémostase de façon indirecte par un renforcement de l'effet de l'antithrombine, inhibiteur physiologique de la coagulation agissant en inhibant les facteurs II et X de la coagulation. Ils possèdent aussi un effet inhibiteur sur les facteurs Va, IXa et Xa de la coagulation et peuvent inhiber l'activation plaquettaire induite par la thrombine. (53)

L'effet anticoagulant des doses thérapeutiques d'héparine de faible poids moléculaire semble être plus important lorsqu'elles sont administrées en soirée plutôt qu'en matinée. Néanmoins, cette différence est limitée car les études ont été réalisées sur des volontaires sains. Des études chez les patients sont nécessaires pour confirmer cela. (7)

- Les Anti vitamine K (AVK)

La classe des anti vitamine K regroupe l'Acénocoumarol, la Fluindione et la Warfarine. Ils sont indiqués en prévention des complications thromboemboliques lors de fibrillations auriculaires, valvulopathies mitrales ou encore de prothèses valvulaires surtout mécaniques.

Mais ils sont aussi prescrits pour prévenir les complications thromboemboliques après un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

L'acénocoumarol se prend en 2 prises par jour alors que la fluindione et la warfarine sont en une seule prise par jour. (54)

Bleske et al. ont trouvé un pic d'INR entre 4h et 8h lorsque la warfarine était administrée à 18h, en revanche, Ho et al. n'ont pas détecté de changement significatif de l'INR s'il est administré entre 7h et 9h. Une prise le soir a donc été suggérée pour optimiser son effet pharmacologique, mais aucune étude n'a été effectuée. (48)

Les AVK nécessitent un suivi extrêmement rigoureux et une posologie adaptée à chaque patient.

Néanmoins, les AVK sont administrés de préférence le soir afin de limiter les accidents emboliques qui surviennent surtout au petit matin. De plus, cette prise vespérale permet d'ajuster la posologie le plus rapidement possible après les résultats du suivi de l'INR (International Normalized Ratio) le lendemain. (54)

- Le Xarelto ou Rivaroxaban :

L'effet anticoagulant du rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur X activé, pris au coucher, il permet de mieux contrôler l'hypofibrinolyse matinale.

En effet, dans une étude réalisée chez 16 patients, il a été montré que l'activité anti-FXa du rivaroxaban a été détectable pendant 12 heures après la prise du soir alors que celle-ci a été détectable pendant 8 heures après la prise du matin. De plus, la prise du rivaroxaban le soir supprime mieux la formation de thrombine in vivo le matin que la prise du matin. (55)

La prise du Rivaroxaban le soir permet aussi que son pic d'activité soit situé la nuit. Cela entraîne une diminution du risque d'évènements hémorragiques indésirables car la nuit est associée à une activité de repos pour les individus. En effet, le risque de subir des blessures la nuit est diminué.

La biodisponibilité du rivaroxaban étant augmentée avec la nourriture, il est nécessaire de le prendre en mangeant. (56)

- Pradaxa ou Dabigatran

Des études portant spécifiquement sur l'optimisation du moment de prise pour l'Eliquis et le Dabigatran n'ont pas été trouvées.

Le Dabigatran à 75, 110 mg est indiqué dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant eu une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. (57)

Le Dabigatran à 75, 110 et 150 mg est indiqué dans le traitement des ETEV et prévention de leurs récurrences chez les patients ayant moins de 18 ans.

Le Dabigatran à 110 et 150 mg est indiqué dans la prévention d'AVC et d'embolie systémique chez les patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risques. Mais encore dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et la prévention de ceux-ci.

La dose du dabigatran diffère en fonction de l'indication et est à prendre en une ou deux prises par jour. S'il est à prendre en une seule prise par jour, il est intéressant de pouvoir instaurer cette prise le soir pour que la couverture anticoagulante soit maximale au petit matin. (58)

- L'Eliquis ou Apixaban

L'Eliquis est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant eu une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Mais aussi dans la prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes souffrant de fibrillation atriale non valvulaire et avec un ou plusieurs facteurs de risque.

Sa dernière indication est dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.

L'Eliquis est à prendre en 2 prises par jour donc matin et soir avec 12 heures d'intervalle. (59)

f. Diurétiques

L'effet des diurétiques est produit grâce à l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'eau et du sodium et de certains autres électrolytes. Les principaux diurétiques induisent une diminution de la résistance périphérique et donc une diminution de la tension artérielle. (14)

Il existe pour l'excrétion urinaire de sodium et potassium des rythmes circadiens chez les sujets hypertendus.

Une étude ancienne montre qu'il existe une dissociation entre les effets natriurétiques et kaliurétiques. En effet, la natriurèse était maximale lorsque l'hydrochlorothiazide et le furosémide étaient administrés le matin, tandis que l'effet d'épargne potassique de la spironolactone était plus important après son administration l'après-midi. (60)

L'augmentation du volume urinaire et l'excrétion des électrolytes sont plus importantes lorsque l'hydrochlorothiazide est administrée chez des volontaires sains pendant la journée plutôt que le soir. En revanche, lorsque l'excrétion de potassium doit être réduite au minimum, l'administration du diurétique en fin de journée est préférable car c'est le moment où l'effet de l'hydrochlorothiazide sur l'excrétion potassique est minimal.

5 études réalisées avec des diurétiques regroupant 364 patients ont montré une diminution plus importante de la pression artérielle ambulatoire la nuit et sur 24 heures avec le traitement pris au coucher, une durée augmentée des effets thérapeutiques à l'heure du coucher par rapport au traitement pris au réveil, un plus grand pourcentage de patients mieux contrôlés après le traitement au coucher. Mais aussi une diminution plus importante du diamètre postérieur du ventricule gauche et de la masse ventriculaire gauche avec le traitement pris au coucher. Néanmoins, il n'y a aucune différence de temps de traitement dans l'incidence des effets indésirables, mais il est à noter qu'une légère nycturie a été signalée pour moins de 7% des patients. (49)

En effet, l'hydrochlorothiazide a montré une meilleure efficacité sur la pression artérielle après une prise au coucher. (48)

g. Médicaments anti angineux

Les crises d'angine de poitrine paroxystiques et les anomalies de l'ECG en résultant ont lieu pendant la nuit et au petit matin plutôt que dans la journée.

Les principaux médicaments utilisés dans cette pathologie sont les β bloquants, les bloqueurs du canal calcique et les nitrates. (14)

Une étude réalisée chez 13 patients souffrant d'angine de poitrine de Prinzmetal a montré que la trinitrine prévient les attaques d'angine et les modifications de l'ECG qui les accompagnent lorsque ce médicament est pris le matin à 6h00 alors que la même dose prise dans l'après-midi à 15h00 n'est pas efficace.

De plus, la dose du matin augmente le diamètre des coronaires qui est significativement plus important que celui produit par la même dose l'après-midi. Ces variations ont aussi été confirmées par la suite.

Des études ont été réalisées sur les inhibiteurs du canal calcique chez des patients souffrant d'angine de poitrine ou d'angor de Prinzmetal. Les résultats suggèrent que l'administration du diltiazem le matin est plus efficace que celle l'après-midi dans la prévention des attaques d'angine.

h. Les antiagrégants plaquettaires

Un essai prospectif montre un effet significatif en fonction du temps d'administration d'aspirine à faible dose sur la pression artérielle chez des patients hypertendus non traités. En effet, lors de l'utilisation à faible dose de l'aspirine le soir, il y a une diminution de la tension artérielle, mais il a aussi été remarqué une protection contre la pré éclampsie, l'hypertension gestationnelle, le retard de croissance intra-utérin et l'accouchement prématuré chez les femmes enceintes à haut risque. (61)

Des études récentes ont montré que l'aspirine à faible dose prise au coucher par rapport à la prise au réveil peut améliorer l'inhibition plaquettaire pendant les heures du matin. (62)

Chez des sujets ayant une hypertension de longue date et traités par des antihypertenseurs, le moment de l'administration de l'aspirine ne semble pas affecter le contrôle de la tension artérielle. Néanmoins, la prise au coucher exerce une protection plus forte contre les événements cardiovasculaires en raison de l'augmentation de l'inhibition plaquettaire le matin. (63)

i. Bithérapies :

Il existe de multiples traitements pris en bithérapie lorsque la monothérapie ne suffit pas ou ne suffit plus.

Des études avec des associations fixes de captopril / hydrochlorothiazide (HCTZ), l'amlodipine / fosinopril, l'amlodipine / olmésartan, l'amlodipine / valsartan, le valsartan / HCTZ et l'amlodipine / HCTZ montrent systématiquement une plus grande réduction de la tension artérielle moyenne nocturne avec leur administration au coucher par rapport au réveil, sans augmentation des effets indésirables, sans augmentation de la nycturie avec des doses d'HCTZ évaluées entre 12,5 et 25 mg/jour.

