

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 06/03/2026
Par Mr CLISANT Nicolas**

**Application de la chronobiologie à l'officine :
Lumière sur le cycle tryptophane, sérotonine, mélatonine,
exemple du syndrome sérotoninergique**

Membres du jury :

Président : Pr Julie Dumont, Professeurs des Universités-HDR, UFR3S-Département de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Dr Benoit Pourcet, Maître de Conférence des Universités-HDR

Assesseur : Pr Yasmine Sebti, Professeurs des universités à la faculté de Lille

Membre extérieur : Mr Osset Romain, Docteur en pharmacie, Pharmacie Osset, Auchy-Les-Mines

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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 pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	

Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

À mon directeur de thèse, Mr POURCET Benoit. Je te remercie grandement d'avoir accepté de prendre de ton temps, pour m'encadrer à la rédaction de cette thèse et de la présider. Merci pour ton implication, tes conseils, et ta disponibilité.

Au Professeur DUMONT Julie, je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Merci pour le temps que vous m'avez consacré pour l'évaluation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au professeur Sebti Yasmine, un grand merci à vous de m'avoir accordé de votre temps et pour l'honneur que vous me faites d'être membre de mon jury de thèse.

Au Dr OSSET Romain, je te remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Te mettre dans mon jury de thèse a été une évidence. Je te remercie toi et également Caroline pour toute la bienveillance et les conseils que vous m'avez donné durant mon stage de 6^{ème} année, ainsi que tes précieux conseils et opportunités que tu continues à m'apporter, dans ma vie professionnelle. Du fond du cœur, merci.

À la faculté de Pharmacie, l'ensemble des professeurs et intervenants croisés pendant notre cursus, merci de nous avoir transmis le savoir nécessaire pour exercer notre métier de pharmacien.

À ma mère, mon père, et ma sœur, merci d'avoir rendu toute mon enfance joyeuse et heureuse. Merci pour tous les sacrifices que vous faites depuis que je suis enfant. Merci de m'avoir poussé et soutenu pendant toutes mes années scolaires. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi parce que c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Nous voilà bientôt tous les quatre pharmaciens. Je vous aime.

À mes grands-parents, merci de toujours avoir tout fait pour que Julie et moi soyons les plus heureux possibles. Je ne saurais jamais comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour nous. Ces quelques lignes ne suffiront jamais pour vous dire à quel point je vous aime. A mes deux papy, je sais que vous êtes toujours avec moi et dans mes pensées.

À ma famille, tata, Marion, Antoine, Marc, merci pour votre soutien et toutes les attentions que vous me portez.

À Cassandra, merci d'être toujours là pour moi depuis notre rencontre et de continuer à me supporter. Merci d'être la femme exceptionnelle que tu es. Et merci de m'avoir apporté la plus belle chose au monde, notre petite Mia. Vous me comblez de bonheur au quotidien. Je vous aime.

À Mickael, Sandrine, Candice, Teddy, ma seconde famille. Merci pour tout ce que vous faites pour Cassandra et moi depuis bientôt 5 ans. Merci pour votre générosité, tous les moments de bonheur que l'on partage et que l'on continuera à partager toute notre vie.

À mes amis de la fac, Colin, Camil, Titi, Claire, Louise, Adam, et mon binôme de ces 5 années de pharmacie Cédric. Merci pour cette complicité, d'avoir rendu ces années à la fac joyeuse et pleines de fous rires. Je vous souhaite à tous une vie professionnelle et personnelle pleines de bonheurs.

Aux amies qui deviennent la famille, Paul, Arthur, Emma merci pour votre écoute, votre soutien, tous ces moments passés ensemble, ces fous rires, et tous ceux que l'on partagera encore durant toute notre vie.

Merci à tous les collègues, des différentes pharmacies que j'ai faites. La pharmacie des Augustins, de Violaines, d'Auchy-Les-Mines et Bruay. Merci pour tous vos conseils et le savoir que vous m'avez apporté avec bienveillance.

À tous mes amis du bad et autres que je n'ai pu citer qui seront là pour cette thèse, chaque personne se reconnaîtra dans ces remerciements. Merci d'être là pour chaque étape importante de ma vie.

Application de la chronobiologie à l'officine :

**Lumière sur le cycle tryptophane, sérotonine, mélatonine,
exemple du syndrome sérotoninergique**

I.	INTRODUCTION GENERALE.....	19
II.	INTRODUCTION DE LA CHRONOBIOLOGIE.....	21
A.	LES RYTHMES BIOLOGIQUES (RYTHME ULTRA/INFRADIEN JOURNALIER, CIRCADIEN, SAISONNIER...)	21
B.	BIOLOGIE DE L'HORLOGE CIRCADIENNE.....	22
1.	<i>Horloge « centrale »</i>	22
2.	<i>Horloge « périphérique »</i>	24
3.	<i>L'horloge moléculaire</i>	25
4.	<i>Chronotype</i>	26
C.	LE CYCLE TRYPTOPHANE-SEROTONINE-MELATONINE ET SON IMPACT DANS LE RYTHME CIRCADIEN.....	27
1.	<i>Tryptophane</i>	28
a)	Rôle du tryptophane.....	28
b)	Aliments riches en tryptophane.....	28
c)	Controverses vis-à-vis du tryptophane et contre-indications.....	28
2.	<i>Sérotinine (5-hydroxy-tryptophane) : « l'hormone du bonheur »</i>	29
a)	Rôle de la sérotinine.....	29
b)	Utilisation de la sérotinine dans la prise en charge de la dépression et de l'anxiété.....	30
c)	Aliments, compléments alimentaires riches en sérotinine.....	31
d)	Booster sa production de sérotinine.....	32
e)	Symptômes d'un manque de sérotinine.....	33
3.	<i>Mélatonine : « l'hormone du sommeil »</i>	34
a)	Cycle de la mélatonine.....	34
b)	Rôle de la mélatonine.....	35
c)	DSMLF : début de sécrétion de la mélatonine en lumière faible.....	36
d)	Place de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine.....	38
e)	Précautions d'emplois avec la mélatonine.....	38
III.	PATHOLOGIES ASSOCIEES A UNE ALTERATION DE L'HORLOGE CIRCADIENNE.....	40
A.	COMPORTEMENTS A RISQUE DE DESYNCHRONISATION.....	40
1.	<i>Syndrome de retard de phase</i>	40
2.	<i>Syndrome d'avance de phase (SAPS)</i>	41
3.	<i>Troubles du décalage horaire et particularité inter-individuelles</i>	42
4.	<i>Travail de nuit ou horaires atypiques</i>	45
5.	<i>Exposition excessive à la lumière artificielle</i>	46
6.	<i>Manque d'activité physique</i>	47
7.	<i>Alimentation anarchique</i>	47
a)	L'heure de repas irrégulière.....	47
b)	La qualité nutritionnelle.....	48
c)	Une alimentation riche en graisse.....	48

d)	Les repas nocturnes ou décalés (après 21h)	48
8.	<i>Prises de drogues ou substances excitantes</i>	49
a)	Les amphétamines, cocaïnes	49
b)	Alcool	51
c)	Cannabis et nicotine	52
B.	MALADIES ASSOCIEES A LA DESYNCHRONISATION DE L’HORLOGE BIOLOGIQUE	54
1.	<i>Les troubles du sommeil</i>	54
a)	Personnes visuellement déficientes	55
b)	Les travailleurs de nuits ou travailleurs postés	56
2.	<i>Maladies métaboliques/cardiovasculaires</i>	58
a)	Syndrome métabolique	58
b)	Obésité.....	60
c)	Diabète de type 2	62
d)	Dyslipidémies	64
e)	Maladies coronariennes	64
f)	Hypertension artérielle (HTA)	65
g)	Accident vasculaire cérébral.....	66
3.	<i>Cancers</i>	68
a)	Cancer du sein.....	68
b)	Cancer de la prostate	70
c)	Autres cancers étudiés	71
4.	<i>Troubles psychiques</i>	71
a)	Troubles de l’humeur/ dépression	72
b)	Troubles anxieux	73
IV.	TRAITEMENTS ACTUELS DE L’ALTERATION DE L’HORLOGE ET APPLICATION DE LA	
	CHRONOBIOLOGIE.....	76
A.	CHRONOTHÉRAPIE ET TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX	76
1.	<i>Application en cancérologie</i>	77
2.	<i>Application dans le traitement de l’asthme :</i>	78
B.	CHRONOTHERAPIE ET CHIRURGIE.....	80
C.	LUMIERE BLEUE ET PHOTOTHERAPIE	83
V.	CONSEILS A L’OFFICINE.....	88
A.	LES HYPNOTIQUES	90
1.	<i>Hypnotiques de durée d’action courte :</i>	92
a)	Stilnox et génériques (zolpidem).....	92
b)	Imovane et génériques (zopiclone)	93
2.	<i>Hypnotiques de durée d’action moyenne :</i>	93
a)	Havlane (loprazolam) :.....	93

b)	Lormétazépam :	93
3.	<i>Hypnotiques de durée d'action longue</i> :	94
a)	Mogadon (nitrazépam)	94
b)	Nuctalon (estazolam)	94
4.	<i>Problèmes des hypnotiques</i>	94
5.	<i>Alternatives aux hypnotiques : les plantes médicinales</i>	96
B.	SYNDROME SEROTONINERGIQUE : RISQUES ET PREVENTION	97
1.	<i>Définitions et diagnostic</i> :	97
2.	<i>Facteurs de risques</i>	98
3.	<i>Médicaments impliqués</i>	99
a)	IMAO de type A et B	99
b)	ISRS.....	102
c)	IRSNa	104
d)	Opioides et autres analgésiques	105
(1)	Tramadol.....	105
(2)	Méthadone.....	106
(3)	Meperidine (péthidine).....	106
(4)	Fentanyl.....	107
(5)	Etude de l'article de Gillman PK. Intitulé « Monoamin oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity »	108
e)	Autres substances impliquées	108
(1)	Lithium.....	109
(2)	Linézolide.....	109
(3)	Dextrométorphan	109
(4)	Antidépresseurs tricycliques	110
f)	Drogues illicites.....	112
(1)	MDMA	112
(2)	Cocaïne	112
(3)	LSD.....	112
4.	<i>Prévention en tenant compte des variations chronobiologiques</i>	113

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Organisation centrale de l'horloge biologique.	23
Figure 2 : Organes influencés par le rythme circadien	24
Figure 3 : Schéma de l'horloge moléculaire	26
Figure 4 : Conversion du tryptophane en sérotonine puis mélatonine	28
Figure 5 : Mécanisme de libération et de recapture de la sérotonine dans la synapse ...	31
Figure 6 : Régulation circadienne et rôle de la mélatonine.....	35
Figure 7 : Analyse du profil circadien de la mélatonine sur 24h	37
Figure 8 : Schéma des différentes phases du sommeil.....	55
Figure 9 : représentation schématique d'un enregistrement polysomnographique complet	57
Figure 10: Définition du syndrome métabolique	59
Figure 11: Indice de masse corporelle.....	60
Figure 12: Complications à long terme du diabète	63
Figure 13: Phase du cycle cellulaire et régulation de la prolifération	82
Figure 14: Voies de régulation circadienne : action de la lumière sur le noyau suprachiasmatique et production de mélatonine	85
Figure 15: Dix recommandations pour bien dormir de l'Institut national du sommeil et de la vigilance	90
Figure 16: Recommandations de traitement sur l'hypertension sévère	101
Figure 17: Recommandations sur l'épisode dépressif caractérisé	103
Tableau 1 : Définition du syndrome métabolique par l'OMS.....	59
Tableau 2 : Relation facteur à effet du travail posté sur troubles de l'humeur/dépression	73
Tableau 3 : Effets du travail de nuit sur la santé.....	75
Tableau 4 : Toxicité selon le mode d'administration	78
Tableau 5 : Différents protocoles de photothérapie selon les troubles	86
Tableau 6 : Durée d'action des benzodiazépines hypnotiques	92

I. Introduction générale(1)

Nos comportements varient en fonction des moments de la journée ou en fonction des saisons par exemple, c'est ce que l'on appelle les rythmes biologiques qui a donné naissance au champ d'étude passionnant qu'est la chronobiologie(2). Ne vous êtes-vous jamais demandé pourquoi nous n'étions pas actifs tout le temps ? Pourquoi nos rythmes de vie ne sont pas constants et alternent plutôt entre des périodes actives et des périodes de repos ? Est-ce que ce sont des phénomènes régulés et si oui comment cela fonctionne ? Ce sont des questions que je me suis posé, et au cours de mon cursus en pharmacie, je me suis demandé si ces processus pouvaient avoir un impact sur la santé et la prise en charge des patients.

Pour comprendre les rythmes biologiques et de quoi il en retourne, il me semble important de remonter le temps et de revenir aux premières évidences scientifiques de ces phénomènes. Les premières expériences sur la chronobiologie remontent au 18^{ème} siècle et plus précisément en 1729 par l'astronome français Jean-Jacques d'Ortous de Mairan qui remarqua que les feuilles de mimosa pudique étaient ouvertes le jour et ne se fermaient que la nuit. Cependant, en plaçant ces plantes dans sa cave, dans un contexte où l'obscurité est constante, il remarqua que les feuilles continuaient à se fermer le soir, toujours à la même heure. Au travers de cette expérience très simple, il réussit donc à démontrer que l'ouverture et la fermeture des feuilles de mimosa oscillait sur une période de 24 heures, selon un système autonome indépendant de la lumière. On devra ensuite attendre le XX^{ème} siècle pour que l'on étudie le même type de phénomène sur les animaux.

Michel Siffre, un spéléologue français étudie les rythmes biologiques humains sans repère temporel. Pour cela, il réalise en 1962 une expérience consistant à rester 60 jours seuls dans une grotte pour ne pas être impacté par le cycle jour-nuit dû à la rotation de la Terre sur elle-même. Il démontra que son cycle endogène s'est très rapidement allongé allant parfois jusqu'à 36h. Il pouvait en effet rester éveillé pendant 20 heures et dormir jusqu'à 16 heures. A la sortie de la grotte, il pensait être resté sous terre environ trente jours alors qu'il en avait passé soixante-trois.

En 1972, Michel Siffre a reproduit cette expérience dans une grotte au Texas en collaboration avec la NASA mais sur une période de 6 mois. Son rythme s'est

approximativement calé sur 48 heures, avec 36 heures d'éveil cette fois, puis 12 heures de sommeil en moyenne. Cette horloge peut donc s'étirer mais reste régulière et autonome. La lumière, principal « zeitgeber » (ZT) ou donneur de temps, synchronise nos rythmes biologiques à la rotation de la Terre sur elle-même et donc sur un cycle jour/nuit de 24 heures. Privé de lumière, lorsque le spéléologue est sorti au bout de 205 jours, il pensait en avoir passé environ 140.

Au niveau psychologique, il a vécu des moments de solitude extrême et de détresse psychologique. On a observé chez lui des hallucinations auditives et visuelles, ainsi que des troubles de l'attention et de la concentration.

Contrairement aux expériences menées par Michel Siffre en isolement individuel, le protocole « Deep Time » (2021) a impliqué un échantillon de 15 volontaires (hommes et femmes), âgés de 27 à 50 ans, confinés collectivement dans la grotte de Lombrives, en Ariège, située dans les Pyrénées (France) . « Deep Time » avait pour objectif d'étudier l'évolution du rythme journalier sur une période de 40 jours sans repère de temps, sans accès à l'extérieur et sans lumière naturelle. A la fin de cette expérimentation de 40 jours, aucun des participants n'avait estimé correctement le nombre de jours passés dans la grotte. Une personne estimait y être resté vingt-trois jours et une autre plus de cinquante, car chaque individu avait fini par vivre selon son propre rythme.

La coopération, la coordination sociale et la perception du temps en groupe a atténué les effets négatifs de l'isolement.

Dans la continuité du protocole **Deep Time I** (2021), une seconde phase intitulée **Deep Time II** est programmée en 2025. Celle-ci prévoit l'isolement, durant une période de 15 jours, de 18 artistes français au sein de cette même grotte de Lombrives (Ariège). L'objectif principal est d'examiner, dans un environnement dépourvu de tout repère temporel externe (absence de lumière naturelle, d'horloges et de tout instrument de mesure du temps), les modalités de création artistique et les processus cognitifs associés. Cette étude vise à analyser l'impact de la désynchronisation temporelle sur la production créative, les dynamiques individuelles et collectives, ainsi que sur les mécanismes attentionnels, émotionnels et sensoriels mobilisés lors de l'acte créatif en conditions extrêmes.

II. Introduction de la chronobiologie

A. Les rythmes biologiques (rythme ultra/infradien journalier, circadien, saisonnier...)

Il s'agit de fluctuations régulières et périodiques des processus biologiques et des comportements qui suivent un schéma temporel spécifique. Ces rythmes sont gouvernés par des horloges biologiques internes souvent synchronisées avec des stimuli environnementaux externes. Ces synchronisateurs exogènes sont donc des donneurs de temps appelés « zeitgebers ». Parmi les principaux, nous pouvons citer la lumière, la température, la prise alimentaire...

Et il peut aussi y avoir des désynchronisations de cycles, dues à un décalage horaire, un travail de nuit, ... Cela peut causer des dysfonctionnements métaboliques, des troubles du sommeil, des pathologies chroniques.

Il existe différents cycles :

Le rythme circadien (*circa* : « proche de » et *diem* : « un jour »), est un rythme d'environ 24h. Il gère différentes fonctions de l'organisme, tels que la température corporelle, le cycle veille/sommeil, les sécrétions hormonales comme le cortisol et la mélatonine, le métabolisme énergétique, la réponse immunitaire, l'activité cérébrale et musculaire, le rythme cardiaque, le cycle cellulaire...

Le rythme infradien (*infra* : « plus bas » et *diem* : « un jour »), correspond à un cycle de plus de 24h, une fréquence inférieure au rythme circadien comme le cycle menstruel théorique de 28 jours.

Le rythme ultradien (*ultra* : « au-delà » et *diem* : « un jour »), correspond à un rythme de moins de 24h, une fréquence supérieure au rythme circadien. Exemple du rythme cardiaque ou du rythme respiratoire.

Le rythme circannuel : correspond à un rythme d'environ un an, il est surtout observé chez les espèces qui vivent dans des milieux où l'environnement change beaucoup au cours de

l'année. Exemple des hibernations, des mues, ou des rythmes reproductifs chez certaines espèces.

Nous étudierons particulièrement le cycle circadien qui a un impact important sur la santé.

B. Biologie de l'horloge circadienne

1. Horloge « centrale »

L'horloge centrale(3) chez l'Homme se situe au cœur du cerveau, dans l'hypothalamus au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Ces noyaux régulent de nombreuses fonctions de l'organisme par des messages directs ou indirects, tels que l'appétit, le sommeil, la température corporelle, *etc.*

L'horloge est activée par la perception du signal lumineux au niveau des cellules ganglionnaires rétiniennes photosensibles. Parmi les photorécepteurs impliqués, les récepteurs à mélanopsine, situés dans la rétine, sont particulièrement sensibles à la lumière bleue et vont réguler l'horloge centrale en transmettant l'information lumineuse aux noyaux suprachiasmatiques *via* le tractus rétino-hypothalamique. Ces photorécepteurs à mélanopsine, sont les seuls photorécepteurs moteurs responsables de la suppression de la mélatonine. Ils régulent également la sécrétion de mélatonine au niveau de la glande pinéale, ou épiphyse, et donc la vigilance et l'état d'éveil, en modulant les centres de l'éveil cérébral en fonction de l'exposition lumineuse.

Le tractus rétino-hypothalamique est la voie nerveuse monosynaptique directe qui relie la rétine au noyau suprachiasmatique. Pour transmettre l'information, elle mobilise des neurotransmetteurs comme le glutamate ou le peptide PACAP qui module la réponse du noyau suprachiasmatique au glutamate et à la lumière. Chez certains patients atteints de déficience visuelle liée à une atteinte des photorécepteurs classiques, le rythme circadien demeure néanmoins préservé. Cette préservation s'explique par l'intégrité des cellules ganglionnaires à mélanopsine, intrinsèquement photosensibles, qui assurent l'entraînement circadien indépendamment de la fonction visuelle. Cette observation confirme que ces cellules constituent un système distinct des photorécepteurs traditionnels. Ce qui démontre que ces cellules sont bien séparées et n'ont pas de fonction dans la vision.

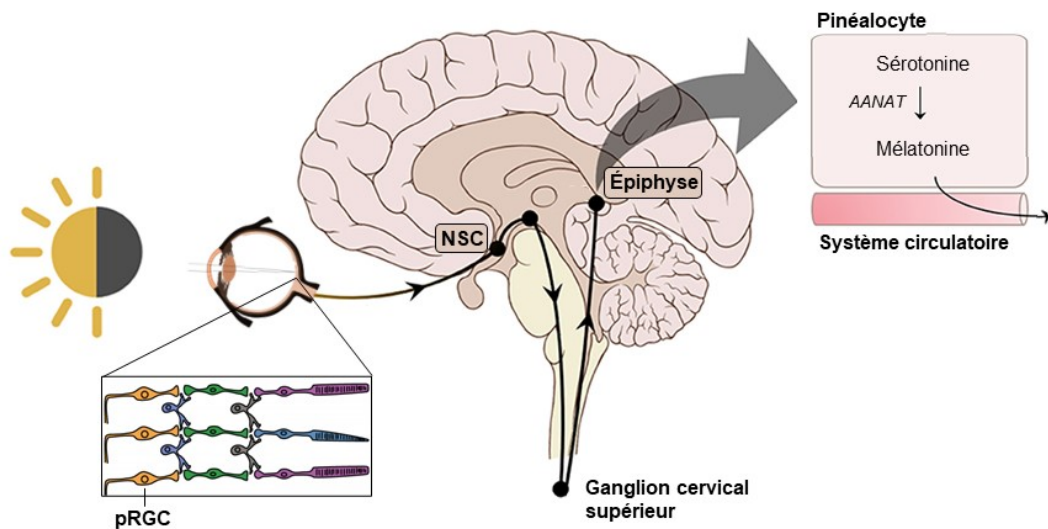


Figure 1 : Organisation centrale de l'horloge biologique.

AANAT : Arylalkylamine N-acétyltransferase, **NSC** : Noyau Suprachiasmatique, **pRGC** : photosensitive retinal ganglion cells

En dehors du tractus rétino-hypothalamique, la voie géniculo-hypothalamique régule finement les rythmes circadiens en réponse à des stimuli non lumineux. Cette voie vient donc compléter le système rétino-hypothalamique au travers d'une voie indirecte et multimodale. Cette voie géniculo-hypothalamique naît des neurones du noyau inter-géniculaire latéral (thalamus dorsal) et prend fin dans le noyau suprachiasmatique. Il reçoit des signaux de la rétine comme la voie du tractus rétino-hypothalamique mais aussi le cortex, certains systèmes moteurs, ou la formation réticulée. Les signaux non liés directement à la lumière vont être : les activités locomotrices, les interactions sociales, les comportements exploratoires. Ces informations non photiques vont donc ajuster la réponse du SNC aux informations photiques de la voie rétino-hypothalamique.