17 essais représentant un total de 1508 patients hypertendus portant sur les effets de 14 combinaisons fixes de bithérapies : amiloride-HCTZ, Azilsartan-indapamide, olmésartan-amlodipine, périndopril-indapamide, telmisartan-amlodipine (2 essais), valsartan)amlodipine (2 essais), valsartan-HCTZ, valsartan-indapamide (2 essais) et vérapamil-trandolapril.

Parmi ces essais, 16 d'entre eux montrent des avantages à prendre ces bithérapies au coucher par rapport au matin. La dernière étude était neutre. (49)

9. Formes chronomodulées

Il existe pour certains médicaments des formes chronomodulées c'est-à-dire que leur libération est contrôlée de façon à respecter le rythme biologique.

En effet, il existe actuellement certaines technologies basées sur la chronopharmacocinétique.

Le système OROS « push-pull » est un système qui libère le médicament de manière préprogrammée et contrôlée dans le système gastro-intestinal (Figure 23a). Il se présente sous la forme d'un comprimé constitué de 2 couches : la première contenant le principe actif et l'autre couche d'agents osmotiquement actifs. Ce comprimé est pelliculé avec une membrane semi-perméable et percée d'orifices au laser. Après pénétration de l'eau, le principe actif se dissout et le compartiment osmotique gonfle. Par conséquent la solution de principe actif est « pompée » à vitesse constante à travers les orifices de la membrane semi-perméable. Cette technologie est utilisée dans les comprimés Covera-HS contenant du vérapamil. Dans cet exemple une membrane supplémentaire hydrophile est ajoutée sous la membrane semi-perméable afin de prolonger le lag-time. C'est un médicament à prendre le soir afin de retarder la libération la nuit et qu'il libère lentement le médicament ensuite, ainsi il aide à prévenir l'augmentation de la pression artérielle chez les patients le matin.

Le système CODAS quant à lui consiste en des minigranules neutres recouverte d'une couche de principe actif et enrobés d'un mélange de polymères solubles et insolubles (Figure 23b). Le polymère soluble après dissolution crée des pores laissant diffuser le principe actif tandis que le polymère insoluble crée une membrane de diffusion contrôlant la libération du principe actif qui permet de contrôler la vitesse de libération du médicament. Ces multiparticules sont contenues dans des gélules pour faciliter l'administration. Cette technologie est utilisée pour les capsules de Verelan PM qui contiennent du vérapamil. Ce traitement est à prendre le soir pour retarder la libération du médicament de 4 à 5 heures, la libération lente du principe actif a donc lieu le matin.

La technologie CEFORM est quant à elle utilisée dans les comprimés Cardizem LA contenant du diltiazem (Figure 23c). La technologie repose sur deux types de minigranules. Certaines ne sont pas pelliculées et permettent une libération immédiate du principe actif et d'autres sont pelliculées et permettent une libération retardée du principe actif. Les minigranules sont pelliculés avec un mélange d'Eudragit L et S. Ces minigranules sont ensuite comprimées pour former des comprimés libérant de manière retardée le diltiazem.

La technologie DIFFUCAPS consiste en une gélule remplie de minigranules. Dans le système multiparticulaire le principe actif est déposé sur un noyau neutre qui est ensuite enrobé d'une première couche de polymère contrôlant la libération du principe actif et une deuxième couche externe entérique permettant de retarder la libération du principe actif. Cette technologie est utilisée dans InnoPran XL qui contient du propranolol HCl et chlorhydrate de vérapamil dans le traitement de l'hypertension (Figure 23d).

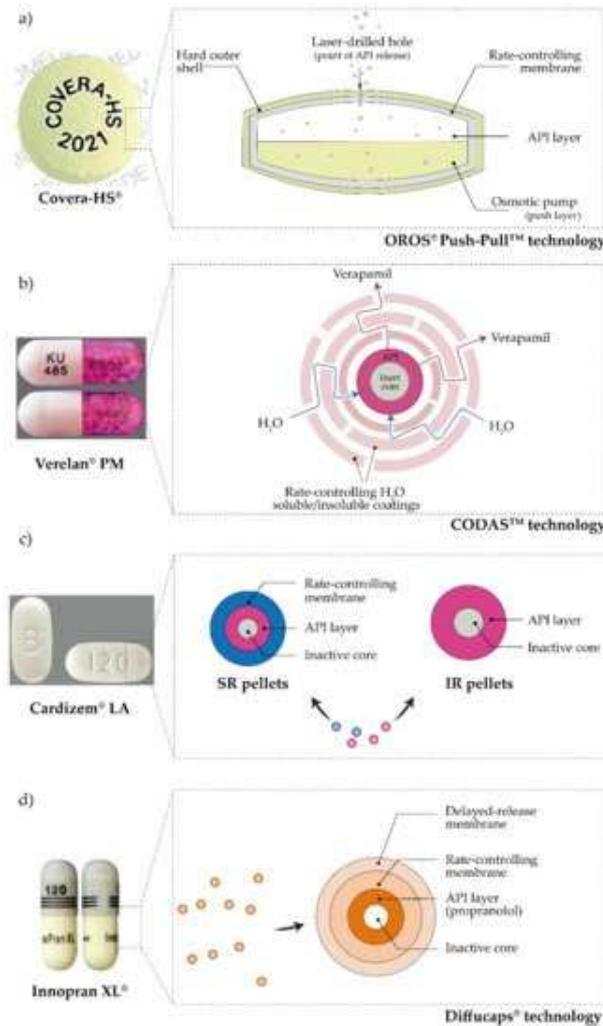


Figure 23 : Représentation schématique de formes galéniques chronomodulées sur le marché : (a) COVERA-HS®, (b) Verelan® PM, (c) Cardizem® LA, et (d) Innopran XL® (API – Principe actif, SR – libération prolongée, IR- libération immédiate)(64)

10. Conclusion :

Des découvertes récentes et celles de plus de 100 publications ont donc démontré que l'ingestion de médicaments antihypertenseurs le soir / avant le coucher plutôt que le matin / au réveil améliore significativement le contrôle de la tension artérielle élevée, (65) mais aussi permet une diminution marquée de la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (52)

La simple modification de l'heure de prise d'un ou plusieurs médicaments antihypertenseurs prescrits du matin au soir peut donc suffire à elle seule à normaliser la tension artérielle nocturne en exerçant un effet similaire à celui de la restriction sodée. (41)

En effet, la chronothérapie de l'hypertension au coucher est très prometteuse pour réduire considérablement le risque de maladie cardiovasculaire de manière sûre et très rentable. (65)

D'après toutes ces études, il est recommandé que le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension artérielle soient une évaluation MAPA de base 24h/24 à la fois pour un diagnostic correct de l'hypertension artérielle et l'établissement d'un besoin d'intervention thérapeutique. Et le traitement pharmacologique doit être pris de préférence au coucher chez les personnes ayant une hypertension artérielle réelle.

Il est aussi nécessaire d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement pour éviter l'hypotension pendant le sommeil par MAPA périodique 24h/24 environ 3 mois après l'instauration ou la modification du traitement et en tant que suivi tous les ans par la suite. (49)

B. Chronobiologie et chronothérapie du diabète de type II.

1. Chronopathologie du diabète de type II.

L'alternance jour / nuit ou veille / sommeil chez l'Homme est associée à une alternance entre la prise alimentaire et le jeûne, entre stockage et utilisation énergétique, dans le but d'optimiser l'homéostasie énergétique sur le nycthémère.

Ce système nécessite une communication entre l'horloge centrale et les horloges des tissus périphériques qui synchronisent le comportement avec le stockage, la mobilisation et la synthèse du glucose. (12)

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie où cette régulation est mise à défaut.

En effet, on retrouve une dysfonction de la cellule β pancréatique et une insulino-résistance périphérique.

Il a été montré que la dérégulation des rythmes circadiens surtout par des perturbations environnementales contribue à l'initiation du DT2.