Le NSC va ensuite envoyer les informations reçues vers des relais hypothalamiques et extra-hypothalamiques. Les cibles principales étant les relais hypothalamiques sur lesquels nous allons nous concentrer.

Les relais vers les noyaux hypothalamiques comprennent le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus relayant l'information circadienne vers 1) la voie sympathique (colonne intermédiolatérale de la moelle épinière) qui régule la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale et 2) les neurones contrôlant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui rythme la synthèse du cortisol.

Le noyau subparaventriculaire qui relaie l'information circadienne vers les centres de régulation de la température corporelle et de l'activité motrice et de l'éveil.

Le noyau dorsomédian hypothalamique, qui reçoit directement des informations du noyau suprachiasmatique (NSC) mais aussi du noyau subparaventriculaire, joue un rôle central dans la régulation des rythmes de l'alimentation et des cycles veille-sommeil. Par son intégration des signaux circadiens, il contribue également à la modulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, en influençant la sécrétion rythmique de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse, essentielle à la régulation des fonctions métaboliques et de la réponse au stress.

2. Horloge « périphérique »

Les différentes horloges périphériques se trouvent dans les différents organes et tissus aux fonctions essentiels (foie, cœur, ...). Chacune de ces horloges permet de synchroniser notre rythme circadien.

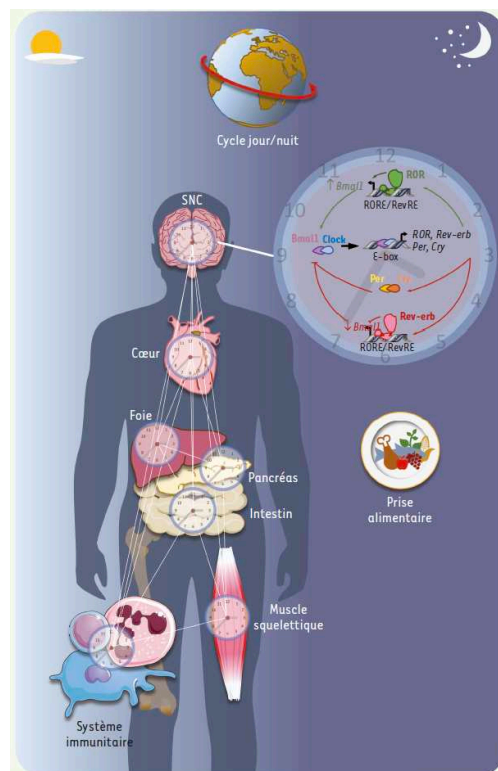


Figure 2 : Organes influencés par le rythme circadien

3. L'horloge moléculaire

Elle est située dans toutes les cellules de l'organisme et est sensible, entre autres, à l'état énergétique de la cellule soulignant l'importance ici du « dialogue » entre l'horloge moléculaire(4) et le statut métabolique.

L'horloge moléculaire est composée de boucles transcriptionnelles positives et négatives interconnectées. Elle repose sur des interactions cycliques, entre l'expression des gènes de l'horloge et les protéines qu'ils codent, dont le cycle d'expression est d'environ 24h.

La boucle principale est constituée du complexe transcriptionnel composé des facteurs de transcription CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) et BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like 1). La boucle secondaire est composée des récepteurs nucléaires ROR (Retinoic acid receptor-related Orphan Receptors) et REV-ERB permettant de réaligner plus rapidement le rythme circadien. Cela est intéressant, par exemple lors d'un décalage horaire, la boucle secondaire va contribuer à adapter plus rapidement le nouvel environnement lumineux.

La boucle principale commence dans le noyau, les facteurs CLOCK et BMAL1 s'assemblent en hétérodimère. Ce complexe se fixe sur des éléments de réponse spécifiques appelés E-boxes présents dans les promoteurs des gènes cibles. Cela va activer la transcription des gènes *Period* (Per) et *Cryptochrome* (Cry) mais aussi Rev-erb et ROR

Les ARNm issus des gènes *Per* et *Cry* sont traduits en protéines dans le cytoplasme et s'accumulent jusqu'à s'associer en complexe et être importés dans le noyau. Une fois dans le noyau, ils forment le complexe répressif qui va se lier au complexe CLOCK-BMAL1. Cette liaison va inhiber l'activité transcriptionnelle du complexe CLOCK-BMAL1 et donc arrêter la production de nouveaux ARNm Per et Cry.

Les protéines PER et CRY sont marquées pour la dégradation par le **système d'ubiquitination**, qui implique des enzymes d'activation, de conjugaison et des ubiquitine-ligases. La polyubiquitination de ces protéines permet leur reconnaissance par le **protéasome**, qui assure ensuite leur dégradation. Cette disparition de PER et CRY entraîne une levée de l'inhibition exercée sur le complexe CLOCK-BMAL1, lequel peut alors de nouveau activer la transcription de ses gènes cibles, relançant ainsi le cycle circadien.

La boucle composée de Rev-erb, qui agit comme répresseur, et de ROR, qui agit comme activateur, contrôle la transcription de **BMAL1** en se fixant sur les éléments de réponse RRE (Rev-erb/ROR response elements) situés dans le promoteur du gène. Rev-erb inhibe alors que ROR active la transcription de BMAL1. Cette boucle constitue un **mécanisme de régulation essentiel et interdépendant** de la boucle principale CLOCK–BMAL1 ↔ PER/CRY. En effet, l'invalidation simultanée de Rev-erb α et Rev-erb β entraîne une perte complète des rythmes circadiens chez la souris, ce qui souligne son rôle indispensable dans la robustesse et la stabilité de l'horloge circadienne.

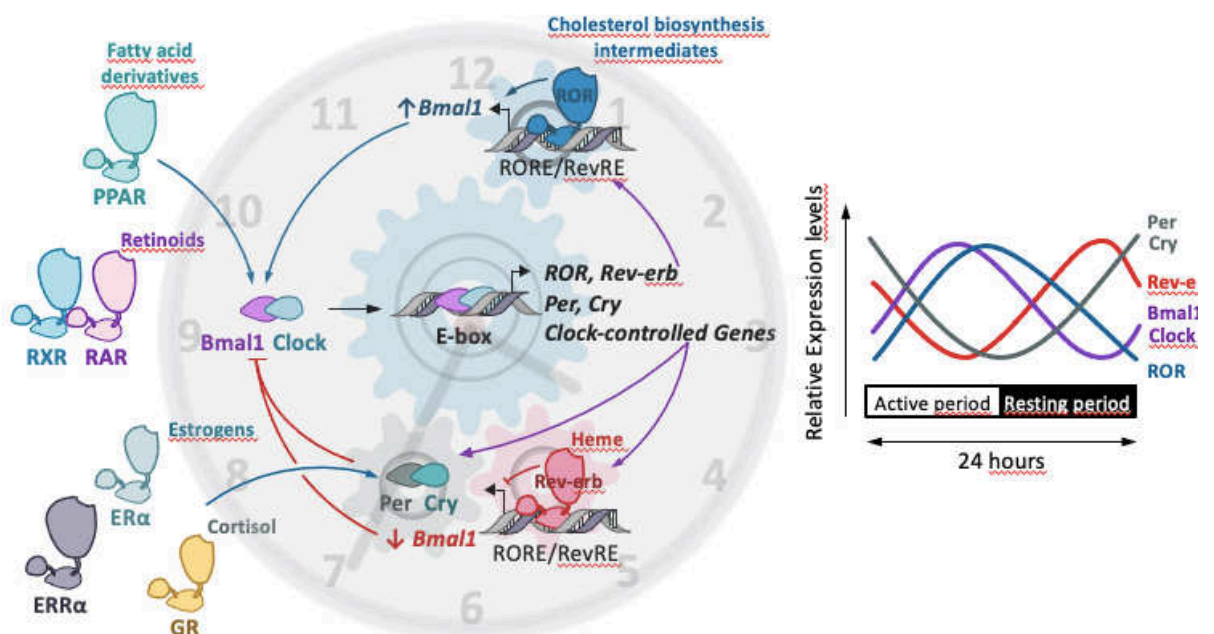


Figure 3 : Schéma de l'horloge moléculaire

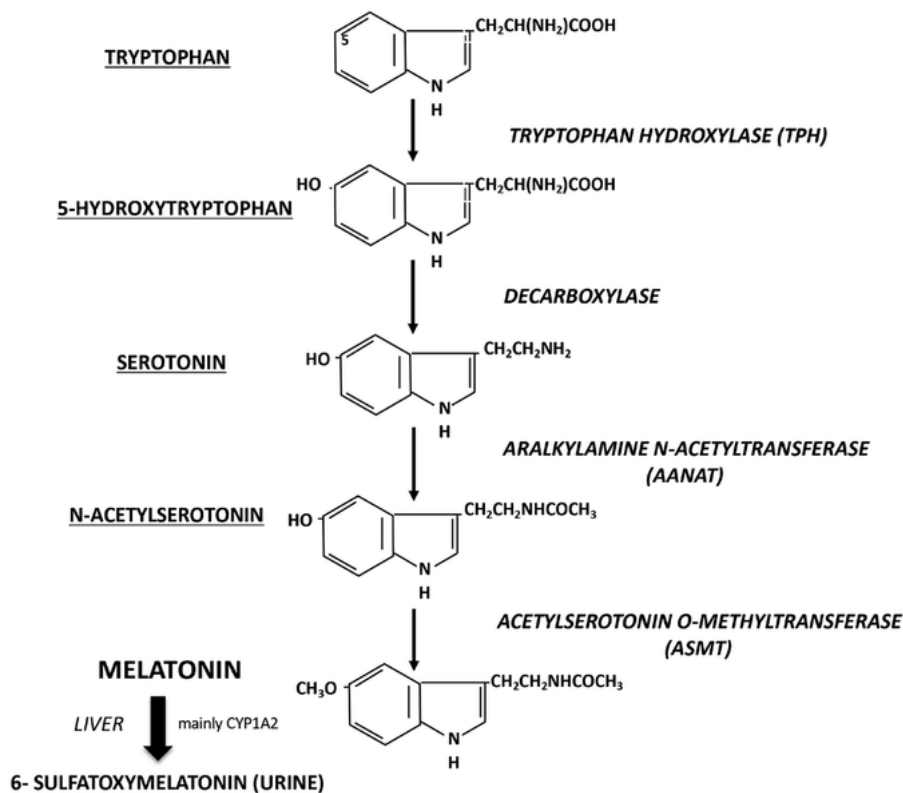
4. Chronotype

Le chronotype est une manifestation du rythme circadien qui va permettre de définir si un individu va être plutôt matinal ou plutôt vespéral, et se réfère notamment à son heure de lever et de coucher. Il existe des questionnaires qui vont permettre de définir si un individu est plus du matin ou du soir. Il existe des questionnaires comme celui de Horne et Ostberg, accessible sur le site du réseau Morphée (réseau de santé consacré à la prise en charge de troubles chroniques du sommeil). Ce questionnaire est constitué de 19 questions sur l'heure de lever, la sensation de faim au réveil, le moment de la journée où on se sent le plus en forme, et autres.

Les réponses à ce questionnaire nous donnent un score qui établit notre chronotype. Le chronotype des enfants, avant la puberté, est plutôt « matinal » Ce n'est qu'à partir de la puberté et donc de l'adolescence que le chronotype va devenir plus tardif. Les travaux de T. Roenneberg ont montré que les femmes atteignent leur chronotype adulte vers 19 ans tandis que les hommes l'atteignent plutôt vers l'âge de 21 ans. Puis en vieillissant le rythme redevient de plus en plus précoce.

C. Le cycle Tryptophane-sérotonine-mélatonine et son impact dans le rythme circadien

Dans les années 1970-1980, des chercheurs tels que Russel J reiter ont montré que la mélatonine était directement liée au rythme circadien, car sa sécrétion est régulée par la lumière bleue qui est envoyé au noyau suprachiasmatique (NSC) par les cellules ganglionnaires rétiniennes photosensibles, qui vont envoyer des signaux à la glande pinéale par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, pour contrôler sa sécrétion. À l'initiation de la phase nyctémérale obscure, on observe une élévation progressive de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale, conséquence de l'activation des voies photo-neuroendocriniennes relayées par le noyau suprachiasmatique.



1. Tryptophane

Le tryptophane fait partie des 8 acides aminés essentiels, ou acides aminés indispensables, c'est-à-dire qu'il ne peut pas être synthétisé *de novo* par l'organisme (ou de manière insuffisante pour le fonctionnement normal de l'organisme). Il doit donc être obligatoirement apporté par l'alimentation. C'est un constituant essentiel de nombreuses protéines.

a) Rôle du tryptophane

Le tryptophane a un rôle important dans la gestion des émotions car c'est un précurseur de la sérotonine, aussi appelée « l'hormone du bonheur ». Beaucoup d'études ont prouvé qu'un déficit de L-tryptophane est associé à un état dépressif. Étant un précurseur de la mélatonine, il a également un rôle important au niveau de la qualité du sommeil.

b) Aliments riches en tryptophane

Le tryptophane est présent en quantité importante dans de nombreux aliments de la vie courante : le riz complet, les viandes, les volailles, les produits laitiers, les œufs, les protéines de soja, les légumineuses (*Griffonia*), le chocolat, les bananes, les amandes, les noix de cajou et la levure de bière. Actuellement, il est recommandé d'après de nombreuses sources diététiques, un apport de 4mg par kg de masse corporelle donc environ 200 mg pour une personne pesant 50 kg. Le griffonia (*Griffonia simplicifolia*) de la famille des Fabacées, est une plante originaire d'Afrique de l'Ouest. Ses graines sont particulièrement riches en **5-hydroxy-L-tryptophane (5-HTP)**.

c) Controverses vis-à-vis du tryptophane et contre-indications

Le tryptophane a été massivement commercialisé aux Etats-Unis à la fin des années 1980, sous forme de compléments alimentaires. Toutefois, il a été synthétisé à partir de bactéries spécifiques. Cela a causé une épidémie d'éosinophilie-myalgie, ayant provoqué plus

de 30 décès et rendu beaucoup de personnes infirmes. Le tryptophane a donc été interdit à la vente pendant plus de quinze années.

La molécule de tryptophane a été recommercialisée récemment, après avoir été réévaluées. Ces essais ont jugé le tryptophane utilisé comme inoffensif pour l'Homme, il a alors pu être commercialisé sur le marché mondial dans la catégorie des compléments alimentaires.

La prise de tryptophane n'a pas de réelles contre-indications, il faut cependant demander l'avis d'un professionnel de santé si la prise est concomitante avec d'autres traitements médicamenteux tels que des anti-dépresseurs ou des somnifères.

2. Sérotonine (5-hydroxy-tryptophane) : « l'hormone du bonheur »(5)

C'est un neurotransmetteur synthétisé à partir du tryptophane. 95% de la sérotonine est produit par l'intestin (microbiote), et seulement 5% au niveau du cerveau. Toutefois, il faut encore que la sérotonine produite par l'intestin passe la BHE. La sérotonine se fixe sur plus de 15 récepteurs différents, qu'ils soient excitateurs ou inhibiteurs. Elle est indispensable pour la communication entre les neurones. La sérotonine va être produite lors de situations agréables tels qu'un repas avec des amis, une activité sportive, interactions sociales, ...

a) *Rôle de la sérotonine*(6)

La sérotonine constitue un neurotransmetteur clé du système nerveux central et périphérique, dont les fonctions physiologiques et comportementales sont multiples. Elle intervient de manière déterminante dans la régulation de l'humeur, notamment en modulant l'anxiété, certains comportements et les processus d'apprentissage. Elle participe également au contrôle de l'alternance veille-sommeil, de l'appétit, de la nociception, de la régulation de la température corporelle, de la libido et de l'état de vigilance. Au-delà de ces fonctions établies, la sérotonine exerce des effets sur la modulation des fonctions cognitives, de la mémoire, ainsi que sur le fonctionnement de systèmes périphériques, tels que le système cardiovasculaire et le système digestif. Compte tenu de la complexité de ses voies de signalisation et de la diversité de ses récepteurs, il est probable que la sérotonine remplisse encore d'autres rôles qui demeurent à ce jour non élucidés.

b) Utilisation de la sérotonine dans la prise en charge de la dépression et de l'anxiété

De nombreuses recherches ont porté sur la dynamique de la sérotonine dans le neurone pré-synaptique, en particulier concernant ses mécanismes de recapture via le transporteur spécifique SERT et son stockage dans les vésicules synaptiques. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent actuellement la stratégie thérapeutique de première intention dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères. Ces molécules présentent une sélectivité d'action vis-à-vis du SERT, mais ne discriminent pas entre les multiples sous-types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT1 à 5-HT7). Cette absence de spécificité contribue à l'apparition d'effets indésirables cliniquement pertinents, tels que des altérations de la libido, des perturbations du sommeil, ou encore la survenue de céphalées, en raison de l'implication ubiquitaire de la sérotonine dans divers processus physiologiques.

Il existe également les modulateurs de la sérotonine, qui bloquent en premier lieu les récepteurs 5-HT-2 et on retrouve aussi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline. Les inhibiteurs de MAO (mono-amine oxydase), inhibe l'action des MAO qui transforment la sérotonine (ainsi que la noradrénaline et la dopamine) en métabolite. Cela augmente donc leurs concentrations dans la fente pré-synaptique. Toutefois les inhibiteurs de MAO sont à utiliser avec beaucoup de précautions du fait de leurs nombreuses interactions avec les médicaments sympathomimétiques, antidépresseurs, ou un aliment contenant de la tyramine (le fromage bien fait par exemple) ou de la dopamine (fève, haricots, sauce soja, raisins secs, ...)

Figure 2. Physiologie de la sérotonine: La sérotonine se forme dans le bouton terminal présynaptique à partir du tryptophane. Une fois emmagasinée dans les vésicules, elle est libérée dans la fente synaptique où elle peut se lier aux récepteurs de la sérotonine sur le neurone postsynaptique où elle exerce son action. Un transporteur ramène la sérotonine au bouton terminal présynaptique, où elle est décomposée par la monoamine oxydase²⁹. Les 3 classes de médicaments qui augmentent la sérotonine dans les synapses sont indiquées en rouge.

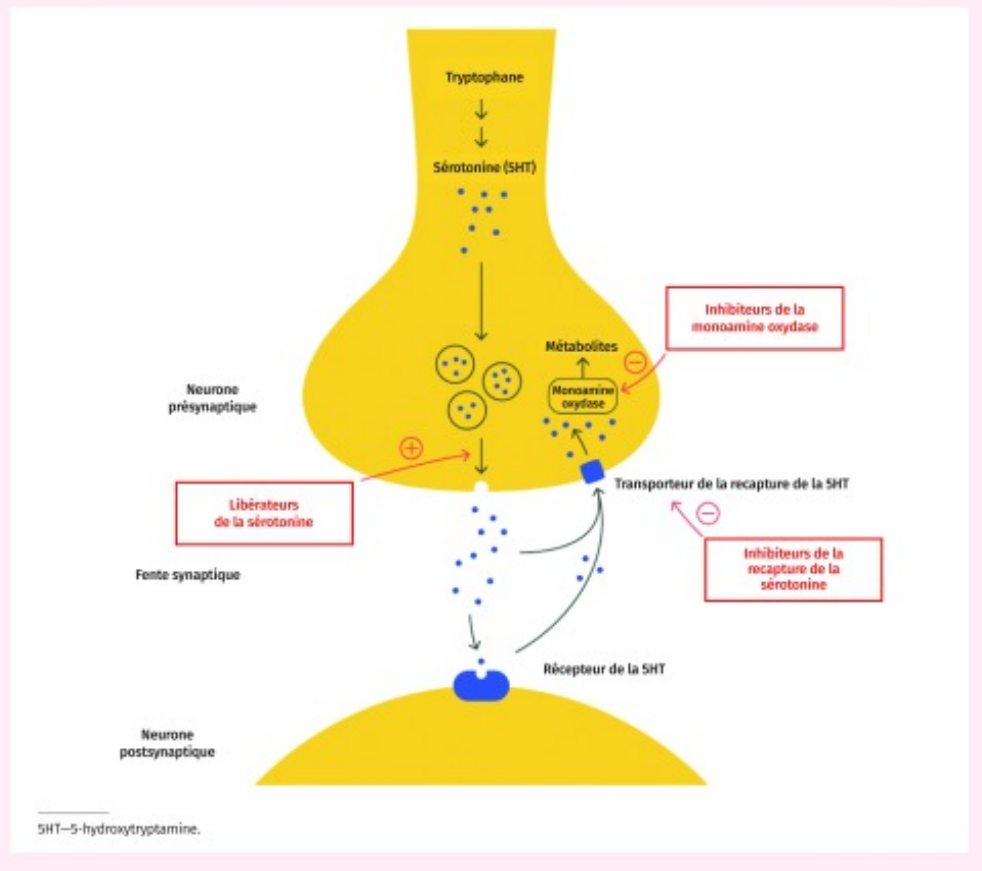


Figure 5 : Mécanisme de libération et de recapture de la sérotonine dans la synapse

Au niveau de la neurone pré-synaptique, on retrouve la sérotonine. Elle est libérée dans la fente synaptique, c'est elle qui va permettre la transmission de l'information entre deux neurones, en se fixant sur les neurones post-synaptiques. On voit sur le schéma où interviennent les différentes thérapeutiques, pour permettre la bonne transmission de l'information.

c) *Aliments, compléments alimentaires riches en sérotonine(7)*

Il n'y a pas dans l'alimentation d'aliments riches en sérotonine, il faut manger des aliments riches en tryptophane qui est le précurseur de la sérotonine. Le Griffonia semble être un complément très intéressant car ces graines sont très riches en 5-HTP, le précurseur de la sérotonine.

d) *Booster sa production de sérotonine*

Il est important de consommer des glucides pour faciliter le passage de la sérotonine à travers la BHE (barrière hémato-encéphalique). Il est aussi important de consommer des fibres, probiotiques (bonnes bactéries intestinales) pour entretenir la flore intestinale. En effet, cela favorise la production de sérotonine qui se fait à 95% dans l'intestin, et renforce les niveaux de sérotonine par le biais de l'axe intestin-cerveau.