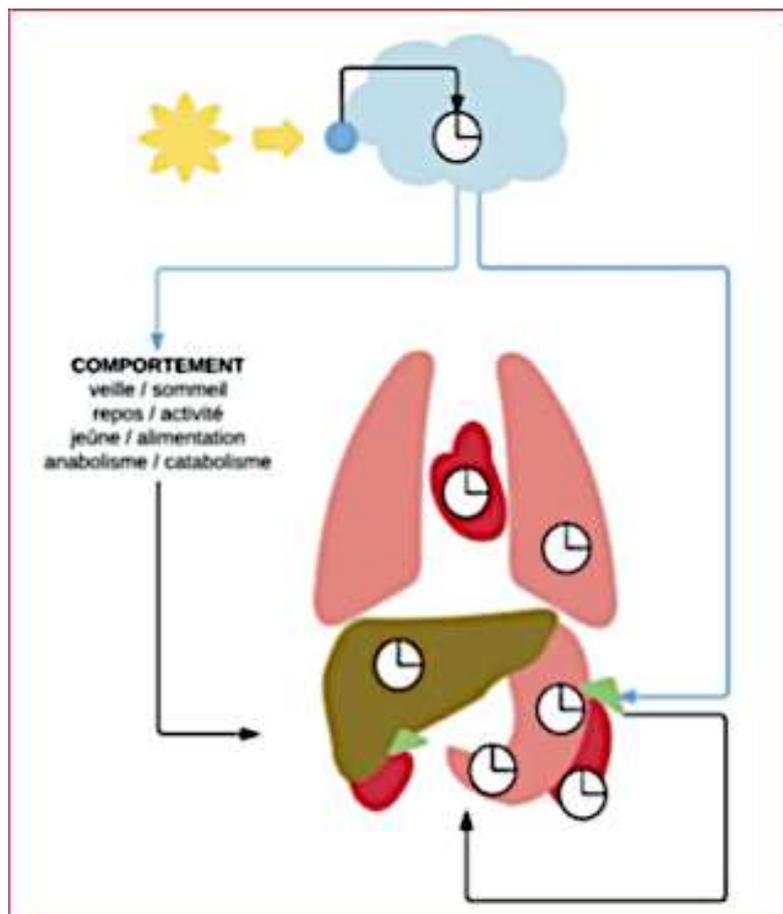


Figure 24 : Régulation schématique du fonctionnement et de la synchronisation de l'horloge centrale (selon la luminosité) et des horloges périphériques. (12)

De nombreuses fonctions physiologiques sont soumises à une rythmicité circadienne. Le système circadien régule aussi directement l'homéostasie du glucose, la sensibilité à l'insuline, la synthèse et la libération d'insuline, de glucagon, et des autres hormones hyperglycémiantes. (12)

Chez l'Homme, de nombreuses études montrent ce lien et le risque accru de perturbations métaboliques évoluant vers un diabète chez les sujets présentant des altérations des rythmes et du sommeil (travail posté, réduction du temps de sommeil ou de sa qualité) ou portant des polymorphismes dans les gènes de l'horloge. (66)

Pour qu'il y ait une sécrétion appropriée d'insuline, il faut que l'horloge de la cellule β pancréatique soit intègre.

L'amplitude de sécrétion de l'insuline en réponse au glucose et au chlorure de potassium est très variable sur le nycthémère. Cette oscillation devient inexistante lorsque l'horloge périphérique est perturbée par la suppression du gène *Bmal1* dans les cellules pancréatiques.

L'homéostasie du glucose est soumise à une régulation par le système circadien humain. En effet, la tolérance au glucose dépend du moment de la journée, et elle est plus élevée le matin que le soir. (11)

De plus, des preuves expérimentales montrent que la perturbation circadienne altère la fonction des cellules β et la sensibilité à l'insuline, ce qui entraîne une altération de la tolérance au glucose. (67) En effet, pendant la phase d'activité correspondant aussi à la phase d'alimentation, les cellules musculaires, squelettiques, adipeuses et hépatiques absorbent le glucose, tandis que celui-ci est excrété par le foie pendant la phase de repos. (11)

La sécrétion rythmique d'insuline et de glucagon par le pancréas et l'hormone incrétine GLP1 par l'intestin complètent le réglage fin de l'homéostasie glycémique tout au long de la journée.

Le diabète de type 2 représente en France plus de 90% des patients diabétiques. Il est lié à de multiples facteurs de prédisposition (gènes, antécédents familiaux...), mais aussi au vieillissement de la population et au dépistage précoce de cette pathologie. Il est également lié à des facteurs sociaux et environnementaux : surpoids, obésité, manque d'activité physique, sédentarité qui sont les principales causes du diabète en France. (68)

La prise en charge de cette maladie est en constante évolution. En premier lieu, il faut conseiller des règles hygiéno-diététiques, puis des hypoglycémifiants oraux et de l'insuline quand le patient présente un déficit trop important de sécrétion de l'insuline.

Pour traiter ce diabète de type 2, il existe différents moyens pharmacologiques : les antidiabétiques oraux (biguanides, sulfamides hypoglycémifiants, glinides, inhibiteurs de la DPP-4 et inhibiteurs des alpha-glucosidases) et injectables (analogues du GLP-1 et insuline). (69)

L'objectif de ce traitement est de normaliser la glycémie à jeun et post prandiale et d'avoir une hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7%. La thérapeutique est à adapter aux résultats de l'auto surveillance glycémique et des dosages d'HbA1c et au patient.

Il est nécessaire aussi de minimiser les hypoglycémies qui sont fréquentes avec les sulfamides hypoglycémifiants, les glinides et l'insuline.

2. Chronothérapie du diabète de type II :

Aucun traitement ne doit être mis en place sans règles hygiéno-diététiques et une activité physique adaptée.

Il est nécessaire de recommander au patient de privilégier les sucres à index glucidique bas (féculents, fruits et légumes frais) et de limiter les sucres rapides (sucreries, pâtisseries...). En cas de surpoids, il faut que le régime soit hypocalorique, pour essayer d'avoir une perte de poids. En effet, une perte de poids d'environ 5% du poids corporel apporte un bénéfice glycémique souvent net en cas d'excès pondéral. L'hyperlipidémie étant souvent associée au diabète, les graisses végétales et polyinsaturées doivent être privilégiées.

L'activité physique adaptée recommandée est d'au moins 30 minutes d'exercice par jour. Cette activité est à adapter pour chaque patient selon les besoins et ses préférences. (70)

a. Metformine : (12)

L'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) est une enzyme ubiquitaire qui pourrait avoir un rôle de synchroniseur du métabolisme au sein des tissus périphériques.

Or celle-ci est la cible de la metformine.

La metformine active de façon indirecte l'AMPK. En effet, elle mime une carence énergétique cellulaire en bloquant le premier complexe de la chaîne respiratoire

mitochondriale, ce qui diminue la disponibilité de l'ATP.

L'augmentation du rapport AMP/ATP a deux effets :

- L'inhibition directe par l'AMP de la fructose-1,6-biphosphatase (FBPase), qui est l'enzyme clé de l'initiation de la néoglucogenèse hépatique,
- L'activation de l'AMPK a de nombreuses cibles : elle bloque les voies métaboliques consommatrices en énergie (lipogenèse) et active la β oxydation des acides gras, entraînant une diminution de la stéatose hépatique et de rétablir la sensibilité hépatique à l'insuline.

L'AMPK a un effet sur les gènes de l'horloge périphérique, en particulier sur la phosphorylation de CRY1 et entraîne un rétrécissement de la période de l'horloge cellulaire.

Néanmoins, l'effet de la metformine sur l'horloge périphérique n'a été que très peu démontré et/ou publié.

Une seule étude réalisée sur des souris saines a montré que la metformine induit une avance de phase de 3 heures de l'oscillation circadienne d'acteurs métaboliques tant au niveau de l'horloge centrale que périphérique.

L'action de la metformine se fait uniquement au niveau pancréatique en améliorant la sensibilité des tissus cibles (muscles et foie) à l'insuline et en augmentant ainsi l'utilisation périphérique du glucose. Elle évite donc l'hyperglycémie.

Elle permet une diminution de la production hépatique de glucose et un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose et elle présente un effet modéré hypotriglycéridémiant. (69)

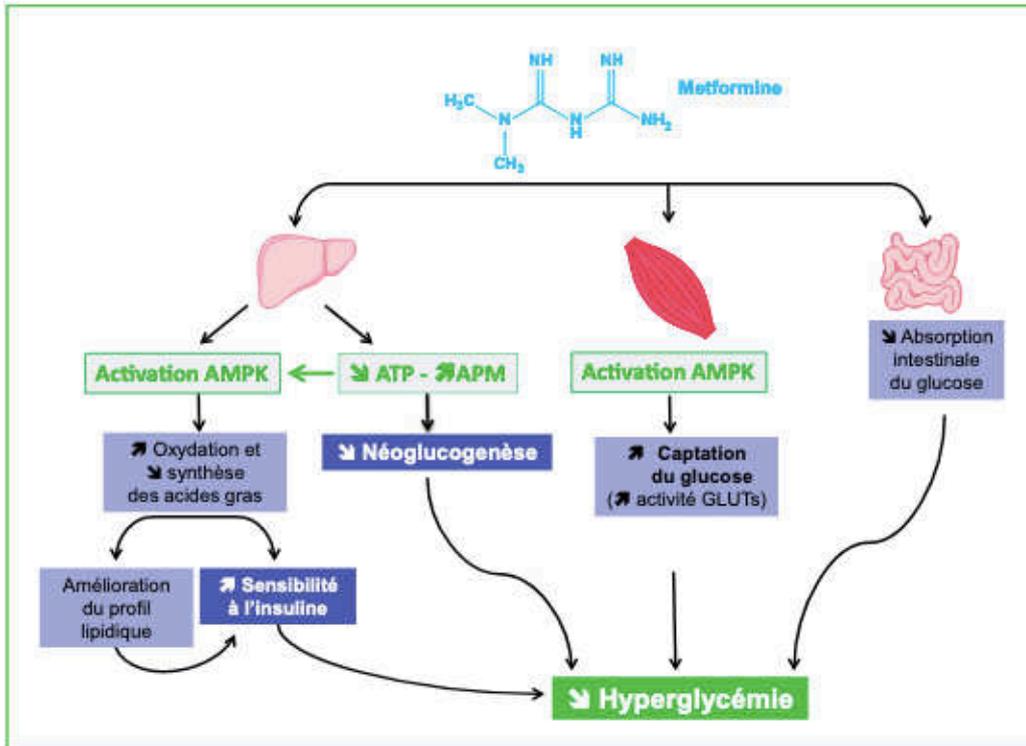


Figure 25 : Mécanisme d'action de la metformine. (70)

L'ensemble des propriétés de la metformine contribue donc à réduire l'insulinorésistance et l'hyperglycémie qui caractérisent le diabète de type 2. De plus, des études récentes ont montré qu'elle exerce aussi une protection cardiovasculaire et présente des propriétés anti-tumorales, indépendamment de son action sur la glycémie. (70)

La chronopharmacologie de la metformine n'ayant pas encore été étudiée, il est recommandé, lorsqu'il y a plusieurs prises par jour, de les réaliser au cours des repas. La metformine entraîne des désagréments intestinaux pouvant perturber l'observance chez certains patients. Le fait de prendre le traitement au cours des repas permet d'améliorer cette tolérance digestive. Le traitement doit être pris chaque jour sans interruption.

En cas de prise unique, il est préférable de la prendre le matin car la tolérance au glucose est plus importante à cette période de la journée.

Lors de l'instauration du traitement, l'augmentation de posologie doit être progressive, avec une posologie maximale à 1 gramme trois fois par jour.

Chez le sujet âgé, il est nécessaire de réaliser une adaptation des posologies et une surveillance plus étroite, du fait du risque accru d'insuffisance rénale. (70)

Dans le cas où la metformine serait en association avec un autre anti diabétique oral, la prise se fait aussi au moment du repas, néanmoins il faudra être vigilant au risque d'hypoglycémie survenant avec d'autres classes d'antidiabétiques oraux.

b. Sulfamides hypoglycémiants

L'action hypoglycémiante des sulfamides hypoglycémiants est liée à l'effet pancréatique par augmentation de la sécrétion d'insuline basale surtout induite par le glucose et les acides aminés mais aussi par effet extrapancréatique par potentialisation de l'insuline au niveau du transport, de l'oxydation et du stockage du glucose. (69)

Ils se lient à un récepteur situé sur la membrane plasmique, SUR1 (sulfonylurea receptor), et inhibent l'efflux de potassium de la cellule β par fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (Kir 6.2). L'augmentation de la concentration intracellulaire de potassium crée une dépolarisation cellulaire suffisante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'influx de calcium provoqué par cette ouverture conduit à l'exocytose de vésicules d'insuline vers la membrane plasmique. (71)

Ils diminuent aussi la production hépatique de glucose en freinant la néoglucogenèse. (69)

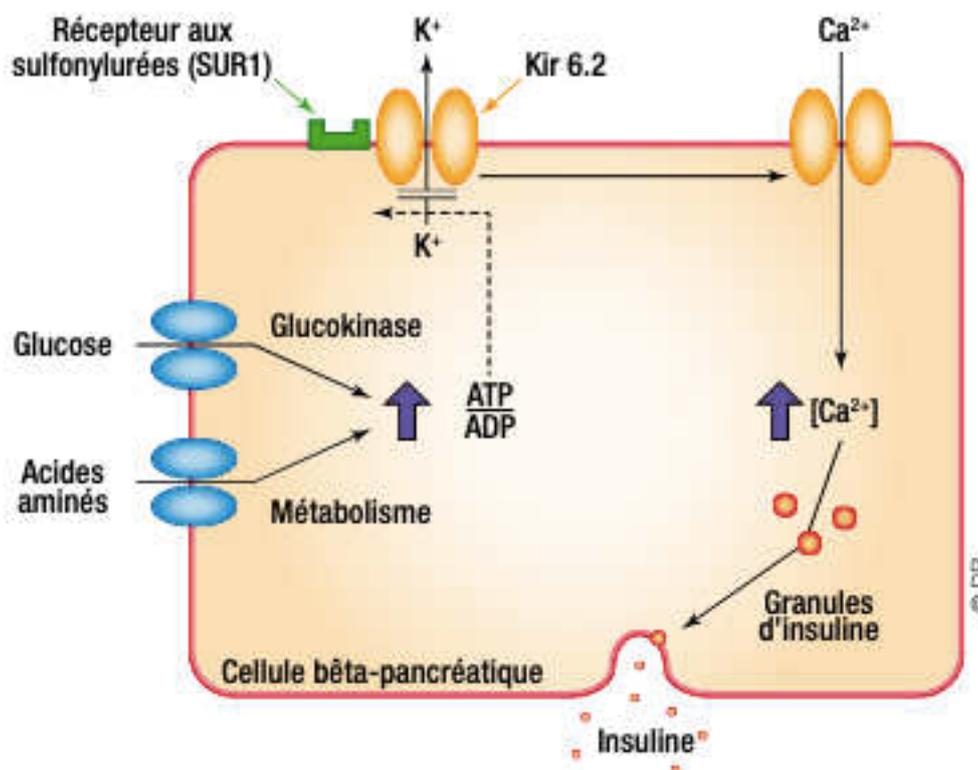


Figure 26 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants. (71)

L'augmentation de la sécrétion d'insuline par les sulfamides est sensiblement identique quel que soit le niveau de glycémie. En effet, il s'agit d'une libération d'insuline présynthétisée et non d'une augmentation de synthèse de l'hormone. Cela implique donc que le patient présente un pancréas fonctionnel.

Les sulfamides hypoglycémiants peuvent abaisser le taux d'hémoglobine glyquée d'environ 1 à 1,5%. (72)

Le gliclazide ou Diamicron possède une galénique innovante. En effet, la libération du gliclazide est modifiée sur 24 heures. Cela permet au patient de n'avoir qu'une seule prise par jour. La galénique du Diamicron 60 mg a permis d'avoir une concentration en principe actif plus importante le jour que la nuit là où les besoins en insuline diminuent. Cela permet le contrôle glycémique sur 24 heures, sans hypoglycémie diurne ou nocturne. (73)

Le risque d'hypoglycémie représente l'effet indésirable majeur avec les sulfamides hypoglycémiants. Le patient doit être prévenu de la prise de poids possible d'environ 2 à 3 kg.

La chronopharmacologie des sulfamides hypoglycémiants étant peu développée en dehors de la forme chronomodulée du gliclazide, ces médicaments doivent être associés ou suivis d'un repas pour limiter le risque d'hypoglycémie.

En cas de prise unique, celle-ci se fait le matin pour les mêmes raisons qu'évoquées précédemment avec la metformine.

De plus, il est nécessaire de préciser au patient de ne pas prendre de sulfamide hypoglycémiant s'il pratique une activité physique très intense ou s'il saute un repas. (72)

c. Répaglinide

Le répaglinide possède la même action que les sulfamides hypoglycémiants en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose. (72)

Le traitement par répaglinide doit être instauré progressivement en débutant par la dose la plus faible, soit 0,5 mg/prise, à prendre 15 minutes avant chaque repas (trois à quatre fois par jour) puis en augmentant si besoin par paliers d'une à deux semaines, sans dépasser 4 mg/prise et 16mg/jour. (72)

Une attention particulière sera portée sur l'association avec les médicaments pouvant majorer l'hypoglycémie comme les β bloquants non cardiosélectifs, IEC etc. mais aussi d'autres antidiabétiques. (69)

Du fait de son élimination majoritairement biliaire, son utilisation est possible chez les patients souffrants d'insuffisance rénale. (72)

La chronopharmacologie du répaglinide étant peu développée, pour son administration, on se base sur ses propriétés pharmacologiques. En effet, le répaglinide a une demi vie très courte, celui-ci doit donc être administré à chaque repas. Néanmoins, il a l'avantage de réduire le risque d'hypoglycémie par rapport aux sulfamides hypoglycémiant. De plus, il semble efficace plus rapidement et plus fortement. (72)

d. Inhibiteurs des alpha glucosidases

L'acarbose est un pseudo-tétrасaccharide d'origine microbienne qui inhibe de façon compétitive et réversible la liaison des oligosaccharides aux alpha-glucosidases intestinales. Ces enzymes localisées au niveau de la bordure en brosse des entérocytes sont responsables de l'hydrolyse des polysaccharides en monosaccharides absorbables, tels que le glucose ou le fructose.