Le magnésium occupe une place déterminante dans le métabolisme du tryptophane et la biosynthèse de la sérotonine. En tant que cofacteur essentiel, il intervient dans le fonctionnement de multiples enzymes, dont la tryptophane hydroxylase, enzyme limitante de la voie qui catalyse la conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Cette étape est cruciale, car elle conditionne la disponibilité du substrat nécessaire à la formation de la sérotonine par la décarboxylation subséquente du 5-HTP. Une carence en magnésium peut compromettre l'efficacité de cette conversion et se traduire par une diminution des niveaux de sérotonine, avec des répercussions potentielles sur la régulation de l'humeur, du cycle veille-sommeil et d'autres fonctions physiologiques modulées par ce neurotransmetteur. Le maintien d'un apport suffisant en magnésium, via une alimentation riche en sources naturelles (légumineuses, oléagineux, céréales complètes, légumes à feuilles vertes) ou par supplémentation si nécessaire, constitue ainsi un facteur clé pour assurer l'intégrité du système sérotoninergique.

Les acides gras oméga-3 et la vitamine D ont été associés, selon plusieurs travaux en neurosciences et psychiatrie, à une modulation positive de la synthèse et de l'efficacité fonctionnelle de la sérotonine. L'EPA (acide eicosapentaénoïque) contribue à potentialiser la libération de sérotonine en inhibant la production de prostaglandines de type E2, tandis que le DHA (acide docosahexaénoïque) améliore la fluidité et la perméabilité membranaire, facilitant ainsi l'interaction du neurotransmetteur avec ses récepteurs spécifiques. La vitamine D, pour sa part, intervient dans la régulation de l'expression de la tryptophane hydroxylase, favorisant la conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptophane et, par extension, en sérotonine.

Par ailleurs, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors du stress entraîne une sécrétion accrue de cortisol. Une production excessive de cette hormone peut interférer avec le métabolisme du tryptophane et réduire la disponibilité de la sérotonine, contribuant à des déséquilibres neurochimiques. La gestion du stress — par l'activité physique

régulière, une alimentation équilibrée, une hygiène de sommeil adéquate et des pratiques de relaxation (yoga, sophrologie, méditation) — constitue donc un levier important pour préserver l'homéostasie sérotoninergique. Un faible taux de sérotonine peut lui-même majorer la vulnérabilité au stress, établissant ainsi un cercle vicieux entre hypofonction sérotoninergique et hyperactivation de la réponse au stress

e) *Symptômes d'un manque de sérotonine*

On retrouve :

- Les troubles digestifs, diarrhées ou constipation, si le microbiote intestinal est perturbé alors la production de sérotonine ainsi que l'axe intestin-cerveau seront diminués et donc on sera carencé en sérotonine.
- Une Perturbation du sommeil, étant donné que la sérotonine est un précurseur de la mélatonine, un manque de sérotonine entrainera un manque de mélatonine et donc un sommeil de moins bonne qualité avec des difficultés d'endormissement et réveils nocturnes.
- Des troubles de l'alimentation, car cette hormone joue un rôle dans la modulation de l'appétit. Il va donc y avoir une alimentation compulsive, avec des ruées sur les aliments sucrés ou salés.
- Des Troubles d'ordre psychique, sans cette « hormone du bonheur », on retrouvera une humeur maussade, un isolement avec un renfermement sur soi, une certaine agressivité, une absence de plaisir, un stress, de l'anxiété, une certaine apathie, mais aussi une difficulté à se concentrer et à mémoriser.

D'autres signes tels que, une tachycardie, une hypertension, une envie plus fréquente d'uriner, ou encore des céphalées, des difficultés respiratoires sont des symptômes du manque de sérotonine.

3. Mélatonine : « l'hormone du sommeil »

La mélatonine(8) est une molécule naturelle dérivé du tryptophane. Sa sécrétion dépend du rythme circadien, elle sert même de chronobiotique(9), c'est-à-dire qu'elle est capable de remettre à l'heure notre horloge biologique interne si elle est désynchronisée. Elle sert de rythmicité entre les cycles jour/nuit. C'est un marqueur circadien avec une concentration haute la nuit et basse la journée.

a) *Cycle de la mélatonine*

La mélatonine est sécrétée dans le cerveau par la glande pinéale (ou épiphyse), en l'absence de lumière. Elle va aider notre corps à se réguler au quotidien, mais aussi en fonction des saisons. En effet, les périodes d'obscurité sont plus longues pendant la période hivernale tandis que les organismes sont davantage exposés à la lumière au cours de l'été par exemple.

La synthèse de La mélatonine se fait à partir de la sérotonine (et donc du tryptophane) et est catalysée par la NAT (N-acétyl-transférase), une enzyme dont l'activité est plus importante lors de la nuit. Cette production est contrôlée par la machinerie circadienne et donc par notre horloge centrale au niveau de l'hypothalamus dans le noyau suprachiasmatique. Cela veut dire que les synchroniseurs extérieurs comme le cycle lumière/obscurité va jouer un rôle très important dans cette production. Par exemple, l'exposition prématuré à la lumière le matin provoque une avance de phase, avec une diminution plus rapide de sécrétion de mélatonine au petit matin. Au contraire, si on s'expose à la lumière tard le soir, alors on aura un retard de phase, et donc une sécrétion de mélatonine plus tardive avec possiblement une difficulté d'endormissement.

La « lumière bleue » produit par les écrans de télévision, de téléphone, de tablette va perturber cette sécrétion. Elle va servir de leurre à des photorécepteurs situés dans la rétine, le cerveau va penser que c'est encore la journée et que par conséquent il ne faut pas dormir et donc pas produire de mélatonine. S'il y a moins de mélatonine, alors il y aura plus de difficultés à s'endormir.

En moyenne, la production de la mélatonine se fait entre 22h et 7h et un pic dans le sang maximal entre 3 et 4h du matin, pour devenir quasiment indétectable dans la journée.

La production de mélatonine(10) est maximale entre l'âge de 5 et 10 ans, puis diminue tout au long de la vie. Cela est dû à la calcification de la glande pinéale et aussi à la diminution de l'activité de la NAT qui diminue avec l'âge. La diminution de la production de l'hormone du sommeil va alors provoquer des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes. Le temps d'endormissement s'élève à 25 minutes chez les personnes de plus de 45 ans et augmente à 45 minutes pour les plus de 75 ans.

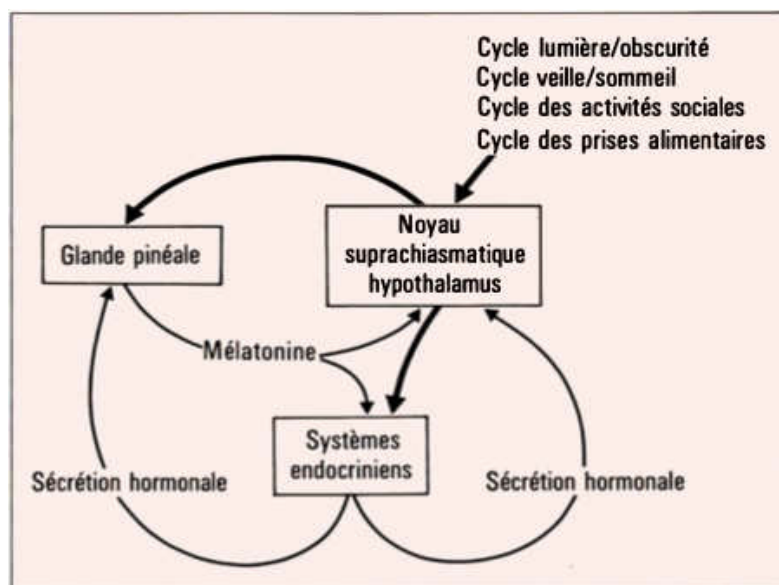


Figure 6 : Régulation circadienne et rôle de la mélatonine

b) Rôle de la mélatonine(11)

Elle joue donc un rôle primordial dans le sommeil, mais également dans plusieurs autres fonctions, dont la régulation de la température corporelle qui facilite aussi notre endormissement.

Dans le vieillissement, de nombreuses études ont montré ses propriétés antioxydantes et son effet anti-radicalaire, encore plus robustes que la vitamine E. Par exemple, la durée de vie de souris âgées augmente lorsque la glande pinéale de jeunes souris est transplantée dans des souris âgées(12) (Pierpaoli et al, 1994) ;

Dans les situations de désynchronisation circadienne, telles que celles induites par le décalage horaire, le cycle veille-sommeil peut être réaligné par diverses interventions chronobiologiques. Parmi celles-ci figurent l'exposition contrôlée à la lumière en fonction de la phase circadienne, l'administration exogène de mélatonine et l'ajustement progressif des horaires de sommeil et d'éveil.

La perturbation des rythmes circadiens ne se limite pas à des altérations du sommeil : elle est également associée à des troubles affectifs, incluant la survenue d'épisodes dépressifs. Ces observations ont conduit à explorer des stratégies pharmacologiques ciblant directement le système mélatoninergique. L'agomélatine, agoniste des récepteurs MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, constitue un exemple pertinent. Son double mécanisme d'action permet de resynchroniser les rythmes circadiens tout en modulant la neurotransmission sérotoninergique, avec pour conséquence une amélioration de l'humeur.

Ce profil pharmacodynamique confère à l'agomélatine une place particulière dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés, notamment lorsque ceux-ci sont associés à une désorganisation des rythmes biologiques.

Dans les cancers, une diminution du pic de la mélatonine est très souvent constatée chez ses personnes souffrant de cancer. En particulier chez les femmes travaillant la nuit souffrant d'un cancer du sein où le pic de mélatonine est moins important et en retard de phase provoquant une altération du rythme circadien.

c) DSMLF : début de sécrétion de la mélatonine en lumière faible(13)

C'est un outil de diagnostic qui permet de définir la phase circadienne. Il va servir à diagnostiquer à partir de quelle heure, la mélatonine endogène va être sécrétée.

Généralement, la sécrétion va démarrer 2 à 3 heures avant l'heure du coucher habituel. On réalise ce diagnostic grâce à des prélèvements salivaires, ou dans le plasma. Mais ces derniers temps, les prélèvements salivaires sont les plus utilisés, en raison de leurs caractères non invasifs. Ces recueils se font habituellement à partir de 18h et jusqu'à l'heure du coucher. Cela se fait en lumière faible, sous contrôle car la lumière bleue peut masquer voire supprimer la sécrétion de mélatonine.

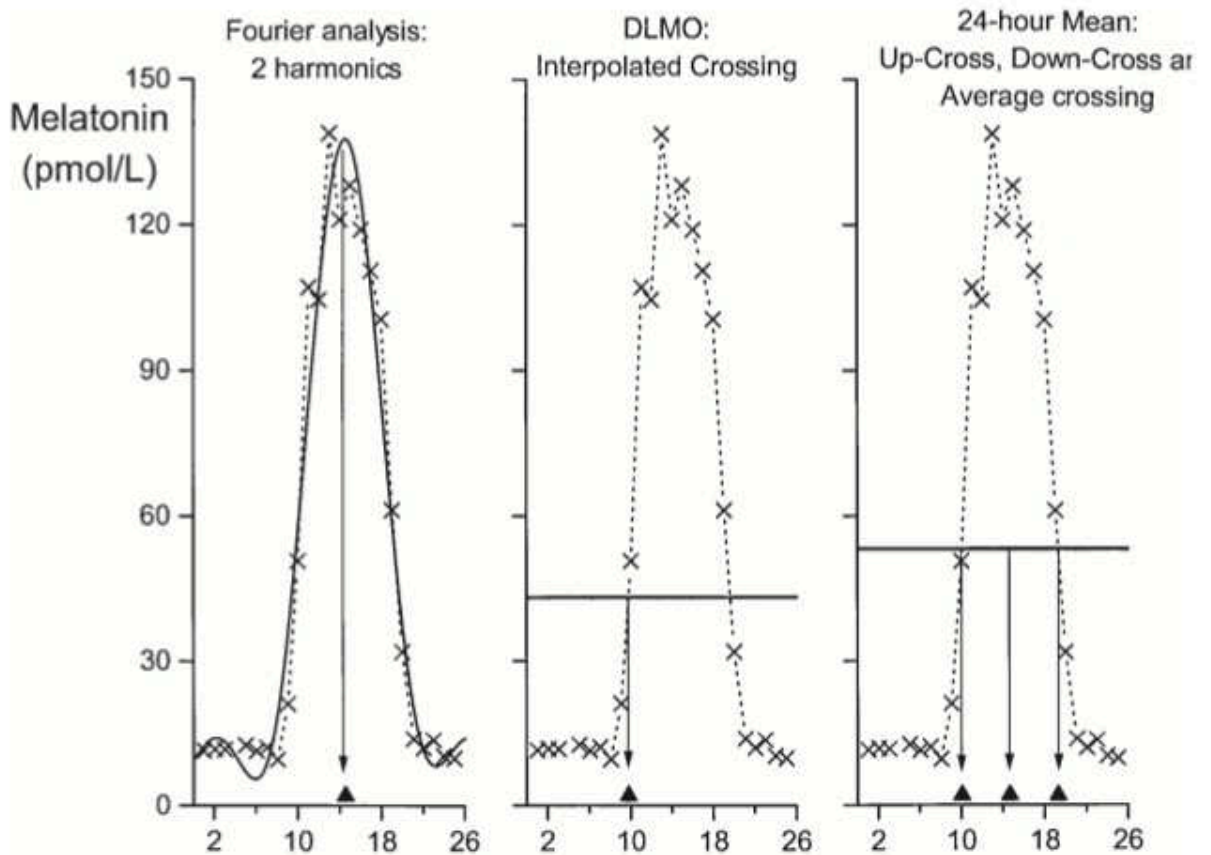


Figure 7 : Analyse du profil circadien de la mélatonine sur 24h

Les résultats sont représentés comme tels sur une fonction sinusoïdale, et ce qui nous intéressera ici, sera l'acrophase. Là où le pic de mélatonine sera le plus important.

Avant ce recueil, il sera important de définir la période où l'on réalisera ces prélèvements. Avec une anamnèse et un agenda du sommeil. Cela serait plus juste de tenir compte de l'agenda du sommeil, en période « libre » c'est-à-dire le week-end par exemple, que des « périodes sous contraintes » la semaine avec le travail ou les études qui conditionnent notre nuit. Le résultat peut être influencés par l'alimentation, les médicaments, la lumière, les conditions de stockage, ainsi que le délai avant analyse.

Pour mesurer ces concentrations, on peut utiliser des techniques d'immuno-essais tels que ELISA, ou RIA ou bien la spectrométrie de masse.

Au niveau sanguin, le seuil inférieur fixe est de 10 pg/mL alors que pour la salive on a une moins bonne disponibilité d'environ 30-40% donc on prendra comme seuil 3 ou 4pg/mL. Une des limites de cette approche est pour les faibles sécréteurs de mélatonine.

d) Place de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine

Comme pour tous les médicaments indiqués dans les troubles du sommeil, il est important de commencer par un changement d'hygiène de vie. Par exemple, reconnaître les signes déclencheurs du sommeil (bâillement, sensation de brûlure oculaire, sensation de froid), avoir des horaires réguliers de lever et de coucher, traiter aussi la cause de l'insomnie. Et ce n'est qu'en cas d'échec que le traitement par mélatonine pourra se mettre en place.

Le Circadin®, à la dose de 2 mg à libération prolongée, est indiqué chez l'adulte de plus de 55 ans, en monothérapie, pour le traitement de courte durée de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité.

On retrouve aussi Slenyto®, un médicament indiqué dans le traitement de l'insomnie chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans présentant un trouble autistique ou un autre trouble neurologique associé à une anomalie de la sécrétion de mélatonine et/ou des réveils nocturnes. La dose initiale est de 2 mg, avec une dose maximale de 10 mg par jour à prendre entre 30 minutes et 1 heure avant le coucher.

On le retrouve également dans de plus en plus de compléments alimentaires associées ou non à des plantes sédatives tes que la valériane, l'aubépine, l'eschsoltzia, ... Toutefois dans ce type de compléments, il ne peut pas y avoir plus de 1,9 mg de mélatonine(14). Ce sont des médicaments OTC, qui doivent êtres conseillés et sous le contrôle d'un professionnel de santé.

Il existe encore une forme de médicaments à base de mélatonine, celles dans les préparations réalisées par le pharmacien, sur prescription médicale.

e) Précautions d'emplois avec la mélatonine

Bien que la mélatonine soit considérée comme sûre lorsqu'elle est utilisée à court terme, ses effets à long termes ne sont pas encore bien compris. De nombreux effets indésirables ont été décrits par les utilisateurs de la mélatonine. Que ce soit dans les CA par l'ANSES (agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation), environ 90 plaintes entre 2009 et mai 2017. Et plus de 200 effets indésirables recueillis par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicaments) pour les médicaments contenant de la mélatonine.

Les effets indésirables retrouvés étaient :

- Des troubles neuropsychiques (sommolence diurne, maux de têtes, convulsions, anxiété, troubles dépressifs)
- Des troubles cutanées de types éruptions diverses
- Des troubles digestifs (constipation, vomissements)
- Des troubles plus rares du rythme cardiaque, régressant à l'arrêt de la mélatonine.

De nombreuses interactions médicamenteuses existent avec la mélatonine, avec risque d'augmentation et diminution de leurs activités et donc de leurs effets indésirables. La consommation de mélatonine, dans le complément alimentaire doit être évitée chez la femme enceinte ou allaitante, les enfants, les personnes souffrant de maladie auto-immune, épilepsie ou asthme, ainsi que de troubles psychiques.

Il est donc vivement conseillé de demander l'avis d'un professionnel de santé, avant de prendre un complément alimentaire à base de mélatonine, et encore plus si un autre traitement est en cours

III. Pathologies associées à une altération de l'horloge circadienne

A. Comportements à risque de désynchronisation

1. Syndrome de retard de phase

Les syndromes de retard de phase du sommeil correspondent au fait qu'un individu ne va pas se coucher alors que son horloge lui indique d'y aller (bâillements, fatigue, ...). Souvent couché vers 3h du matin et réveillé vers 10 heure, ces comportements sont plus fréquents chez les adolescents. Donc, il y aura une tendance à se coucher tard le soir et se lever tard le matin. La qualité du sommeil reste très bonne. Toutefois, il va y avoir des réveils tôt pour le travail ou pour l'école. On aura par conséquent, une somnolence diurne excessive la journée. Souvent ces personnes consultent pour un problème de rendement scolaire, et des cours manqués le matin. Mais on aura aussi un risque accru de dépression, ou d'anxiété.

La prise en charge des altérations du rythme circadien repose initialement sur des interventions comportementales de type chronothérapeutique. Celles-ci incluent le décalage progressif de l'horaire de coucher et de lever, visant à induire une avance de phase et à restaurer la consolidation du cycle veille-sommeil.

En cas d'efficacité partielle ou insuffisante, une approche combinée est recommandée. L'administration de mélatonine exogène, utilisée ici comme signal chronobiotique pour faciliter l'endormissement et ajuster la phase circadienne, peut être associée à une photothérapie matinale. L'exposition lumineuse intense en début de journée agit comme synchroniseur externe (zeitgeber), renforçant l'entraînement circadien et contribuant à avancer la phase biologique. Cette synergie entre signal pharmacologique (mélatonine) et signal environnemental (lumière) optimise la plasticité circadienne et favorise une réorganisation plus stable et durable des rythmes biologiques, en particulier dans les contextes de désynchronisation marquée.

Le but ici est de resynchroniser l'horloge biologique aux horaires souhaités. Une hygiène de sommeil stricte devra être respectée, c'est-à-dire créer un environnement propice au sommeil (dans le noir, température adéquate entre 16-18°C, pas de stimulation dans la chambre, ...), éviter les écrans avant le coucher, maintenir des horaires de sommeils réguliers.

2. Syndrome d'avance de phase (SAPS)

Le syndrome d'avance de phase(15) se caractérise par un endormissement précoce et un réveil matinal, plus fréquents chez les personnes âgées. Ce phénomène est lié, entre autres, au vieillissement du système circadien et à une diminution progressive de la sécrétion de mélatonine, hormone clé dans la régulation des rythmes veille-sommeil.

Chez ces sujets, la qualité intrinsèque du sommeil reste généralement conservée, mais la propension à s'endormir dès la fin d'après-midi ou en début de soirée entraîne un réveil spontané plusieurs heures avant l'horaire souhaité. L'incapacité à se rendormir après ce réveil précoce accentue la désynchronisation par rapport aux exigences sociales et professionnelles.

Cette avance de phase peut générer des difficultés d'adaptation sociale, une réduction des interactions avec l'entourage et, à long terme, contribuer à un isolement ou à des troubles de l'humeur, bien que le sommeil, en lui-même, ne soit pas pathologique.

La cause peut être génétique, avec des mutations de *PER2* qui régule l'horloge circadienne. Plus précisément, la mutation de *PER2S662G* provoque un SAPS familial, démontrant ainsi que le gène *PER2* joue un rôle essentiel dans l'horloge circadienne humaine.

Pour prendre en charge cette avance de phase, la photothérapie peut être utilisée pour resynchroniser l'horloge. En effet, une exposition importante (>2.500X lux) de lumière en début de soirée, associé ou non à la prise de mélatonine en décalé pour retarder l'heure du coucher, permet de resynchroniser l'horloge. Il peut aussi y avoir la mise en place de comportements spécifiques pour modifier l'heure de coucher, par exemple pratiques d'activités stimulantes le soir.

3. Troubles du décalage horaire et particularité inter-individuelles (16)

On appelle « jet-lag » (17) ou décalage horaire un trouble temporaire du sommeil qui survient lorsque le rythme circadien est perturbé par un voyage rapide à travers plusieurs fuseaux horaires. Très souvent ce sont les vols qui traversent 4 à 5 fuseaux horaires qui vont commencer à désynchroniser l'horloge. En arrivant dans le pays, l'horloge interne n'est pas en phase avec l'heure locale et donc avec les cycles lumière/obscurité.

Les symptômes vont être selon le sens du voyage (vers l'ouest ou l'est), insomnie ou somnolence, des difficultés de concentrations et de performances, la désorientation, la perte d'appétit, des courbatures, ... Ces symptômes disparaîtront quelques jours après l'arrivée, selon le nombre de fuseaux horaires de différence au pays de départ. En général, on récupère un fuseau horaire par jour.

L'adaptation au cours des voyages dépend aussi des individus et selon le voyage. En effet, un voyage vers l'est peut causer plus de difficulté d'adaptation, et encore plus si notre période circadienne est légèrement supérieure à 24h. Cela est due à l'exposition à la lumière qui survient avant que notre température corporelle atteigne son minimum en fin de nuit. Cela accentue le retard de phase. Mais la durée et les symptômes du jet-lag va également dépendre de notre propre chronotype. Si on est un « lève-tôt », on supportera mieux un voyage vers l'Ouest et *vice versa*. Un « lève-tard » supportera mieux un voyage vers l'Est.