Le miglitol, quant à lui, présente un mécanisme d'action similaire. (74)

Le ralentissement de la digestion et donc de l'absorption des glucides par les inhibiteurs des alpha-glucosidases permet de réduire l'hyperglycémie post-prandiale sans entraîner d'hyperinsulinisme ni de modification du poids.

L'acarbose présente une résorption digestive minimale. Il est dégradé au niveau intestinal et éliminé sous forme de métabolite inactif par voie fécale et urinaire. Sa demi vie est de 6 à 8 heures.

Le miglitol est bien absorbé par voie orale et éliminé sous forme inchangée presque exclusivement par voie rénale. Sa demi vie est de 2 à 3 heures. (69)

Étant donnée l'absence d'étude sur la chronopharmacologie de ces médicaments, on se base sur leur mécanisme d'action pour la prise du traitement. L'administration de ces médicaments est donc recommandée au début des repas. (74)

e. Gliflozines :

Les gliflozines sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui favorisent activement le passage du glucose transmembranaire contre un gradient de concentration.

Ces médicaments réduisent la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui favorise son excrétion urinaire.

Ils ont l'avantage de ne pas entrainer d'hypoglycémie comme ils ne stimulent pas la sécrétion d'insuline. (75)

De plus, ils ont démontré un pouvoir cardioprotecteur et néphroprotecteur chez les diabétiques de type 2. (76)

La glycosurie entraine une perte de poids, une diminution de la glucotoxicité et une diminution marquée de l'hyperglycémie, cela permet d'augmenter la fonction des cellules β et de diminuer l'insulinorésistance qui s'installe chez les diabétiques de type 2.

Ces médicaments entrainent aussi une natriurèse et une diurèse osmotique avec une diminution de la pression artérielle et de la surcharge volémique. (77)

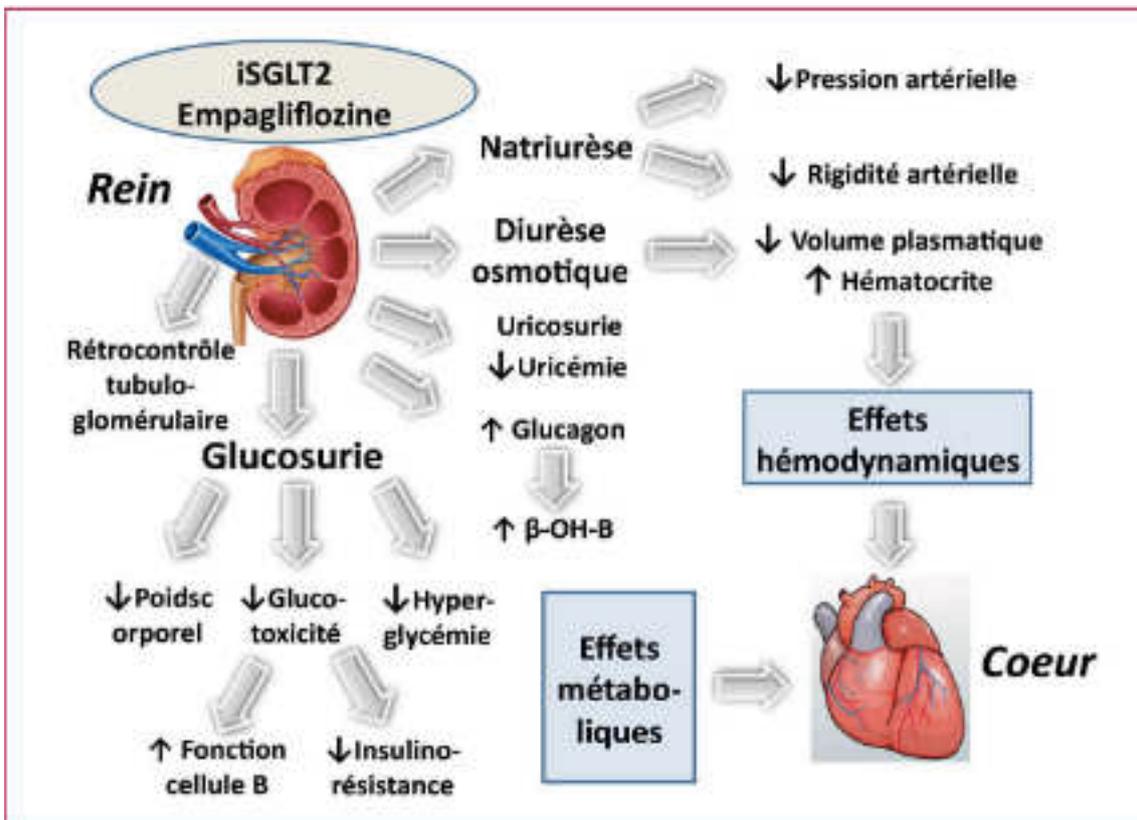


Figure 27 : Effets métaboliques et hémodynamiques des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. (77)

Cette classe de médicaments récemment mis sur le marché n'a pas encore fait l'objet d'études de chronopharmacologie pour déterminer le moment de prise idéal. La dapagliflozine seule dosée à 10 mg doit donc être administrée une fois par jour à tout moment de la journée.

En revanche, l'association de la dapagliflozine avec la metformine doit être prise matin et soir pour faciliter l'observance car le dosage de dapagliflozide est de moitié dans ce médicament. (78)

Pour l'empagliflozine, la posologie initiale est d'un comprimé de 10 mg en prise unique par jour à n'importe quel moment de la journée. Celle-ci pourra être augmentée à 25 mg par jour. (79)

f. Les incrétinomimétiques ou analogues du GLP1:

Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines suite à la prise alimentaire. Elles permettent la régulation de l'homéostasie glucidique par différents mécanismes :

- La stimulation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par les îlots de Langerhans du pancréas,
- L'inhibition de la sécrétion post prandiale du glucagon par les cellules alpha pancréatiques
- Le ralentissement de la vidange gastrique et la sécrétion d'acide gastrique,
- La diminution de l'appétit et l'augmentation de la satiété par un effet au niveau du système nerveux central. (80)

Le GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) est de nature polypeptidique et sécrété par les cellules endocrines intestinales L, retrouvées principalement à la fin de l'iléon et dans le côlon, après un processus de transformation du proglucagon, son précurseur.

Le principal stimulus de libération du GLP-1 est l'ingestion d'aliments. D'autres messages (neuronaux ou encore hormonaux...) peuvent également intervenir mais à des degrés moins importants. Il va être libéré dans le tube digestif en quelques minutes et entraînera une sécrétion d'insuline glucose dépendante. Le GLP-1 est responsable de l'essentiel de l'effet incrétine. (80) Celui-ci va être dégradé par la DPP-4 exprimée dans de nombreux tissus.

Le GLP-1 possède des propriétés physiologiques intéressantes dans un contexte de diabète de type 2. En effet, comme il n'est sécrété qu'en cas de prise alimentaire, cela réduit le risque d'hypoglycémie. De plus, il inhibe la sécrétion du glucagon, qui est anormalement élevée chez le sujet diabétique de type 2, et favorise la prolifération et

la néoglucogénèse de cellules β pancréatiques dont la viabilité tend à décroître avec la maladie. Il va aussi ralentir la vidange gastrique et réduire l'acidité gastrique, cela entraîne donc une diminution du pic glycémique post prandial et provoque une sensation de satiété. De plus, il va y avoir une réduction de l'appétit induite par le GLP-1 via la stimulation de récepteurs au niveau du système nerveux central.

Toutes ces actions contribuent à induire une perte de poids.

Enfin, les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés au niveau du cœur et de l'endothélium, et leur stimulation contribuerait à produire des effets protecteurs sur le système cardiovasculaire.

En revanche, on sait que chez le sujet diabétique de type 2, la synthèse du GLP-1 est diminuée mais que les récepteurs des cellules β pancréatiques restent sensibles.

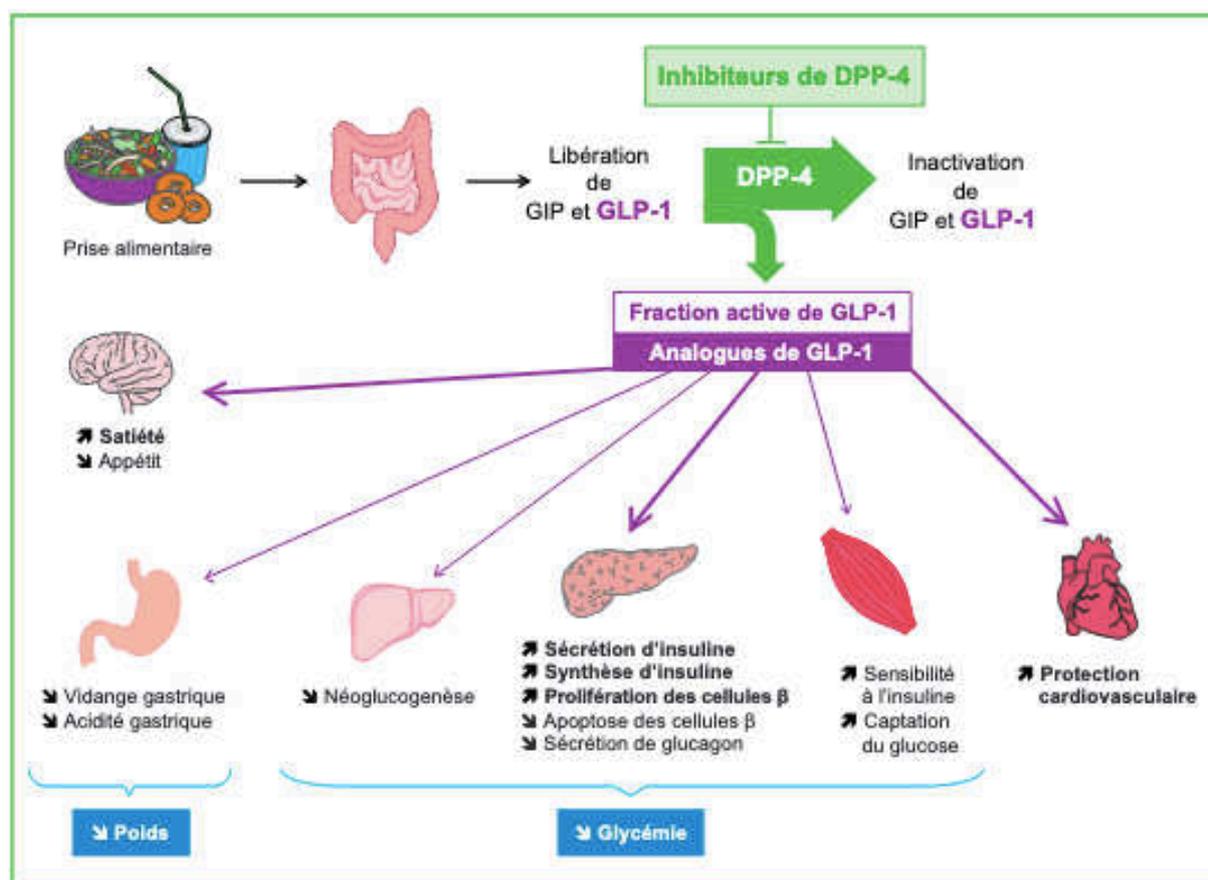


Figure 28 : Mécanisme d'action des incrétines (80)

L'exénatide, le liraglutide et le dulaglutide sont des peptides analogues synthétiques du GLP-1, résistant à l'action de la DPP-4.

Néanmoins, ils présentent une demi vie courte. Avec un pic plasmatique atteint en 2 heures, et une élimination principalement par filtration glomérulaire. Sa demi vie est

de 2,4 heures.

Par la suite l'exénatide LAR à été développé, une forme à libération prolongée obtenue par encapsulation de l'exénatide dans des microsphères polymériques. Ainsi la concentration en exénatide est maintenue pendant une semaine.

Le liraglutide est injecté une fois par jour en administration sous cutanée. Son action prolongée est liée à son autoagrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité accrue vis-à-vis de l'enzyme DPP-4 et de l'enzyme endopeptidase neutre (EPN).

Le dulaglutide est constitué de deux chaînes de GLP-1 modifié résistant à la dégradation par les enzymes DPP-4, liées de manière covalente par un pont dipeptique à la chaîne lourde d'une immunoglobuline humaine. Sa demi vie est d'environ 4,7 jours ce qui permet une seule injection hebdomadaire. (69)

Des contraintes horaires sont à respecter pour l'exénatide. En effet, les 2 injections quotidiennes doivent être réalisées dans l'heure précédant le petit-déjeuner et le dîner ou avant les deux repas principaux de la journée, mais jamais après un repas. Pour le liraglutide, l'unique injection quotidienne peut se faire à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas. Il est néanmoins préférable de garder un horaire identique chaque jour. Le dulaglutide peut être injecté à n'importe quel moment de la journée de façon hebdomadaire.

g. Gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4 :

Les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) sont des inhibiteurs très puissants, sélectifs, réversibles et compétitifs de la DPP-4 qui entraînent une augmentation des concentrations actives du GLP-1 endogène en bloquant sa dégradation.

Cela entraîne une activation secondaire des récepteurs du GLP-1 et une sécrétion d'insuline majorée et donc une diminution de la glycémie post prandiale. (80)

Ces médicaments ont l'avantage de n'entraîner ni prise de poids, ni hypoglycémie. (81)

Ce sont des molécules rapidement absorbées avec une concentration plasmatique maximale atteinte entre 1 et 4 heures. La faible liaison aux protéines plasmatiques de la sitagliptine, de la saxagliptine et de la vildagliptine leur confère une biodisponibilité supérieure à 85%. (69)

Étant des molécules récentes, il n'existe pas de données chronopharmacologiques sur ces traitements. Ces médicaments sont donc administrés par voie orale, en une à deux

prises par jour.

h. Insulines

L'insuline est le traitement de dernière intention des diabétiques de type 2 lorsque toutes les autres possibilités n'ont pas fonctionné ou ne sont plus suffisantes.

L'insuline est une hormone sécrétée suivant un rythme circadien, mais son efficacité hypoglycémiante varie en fonction des heures du nyctémère. (14)

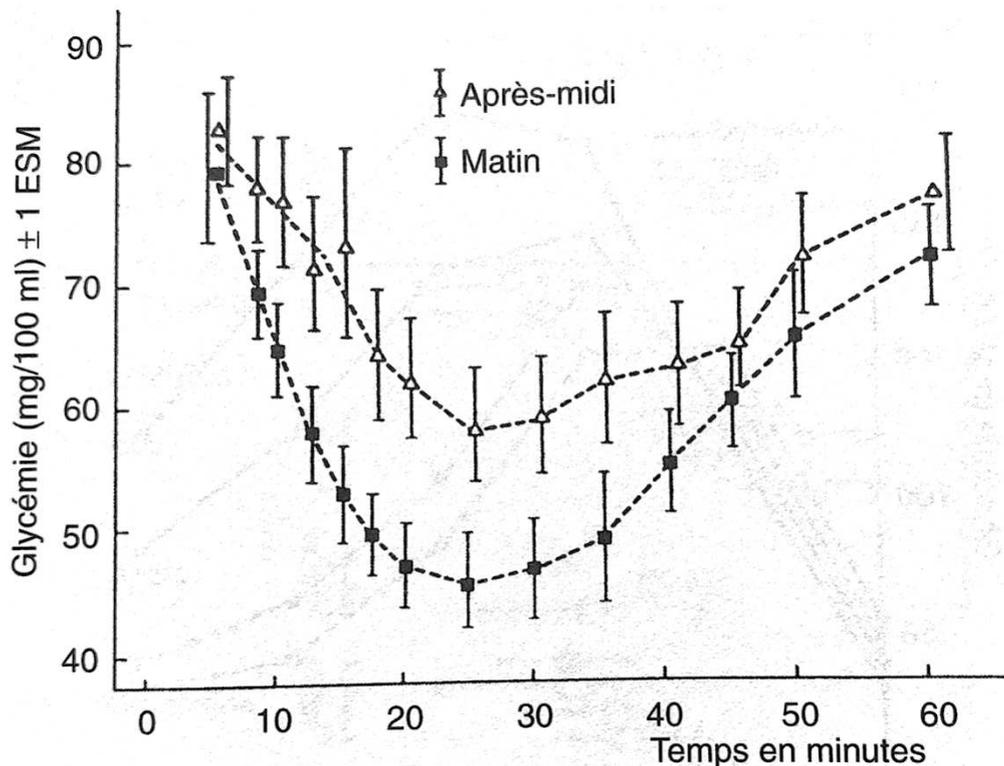


Figure 29 : Variation de la chute de glycémie chez un homme sain par l'insuline. (14)

En effet, il a été montré que l'effet hypoglycémiant de l'insuline est nettement plus prononcé le matin à 8h00 que l'après-midi à 17h00. Sur la figure ci-dessus, on voit que chez un adulte sain, il y a une diminution de la glycémie de $48\% \pm 10$ si l'insuline est injectée le matin par rapport à l'après-midi où la diminution est de $30\% \pm 7$.