L'âge et l'origine ethnique sont aussi des facteurs importants qui influencent le fonctionnement de l'horloge biologique. Avec le vieillissement, l'horloge circadienne perd en force et en régularité, ce qui rend plus difficile la stabilisation des rythmes veille-sommeil. C'est l'une des raisons pour lesquelles les personnes âgées présentent plus souvent des troubles du sommeil liés à une altération circadienne.

En outre, des études ont montré que la période circadienne moyenne (la « longueur » de l'horloge interne) est en moyenne plus courte chez les populations africaines que chez les populations caucasiennes. Cela a des conséquences pratiques sur l'adaptation aux décalages horaires : un voyage vers l'Est (qui demande d'avancer la phase circadienne) sera plus facile

pour les personnes d'origine africaine, tandis qu'un voyage vers l'Ouest (qui demande de retarder la phase) sera plus facilement toléré par les personnes caucasiennes.

Ces différences illustrent l'importance de prendre en compte à la fois l'âge et l'origine ethnique dans l'étude des rythmes circadiens et dans l'accompagnement des troubles liés à leur désynchronisation.

La photopériode(18) du pays d'arrivée, et donc la saison à laquelle on voyage, va aussi être prise en compte pour l'adaptation lors de notre séjour. Plus il y aura d'ensoleillement, plus notre corps recevra de signaux pour faciliter la synchronisation de notre horloge biologique interne.

L'institut national du sommeil et de la vigilance a étudié ce phénomène de jet-lag et propose des conseils pour gérer au mieux nos voyages. Il précise que pour les voyages de 2 à 4 jours, il n'est pas pertinent de modifier notre horloge biologique puisqu'à peine synchroniser on va déjà devoir la resynchroniser au pays de départ. Dans la mesure du possible, il faut donc conserver son rythme d'origine.

Il y a 10 « règles » à suivre :

- **Préparez-vous à l'avance** : Avant de partir, essayez de modifier progressivement vos heures de coucher et de lever pour vous rapprocher du fuseau horaire de votre destination. Avancez (voyage vers l'est) ou retardez (voyage vers l'ouest) vos horaires de coucher et de prise des repas à raison d'une heure par jour.
- **Choisissez des vols stratégiques** : Si possible, optez pour des vols qui arrivent en fin de journée. Cela vous donne le temps de vous installer et de vous coucher à une heure adaptée.
- **Réglez votre montre** : Réglez votre montre à l'heure de votre destination dès que vous montez dans l'avion pour commencer à vous acclimater au fuseau

horaire. Ne prenez les repas que s'ils sont en cohérence avec l'horaire de destination.

- **Évitez la caféine et l'alcool :** Ces substances peuvent perturber votre sommeil. Évitez-les avant et pendant le vol.
- **Créez un environnement de sommeil confortable :** Assurez-vous que votre chambre à l'arrivée est propice au sommeil en ajustant la température, en fermant les rideaux et en réduisant le bruit. Dans l'avion, utilisez des bouchons d'oreilles et un masque de sommeil : Ces accessoires peuvent aider à créer un environnement propice au sommeil, surtout si vous voyagez dans des environnements bruyants.
- **Exposez-vous à la lumière naturelle :** La lumière du jour aide à réguler votre horloge biologique. Exposez-vous à lumière en fin d'après-midi pour vous aider à retarder l'heure du coucher (voyage vers l'ouest) et exposez-vous à lumière le matin, dès le réveil, s'il fait jour à l'extérieur, mettez des lunettes de soleil l'après-midi (voyage vers l'est).
- **Faites des siestes courtes :** Si vous êtes très somnolent, faites des siestes courtes (20 minutes) pour éviter de perturber votre sommeil nocturne.
- **Utilisez des suppléments de mélatonine :** La mélatonine peut aider à réguler votre cycle de sommeil. Son usage est préconisé en particulier pour les vols en direction de l'Est à partir de 5 fuseaux horaires et pour un séjour de plus de 3 jours consécutifs. En cas de syndrome de jet-lag, les recommandations sont de 3 à 5 mg à l'heure du coucher, sur une courte durée (5 jours ± 2 jours) pour accélérer la resynchronisation de l'horloge interne. Cependant, il peut être nécessaire de prolonger la durée de la prise en fonction du nombre de fuseaux horaires franchis et d'un trouble du sommeil préexistant. La prise de

mélatonine avant le départ présente peu d'intérêt et pourrait même contrer son effet durant le voyage.

- **Maintenez une routine :** Essayez de suivre une routine régulière pour le sommeil et les repas, même en voyage.
- **Soyez patient :** Donnez-vous le temps de vous adapter. Il peut falloir quelques jours pour que votre corps s'habitue au nouveau fuseau horaire.

4. Travail de nuit ou horaires atypiques

Le travail de nuit(19), strictement encadré par la loi, est une forme spécifique d'horaire atypique, caractérisée par sa régularité et sa plage horaire définie.

Selon l'article L.3122-2 du Code du travail, le travail de nuit est défini(20) comme : "Tout travail accompli entre 21 heures et 6 heures", dans le cadre d'une organisation prévoyant au moins 3 heures de travail quotidien sur cette plage horaire, au moins deux fois par semaine, ou selon une autre fréquence définie par accord collectif. Il est nécessaire pour répondre à des besoins de continuité de service (santé, sécurité, transports, énergie). On le retrouve donc souvent dans les hôpitaux, industries, grande distribution, télécommunications.

Les horaires atypiques(21) correspondent aux aménagements du temps de travail qui ne sont pas « standards ». Les horaires de travail standards étant défini comme cinq jours réguliers par semaine du lundi au vendredi, horaires compris entre 7 et 20 heures, avec deux jours de repos consécutifs hebdomadaires. Les horaires dits « standards » en France ne concernerait que 37% des Français.

On retrouve en horaires dit « atypique » le travail de nuit de 21h à 6h du matin fait partie des horaires atypiques, mais on a également les rythmes de travail irréguliers ou cycliques (travail posté en 3x8 ou 2x12), le travail le soir entre 21h et minuit, le travail le week-end et jours fériés, le travail flexible, le travail sur appel ou astreinte.

Certaines mesures de prévention peuvent-être prises par les entreprises pour essayer de diminuer ce risque de désynchronisation comme limiter le recours au travail de nuit, diminuer le nombre de nuit consécutifs, organiser des temps de micro-sieste, adapter le travail selon les baisses de vigilance lors de la nuit pour éviter les accidents.

Il a été reconnu dans de nombreuses études que le travail de nuit ou les horaires atypiques(22) désynchronise notre rythme circadien. Et cela paraît logique car être en contact avec la lumière, la nuit va forcément diminuer notre pic de mélatonine, mais aussi du cortisol. Le fait de manger la nuit va induire des sécrétions d'hormone qui ne serait pas sécrété de façon physiologique. Ce qui va provoquer des problèmes au niveau de la digestion, la température corporelle qui est plus faible lors du coucher va aussi être dérégulé. Tous ces choses mise bout à bout vont induire une rupture profonde du rythme circadien, entraînant un stress biologique constant pour l'organisme, qui peine à s'adapter durablement à un cycle inversé.(23)

5. Exposition excessive à la lumière artificielle

Outre les travailleurs de nuit, la lumière des écrans, en particulier en soirée, est un perturbateur majeur du sommeil. Elle interfère avec la production de mélatonine. Les écrans (téléphones, tablettes, ordinateurs et téléviseurs) émettent une lumière riche en bleu (longueur d'onde 460-500 nm), proche de la lumière du jour. C'est un leurre pour notre cerveau qui croit qu'il fait encore jour, il retarde donc la sécrétion de la mélatonine, le signal de sommeil et l'horaire d'endormissement. Ce qui fait que si l'heure du réveil est programmée, on aura forcément une réduction du temps de sommeil.

Une étude de Harvard a examiné en 2015, les effets de la lecture sur des tablettes par rapport à la lecture de livres imprimés avant le coucher. Elle a montré que cette lecture sur tablette diminue de 55% la production de mélatonine, et retarde l'endormissement de 10 minutes et réduisait la qualité du sommeil paradoxal.

Les enfants et les adolescents sont une population encore plus à risque car, d'une part leur cerveau est plus sensible à la lumière bleue, leur cristallin étant moins capable de filtrer la

lumière bleue à haute énergie ; et d'autre part, les adolescents présentent naturellement une tendance à se coucher plus tard, qui est en plus aggravé par l'usage des écrans, et des jeux vidéo juste avant le coucher.

6. Manque d'activité physique

L'activité physique est un synchroniseur secondaire (« zeitgeber » mineur) du rythme circadien. Elle permet la régulation du rythme veille/sommeil, la température corporelle, les cycles hormonaux (cortisol, mélatonine), métabolisme énergétique.

La sédentarité, et donc l'absence d'activité physique, va atténuer les signaux de « jour » perçus par le corps. Va favoriser la somnolence diurne et la fragmentation du sommeil nocturne, tout en réduisant la qualité du sommeil profond, qui est celui ou on récupère le plus. Le moment de la journée où l'individu a une activité physique a aussi un impact sur le rythme circadien. En effet, pratiquer une activité le matin ou en début d'après-midi avance l'horloge circadienne. A l'inverse, une activité intense en soirée peut parfois retarder l'endormissement. Encore plus si l'activité est proche du coucher.

7. Alimentation anarchique

Il existe différents paramètres en corrélation avec l'alimentation qui vont pouvoir impacter sur le rythme circadien.

a) L'heure de repas irrégulière

Les horaires de prise alimentaire jouent un rôle majeur dans la synchronisation des horloges périphériques, en particulier celles du foie et du système digestif. Lorsque les repas sont consommés à des heures régulières, ces horloges périphériques s'alignent correctement avec l'horloge centrale (située dans les noyaux suprachiasmatiques).

En revanche, manger à des horaires variables chaque jour perturbe cet alignement. Par exemple, un dîner très tardif ou un grignotage nocturne envoie au foie un signal métabolique typique de la journée, alors que l'horloge centrale est déjà en phase nocturne. Cette incohérence entre signaux centraux et périphériques entraîne une désynchronisation, susceptible d'affecter le métabolisme, la qualité du sommeil et, à long terme, la santé globale.

b) La qualité nutritionnelle

La qualité des aliments consommés joue un rôle crucial dans cette synchronisation des horloges périphériques. Une alimentation riche en graisse, ou hypocaloriques ont des effets distincts sur les rythmes circadiens. Par exemple, une réduction de l'apport calorique quotidien modifie le rythme circadien, en avançant la phase du cycle veille-sommeil. Ou encore, un régime riche en sucres simples va perturber les rythmes de sécrétion d'insuline et de leptine, ce qui peut dérégler l'horloge métabolique.

Une étude, publiée dans *Cell Metabolism* en 2007, a évalué comment une alimentation riche en graisse affectait les rythmes circadiens comportementaux et des gènes de l'horloge biologique dans différents tissus. Cette étude a montré une perturbation du rythme circadien comportemental avec un allongement de la période circadienne libre, un affaiblissement du rythme d'alimentation. Les souris mangent plus pendant la journée, ce qui est anormal pour les souris nocturnes. De plus dans les horloges périphériques, le rythme d'expression des gènes clés de l'horloge est atténué (CLOCK, BMAL1, ...), alors qu'il n'y a pas de perturbation au niveau de l'hypothalamus, montrant un découplage entre horloges centrales et horloges périphériques. Ces effets s'accompagnent également d'une altération des profils hormonaux et métaboliques, avec des niveaux de leptine, glucose, insuline qui sont élevés et déphasés, le cortisol perd également son rythme circadien normal.

c) Une alimentation riche en graisse

Une alimentation riche en lipide perturbe profondément l'horloge biologique centrale et périphériques et désorganise les rythmes alimentaires et métaboliques, en contribuant à développer d'autres pathologies (diabète, obésité, ...)

d) Les repas nocturnes ou décalés (après 21h)

Ces repas sont associés à un pic glycémique plus élevé, une réduction de la sensibilité à l'insuline, ou encore une augmentation du stockage lipidique. En plus de cette

désynchronisation, on aura une augmentation du risque de diabète, d'obésité et de syndrome métabolique.

Plusieurs travaux expérimentaux ont testé l'impact du jeûne intermittent sur l'organisme, notamment une publiée dans Cell Metabolism en 2022, cela implique donc de manger uniquement sur 10h de la journée. Dans une étude, ils ont pris de jeunes femmes en surpoids/obésité, avec oui ou non des séances d'entraînement à haute intensité, et un groupe contrôle. Les résultats indiquent une baisse significative du poids, de masse grasse, de graisse viscérale avec le combo jeûne intermittent et entraînement à haute intensité. Il y a aussi une diminution significative d'HbA1c, et une amélioration de la VO₂ max et forme physique pour ce même groupe. La VO₂ max correspond à la quantité maximale d'oxygène que l'organisme est capable d'extraire, de transporter et d'utiliser lors d'un exercice physique dynamique, intense et de durée suffisante pour solliciter pleinement le système aérobie. Elle est donc l'un des indicateurs les plus fiables de la puissance aérobie et du niveau d'endurance cardiorespiratoire.

Une deuxième étude a été réalisée avec des pompiers qui avaient des horaires postés et de voir si la faisabilité d'un jeûne intermittent était possible chez ces types de travailleurs, ainsi que de voir les effets sur leur santé cardiometabolique. Cette étude a duré 12 semaines. La faisabilité et l'adhérence ont été de 70% chez ces participants qui ont respecté cette fenêtre alimentaire de 10 heures au moins 5 jours/semaine. Bien qu'il n'y ait pas eu de transformation majeure, les effets modestes sur le poids et certains marqueurs cardio-métaboliques sont prometteurs. Il faudrait réaliser des études plus longues que les 12 semaines ici, pour montrer des bénéfices à plus long terme et chez des personnes à risque plus élevé.

8. Prises de drogues ou substances excitantes

La prise de drogue comme les amphétamines, cocaïne, cannabis et autres perturbe significativement le rythme circadien, affectant ainsi l'humeur, les fonctions physiologiques, le sommeil, la température corporelle et toutes autres fonctions qui est contrôlé par le rythme circadien.

a) *Les amphétamines, cocaïnes(24,25)serotoni*

Les amphétamines incluent la drogue amphétamines et ses nombreuses variantes, telles que la métamphétamine (speed, cristal) et la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, ecstasy ou Adam). L'utilisation de ces drogues est de plus en plus répandue, elles sont généralement prises par voie orale, mais peuvent être sniffées, fumées ou injectées.

Certaines amphétamines sont largement utilisées pour le traitement des troubles déficit de l'attention avec hyperactivité, de l'obésité et de la narcolepsie elles peuvent donc être détournés pour un usage illégal.

L'amphétamine est un stimulant du SNC qui induit une hypertension et une tachycardie, ainsi qu'une plus grande confiance en soi et une sociabilité et énergie accrues. Un surdosage augmente de manière incontrôlée la tension et la fréquence cardiaque qui peuvent être mortelles (crise cardiaque). Elle inhibe l'appétit, supprime la fatigue et induit de l'insomnie.

Les amphétamines favorisent la sécrétion de dopamine (neurotransmetteur) dans le cerveau. On sait que la dopamine(26) est « la molécule du plaisir ». Elle a un rôle essentiel dans le mouvement, la motivation, le plaisir et la récompense. Mais aussi dans l'addiction. La MDMA se distingue des autres amphétamines par le fait qu'elle perturbe la recapture de la sérotonine. A long terme les consommateurs réguliers développent rapidement une tolérance, ils ont besoin d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets. Les doses deviennent donc très importantes et le consommateur développe une psychose et une paranoïa.

Donc si on résume ces substances augmentent les niveaux de dopamine et sérotonine pour le MDMA, qui vont donc perturber la sécrétion de mélatonine (cycle tryptophane-sérotonine-mélatonine). Ces personnes auront donc des niveaux réduits de mélatonine, entraînant des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes fréquents. Ainsi qu'une perturbation de la sérotonine et de dopamine donc de l'appétit.

La cocaïne produit des effets semblables à ceux des amphétamines c'est un stimulant addictif, qui va augmenter la vigilance, provoquer un sentiment d'euphorie et de grand pouvoir. Il est produit à partir des feuilles de coca. Un surdosage peut entrainer des troubles graves, potentiellement mortels, tels qu'une crise cardiaque ou un AVC et une hyperthermie.

Son usage régulier peut provoquer des insomnies, des troubles de l'humeur et une altération des fonctions cognitives. La dépendance psychique qu'elle engendre est rapide et forte, avec des effets persistants sur le sommeil même après l'arrêt de la consommation. On aura donc une perturbation du rythme circadien avec un sommeil décalé, perturbation de la mélatonine, mais aussi de la régulation de la température corporelle.

b) *Alcool(27)*

D'après les études publiées dans *Journal of Biological Rhythms* en 2006 et dans *Chronobiology International* en 2012. L'alcool modifie l'activité neuronale du noyau suprachiasmatique, cela va affecter sa capacité à se synchroniser avec les signaux environnementaux (lumière, alimentation). L'alcool perturberait aussi l'expression des gènes de l'horloge circadienne (*Per1, Arntl/Bmal1, Clock*) dans le noyau suprachiasmatique.

Selon ces études, les effets initiaux sur le sommeil sont une facilité d'endormissement, elle augmente le sommeil profond et réduction de la latence d'endormissement. Toutefois pendant la nuit, on aura une fragmentation du sommeil et des réveils fréquents, agitation nocturne. Et en parallèle de l'augmentation du sommeil profond on aura une réduction du sommeil paradoxal.

Ces perturbations seront encore plus marquées s'il y a une consommation chronique ou lorsque l'alcool est pris le soir.

On aura également une altération de la sécrétion hormonale, qui vont expliquer les effets sur le sommeil de l'alcool.

L'alcool inhibe la production de mélatonine surtout lorsqu'il est consommé le soir, ainsi que le rythme de sécrétion du cortisol, avec des pics anormaux dans la nuit ou en fin de sommeil. Cela explique donc les réveils nocturnes, et l'agitation lors du sommeil. De plus, une inhibition de la sécrétion nocturne de l'hormone de croissance est susceptible de perturber les processus de récupération cellulaire. Cette altération peut entraîner l'apparition de crampes nocturnes ainsi que des sensations de courbature au réveil.

La consommation d'alcool entraîne une désynchronisation de l'horloge circadienne centrale. L'éthanol modifie la signalisation GABAergique et glutamatergique au sein du noyau suprachiasmatique, qui constitue le principal synchroniseur de l'horloge biologique.

Au niveau hépatique, intestinal et musculaire, l'alcool perturbe l'expression des gènes régulateurs de l'horloge, tels que PER, BMAL1 et CRY. Cette dysrégulation se traduit par des altérations de la rythmicité des fonctions hépatiques, notamment en ce qui concerne le métabolisme du glucose et les processus de détoxification. De plus, l'alcool induit une perturbation du microbiote intestinal, qui possède également son propre rythme circadien.

Lorsque les horloges périphériques ne reçoivent plus les signaux synchronisateurs émis par l'horloge centrale, ou qu'elles sont affectées par des signaux externes tels que l'éthanol, un décalage de phase s'instaure entre les différents organes.

Les conséquences d'une consommation chronique d'alcool sont donc un sommeil non réparateur, qui peut se transformer en irritabilité voire troubles de l'humeur à cause de la fatigue chronique. Un jet lag interne entre horloge central et horloges périphériques. Cela augmente donc le risque de troubles métaboliques, dépression, fatigue chronique, certains cancers.

c) *Cannabis et nicotine*

La molécule active présente dans le cannabis, le delta-9-tétrahydrocannabinol ou Δ -9 THC, agit sur le système endocannabinoïde, et notamment sur les récepteurs CB1 (récepteur cannabinoïde 1). De manière intéressante, CB1 est exprimé dans l'hypothalamus, y compris dans le noyau suprachiasmatique. Il a été démontré que le système endocannabinoïdes (SEC) et sa manipulation par des cannabinoïdes exogènes influent sur des processus contrôlés par l'horloge circadienne dont les cycles d'éveil et de sommeil, sur la régularisation de la température, sur la consommation de nourriture et le stockage des graisses, sur la régularisation par le système nerveux central des fonctions autonomes et endocriniennes, sur les comportements motivés par les récompenses, sur les fonctions gastro-intestinales, sur l'humeur et sur la perception sensorielle.

Le SEC et la machinerie circadienne sont en effet inter-régulés, où le SEC va contrôler l'horloge. Inversement, le SEC montre lui aussi un profil circadien. Par exemple, CB1 est exprimé de manière circadienne, tandis que la concentration de l'anandamide, un

endocannabinoïde, est trois fois plus importante à l'éveil qu'au coucher. De la même façon, une privation de sommeil perturbera la production d'anandamide.

En cas de consommation de cannabis, les cannabinoïdes exogènes rentreront en compétition avec les endocannabinoïdes au niveau des récepteurs CB1. Le noyau suprachiasmatique aura alors des difficultés à s'ajuster aux signaux lumineux induisant un dérèglement du rythme circadien. (D'après l'article scientifique "*Disrupted Circadian Rhythms and Substance Use Disorders: A Narrative Review*").

B. Maladies associées à la désynchronisation de l'horloge biologique

1. Les troubles du sommeil

Les humains passent près d'un tiers de leur vie à dormir et il est parfaitement établi que leur sommeil est crucial pour le bon fonctionnement de nombreuses fonctions biologiques. On y retrouve la mémoire, l'apprentissage, le métabolisme, l'immunité, le développement et de nombreuses autres.

Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. On a plusieurs phases durant notre sommeil, qui correspondent à une succession de 3 à 6 cycles de 60 à 120 minutes, chacun composé de plusieurs phases de sommeil lent puis de sommeil paradoxal. On peut caractériser chaque stade du sommeil par une activité cérébrale particulière, associée à des ondes électriques que l'on peut mesurer par électroencéphalographie.

Le sommeil lent est mis en évidence par des ondes lentes. Il comporte plusieurs stades à lui tout seul.

- Une phase de transition **N1** : de quelques minutes qui sépare la veille et le sommeil
- Une phase de sommeil léger **N2** : les muscles se détendent, la température corporelle, le rythme cardiaque et la pression artérielle diminue.
- Une phase de sommeil progressivement plus profonde **N3** : elle dure plusieurs dizaines de minutes. L'individu est de plus en plus insensible aux stimulations extérieures. L'EEG montre la présence d'ondes de grande amplitude et de faible fréquence.

Le sommeil paradoxal (aussi appelé période REM) correspond à une période durant laquelle l'activité cérébrale est proche de celle de la phase de l'éveil. Le tonus musculaire est totalement aboli durant cette phase, en dehors de quelques mouvements des membres

inférieures. Le sommeil paradoxal est propice aux rêves, ceux dont on peut garder le souvenir une fois éveillé.

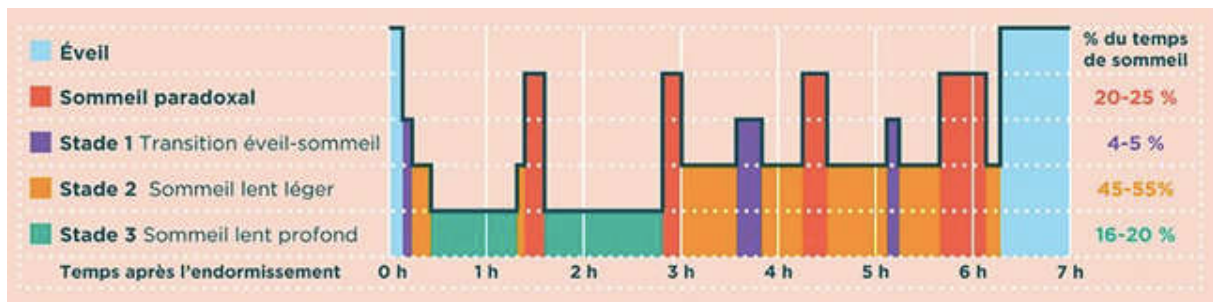


Figure 8 : Schéma des différentes phases du sommeil

Au cours d'une même nuit, si les cycles de sommeil successifs sont tous structurés de façon identique, la proportion de sommeil lent et de sommeil paradoxale varie. Les premiers cycles sont essentiellement constitués de sommeil lent profond, tandis que la fin de nuit est-elle constituée de sommeil lent léger et paradoxal. De plus si la nuit précédente a été mauvaise, le sommeil lent sera d'autant plus profond la nuit suivante.

Elle varie également au cours de la vie. Le sommeil lent est plus profond durant la croissance jusqu'à l'âge de 20 ans, puis il devient minoritaire lorsqu'on vieillit et laisse place à un sommeil lent plus léger. Cela explique l'augmentation des troubles du sommeil avec l'avancée de l'âge.

Un épisode de sommeil nocturne suffisant en durée et en qualité, c'est au moins 3 à 5 cycles de 90 minutes en moyenne. Mais la quantité de sommeil nécessaire et sa qualité varient grandement d'une personne à l'autre. Le temps de sommeil moyen chez les 18-75 ans est de 6h55, et 28% d'entre eux sont en dette de sommeil.

Le sommeil constitue un déterminant essentiel de la santé. Il représente la forme la plus aboutie de repos, et de récupération que ce soit sur le plan physique ou mental. Des études ont prouvé que des nuits de moins de 6h augmentent le risque de diabète de type 2, ou encore que manquer de sommeil multiplie par 4 le risque d'attraper un rhume.

a) *Personnes visuellement déficientes*

Les personnes visuellement déficientes sont une population particulièrement à risque de troubles du sommeil.(28)

Nous distinguerons ici deux types de patients déficients visuels :

- Celles avec une perception lumineuse, c'est-à-dire qu'elles peuvent percevoir la lumière mais pas les formes, ni les couleurs. Ici, ces patients peuvent encore être influencées par l'alternance jour/nuit, mais de façon réduite.
- Celles qui sont dépourvues de perception lumineuse, et ne perçoivent aucune lumière. Elles peuvent donc souffrir de troubles circadiens, notamment le syndrome de « non-24 heures ». Ce syndrome signifie que, leur horloge biologique ne s'ajuste pas correctement à un cycle circadien sur les 24h, qui peut causer des troubles de la vigilance et du sommeil.

b) Les travailleurs de nuits ou travailleurs postés

D'après le rapport de l'ANSES, le travail de nuit a un effet avéré sur le sommeil de ces travailleurs. Il induit une désynchronisation entre l'horloge biologique interne et les rythmes sociaux et environnementaux (notamment les alternances lumière/obscurité). Le rapport explique que les travailleurs de nuit doivent dormir en décalage avec leur rythme circadien naturel, ce qui rend l'endormissement plus difficile et diminue la qualité et la quantité de sommeil. La récupération devient partielle, créant une dette chronique de sommeil.

Le rapport s'appuie sur des études expérimentales solides en laboratoires, qui montrent que :

- Les travailleurs de nuit dorment moins longtemps (réduction du temps total de sommeil).
- Le sommeil diurne est plus fragmenté, moins profond avec une diminution du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal.
- Les conditions environnementales diurnes (bruit, température, lumière et activités sociales/familiales) nuisent d'avantages au repos.
- La sécrétion de mélatonine, « hormone du sommeil » essentiellement à l'endormissement est perturbée en raison de l'exposition à la lumière durant les horaires nocturnes.

Toutes ces données ont été documentées grâce à l'actimétrie, qui est une analyse des mouvements du corps pendant le sommeil, avec un appareil porté au poignet. La personne porte alors un bracelet au poignet mesurant son activité sur une période d'environ 7 jours. Ces études montrent un raccourcissement du sommeil, notamment en jour post-nuit de travail. Le problème de ce type d'étude est que le cycle de sommeil profond, paradoxal, n'est pas pris en compte, seules les phases de repos et d'activité sont considérées.

Alternativement, la polysomnographie(29) est un examen plus complet disponible chez les médecins spécialistes du sommeil.

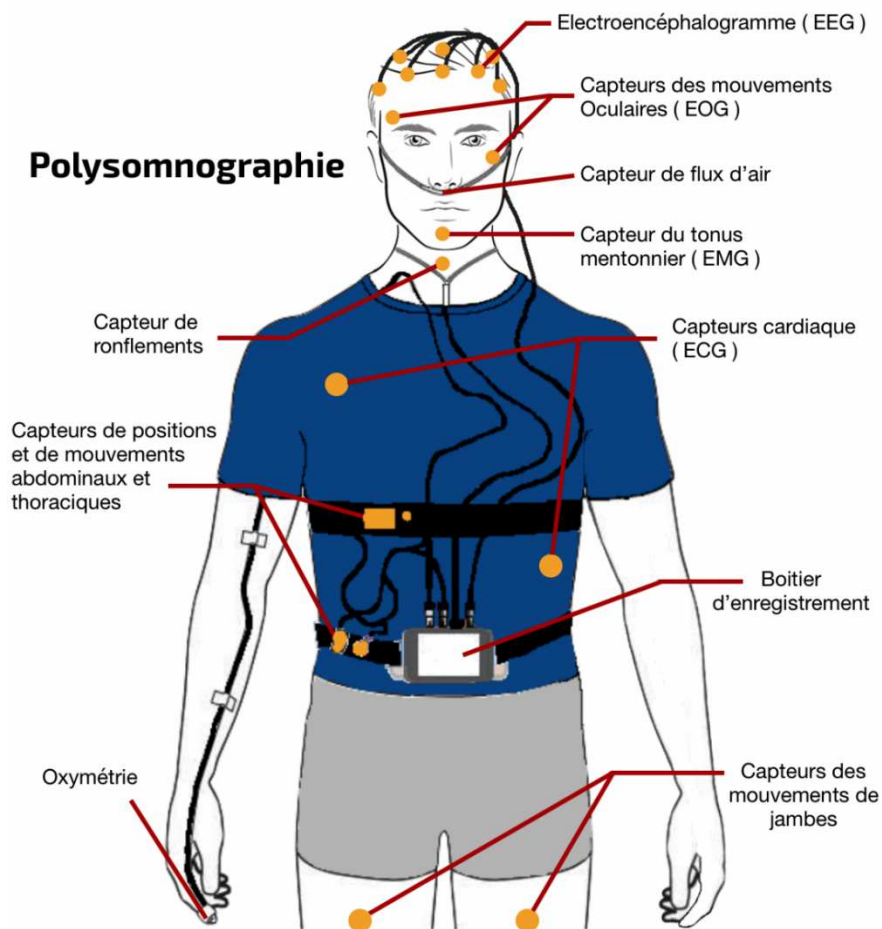


Figure 9 : représentation schématique d'un enregistrement polysomnographique complet

La polysomnographie révèle une qualité de sommeil altérée, avec un temps de latence allongé, un sommeil plus léger, et un nombre accru de réveils chez les travailleurs postés.

Ces troubles vont être aggravés par le type de poste (nuit fixe, horaires alternants ou rotatifs), le chronotype individuel de la personne (avance ou retard de phase), l'âge de la

personne (plus la personne est âgée plus les effets seront aggravés), l'ancienneté dans le travail posté et enfin le soutien familial et social, ainsi que les marges de manœuvres dans l'organisation du travail (pauses, aménagements d'horaires).

Les troubles du sommeil sont l'effet le mieux documenté et le plus directement observé du travail de nuit. Et cette altération du sommeil agit en cascade sur la santé globale des travailleurs, justifiant une surveillance médicale renforcée et la mise en place de mesures organisationnelle préventives dans les entreprises. Les conséquences de cette dette de sommeil chronique ont des répercussions importantes sur plusieurs points :

- L'altération du fonctionnement cognitif, avec un temps de réaction augmenté, la mémoire qui sera de moins bonne qualité mais aussi une plus faible concentration dans sa vie de tous les jours, notamment au travail, avec un risque accru d'accidents.
- Une augmentation des troubles de l'humeur, une irritabilité, du stress. Tout cela est aggravé par le dérèglement de l'horloge circadienne de notre corps.

2. Maladies métaboliques/cardiovasculaires

a) *Syndrome métabolique (30)*

Le syndrome métabolique correspond à l'association de plusieurs troubles liés à la présence d'un excès de graisse dans le ventre. Le tour de taille élevé, hyperglycémie (excès de taux de sucre dans le sang), hypertension, hypertriglycéridémie, faible taux de HDL. C'est une pathologie assez complexe car il implique diverses perturbations du métabolisme. Il faut qu'il y ait au moins 3 critères sur les 5 du tableau suivant pour être atteint de ce syndrome selon la définition de la NCEP ATPIII.

OMS (1998)	Diabète, troubles de la glycémie à jeun, tolérance abaissée au glucose ou insulino-résistance (HOMA) + 2 des autres critères
Rapport taille/hanche	> 0,90 : hommes ; > 0,85 : femmes
TG élevés ou HDLc bas	TG > 1,5 g/L ou HDL < 0,35 g/L : hommes ; < 0,39 g/L : femmes
Excrétion albumine urinaire	> 20 É g/min
PA	> 140 / 90 mm Hg ou traitement

Tableau 1 : Définition du syndrome métabolique par l'OMS

Ce syndrome est favorisé par le manque d'activité physique, la sédentarité et une mauvaise alimentation. En France, près d'une personne sur cinq serait touchée. Aux États-Unis, le syndrome affecterait plus de 40% des plus de 50 ans.

Ce syndrome bien que longtemps asymptomatique, doit être pris au sérieux. En effet, avec le temps il augmente considérablement le risque de développer des maladies cardiovasculaires(31) (infarctus du myocarde, AVC), diabète de type 2, maladie du foie gras (stéatohépatite associées aux troubles métaboliques ou MASLD) ou des reins, apnée du sommeil ou encore des troubles gynécologiques.



Figure 10: Définition du syndrome métabolique

Selon l'ANSES et son rapport, le travail de nuit ou en horaires décalés donc la désynchronisation de l'horloge a un effet avéré sur ce syndrome métabolique. De nombreux

mécanismes sont responsables de ce syndrome comme l'altération du métabolisme du glucose et des lipides. Et aussi la perturbation des sécrétions hormonales, le rythme circadien étant décalé, l'insuline, le cortisol, ne sont plus sécrétés au moment voulu.

b) Obésité

L'obésité(32) est caractérisée par une hyperplasie et/ou une hypertrophie du tissu adipeux blanc, à l'origine de nombreuses co-morbidités (maladies cardiovasculaires, cancer, diabète de type 2... Elle résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. En 2024, 17,9% des adultes en France sont touchés par l'obésité, et près de 50% de la population française est en surpoids(33).

Afin de diagnostiquer l'obésité, l'indice de Quetelet ou Indice de Masse Corporel (Poids (Kg)/Taille² (m²)) est souvent utilisé.

IMC (en kg/m ²)	Classification OMS
Moins de 16,5	Dénutrition
Entre 16,5 et 18,5	Maigreur
Entre 18,5 et 25	Valeur de référence
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité modérée
Entre 35 et 40	Obésité sévère
Au-delà de 40	Obésité massive

Figure 11: Indice de masse corporelle

Toutefois, il faut rester prudent avec cette classification, la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux peut varier d'un individu à l'autre. Chez certains sportifs de haut niveau par exemple, on peut avoir un IMC élevé sans pour autant présenter d'excès de masse grasse. Il faut aussi prendre en compte le tour de taille abdominale.

Les causes peuvent être multiples, et les facteurs impliqués ne sont pas encore tous identifiés. Les changements alimentaires (alimentation industrielle en excès) et une sédentarité accrue (TV, jeux vidéo, voiture, ...) jouent un rôle primordial dans l'émergence de l'obésité depuis les années 1990.

L'obésité résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et prénataux. Sur le plan génétique, une prédisposition familiale est bien établie : un individu présente un risque multiplié par deux à huit de devenir obèse si des membres de sa famille le sont également. Plusieurs gènes impliqués dans la régulation du poids corporel et du métabolisme(34) énergétique ont été identifiés, contribuant à cette susceptibilité.

L'environnement joue également un rôle déterminant, notamment à travers l'influence de l'horloge biologique. Des perturbations circadiennes telles que l'insuffisance de sommeil, l'irrégularité des repas ou le travail de nuit désorganisent les rythmes veille-sommeil et métaboliques, ce qui accroît le risque de surpoids et d'obésité.

Six facteurs de risque prénatals ont été mis en évidence : le tabagisme maternel, le diabète ou le surpoids maternel, une prise de poids excessive pendant la grossesse, un retard ou au contraire un excès de croissance fœtale, ainsi qu'un contexte socio-économique défavorable.

L'obésité constitue un facteur majeur de développement du diabète de type 2, pathologie caractérisée par une insulino-résistance progressive. Cela accroît aussi le risque d'hypertension artérielle, athérosclérose, dyslipidémie, maladie rénale, maladies du foie, maladies respiratoires (apnée du sommeil), articulaires (surcharge sur les os et articulations fragilisés). Et aussi à de nombreux cancers en particulier sein, utérus, ou encore du foie.

Par ailleurs, on peut souligner le retentissement psychologique et social de la personne dans une société très axée sur le physique et la minceur.

Le rapport de l'ANSES, et les études dans la ville d'Helsinki entre 2000 et 2002, et au Japon par les équipes de Suwazono en 2010, corroborent les effets probables du dérèglement de l'horloge sur le risque accru de prise de poids et d'obésité. Les explications seraient une réduction de la dépense énergétique et du sommeil réparateur, dus aux horaires de nuit et une

modification de l'appétit due en lien avec les hormones ghréline et leptine qui sont régulés par le rythme circadien.

La ghréline(35,36) souvent appelée « hormone de la faim », dont la forme active est plus élevée le soir que le matin. Cette variation est cohérente avec les fluctuations de la sensation de faim au cours de la journée. Un désalignement circadien, peut augmenter les niveaux de ghréline postprandiale.

La leptine, connue comme « l'hormone de la satiété », est également soumise à des variations circadiennes. Ses niveaux sanguins sont plus élevés entre minuit et le début de matinée. Cela explique donc la suppression de l'appétit durant la nuit. Cependant s'il y a perturbation de l'horloge circadienne, on a une diminution de taux de leptine, et donc augmentation de l'appétit et des envies d'aliments riches en calories.

c) Diabète de type 2

Le diabète correspond à une augmentation chronique de la quantité de glucose présente dans le sang. Il est défini par une glycémie à jeun, supérieur ou égale à 1,26 g/L sur deux dosages successifs. Le diabète de type 2 est le plus fréquent, 92% des personnes diabétiques. Celui-ci est secondaire à une perturbation du métabolisme des glucides, essentiellement liée au mode de vie, prise de poids, sédentarité, alimentation déséquilibrée. En 2023, 5,6% de la population française était atteinte par cette maladie. Elle apparaît généralement après 40 ans, car l'avancée en âge s'accompagne d'une diminution progressive de la sensibilité à l'insuline, un déclin fonctionnel des cellules bêta du pancréas et d'une accumulation de facteurs environnementaux, métaboliques et inflammatoires. Elle reste souvent asymptomatique, et c'est au cours de bilans de contrôle ou prise de sang de routine que l'on découvre la présence de cette maladie.

Cette maladie provient d'une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline (insulino-résistance), le pancréas doit donc produire d'avantage d'insuline jusqu'à s'épuiser. Le glucose ne peut donc plus rentrer dans les cellules, et s'accumule donc dans le sang.

Il existe de fortes disparités régionales et socio-économiques ; par exemple, les départements et régions d'outre-mer sont plus fortement touchés par le diabète de type 2. Sa prévalence est doublée par rapport à celle estimée en métropole. 13,6% parmi les adultes à la Réunion, 12% en Guadeloupe, 11,6% en Guyane, 11,5% en Martinique et 12,1% à Mayotte. Dans les hauts-de-France, la prévalence du diabète est d'environ 6,2%. Par ailleurs, parmi les personnes âgées de moins de 60 ans, la prévalence du diabète traité est deux fois plus élevée chez les personnes bénéficiant de la C2S, 3,4% vs 1,6%.

L'hyperglycémie chronique provoque de nombreuses complications liées au diabète, comme des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie), macrovasculaires (AVC, infarctus du myocarde) et des neuropathies.

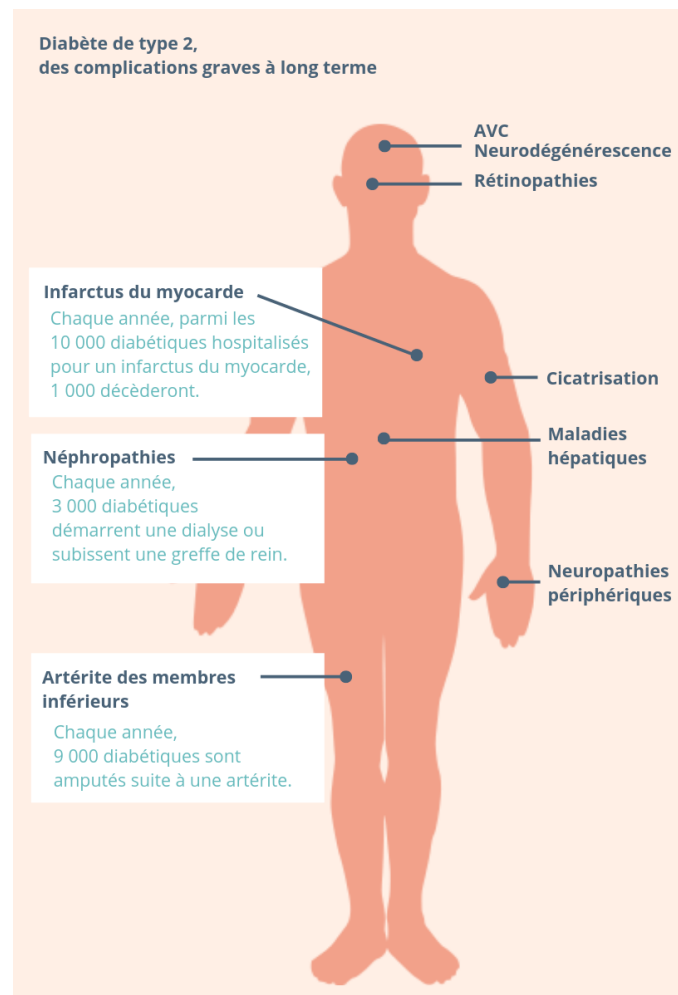


Figure 12: Complications à long terme du diabète

Selon le rapport de l'ANSES, plus l'exposition au travail de nuit est longue, plus le risque augmente. Par ailleurs, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose varient au cours de la journée suivant un rythme circadien. Un lien entre l'altération du rythme et les maladies métaboliques pourrait donc exister. En effet, une étude récente, menée par le Leiden University Medical Centre aux Pays-Bas sur 5000 participants d'environ 56 ans, a démontré que le risque de développer un diabète de type 2 dépend du chronotype de l'individu. Ces volontaires étaient classés selon trois groupes de chronotype : matinal, intermédiaire et tardif, basé sur leur heure médiane de sommeil. D'après cette étude, les personnes avec un chronotype de type tardif ont un risque accru de 46% de développer un DT2(37,38) tandis que le fait de consommer la majorité de ses calories tôt dans la journée, faire de l'exercice en après-midi ou en début de soirée et de dormir quand le soleil se couche aiderait à prévenir, à contrôler et à faire régresser le diabète de type 2.

d) Dyslipidémies

Les dyslipidémies(39) regroupent un ensemble de troubles du métabolisme des lipides, se traduisant par des anomalies des taux de cholestérol (LDL et HDL), de triglycérides ou les deux. Les dyslipidémies peuvent être d'origine génétique (familiales) ou acquises, influencées par le mode de vie, l'alimentation, certaines pathologies ou encore la prise de médicaments. Les déséquilibres, souvent silencieux, de ces lipides jouent un rôle majeur dans le développement des maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde.

Selon le rapport de l'ANSES, certaines études suggèrent une association entre le travail posté et une élévation des niveaux de cholestérol total ainsi que des triglycérides, attribuée à un dérèglement de l'horloge biologique. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces études ne prennent pas en considération les sous-fractions du cholestérol (HDL-C, VLDL-C, IDL-C, LDL-C), ni les triglycérides.

e) Maladies coronariennes

Les maladies coronariennes(40), aussi appelées cardiopathies ischémiques, désignent un ensemble de pathologies résultant d'un rétrécissement ou d'une obstruction des artères

coronaires, qui alimentent le muscle cardiaque (myocarde) en sang oxygéné. Ce rétrécissement est le plus souvent dû à l'athérosclérose, un processus lent et progressif caractérisé par l'accumulation de dépôts de graisses (plaques d'athérome) dans la paroi des gros vaisseaux. Ces plaques peuvent alors se rompre entraînant la formation d'un thrombus à l'origine de l'obstruction aiguë des artères coronaires conduisant à l'infarctus du myocarde.