C'est une hormone hypoglycémiante agissant sur le métabolisme glucidique. En effet, elle augmente la captation du glucose par les cellules adipeuses et musculaires et diminue la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Elle a aussi une action sur le métabolisme lipidique en augmentant la lipogénèse dans le foie et le tissu adipeux et

en diminuant la lipolyse. Sa dernière action est sur le métabolisme protéique en augmentant la synthèse des protéines in vitro, en facilitant le transport et en augmentant la captation cellulaire des acides aminés. (69)

Pour les patients sous insuline, la répartition des heures des injections au cours du nyctémère et du choix des doses doit respecter plusieurs conditions :

- Les besoins en insuline sont au plus haut dans le milieu de la journée et au plus bas dans le milieu de la nuit,
- L'effet hypoglycémiant de l'insuline est maximal dans la matinée et minimal au coucher,
- Le rythme circadien de l'insuline doit être restauré en tant que phénomène de base : pic à 14h, creux à 2h00, amplitude entre pic et creux, de 15 à 20% du niveau moyen des 24 heures,
- Des quantités plus grandes d'insuline sont nécessaires au voisinage des repas,
- Qu'il s'agisse d'une administration par une pompe ou par injection itératives, les doses et leurs répartitions horaires doivent aboutir à maintenir la glycémie entre 4,5 et 6,5 mmol/L et sans rythme circadien,
- Les techniques d'auto-mesure de la glycémie doivent être utilisées pour obtenir un rythme marqueur pertinent. (14)

3. Conclusion diabète de type 2 :

L'association entre le diabète de type 2 et la perturbation du sommeil et du rythme circadien est claire, néanmoins peu de directives cliniques tiennent compte de ces principes lors du diagnostic ou du traitement du diabète.

Des preuves récentes montrent que le simple fait de changer le moment de l'alimentation ou de l'exercice améliore le diabète de type 2.

De nouveaux médicaments moduleraient directement l'horloge circadienne pour réduire l'impact de la perturbation du sommeil et du rythme circadien dans le diabète de type 2. En effet, des traitements ciblant directement les gènes de l'horloge sont en cours de développement, certains d'entre eux réduisant l'obésité et l'hyperglycémie.

Des recherches supplémentaires sur les implications métaboliques du sommeil et des rythmes circadiens pourraient représenter une avenue importante pour prévenir, diagnostiquer et mieux gérer le diabète de type 2. (82)

4. Conclusion maladies métaboliques :

Le lien ayant été montré dans diverses études entre les comportements circadiens perturbés et les troubles métaboliques, le « réalignement » des cycles circadiens veille-sommeil avec le rythme alimentaire représente potentiellement une approche judicieuse pour prévenir et traiter les pathologies métaboliques.

En effet, l'exposition à la lumière vive pendant la journée peut améliorer la santé métabolique en maintenant des rythmes circadiens robustes. L'utilisation de la luminothérapie matinale pendant plusieurs semaines améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2.

De plus, une alimentation limitée dans le temps alignée sur le chronotype individuel, ainsi que l'exercice programmé, représentent des stratégies supplémentaires puissantes qui augmentent l'amplitude circadienne.

Ces interventions non médicamenteuses sur le mode de vie peuvent présenter une approche considérable pour atténuer l'incidence épidémique croissante des maladies métaboliques. (11)

Conclusion

L'application de la chronothérapie à l'officine permettrait donc une meilleure prise en charge du patient. En effet, il est nécessaire à l'officine de pouvoir sensibiliser les patients sur les perturbateurs des rythmes car leur impact potentiel sur leur santé peut être significatif et dans certains cas évitables par exemple pour l'impact des écrans ou encore les troubles du sommeil.

Le développement des plans de prise pour accompagner le patient dans la gestion de ses médicaments peut être mis en place à l'officine en prenant compte de la chronopharmacologie des médicaments. Cela permettrait d'améliorer la tolérance et l'efficacité de ces traitements et serait donc bénéfique pour le patient.

Néanmoins, il existe encore beaucoup de médicaments sur le marché n'ayant pas fait l'objet d'étude de chronopharmacologie. Pour une meilleure prise en charge de nos patients, il serait donc nécessaire de développer les recherches à ce sujet. Le développement de forme chronomodulée pourrait être une piste pour faciliter le développement de médicaments chronobiotiques.

Les recommandations suggérées dans cette thèse doivent être adaptées au patient selon son mode de vie et son état de santé mais ne doivent être en aucun cas imposées au patient.

Bibliographie :

1. Reinberg AE, Lewy H, Virey JJ. Julien Joseph Virey et la naissance de la chronobiologie. 2000;10.
2. Chronobiologie: La Science du Temps [Internet]. Chronobiology.com. 2021 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.chronobiology.com/fr/chronobiologie-la-science-du-temps/>
3. Klarsfeld A. Aux aurores de la chronobiologie. Bibnum Textes Fond Sci [Internet]. 1 sept 2013 [cité 8 févr 2021]; Disponible sur: <http://journals.openedition.org/bibnum/511>
4. Léger D. Cette horloge qui nous gouverne. Presse Médicale. nov 2018;47(11-12):962-3.
5. Chronobiologie — acadpharm [Internet]. 2021 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Chronobiologie>
6. Rythme — acadpharm [Internet]. 2021 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Rythme>
7. Labrecque G, Sirois-Labrecque M, EBOUND Canada. Chronopharmacologie: rythmes biologiques et administration des médicaments. Montréal, Que.: Presses de l'Université de Montréal; 2014.
8. Rythmes circadiens: qu'est-ce que c'est ? - Santé mentale de A-Z - Institut universitaire en santé mentale Douglas [Internet]. 2021 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.douglas.qc.ca/info/rythmes-circadiens-qu-est-ce-que-c-est>
9. Leger D, Metlaine A, Gronfier C. Republication de: Physiologie de l'horloge biologique. Médecine Sommeil. sept 2019;16(3):156-60.
10. Tuitou Y. Horloge interne désynchronisée : pourquoi et comment? Bull Académie Natl Médecine. oct 2015;199(7):1073-80.
11. Sinturel F, Petrenko V, Dibner C. Circadian Clocks Make Metabolism Run. J Mol Biol. mai 2020;432(12):3680-99.
12. Leopold V, Andreelli F. Horloge biologique et homéostasie du glucose. Médecine Mal Métaboliques. févr 2017;11(1):58-63.
13. Chronopharmacologie — acadpharm [Internet]. 2021 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Chronopharmacologie>
14. Reinberg A. Chronobiologie médicale, chronothérapeutique. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003.
15. Bruguerolle B. Chronopharmacocinétique des médicaments. Rev Fr Lab. oct 1998;1998(306):53-8.
16. Dubois G, Bureau L. Rythmes et horloges biologiques de l'organisme. Actual Pharm.

2020;59(597):8-11.

17. Touitou Y. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme. *L'Encéphale*. oct 2006;32(5):834-9.
18. Chronobiologie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>
19. Leger D, Esquirol Y, Gronfier C, Metlaine A. Republication de : Le travail posté et de nuit et ses conséquences sur la santé : état des lieux et recommandations. *Médecine Sommeil*. sept 2019;16(3):191-9.
20. Travail de nuit et cancer du sein : de nouveaux arguments en faveur d'un lien · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/travail-nuit-et-cancer-sein-nouveaux-arguments-en-faveur-lien/>
21. Metlaine A, Leger D, Esquirol Y. Republication de : Surveillance et prévention des conséquences du travail poste et de nuit : état des lieux et recommandations. *Médecine Sommeil*. sept 2019;16(3):182-90.
22. Gronfier C. Le rôle et les effets physiologiques de la lumière : sommeil et horloge biologique dans le travail de nuit et posté. *Arch Mal Prof Environ*. juin 2009;70(3):253-61.
23. Touitou Y. Horloge interne, sommeil et médias électroniques : le comportement à risque des adolescents. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. mai 2020;68(3):150-2.
24. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. The inner clock—Blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics*. 2019;12(12):e201900102.
25. Touitou Y. Pollution de l'horloge interne par la lumière la nuit, un problème de santé publique. *Bull Académie Natl Médecine*. oct 2015;199(7):1081-98.
26. Schröder CM. Désordre circadien du sommeil de l'adolescent: rôle du multimédia. *Bull Académie Natl Médecine*. oct 2015;199(7):1099-113.
27. LED et lumière bleue | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/led-et-lumi%C3%A8re-bleue>
28. Ruppert E, Kilic-Huck U. Republication de : Diagnostic et comorbidités des troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil*. sept 2019;16(3):161-8.
29. Touitou Y. Dysfonctionnements de l'horloge biologique et leurs traitements. *Ann Pharm Fr*. juin 2008;66(3):146-57.
30. Quera-Salva MA, Kilic-Huck U, Vecchierini MF. La mélatonine et son usage dans les troubles circadiens du rythme veille sommeil : recommandations de la société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine Sommeil*. juin 2021;18(2):55-69.