L'angine(41) de poitrine correspond à la formation progressive de plaques d'athérome dans l'espace sous-endothélial des artères coronaires provoquant leur obstruction progressive. Leur diamètre diminuant peu à peu, l'apport en oxygène du myocarde est alors réduit. En cas d'effort, les besoins en oxygène du cœur augmentent, mais la lumière du vaisseau étant plus faible, le patient ressent alors des douleurs dans la poitrine car le muscle cardiaque peine à effectuer son travail. Ce sont les crises d'angine de poitrine, ou angor. L'angine de poitrine se traduit par une douleur derrière le sternum, au centre de la poitrine. Elle peut irradier le long du bras gauche, mais aussi dans le dos, sur les côtés, en haut du ventre, dans le bras droit, la nuque, la mâchoire ou même les dents. La douleur évoque une sensation d'oppression.

L'infarctus du myocarde(42,43) correspond à la destruction partielle du muscle cardiaque, due à l'obstruction d'une artère (artère coronaire) qui alimente le cœur en sang, et donc en oxygène. Il n'y a donc plus de sang qui est distribué aux cellules, et cela induit la mort des cellules concernées. 80 000 personnes sont concernées par an en France, et elle est mortelle dans l'heure chez 1 patient sur 10. Les symptômes sont une douleur aiguë et persistante dans la poitrine, qui irradie le bras gauche, le dos et la mâchoire. Peuvent également survenir un malaise, des nausées, des vertiges. A l'inverse de l'angine de poitrine les douleurs ne diminuent pas après la prise de trinitrine.

Selon le rapport de l'ANSES, les effets du travail posté sur les maladies coronariennes sont probables et seraient dus au stress chronique et l'inflammation de bas garde induite par la désynchronisation. Le fait qu'une hypertension soit associée au travail de nuit, facteur de risque coronarien, entraîne donc encore un effet probable sur ces maladies coronariennes.

f) *Hypertension artérielle (HTA)*

L'HTA(44) est la maladie chronique la plus fréquente en France. Elle résulte d'une pression anormalement élevée du sang dans les vaisseaux sanguins. Elle constitue, lorsqu'elle n'est pas traitée ou contrôlée, l'une des principales causes de complications cardiovasculaires, cérébro-vasculaires ou neurodégénératives.

La pression artérielle se compose de deux valeurs distinctes : la pression artérielle systolique (PAS), qui correspond à la pression maximale exercée dans les artères lors de la contraction ventriculaire, permettant ainsi l'éjection du sang vers la circulation périphérique. En revanche, la pression artérielle diastolique (PAD) représente la pression minimale dans les artères durant la phase de relaxation cardiaque, où les ventricules se remplissent de sang en provenance des oreillettes via les veines caves et les veines pulmonaires.

L'hypertension artérielle est définie par une PAS au repos supérieure à 140 mmHg et une PAD supérieure à 90 mmHg. Son incidence dépend de l'âge avec 10% des personnes âgées entre 18-34 ans et 65% des plus de 65 ans atteintes. Ceci est probablement dû à la perte d'élasticité de la paroi vasculaire lié au vieillissement. EN outre, de nombreux autres facteurs de risques peuvent favoriser l'apparition d'une HTA, comme des facteurs modifiables (consommation d'alcool, de tabac, de sel, le surpoids, la sédentarité) et des facteurs non modifiables comme le sexe, le vieillissement, les antécédents familiaux, la naissance prématurée.

Selon le rapport de l'ANSES, certaines études rapportent une augmentation de la pression artérielle moyenne chez les travailleurs de nuit, et en particulier les hommes. Ils ont aussi remarqué une régulation nocturne de moins bonne qualité pour la tension. Un effet « dipping » réduit. L'effet « dipping » c'est la baisse de la pression artérielle la nuit, elle doit être inférieure de 10% à la pression artérielle du jour. Il y a donc un effet possible du travail de nuit et donc du dérèglement de l'horloge sur la pression artérielle.

g) Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral correspond soit à l'obstruction (AVC ischémique) dans 80 à 85% des cas, soit à la rupture (AVC hémorragique) d'un vaisseau sanguin dans le cerveau, soit 15 à 20% des AVC. Il peut survenir à tout âge chez l'adulte. En raison du risque de

dommages irréversibles sur le cerveau, il s'agit d'une urgence médicale absolue. On dénombre 1 AVC toutes les 4 minutes en France.

Les symptômes d'un AVC sont très importants à connaître compte tenu de l'urgence médicale. Les plus connus sont :

- Faiblesse musculaire ou paralysie d'un ou plusieurs membres ou du visage, le plus souvent d'un seul coté
- Perte de sensibilité ou engourdissement d'un ou plusieurs membres ou du visage
- Perte de la vision d'un œil
- Des difficultés à parler, ou à trouver ses mots
- Troubles d'équilibres ou de la coordination
- Mal de tête brutale, intense et inhabituel

Parfois, l'obstruction de l'artère cérébrale se résorbe d'elle-même : dans ce cas on ne parle pas d'AVC ischémique mais d'accident ischémique transitoire (AIT). Les symptômes sont les mêmes, mais ils ne durent que quelques minutes pour ensuite disparaître. L'AIT peut donc passer inaperçu ou être confondu avec un simple malaise. Mais attention, la régression des symptômes ne doit en aucun cas rassurer car un AIT est associé à un risque de récurrence et de survenue d'un AVC ischémique particulièrement élevé dans les heures et les jours qui le suivent : 5 % dans les 48 premières heures, 10 % à un mois.

Selon le rapport de l'ANSES, les effets sur les AVC pour les travailleurs de nuit sont possibles mais les preuves sont encore limitées. Toutefois quand on connaît les facteurs de risques de faire un AVC et les autres risques sur la santé du travailleur de nuit qui sont le diabète, l'obésité, l'HTA et le syndrome métabolique par exemple, alors on peut en déduire que le risque d'être victime d'un AVC est plus élevé chez le travailleur posté que chez un travailleur diurne.

3. Cancers

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée de cellules anormales dans l'organisme, capable d'envahir les tissus voisins et, dans certains cas, de former des métastases à distance. Il ne s'agit pas d'une seule maladie, mais d'un ensemble de pathologies regroupant plus d'une centaine de types différents, chacun ayant ses particularités en termes d'origine, d'évolution et de traitement.

Aujourd'hui, le cancer constitue l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 19 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2020(45), et ce chiffre pourrait atteindre près de 30 millions d'ici 2040 si la tendance actuelle se poursuit. En France(46), on estime qu'environ 430 000 nouveaux cas sont détectés chaque année, avec une augmentation notable depuis les années 1980.

Cette hausse s'explique par plusieurs facteurs : le vieillissement de la population, l'amélioration des outils de dépistage, mais aussi l'exposition croissante à des facteurs de risque évitables tels que le tabac, l'alcool(47), la mauvaise alimentation, la sédentarité, la pollution ou encore certaines infections (comme les virus HPV ou l'hépatite B). À cela s'ajoutent des facteurs génétiques et hormonaux qui peuvent prédisposer certains individus au développement d'un cancer.

Le cancer représente donc un défi majeur de santé publique, non seulement en raison de son impact sur les individus et leurs familles, mais aussi par la complexité de sa prise en charge, qui nécessite une approche pluridisciplinaire incluant prévention, dépistage, traitements personnalisés et accompagnement des patients.

a) Cancer du sein(48–50)

Le cancer du sein est une maladie dans laquelle des cellules anormales se développent de manière incontrôlée dans les tissus mammaires, formant une tumeur maligne. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme, que ce soit en France ou dans le monde. Dans 95 % des cas, il s'agit d'un adénocarcinome. Certains facteurs de risque de cancer du sein sont connus (antécédents familiaux, surpoids, âge, traitements hormonaux...). Détecté tôt, le cancer du sein guérit dans 9 cas sur 10 grâce à la chirurgie (mastectomie). En 2023, on estime à environ 61

000 le nombre de nouveaux cas annuels en France, soit près d'un tiers de tous les cancers féminins.

La prévalence du cancer du sein, comme les autres cancers, a augmenté au cours des dernières décennies, en partie grâce à l'amélioration des techniques de dépistage (comme la mammographie), mais aussi à une combinaison de facteurs de risque liés aux modes de vie modernes. Parmi ces facteurs figurent la consommation d'alcool, le surpoids, une faible activité physique, une première grossesse tardive, ou encore une exposition prolongée aux hormones (naturelles ou médicamenteuses). Une proportion plus faible des cas est liée à des mutations génétiques héréditaires, notamment des gènes BRCA1 et BRCA2.

Malgré cette hausse de l'incidence, la mortalité liée au cancer du sein tend à diminuer, grâce aux progrès en matière de dépistage précoce, de traitements ciblés et de prise en charge personnalisée. Le taux de survie à cinq ans dépasse aujourd'hui 87 % en France.

D'après le rapport de l'ANSES, les études analysées sont aux nombres de 24, et plusieurs études indiquent une association statistiquement significative entre le travail de nuit et un risque accru de cancer du sein. L'intensité, la fréquence, le nombre total de nuits travaillées et la durée d'exposition sont étudiés, avec parfois une relation dose-effet. Le niveau de preuve est limité mais plus élevé qu'en 2010.

L'ANSES a donc conclu à un effet probable du travail posté de nuit sur le cancer du sein.

Il a été démontré, dans une étude publiée par Chepesiuk R. et al. (*Journal of Environmental Health Perspectives*, 2009), que les femmes exposées à des environnements lumineux pendant la nuit présentent des taux de cancer du sein plus élevés où le travail posté de nuit est associé à une augmentation du risque de développer un cancer du sein de 30 à 50%. En outre, des études épidémiologiques associant des laboratoires d'Israël, du Danemark et des USA montrent que les femmes aveugles (non sensibles à la lumière) ont un risque réduit de cancer du sein.

Une étude publiée dans la revue *Nature* en 2022 a examiné l'hypothèse selon laquelle la migration des cellules cancéreuses pourrait être influencée par les différentes phases du cycle veille-sommeil. Les résultats de cette recherche ont révélé que la propagation des cellules

cancéreuses était particulièrement prononcée pendant le sommeil, avec une observation que les cellules tumorales libérées durant cette période présentaient une agressivité accrue, se traduisant par une capacité supérieure à former des métastases.

Ces résultats établissent un lien significatif entre les rythmes biologiques et la progression du cancer, suggérant l'existence de nouvelles stratégies de prévention. En particulier, l'optimisation de la qualité du sommeil chez les patientes pourrait représenter un axe d'intervention pertinent. De plus, ces découvertes ouvrent la voie à l'intégration de la chronothérapie dans les protocoles de traitement, permettant ainsi d'améliorer l'efficacité des traitements en tenant compte des variations circadiennes de l'organisme.

b) Cancer de la prostate(51)

Le cancer de la prostate est une tumeur maligne développée à partir de cellules de la prostate, glande de l'appareil génital masculin.

Dans 90 % des cas, le cancer de la prostate est un adénocarcinome résultant de la transformation maligne progressive de cellules épithéliales qui forment le revêtement de la prostate.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes, avec 59 885 nouveaux cas diagnostiqués en France en 2018, le cancer de la prostate représente 24 % des cancers chez l'homme.

Il est rare avant 50 ans et survient le plus souvent après 65 ans. En 2021, l'assurance maladie a pris en charge, environ 550 000 hommes soignés pour un cancer de la prostate et dans 99% des cas, ils étaient âgés de 60 ans. Les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate sont plus fréquemment atteints.

Le cancer de la prostate est majoritairement un cancer à évolution lente et reste longtemps localisé. C'est un cancer de bon, voire de très bon pronostic, avec un taux de survie à 5 ans élevé (93 % des hommes ayant eu un diagnostic de cancer de la prostate entre 2010 et 2015 sont en vie 5 ans après).

D'après le rapport de l'ANSES, une seule cohorte sur 5 suggère une augmentation du risque de cancer. Certaines études cas-témoins trouvent une association avec la durée d'exposition. Et l'étude la plus récente observe une association avec les stades avancés et prend en compte le chronotype.

Toutefois, du fait de limites telles que la faible précision dans la mesure de l'exposition, et la faible puissance statistique, le niveau de preuve est jugé insuffisant. Il n'y a donc pas de conclusion définitive possible à ce stade entre le travail posté et le cancer de la prostate.

c) Autres cancers étudiés

Les autres cancers étudiés ici sont les cancers de l'ovaire, le pancréas, le poumon, le colon et le rectum.

Les résultats ne sont pas convaincants pour ces différents cancers. Le nombre d'études est trop faible, des résultats contradictoires d'une étude à l'autre, une exposition souvent mal caractérisée sur le travail posté, l'intensité, l'alternance, ... et des facteurs de confusion peu ou mal pris en compte.

Les résultats pour les autres cancers ne permettent donc pas de conclure à un lien entre travail de nuit et ces cancers.

En conclusion, le rapport de l'ANSES indique qu'il existe des éléments suggérant un risque accru de cancer du sein associé au travail de nuit, bien que les preuves soient encore limitées. En revanche, les données actuellement disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions concernant d'autres localisations tumorales.

Le rapport met également en évidence des mécanismes physiopathologiques plausibles en lien avec la perturbation du rythme circadien, notamment en ce qui concerne la mélatonine et la ghréline, deux hormones dont la sécrétion est régulée par l'horloge biologique. De plus, des données issues d'études expérimentales sur des modèles animaux soutiennent ces hypothèses.

4. Troubles psychiques

a) *Troubles de l'humeur/ dépression(52)*

Les troubles de l'humeur(53) sont des affections mentales qui se traduisent par de longues périodes de tristesse excessive (dépression), d'exaltation excessive (manie), ou les deux. Dépression et manie constituent les deux extrêmes des troubles de l'humeur.

Il faut savoir différencier baisse de moral transitoire et dépression. Se sentir déprimé, manquer d'allant, avoir une baisse de moral, éprouver un mal-être ou une tristesse passagère ne sont pas une dépression véritable dans la mesure où ces manifestations surviennent en réaction à des évènements de vie et sont transitoires. Dans la dépression, l'humeur est altérée de façon durable et entraîne une vision pessimiste du monde et de soi-même et retentit de manière importante sur la vie quotidienne (troubles de l'appétit, sommeil, performances intellectuels, isolement, ...). Elles empêchent le patient de vivre normalement. La volonté seule ne permet pas de s'en sortir. 1 personne sur 5 a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie, elle est potentiellement mortelle, mais l'association de traitements biologiques (anti-dépresseurs) et traitements psychothérapeutiques bien conduits permet de soigner efficacement le trouble dépressif caractériser et d'éviter la rechute.

D'après le rapport de l'ANSES, il y a des évidences observées dans les études épidémiologiques qui montrent une augmentation significative de la prévalence de la dépression chez les travailleurs de nuit comparée aux travailleurs de jour. Cette surreprésentation concerne d'autant plus les femmes (facteurs hormonaux, surcharge domestique possible), les travailleurs en rotation rapide et les travailleurs de nuits avec plus de 10 ans d'ancienneté. Ce rapport révèle aussi des facteurs aggravants comme :

- la durée d'exposition, ainsi plus la durée de travail de nuit est longue, plus le risque de dépression augmente.
- Une mauvaise récupération ou sommeil de faible quantité, en sachant que pour les travailleurs de nuit il est moins long et de moins bonne qualité (dérèglement de l'horloge biologique, sécrétion mélatonine). Ici le lien avec les troubles du sommeil favorisera un cercle vicieux, en effet moins de sommeil entraîne plus de chances de symptômes dépressifs et donc le sommeil sera encore plus perturbé.

- L'isolement social, dû aux horaires de travail inversés et pour les personnes dont le chronotype est du soir.

Selon le rapport, les conséquences identifiées sont les symptômes dépressifs légers à sévères, avec un risque accru de prise d'antidépresseurs, d'arrêts de travaux pour trouble psychique avec des impacts négatifs sur la performance, la motivation et la sécurité au travail.

Le rapport conclut à un niveau de preuve modéré à fort pour l'association entre le travail posté et troubles dépressifs, en particulier lorsque l'exposition est prolongée, le sommeil est perturbé et le soutien social est faible.

Facteur	Effet
Durée du travail de nuit	Risque accru avec > 10 ans
Chronotype du soir	Plus grande vulnérabilité
Qualité du sommeil	Mauvais sommeil = dépression aggravée
Sexe féminin	Risque plus élevé
Stress psychosocial	Facteur de risque majeur

Tableau 2: Relation facteur à effet du travail posté sur troubles de l'humeur/dépression

b) Troubles anxieux

Les troubles anxieux(54) sont caractérisés lorsqu'une personne ressent une anxiété forte et durable sans lien avec un danger ou une menace réelle, qui perturbe son fonctionnement normal et ses activités quotidiennes. Ces troubles débutent souvent dans l'enfance ou pendant l'adolescence, et leur repérage dans ces tranches d'âge éviterait une aggravation des symptômes au cours de la vie.

On retrouve 6 sous-types de troubles :

- Anxiété généralisée : sentiment persistant d'insécurité, une inquiétude permanente et excessive qui va gêner la vie quotidienne.
- Trouble panique : évolue par crises, caractérisé par des attaques de panique récurrentes avec la Survenue brutale d'une peur intense, un sentiment de mort ou de catastrophe imminente, qui dure environ 30 minutes.

- Phobies spécifiques : peurs irraisonnées, excessives et persistantes face à des situations ou des objets précis. Exemple : une paire de ciseaux, araignées, obscurité
- Agoraphobie : peur irraisonnée et intense des espaces publics dans lesquels la fuite peut être difficile. Cela peut aller jusqu'à ne pas être capable de quitter son domicile.
- Anxiété sociale : liée à l'idée de ressentir une gêne, une humiliation, un rejet ou un mépris lors des interactions sociales. Elle se manifeste par la peur extrême de parler ou manger en public, de rencontrer de nouvelles personnes
- Anxiété de séparation : peur d'être séparé de la personne dont ils sont le plus proches. Ils craignent constamment de la perdre, refusent de sortir ou de dormir loin de chez eux ou sans cette personne.

Au cours de leurs vies, 21% des adultes seront touchés, et il y aura deux fois plus de femmes affectées que d'homme. Le traitement ressemble à celui des troubles de l'humeur, un traitement médicamenteux et une psychothérapie.

Dans le rapport de l'ANSES, ils se sont intéressés à l'anxiété généralisée, crises d'angoisse ou attaques de panique et stress chronique. Il existe peu d'études de qualité élevée spécifiquement centrées sur les troubles anxieux chez les travailleurs postés. Certaines études transversales (questionnaires comme le GHQ-12, le General Health Questionnaire, ou HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) montrent une prévalence plus élevée de l'anxiété chez les travailleurs postés ou de nuit, ceux ayant des horaires irréguliers ou une rotation rapide. On retrouve donc une augmentation du stress perçu et de l'épuisement émotionnel est rapporté notamment chez les infirmières, personnels hospitaliers et opérateurs d'usine.

Toutefois, il existe des limites à ces études car confusions possibles avec troubles du sommeil et dépression. De plus, l'anxiété est souvent mesurée de manière indirecte, par des indicateurs de stress ou de mal-être général.

Donc l'ANSES conclut que : "Les données disponibles suggèrent une association possible entre le travail posté, en particulier de nuit, et l'apparition de troubles anxieux, mais le niveau de preuve est faible à modéré, et des recherches complémentaires sont nécessaires. »

Résumé synthétique des effets du travail de nuit sur la santé, incluant les preuves disponibles chez l'Homme et chez l'animal :

Effet étudié		Existe-t-il des éléments de preuve de l'existence de l'effet dans les études expérimentales chez l'Homme ou chez l'animal ?	Éléments de preuve de l'existence de l'effet étudié dans les études cliniques et épidémiologiques	Classement du niveau de preuve chez l'Homme
Sommeil	Qualité du sommeil	oui	Suffisants	Effet avéré
	Temps de sommeil	oui	Suffisants	
Performances cognitives	Somnolence et vigilance	oui	Suffisants	Effet avéré
	Performances cognitives	oui	Limités Six études sur 11 montrent une association.	Effet probable
Santé psychique		oui	Limités Dix-huit études sur 20 montrent une association entre le travail de nuit (fixe ou alternant) et une santé mentale dégradée. Lien plus indirect dans les 8 autres études et médié par des facteurs de risques psychosociaux liés au contenu et à l'organisation du travail la nuit.	Effet probable
Cancer	Cancer du sein	oui	Limités Les éléments de preuve en faveur d'un effet du travail incluant des horaires de nuit sont plus nombreux qu'en 2010 ; ils sont cependant limités.	Effet probable
	Cancer de la prostate	oui	Ne permettent pas de conclure	
	Autres cancers (Ovaire, pancréas, colon-rectum)	oui	Ne permettent pas de conclure	
Pathologies cardiovasculaires et troubles métaboliques	Syndrome métabolique	oui	Suffisants	Effet avéré
	Obésité ou surpoids	oui	Limités Plusieurs études cas-témoin montrent une association	Effet probable
			significative entre le travail posté de nuit Une étude de cohorte, malgré ses limites méthodologiques, suggère des effets délétères.	
	Diabète de type 2	oui	Limités Une relation dose-réponse significative entre la durée de travail posté avec nuit et le risque de diabète de type 2 a pu être mise en évidence dans deux cohortes.	Effet probable
	Dyslipidémies	oui	Ne permettent pas de conclure	Effet possible
	Maladies coronariennes	oui	Limités Des biais de sélection et d'information affectent la plupart des études.	Effet probable
	Hypertension artérielle	oui	Ne permettent pas de conclure	Effet possible
	Accident vasculaire cérébral ischémique	oui	Ne permettent pas de conclure	Effet possible

Tableau 3 : Effets du travail de nuit sur la santé

IV. Traitements actuels de l'altération de l'horloge et application de la chronobiologie

A. Chronothérapie et traitements médicamenteux

La Chronothérapie(55) désigne l'ensemble des stratégies thérapeutiques qui consistent à adapter l'administration des traitements médicamenteux ou des interventions médicales aux rythmes biologiques endogènes de l'organisme, principalement aux rythmes circadiens. On va donc agir sur la pharmacocinétique, qui est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle décrit et quantifie l'ensemble des processus auxquels la substance est soumise après son administration. C'est à dire son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination). On va également agir sur la pharmacodynamie, les effets biologiques et physiologiques du médicament sur notre corps. Comprendre les mécanismes d'actions, et définir la dose efficace et les effets indésirables potentiels sur l'organisme.

Les objectifs de cette chronothérapie sont donc de maximiser l'efficacité thérapeutique, si le médicament est pris au bon moment, à une heure précise pour le patient, où le récepteur, l'enzyme ou la cellule ciblée sera la plus sensible.

Et de minimiser les effets indésirables et la toxicité, en évitant les moments où l'organisme est le plus vulnérable aux effets du traitement.

Le plus complexe, avec ce concept, est que chaque individu à un rythme différent, un chronotype différent et des habitudes différentes. Cette individualisation des soins, est une approche qui reste donc complexe car il y a souvent des contraintes de temps autant pour le personnel soignant, que pour le patient lui-même mais aussi logistiques pour réaliser tous les examens nécessaires au rythme du patient.

De plus, cette approche n'est pas encore connue de tous et demande une formation pour pouvoir être comprise et appliquée.

1. Application en cancérologie

Le Dr Francis Lévi, chercheur français, est généralement reconnu comme le pionnier de la chronothérapie. Il a, dès les années 1980-1990, démontré que le moment d'administration du traitement influait sur l'efficacité et la tolérance des traitements anticancéreux en fonction des rythmes circadiens des cellules normales et tumorales.

Dans son étude publiée dans *Journal of the National Cancer Institute*, en 1994, l'objectif était de comparer l'efficacité et la toxicité, d'une perfusion continue standard avec un débit constant sur 24 heures et une chronothérapie avec une chronomodulation d'oxaliplatine et 5-FU + leucovorine. C'est-à-dire que l'oxaliplatine sera perfusé en IV sur 5 jours consécutifs avec un débit modulé et un pic à 16h et pour le 5-FU + leucovorine un pic vers 4h du matin.

Ces horaires avaient été choisis, en corrélation du rythme circadien, des tissus cibles. L'oxaliplatine est mieux toléré l'après-midi (moins de neurotoxicité) et le 5-FU est quant à lui mieux toléré la nuit (moins de toxicité digestive).

L'étude comptait 186 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non préalablement traité par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Les résultats montrent un taux de réponse tumorale de 51% pour la chronomodulation et 29% pour la perfusion continue. Il y a donc une bien meilleure réponse des cellules tumorales au traitement par chronomodulation.

Au niveau toxicité, on a de bien meilleurs résultats en faveur de la chronomodulation aussi :

Effets indésirables	Chronomodulation	Perfusion continue
Mucite sévère	2%	14%
Diarrhée sévère	5%	13%
Neutropénie sévère	14%	34%

Douleurs abdominales	0%	4%
----------------------	----	----

Tableau 4: Toxicité selon le mode d'administration

La survie médiane globale est de 19,6 mois et de 17,5 mois respectivement pour la chronomodulation et la perfusion en continue montrant une tendance favorable en termes de survie.

En conclusion, on peut dire que la chronomodulation permet d'améliorer l'efficacité sur les cellules tumorales et de réduire la toxicité de manière très significative par rapport à une perfusion constante.

John Hogenesch, un biologiste américain qui a réalisé des travaux dans le domaine de la chronobiologie, en partie sur l'horloge circadienne, a réalisé une étude nommée « dosing time matters »(56), ou il a analysé 106 essais cliniques ayant testé une même molécule à aux moins deux moments différents de la journée. Il n'y avait pas de restriction sur les classes thérapeutiques, donc hypertension, asthme, cancer, ...

Dans cette étude, les éléments pris en compte étaient l'heure de prise, la demi-vie du médicament et les effets sur l'efficacité ou la toxicité.

75% de ces essais ont montré que le moment de la journée influençait significativement l'efficacité et/ou la toxicité du traitement. L'influence de la demi-vie des traitements a aussi un impact important sur ce « timing ».

Il y avait trois catégories de médicaments différenciés par demi-vies <6h, entre 8-15h et ceux au-delà de 15h. 85% des essais avec une demi-vie de <15h montrent un effet de timing. Au-delà de 15h le pourcentage descend à 39.

Cette étude nous montre donc que le « timing » de la prise médicamenteuse est primordial dans l'efficacité et la sécurité d'un grand nombre de traitements, même ceux avec une demi-vie dépassant les 6 heures.

2. Application dans le traitement de l'asthme :

Exemple concret de l'étude sur les glucocorticoïdes inhalés qui sont des médicaments contre l'asthme. Les chercheurs ont comparé la prise matinale versus la prise vespérale. Le tonus bronchique et l'inflammation respiratoires sont soumis à un rythme circadien : ils s'aggravent la nuit, ou tôt le matin. En effet le risque le plus élevé se situe entre minuit et 6h00 du matin.

Les essais cliniques ont montré que l'administration des corticoïdes inhalés le soir, avant le coucher, réduisait plus efficacement les symptômes nocturnes, améliorait d'avantage le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et permettait un meilleur contrôle global de l'asthme versus une prise le matin. La prise avant le coucher est optimale par rapport aux pics de vulnérabilité qui est entre minuit et 6h du matin, il agit le mieux au meilleur moment. Toutefois, on sait qu'en pratique, sur les ordonnances, ces glucocorticoïdes sont plutôt prescrits le matin.

Un autre exemple qui date du 5 juin 2025, sur les bénéfices de survie en administrant l'immunothérapie avant 11h30 dans le cancer du poumon NACP (non à petites cellules). Les rythmes circadiens influençant le comportement des cellules immunitaires tout au long de la journée, les premières données avaient suggéré que l'immunothérapie pouvait avoir de meilleurs résultats quand elle était administrée en début de journée. En effet, le Pr Lévi a expliqué qu'il y aurait une plus grande activité immunitaire dans le micro-environnement tumoral le matin, avec d'avantage d'infiltration par les lymphocytes T et les macrophages M2 et une plus grande expression de PD-1. PD-1 étant un récepteur qui joue un rôle clé dans la régulation négative de la réponse immunitaire. Ce qui conduit ainsi à améliorer les résultats de l'immunothérapie.

Et d'après l'étude rétrospective présentée par le Pr Francis Lévi, recevoir son traitement avant 11h30 a été associé à un risque de décès significativement réduit de 53%. L'étude rassemble 165 patient français et 548 patient chinois, 48% des patients ont été traités avant 11h30. La médiane de survie globale a été de 33 mois dans la cohorte traitée avant 11h30 contre 19,5 mois dans celle traitée après 11h30.

Une autre étude a été présentée lors de ce congrès du 5 juin sur le cancer du poumon NACP, mais cette fois-ci l'horaire choisi pour seuil entre le début et la fin de journée était de 15h et non 11h30. Elle a rassemblé 210 patients atteints de ce cancer, et

les résultats ont aussi été significatifs sur le bénéfice de traitement administré avant 15h. Le risque de décès ou de progression a été réduit de 58% et la médiane de survie sans progression est passée de 5,7 mois à 11,3 mois.

Après ces résultats satisfaisants, le Pr Lévi a cité deux études en cours pour confirmer ces résultats celles de IMMUNOTIME, dans le cancer du poumon métastatique et une étude TIME, sur le traitement du mélanome métastatique.

B. Chronothérapie et chirurgie(57)

Une étude publiée dans The Lancet en 2018 faite au CHU de Lille s'intéresse aux facteurs qui vont influencer une chirurgie(58) cardiaque sous circulation extracorporelle. Les facteurs qui ont été ici étudiés sont l'heure de l'intervention matin versus après-midi, et le rôle potentiel de Rev-erb-alpha, gène de l'horloge circadienne, dans cette chirurgie.

Cette étude de cohorte prospective de 596 patients repartis 2 groupe avec 298 patients avec une chirurgie le matin et 298 avec une chirurgie réalisée l'après-midi. Les chercheurs ont mis en évidence sur 500 jours de suivi que l'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs étaient plus faibles dans le groupe opéré l'après-midi (réduction de 50% des événements tels que décès, infarctus, insuffisance cardiaque).

Un second essai, randomisé cette fois, avec 88 patients comportant 44 opérations le matin et 44 l'après-midi, a montré que la libération de Troponine T péri-opératoire était diminuée de 21% pour les patients opérés l'après-midi.

La troponine est une protéine du muscle cardiaque qui permet la contraction musculaire, elle est produite par le muscle cardiaque lorsqu'il est en bonne santé. Lorsque le muscle cardiaque est endommagé, la troponine est libérée dans le sang. La quantité de troponines I ou T augmente rapidement dans le sang après un infarctus du myocarde (à partir de la 2e heure). Ceci s'explique par le fait que ces protéines sont libérées par les cellules du muscle qui meurent en cas de nécrose du muscle cardiaque. En cas de suspicion d'infarctus du myocarde, il est donc intéressant d'effectuer un

dosage de la troponine. En règle générale, le dosage est effectué à 2 reprises, à 6 heures d'intervalle. Il permet de confirmer une suspicion de problème cardiaque ou bien d'écarter cette possibilité. La valeur normale de la troponine se situe entre 0 et 0,04 ng/mL. Si le résultat de la prise de sang indique un taux de troponine situé entre 0,04 et 0,39 ng/mL, cela indique qu'il y a probablement un problème cardiaque. Au-dessus de 0,40 ng/mL, la troponine est élevée.

Pour les patients opérées l'après-midi le taux de troponine moyen est de 0,179ng/ml et l'après-midi 0,225 ng/mL.

Les chercheurs ont alors poursuivi les investigations pour comprendre les variations de troponine et ont évalué le rôle du gène Rev-Erb α .

Ils ont observé au niveau des souris que si on supprime ou si on a un antagoniste de Rev-Erb α , alors les lésions ischémiques sont réduites. Le fait de bloquer Rev-Erb α va augmenter la protéine p21 qui est la protéine codée par CDKN1a. Cette protéine va bloquer la progression de cycle cellulaire en phase G1/S.

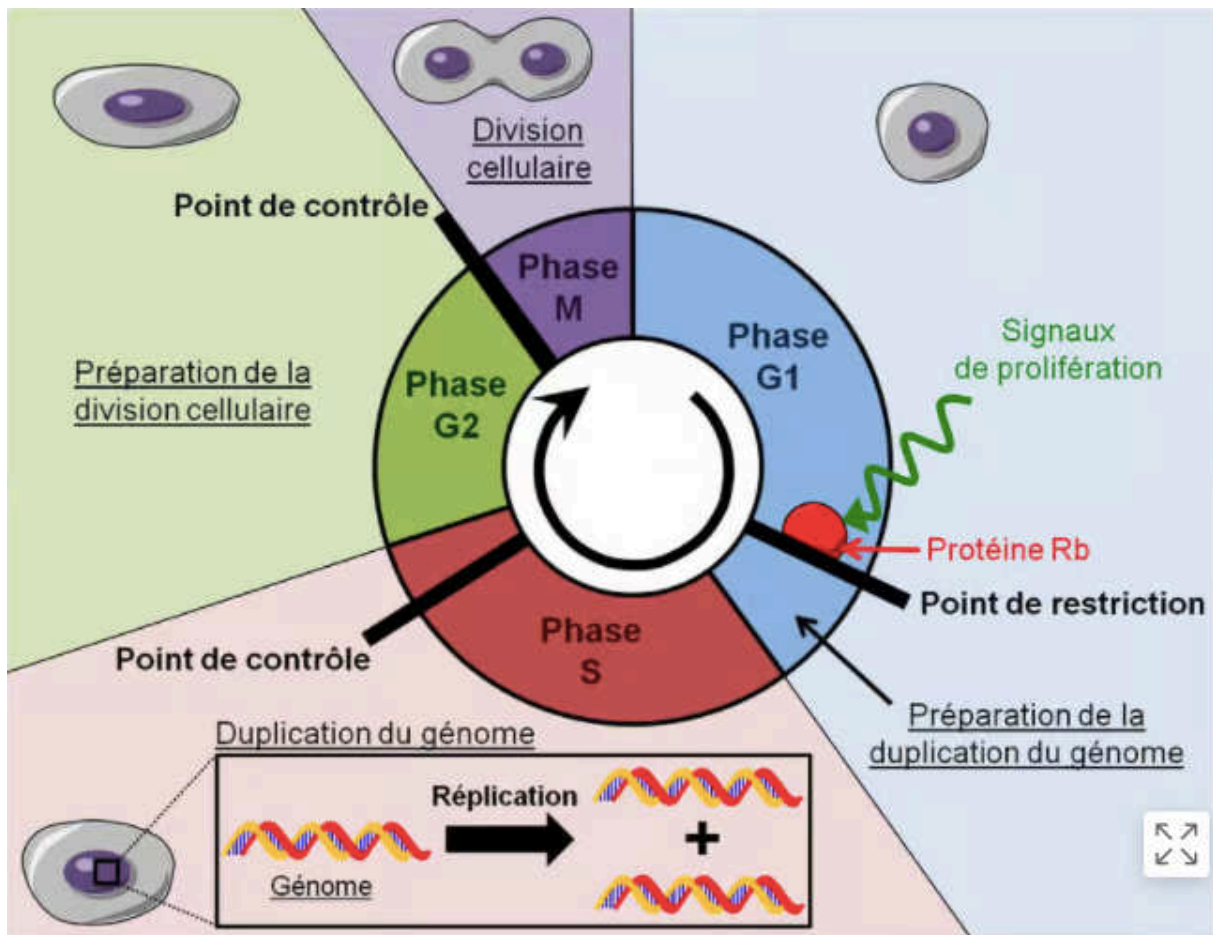


Figure 13: Phase du cycle cellulaire et régulation de la prolifération

Il empêche la phosphorylation de la protéine Rb par les CDK, freinant ainsi la prolifération cellulaire. Et cela va permettre de protéger une cellule qui subit un stress (si radiation, ischémie par exemple), p21 va arrêter le cycle cellulaire pour permettre la réparation et éviter la réplication de l'ADN endommagé.

Dans notre étude sur l'ischémie-reperfusion, on constate que p21 est plus exprimé quand Rev-Erba est bas. La protéine va donc protéger le myocarde qui sera donc plus résistant contre les lésions liées à l'ischémie. Et on aura moins de libération de troponine, moins de lésions myocardiques.

Rev-Erba a la capacité de se fixer sur le promoteur de CDKN1a et donc empêcher la production de p21. S'il n'y a plus de p21, alors la cellule est moins protégée contre les dommages. Les chercheurs se sont rendu compte que Rev-Erba est hautement exprimé le matin et le taux de Rev-Erba est bas l'après-midi, rythmicité circadienne. On peut donc conclure que le fait de bloquer Rev-Erba pharmacologiquement pourrait rendre

indépendant l'heure d'opération. Si on bloque Rev-Erba le matin alors on pourrait avoir les mêmes résultats que l'après-midi, car les taux de Rev-Erba serait les mêmes.

Cette étude de 2018 nous démontre que l'heure de la chirurgie influence significativement sur le succès de celle-ci, et des complications potentielles sur les patients. De plus, on voit que des cibles pharmacologiques, de rythmicité circadienne peuvent permettre de rester indifférent à un horaire si on arrive à les bloquer. Ce résultat ouvre la voie à des approches chrono-chirurgicales.

C. Lumière bleue et photothérapie

La lumière bleue est émise naturellement par le soleil, mais aussi par des lumières artificielles comme les éclairages et les objets comportant des diodes électroluminescentes (LED), les écrans (ordinateurs, téléphones, tablettes, télévisions). La lumière bleue est une partie du spectre lumineux visible, elle se situe entre 400 et 500 nanomètres de longueur d'onde.

L'ANSES a publié un rapport en 2019, concernant les effets sanitaires et environnementaux des systèmes à LED(59). L'Agence confirme la toxicité de la lumière bleue sur la rétine. Elle montre des effets phototoxiques à court terme liés à une exposition aiguë et des effets à long terme liés à une exposition chronique, qui augmentent le risque de survenue d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). L'agence met, également, en évidence des effets de perturbation des rythmes biologiques et du sommeil liés à une exposition le soir ou la nuit à la lumière bleue, notamment via les écrans et en particulier pour les enfants, car leurs yeux ne filtrant pas pleinement la lumière bleue.

On peut utiliser cette lumière bleue en photothérapie pour traiter certaines affections. La photothérapie est un traitement médical utilisant une lumière artificielle spécifique pour soigner certaines maladies.

Comme l'ictère du nouveau-né (jaunisse), l'objectif ici est de réduire la bilirubine sérique. La jaunisse ou hyperbilirubinémie désigne une coloration jaune de la peau et/ou des yeux, provoquée par une augmentation du taux de bilirubine dans le sang. La conséquence la plus grave d'un taux de bilirubine élevé est l'ictère nucléaire. Cela désigne des lésions cérébrales causées par une accumulation de bilirubine dans le cerveau. Le risque est plus élevé

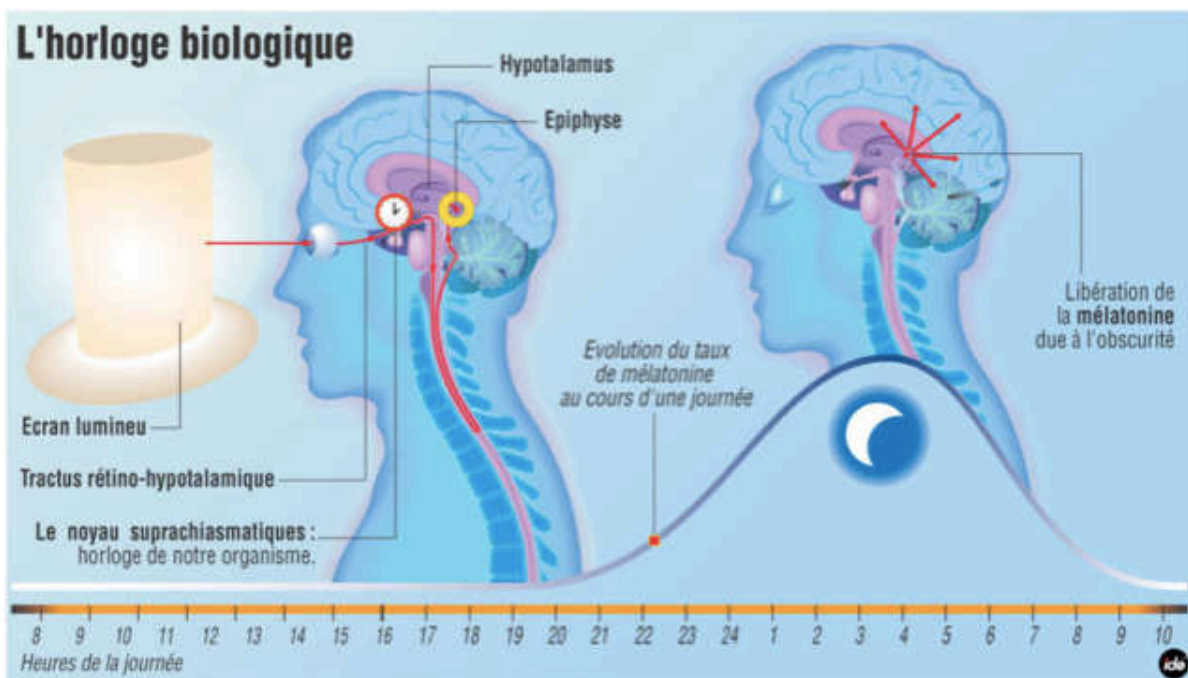
chez les nouveau-nés qui sont prématurés, ou qui reçoivent certains traitements. Non traité, l'ictère nucléaire peut entraîner des lésions cérébrales significatives, responsables d'un retard du développement, d'une infirmité motrice cérébrale, d'une perte auditive, de convulsions, voire un décès.

La lumière bleue va transformer la bilirubine qui n'a pas été traitée par le foie en une forme pouvant être éliminée rapidement de l'organisme en urinant. En général, on laisse le bébé nu pour exposer le plus de peau possible à la lumière bleue durant environ 18-24h/jour avec pauses pour l'alimentation et les soins. On mesurera de manière régulière le taux de bilirubine dans le sang pour juger de l'efficacité, et le niveau d'hydratation du bébé.

Un autre traitement par photothérapie mais qui utilise une lumière rouge (car elle pénètre plus profondément dans la peau) est la **photothérapie dynamique** en dermatologie. Elle associe en plus de la lumière rouge, une crème photosensibilisante. Ceci entraîne une réaction photochimique topique pour les cellules cancéreuses de la peau. Peut être utilisé contre les carcinomes basocelulaire, kératoses actiniques, carcinome épidermoïde intra-épithélial. C'est une méthode non invasive et sélective. On va avoir une molécule capable de s'incorporer dans les cellules cibles. On va ensuite illuminer à la lumière rouge, et cela va aboutir à une réaction phototoxique qui va induire une destruction cellulaire sélective et spécifique des cellules cancéreuses. Il n'y a pas de production de radiations ionisantes comme lors d'expositions aux ultraviolets ou aux rayons X donc sans risque pour les cellules normales ou de mutations cellulaires avec risque tardif de cancer cutané. Les principaux effets indésirables sont les douleurs selon les zones traitées, œdèmes, croutes ou suintements.

On a aussi la photothérapie qui peut être utilisé pour resynchroniser nos rythmes circadiens. On sait que la lumière est le principal « zeitgeber » qui régule notre horloge interne. Dans un article «Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil » publié en 2019, les auteurs se sont intéressés à savoir s’il était possible de resynchroniser l’horloge biologique via l’exposition à la lumière. Pour essayer de resynchroniser l’horloge, on va utiliser une intensité de 2500 à 10,000 lux, proche de la lumière du jour mais sans UV nuisibles, entre 30 minutes et 2 heures. Dans une pièce, à une distance d’environ 50-60 cm du dispositif, yeux ouverts mais sans regarder directement.

Figure 14: Voies de régulation circadienne : action de la lumière sur le noyau suprachiasmatique et production de mélatonine



Elle peut être indiquée pour :

- Les syndromes de retard de phase (endormissement et réveil très tardif)
- Les syndromes d'avance de phase (endormissement et réveil très précoces)
- Troubles du rythme veille-sommeil des travailleurs postés pour améliorer la vigilance et le sommeil
- Troubles du sommeil liés au décalage horaire (jet lag) avec traversées de plusieurs fuseaux horaires
- Troubles du sommeil chez la personne âgée

Dans le tableau ci-dessous on va aborder des exemples de différents protocoles selon l'indication :

Troubles	Moment d'exposition	Durée et intensité	Effet recherché
Retard de phase	Lumière intense tôt le matin (entre 6h et 8h selon l'état du patient)	30 minutes à 2h à 2000-10000 lux selon le patient	Pour s'endormir plus tôt/avancer l'horloge
Avance de phase	Lumière intense en début de soirée (19-21h selon l'état du patient)	30 minutes à 2h à 2000-10000 lux selon le patient	Pour s'endormir plus tard/retarder l'horloge
Jet lag (vers l'est)	Lumière le matin à destination	30 minutes à 2h à 2000-10000 lux selon le patient	Récupérer plus vite du décalage horaire
Jet lag (vers l'ouest)	Lumière le soir à destination	30 minutes à 2h à 2000-10000 lux selon le patient	Récupérer plus vite du décalage horaire
Troubles du sommeil du travailleur posté et vigilance	Lumière intense au début de la période de travail / lunettes à filtre bleu au retour	Adaptation selon l'horaire des postes	Améliorer la vigilance et réduire les accidents durant le travail de nuit/ améliorer le sommeil de jour

Tableau 5: Différents protocoles de photothérapie selon les troubles

Il y a toutefois des effets indésirables possibles, comme des céphalées, fatigue oculaire / gêne visuelle / sécheresse oculaire souvent retrouvé en début de séance, insomnie, fatigue si l'exposition est réalisée trop tard ou intensité trop forte.