31. Leger D, Duforez F, Gronfier C. Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. *Presse Médicale*. nov 2018;47(11-12):1003-9.
32. Leyrissoux C, Gravoulet J. Insomnies, un mal de notre temps. *Actual Pharm*. sept 2019;58(588):19-20.
33. Rouger C, Derbré S. Proposer les solutions de phytothérapie adaptées pour combattre les troubles du sommeil. *Actual Pharm*. déc 2014;53(541):47-52.
34. Beylot G. Les troubles du sommeil. *Troubl Sommeil*. 2009;4.
35. Pourcet B, Duez H. Nuclear Receptors and Clock Components in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 8 sept 2021;22(18):9721.
36. Hou T, Guo Z, Gong MC. Circadian variations of vasoconstriction and blood pressure in physiology and diabetes. *Curr Opin Pharmacol*. avr 2021;57:125-31.
37. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
38. Circadian Variation in Blood Pressure: Dipper or Nondipper. [cité 20 janv 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-6175.2002.01033.x>
39. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. déc 2002;40(11):2039-43.
40. Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Reitz CJ, Pyle WG, Martino TA. Consequences of Circadian and Sleep Disturbances for the Cardiovascular System. *Can J Cardiol*. juill 2015;31(7):860-72.
41. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev*. avr 2012;16(2):151-66.
42. Liu JA, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Disruptions of Circadian Rhythms and Thrombolytic Therapy During Ischemic Stroke Intervention. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 [cité 21 janv 2022];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2021.675732>
43. Fodor DM, Marta MM, Perju-Dumbravă L. Implications of Circadian Rhythm in Stroke Occurrence: Certainties and Possibilities. *Brain Sci*. juill 2021;11(7):865.
44. Manfredini R, Gallerani M, Boari B, Salmi R, Mehta RH. Seasonal Variation in Onset of Pulmonary Embolism is Independent of Patients' Underlying Risk Comorbid Conditions. *Clin Appl Thromb*. janv 2004;10(1):39-43.
45. Hermida RC, Hermida-Ayala, Smolensky MH. Chronotherapy for reduction of cardiovascular risk. 20 mai 2020;7.
46. Berthat V, Cracowski JL. Chapitre 6 - β -bloquants. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs.

- Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 5 avr 2022]. p. 57-61. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294768088000067>
47. Soares AC, Fonseca DA. Cardiovascular diseases: a therapeutic perspective around the clock. *Drug Discov Today*. juin 2020;25(6):1086-98.
 48. De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: Does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med*. déc 2013;24(8):698-706.
 49. Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, Mojón A, Fernández JR. Ingestion-time differences in the pharmacodynamics of hypertension medications: Systematic review of human chronopharmacology trials. *Adv Drug Deliv Rev*. mars 2021;170:200-13.
 50. Roustit M, Poingt E, Andréjak M. Chapitre 2 - Inhibiteurs calciques. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs. *Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 5 avr 2022]. p. 17-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229476808800002X>
 51. Cracowski JL, Boutouyrie P. Chapitre 1 - Inhibiteurs du système rénine-angiotensine. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs. *Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 5 avr 2022]. p. 3-14. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294768088000018>
 52. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 21 déc 2020;41(48):4565-76.
 53. Mismetti P. Chapitre 26 : Héparines. :7.
 54. Faure S. Héparines de bas poids moléculaire. *Actual Pharm*. févr 2013;52(523):55-8.
 55. Brunner-Ziegler S, Jilma B, Schörghofer C, Winkler F, Jilma-Stohlawetz P, Koppensteiner R, et al. Comparison between the impact of morning and evening doses of rivaroxaban on the circadian endogenous coagulation rhythm in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14(2):316-23.
 56. Salem JE, Hulot JS. Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. mars 2014;6(2):79-85.
 57. RCP PRADAXA [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220120154635/anx_154635_fr.pdf
 58. Thèse Chronobiologie : Mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments.
 59. RCP ELIQUIS [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220216154671/anx_154671_fr.pdf

60. Yegnanarayan R, Bulakh PM, Ranade SM, Mitra DK. Circadian urinary Na⁺, K⁺ excretion after diuretics administration at different times of the day. *J Interdiscip Cycle Res.* 1 févr 1992;23(1):65-71.
61. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE. Aspirin Administered at Bedtime, But Not on Awakening, Has an Effect on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol.* sept 2005;46(6):975-83.
62. Buurma M, van Diemen JJK, Thijs A, Numans ME, Bonten TN. Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 [cité 27 janv 2022];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2019.00084>
63. Costa AC, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, Sousa T. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs. *Rev Port Cardiol.* juill 2017;36(7-8):551-67.
64. Rahić O, Tucak A, Sirbubalo M, Hindija L, Hadžiabdić J. Antihypertensives' Rock around the Clock. *J.* mars 2021;4(1):62-81.
65. Smolensky MH, Hermida RC, Geng YJ. Chronotherapy of cardiac and vascular disease: timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes. *Curr Opin Pharmacol.* avr 2021;57:41-8.
66. Duez H. Gènes de l'horloge biologique et métabolisme : implications dans le diabète. *Médecine Mal Métaboliques.* sept 2014;8(4):396-401.
67. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia.* mars 2020;63(3):462-72.
68. Les chiffres du diabète en France | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france?gclid=EAIaIQobChMIos3Xx8Si9wIVEo9oCR3IrgnsEAAYASAAEgK1dPD_BwE
69. Bernard L, Batisse M, Tauveron I, Sautou V. Traitement du diabète sucré. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 14 mars 2022]. p. 333-359.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000220>
70. Faure S. La metformine, antidiabétique de référence. *Actual Pharm.* déc 2017;56(571):1-5.
71. Faure S. Sulfamides hypoglycémiants. *Actual Pharm.* sept 2011;50(508):53-6.
72. Faure S. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. *Actual Pharm.* déc 2017;56(571):7-11.

73. Sauvanet JP. Diabète de type 2 : mise sur le marché de Diamicron 60 mg. Médecine Mal Métaboliques. 1 déc 2010;4(6):728.
74. Faure S. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. Actual Pharm. déc 2017;56(571):18-20.
75. Barau C. Chapitre 22 - Médicaments antidiabétiques. :9.
76. Halimi S. Les inhibiteurs de SGLT2 sont d'abord des antidiabétiques oraux ! Médecine Mal Métaboliques. juin 2021;15(4):353-4.
77. Scheen AJ. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques. févr 2018;12(1):22-30.
78. Bauduceau B, Bordier L. La dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®). Médecine Mal Métaboliques. déc 2020;14(8):744-53.
79. Produits. Actual Pharm. juin 2021;60(607):10-1.
80. Faure S. Les incrétones. Actual Pharm. déc 2017;56(571):13-7.
81. Archambeaud F, Fougere É. Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé. Actual Pharm. 1 déc 2017;56(571):42-6.
82. Parameswaran G, Ray DW. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;96(1):12-20.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : DEHAUSSY

Prénom : Louise

Titre de la thèse : L'amélioration de la prise en charge du patient à l'officine grâce à la chronobiologie.

Mots-clés : Chronobiologie, Chronothérapie, Perturbateurs des rythmes, Travail posté, Lumière bleue, Trouble du sommeil, Maladies cardiovasculaires, Diabète de type 2

Résumé :

La chronobiologie est une science qui permet d'étudier les rythmes biologiques. Ces rythmes peuvent être altérés par de multiples perturbateurs (travail posté ou de nuit, lumière bleue, trouble du sommeil...) entraînant des conséquences non négligeables sur notre santé. Il est donc nécessaire de pouvoir sensibiliser les patients à leur existence.

De plus, les maladies métaboliques sont des pathologies très fréquemment retrouvées à l'officine et le pharmacien doit pouvoir conseiller au patient le meilleur moment pour prendre son traitement.

Néanmoins, tous les médicaments n'ont pas fait l'objet d'études de chronothérapie et n'ont pas de moment de prise à privilégier. A l'avenir, ce serait donc un enjeu que de développer la chronothérapie pour ces médicaments, cela permettrait d'améliorer significativement la prise en charge des patients en augmentant leur efficacité et leur tolérance.

Membres du jury :

Président : Madame SIEPMANN Florence, professeur de Pharmacotechnie industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille, UFR3S

Assesseur : Monsieur BORSAGE Simon, maître de conférences en pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille, UFR3S

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur PRETER Gilles, pharmacien d'officine à Cousolre