Des effets plus rares comme le déclenchement d'épisodes maniaques, chez des patients atteints de troubles bipolaires ou l'aggravation de pathologies oculaires lors d'utilisation de lampes non certifiées sont parfois retrouvés

La photothérapie est contre-indiquée chez les patients avec certaines maladies oculaires tels que la rétinopathie diabétique sévère, la DMLA, glaucome non contrôlé ou si absence totale de perception lumineuse fonctionnelle. Elle doit être utilisée avec précaution chez les personnes bipolaires et celles sous médicaments photosensibilisants comme l'amiodarone par exemple, et toujours sous encadrement médical si des risques sont identifiés.

Pour conclure, la photothérapie est un traitement des troubles circadiens du rythme veille-sommeil bien validé qui mérite d'être développé et ne doit pas se limiter à une prise en charge de type « bien-être », à condition de respecter un protocole rigoureux et d'écarter les patients pour lesquels une consultation ophtalmologique préalable est nécessaire.

V. Conseils à l'officine

Dans cette dernière partie, on va se concentrer sur la connaissance de la chronobiologie et les conseils du pharmacien auprès des patients tant sur la prise en charge des troubles du sommeil que les risques liés aux traitements prescrits par les médecins généralistes ou spécialistes. Un focus sera fait notamment sur la prévention du syndrome sérotoninergique (médicaments et substances impliqués, interactions possibles et rôle de la chronobiologie).

Règles hygiéno-diététiques du sommeil

La prise en charge des troubles du sommeil représente une des demandes les plus importantes au comptoir de la part des patients à l'officine.

Le sommeil(60) constitue un pilier essentiel de la santé physique et mentale. Pourtant, dans nos sociétés modernes, les troubles du sommeil sont de plus en plus fréquents, souvent liés à un rythme de vie désorganisé, au stress ou à de mauvaises habitudes quotidiennes.

Les 10 règles d'or pour bien dormir(61,62) :

- Respectez votre rythme et vos besoins de sommeil : dès les premiers signes de bâillement, il ne faut pas hésiter à aller se coucher pour éviter de louper l'heure du coucher.
- Maintenez des horaires de lever et de coucher réguliers, aussi bien en semaine qu'en week-end : pour garder notre horloge synchroniser.
- Exposez-vous à la lumière du jour en particulier le matin, pour aider à réguler votre horloge biologique et bien caler le rythme veille-sommeil.
- Modérez la consommation d'excitants (café, coca, boissons énergisantes, thé, alcool) et n'en absorbez plus après 14h.

- Pratiquez une activité physique régulière pour garantir le bon fonctionnement de l'horloge biologique et augmenter la pression de sommeil. Arrêtez de préférence 3 à 4h avant l'heure du coucher.
- Le soir, afin de prévenir les fringales nocturnes, ne sautez pas le diner mais évitez les plats trop gras et difficiles à digérer. Privilégiez les féculents en quantité raisonnable, les légumes et laitages. Et le diner doit se faire au moins 2h avant le coucher.
- Privilégiez une activité calme le soir (musique douce, lecture, relaxation, activités manuelles). Aménagez-vous un temps de transition entre les activités de la journée et celles de la soirée pour bien marquer le passage à un rythme différent. Et ne pas « ruminer », pas tenter de résoudre ses problèmes avant de s'endormir, cela va provoquer de l'anxiété et une difficulté d'endormissement
- Conditions optimales de la chambre propice au sommeil : obscurité, silence, température entre 18-20°C
- Déconnectez-vous 1 à 2h avant de vous coucher (pas de tablettes, ordinateur, téléphone)
- Gardez un temps limité au lit pour maintenir l'association : lit = sommeil. Si vous ne dormez pas sortez du lit.

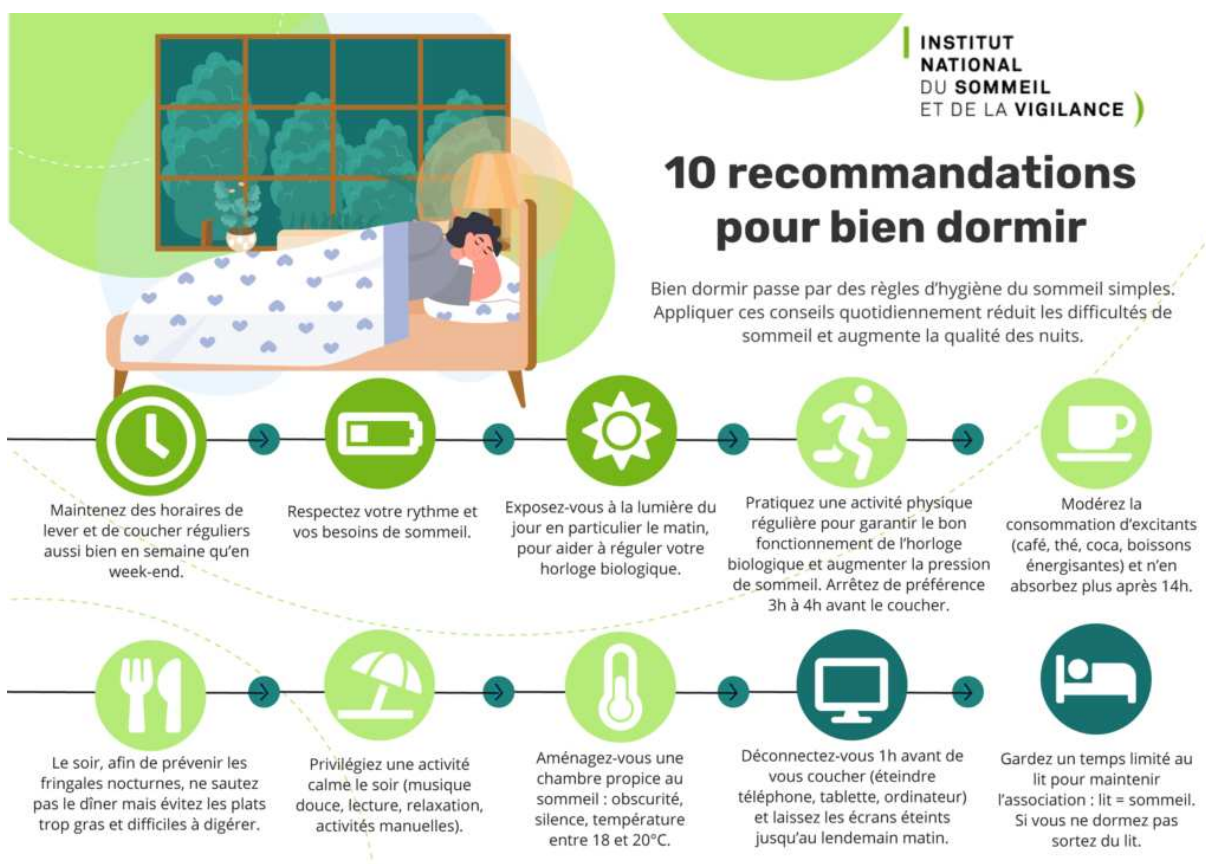


Figure 15: Dix recommandations pour bien dormir de l'Institut national du sommeil et de la vigilance

A. Les hypnotiques

Les hypnotiques(63), plus communément appelés somnifères, sont des médicaments qui facilitent le sommeil. Ils vont être utilisés dans l'insomnie.

L'insomnie(64) correspond à un déficit involontaire de sommeil en quantité ou en qualité, alors que les conditions environnementales sont favorables au sommeil. Elle se caractérise par des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes et/ou un réveil trop précoce, avec la sensation de ne pas avoir récupéré suffisamment. Elle est de l'ordre de 15 à 20% de la population. Les facteurs de risques sont le sexe féminin, l'âge, la sédentarité et la somnolence diurne.

Les insomnies peuvent être transitoires ou chroniques. Les transitoires sont souvent liées à un évènement ou un comportement susceptible de perturber le sommeil : stress, alcool, drogue, douleur, ... Et ces insomnies sont dites chroniques lorsqu'elles surviennent plus de trois

fois par semaine depuis au moins trois mois malgré une bonne hygiène de vie et des conditions d'endormissement optimales, elles ne disparaissent pas.

Les benzodiazépines(65) ou apparentées aident à s'endormir et peuvent également contribuer au maintien du sommeil, lorsque leur durée d'action est suffisamment longue. Il s'agit des hypnotiques les plus prescrits.

Ils existent des benzodiazépines avec des demi-vies plus ou moins longues et elles sont « sédatives » : elles possèdent des propriétés calmantes et sédatives. Grâce à ses effets le patient aura plus de facilité à trouver le sommeil. Elles peuvent donc aussi être utilisées pour calmer un patient agité. Attention, ces médicaments peuvent augmenter les effets sédatifs de l'alcool.

Le premier traitement de l'insomnie(66,67) consiste à corriger les mauvaises habitudes abordées dans la partie conseil du sommeil. Si cela ne suffit pas on pourra avoir recours aux médicaments, qui sont susceptibles d'apporter une aide. Toutefois, seul le médecin pourra décider de prescrire le traitement qui convient. Les hypnotiques ne sont efficaces que sur les insomnies aiguës et ne doivent pas être utilisés dans le traitement des insomnies chroniques. La HAS a estimé que le rapport efficacité/effets indésirables n'était pas suffisant au-delà de 4 semaines. Leur usage est donc limité à 28 jours.

On peut classer ces benzodiazépines hypnotiques selon leur durée d'action :

- Action courte : pour les insomnies de début de nuit, difficultés d'endormissement ou pour les insomnies occasionnelles (durant deux trois jours, si décalage horaire)
- Durée d'action moyenne : insomnies en milieu de nuit ou insomnie à court terme
- Durée d'action longue : pour les insomnies de fin de nuit ou chroniques

Néanmoins chaque patient aura une durée d'élimination qui va pouvoir varier.

La durée d'action des benzodiazépines hypnotiques (ou somnifères)

Durée d'action courte	Durée d'action moyenne	Durée d'action longue
<ul style="list-style-type: none"> • Stilnox et génériques • Imovane et génériques 	<ul style="list-style-type: none"> • Havlane • Lormétazépam Arrow 	<ul style="list-style-type: none"> • Mogadon • Nuctalon

Tableau 6: Durée d'action des benzodiazépines hypnotiques

1. Hypnotiques de durée d'action courte :

a) *Stilnox et génériques (zolpidem)*

Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines, elle a donc des effets similaires à celle-ci. C'est à dire myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante, et amnésiante. Il y a une action agoniste spécifique sur les récepteurs BZ1 et BZ2, avec une fixation préférentielle sur le récepteur BZ1. Le zolpidem va moduler l'ouverture du canal chlore. Son effet principal sera de raccourcir le délai d'endormissement, réduire le nombre de réveils nocturnes et améliorer la qualité du sommeil. Sa demi-vie est en moyenne de 2,4 heures (0,7-3,5 heures)

Le zolpidem est ce qu'on appelle un assimilé stupéfiant(68), depuis avril 2017. Il y a une surveillance particulière du fait de la forte accoutumance qui peut s'installer chez les patients qui prennent ce médicament. Deux enquêtes d'addictovigilance en France avait montré une augmentation du nombre et de la sévérité des cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance du zolpidem. La prescription(69) doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée prescription en toutes lettres du nombre d'unités par prise, du nombre de prise et du dosage chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance Le zolpidem reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription est toujours limitée à 28 jours.

b) Imovane et génériques (zopiclone)

La zopiclone appartient à la famille chimique des cyclopyrrolones, elle est apparentée à la classe des benzodiazépines. Elle a donc des effets similaires à celle-ci. C'est à dire myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, et amnésiante. Comme le zolpidem ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur les récepteurs BZ1 et BZ2 et module l'ouverture du canal chlore. La zopiclone augmente la durée et améliore la qualité du sommeil, diminue le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces. La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines. Sa demi-vie moyenne est d'environ 5h.

2. Hypnotiques de durée d'action moyenne :

a) Havlane (loprazolam) :

Le loprazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines, c'est-à-dire que le noyau diazépine est substitué aux positions 1 et 4 par rapport à la structure commune des benzodiazépines. Ces effets sont donc celles des benzodiazépines : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, et amnésiante. Il y a une action agoniste spécifique sur les récepteurs BZ1 et BZ2 qui module l'ouverture du canal chlore. Sa prescription ne peut dépasser les 4 semaines comme les autres hypnotiques. Sa demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 8h.

b) Lormétazépam :(70)

Le lormétazépam est un hypnotique sédatif. Il appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante. Avec une action agoniste sur les récepteurs BZD1 et BZD2 qui module l'ouverture du canal chlore. Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 10h. La durée maximum de prescription est de 4 semaines.

3. Hypnotiques de durée d'action longue :

a) *Mogadon (nitrazépam)*

Le mogadon appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines avec un groupement nitro en position 7, c'est un hypnotique sédatif. Son activité pharmacodynamique est semblable à celles des autres benzodiazépines : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante. Avec une action agoniste sur les récepteurs BZD1 et BZD2 qui module l'ouverture du canal chlore. La demi-vie du nitrazépam est d'environ 30 heures.

b) *Nuctalon (71)(estazolam)*

L'estazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et une activité pharmacodynamique semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante. Avec une action agoniste sur les récepteurs BZD1 et BZD2 qui module l'ouverture du canal chlore. Sa demi-vie d'élimination est de 17 heures. La durée maximum de prescription est de 4 semaines.

4. Problèmes des hypnotiques

Les hypnotiques ont beaucoup d'effets indésirables et de nombreuses interactions avec d'autres médicaments ou substances, tel que l'alcool. C'est pourquoi il faut que le traitement soit de courte durée, entre 2 et 4 semaines. La commission de la transparence de la HAS, en 2014 a positionné au plus bas niveau d'intérêt les benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés sur le sommeil, et a revu à la baisse le remboursement de ces spécialités de 65 à 15%. (72)

Les problèmes sont :

- **La tolérance** : en effet l'effet hypnotiques de ces médicaments tend à diminuer avec le temps. Certains patients vont donc devoir augmenter la dose

pour ressentir le même effet qu'au début de traitement. Ce qui pourra entraîner un surdosage.

- **L'effet rebond** : à l'arrêt du traitement, le sommeil pourra être encore plus perturbé qu'avant le traitement. Cela peut entraîner le retour au traitement pour le patient qui aura du mal à se rendormir sans le traitement.
- **Les effets indésirables** : qui seront encore plus marqués chez la personne âgée, du fait de la demi-vie d'élimination qui sera augmenté et de leur fragilité aux chutes ou autres accidents. De ce fait chez la personne âgée on privilégiera les hypnotiques à demi-vie courte. On a comme effets indésirables la somnolence diurne, troubles de la vigilance qui vont pouvoir causer des accidents domestiques, ou accidents de la route. Altérations cognitives avec troubles mnésiques (amnésie antérograde possible). Les chutes et fractures comme évoqué au-dessus avec une prévalence et une dangerosité pour la personne âgée (moins bonne récupération, os moins solide. Et effet paradoxal avec une agitation, agressivité, confusion, cauchemars, idées délirantes, mais cela est assez rare et ce produit plus chez une personne fragile ou âgée.
- **Les interactions médicamenteuses** : qui sont nombreuses et peuvent être fatales pour le patient notamment avec les opioïdes qui vont augmenter le risque de dépression respiratoire. Effet dépresseur additif du système nerveux central. Avec l'alcool, on a une majoration de l'effet sédatif avec les benzodiazépines qui peuvent altérer la vigilance. Un problème de sédation va se poser si on associe les hypnotiques avec d'autres médicaments sédatifs comme les antihistaminiques H1 sédatifs, les anxiolytiques, baclofène, antitussifs, par exemple.
- **La dépendance** : c'est le plus gros problème des hypnotiques. Ils entraînent une dépendance psychique et physique surtout si l'usage est prolongé, il y aura

un phénomène de sevrage à l'arrêt. Les principaux symptômes sont l'insomnie, les céphalées, anxiété importante, myalgies, irritabilité. On peut avoir plus rarement une agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions. Si les doses sont trop élevées avec des hypnotiques de demi-vie courte, il peut même y avoir ces symptômes de manque entre deux prises.

Pour éviter tous ces effets négatifs sur le patient, il est important :

- De garder une utilisation ponctuelle ou de courte durée, moins de 4 semaines.
- D'éviter la prescription aux personnes âgées et encore plus les hypnotiques à demi-vie longue.
- Et de privilégier les mesures non médicamenteuses : conseil et hygiène du sommeil, et thérapies cognitivo-comportementales(73).

D'autant plus que les hypnotiques ne traitent pas la cause de l'insomnie et risquent de masquer des troubles sous-jacents tels que dépression, anxiété, ou autres, ...

5. Alternatives aux hypnotiques : les plantes médicinales

Plusieurs plantes médicinales disposent d'un intérêt reconnu pour améliorer la qualité du sommeil et favoriser l'endormissement. La valériane (*Valeriana officinalis L.*) exerce un effet sédatif léger grâce à ses valépotriates et acides valéréniques, modulant l'activité du GABA. La passiflore (*Passiflora incarnata L.*) est indiquée dans les états de nervosité et les troubles mineurs du sommeil, grâce à ses flavonoïdes et alcaloïdes à action anxiolytique douce. L'aubépine (*Crataegus monogyna Jacq.*) et la mélisse (*Melissa officinalis L.*) complètent ces effets par leurs propriétés relaxantes et antispasmodiques, réduisant la tension nerveuse à l'origine de l'insomnie.

À l'officine, il convient de rappeler aux patients que ces plantes sont réservées aux troubles du sommeil légers et doivent être prises le soir, environ 30 minutes avant le coucher. Elles peuvent être proposées seules ou en association, sous forme d'infusion, d'extrait sec ou de gélules.

Il convient de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses, notamment avec les dépresseurs du système nerveux central, et recommander des mesures d'hygiène du sommeil en complément comme évoqué précédemment.

B. Syndrome sérotoninergique : risques et prévention

1. Définitions et diagnostic :

Le syndrome sérotoninergique(74) est une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital et résultant d'une activité sérotoninergique du système nerveux central et périphérique augmentée. C'est donc dû à une stimulation excessive des récepteurs 5-HT, provoquant une hyperactivation des sérotoninergiques. Il s'agit d'une urgence médicale.

Ce syndrome survient généralement après :

- Une prise excessive ou un surdosage, volontaire ou non, de médicaments sérotoninergiques.

- Une association de plusieurs substances sérotoninergiques (ex : ISRS + IMAO ou triptans + IRSNa)
- Interactions médicamenteuses

Le diagnostic du syndrome sérotoninergique est clinique et se caractérise par une triade de symptômes avec :

- **Altération de l'état mental** : confusion, délire, agitation
- **Hyperactivité autonome** : tachycardie, hypertension, hypersudation, diarrhée, hyperthermie
- **Anomalies neuromusculaires** : tremblements, frissons, hyper-réflexie, akathisie, mydriase

Les critères de Hunter, pour diagnostiquer le syndrome sérotoninergique, sont les plus utilisés car ce sont les plus sensibles et spécifiques. Selon ces critères, le patient doit avoir reçu un traitement avec un médicament sérotoninergique et présenter un des signes suivants :

- Hypertonie musculaire
- Clonus spontané
- Tremblement puis hyper-réflexie
- Clonus oculaire ou inductible, plus agitation ou température > 38°C

Il faut faire attention à ne pas le confondre avec le syndrome malin des neuroleptiques car les symptômes sont similaires. La distinction entre les deux sont l'apparition qui est plus rapide dans le syndrome sérotoninergique (dans les 24 heures) contre 1 à 3 jours pour le SMN ainsi que l'hyper-réflexie bien présent dans le syndrome sérotoninergique, contrairement aux réflexes souvent diminués dans le SMN.

2. Facteurs de risques

Les facteurs de risque qui augmentent le risque de syndrome sérotoninergique sont :

- La polymédication sérotoninergique avec association de plusieurs agents sérotoninergiques, ou prise concomitante de substances illicites, automédication
- Augmentation des doses, que ce soit volontaire ou accidentel
- Maladies qui limitent la clairance des médicaments (insuffisance rénale), variabilité génétique : polymorphisme des cytochromes
- Erreurs iatrogènes : prescription inappropriée
- Age avancé : plus de médicament, métabolisme ralenti

3. Médicaments impliqués(75)

a) *IMAO de type A et B*

Les inhibiteurs de monoamines oxydases de type A et B, vont empêcher la monoamine d'exercer son rôle de dégradation des amines, comme la sérotonine, mais aussi noradrénaline, dopamine, tryptamine, adrénaline. Ils ont une sélectivité soit pour la monoamine oxydase A ou la B, et leurs liaisons sont réversibles ou non. Les IMAOs classiques ont une liaison irréversible, une administration unique va durer environ 15 jours, contre une demi-vie d'élimination beaucoup plus courte de l'ordre de 24h environ pour les IMAOs avec des liaisons réversibles.

L'inhibiteur de monoamine oxydase de type A, le plus utilisé est le moclobémide. Les liaisons sont réversibles et elles sont sélectifs au MAO de type A. Le moclobémide est utilisé dans le traitement de la dépression résistante. Il va donc diminuer le catabolisme de la noradrénaline, de la sérotonine et à moindre degré la dopamine. Il y a donc accumulation de ces substances et donc de la sérotonine au niveau des synapses et causer un syndrome sérotoninergique.

Les inhibiteurs de monoamine oxydase de type B, ont un effet plus prononcé pour la dopamine, en inhibant la dégradation de la L-dopa. Notamment dans la sélégiline inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase de type B. Et on retrouve aussi la rasagiline inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO de type B. Ils sont donc utilisés dans le traitement de la maladie de parkinson, du fait de l'augmentation du taux de dopamine. Il y aura donc moins

de risque de syndrome sérotoninergique que les IMAO de type A mais combinés avec d'autres substances sérotoninergiques il y a encore un risque.

Les effets indésirables ici seront fortement dépendant du type d'IMAO A ou B. mais l'effet indésirable le plus sérieux lors d'une administration d'un IMAO est la crise hypertensive, provoqué par une ingestion concomitante d'aliments riche en amines sympathomimétiques ou riches en précurseurs (tyramine retrouvée dans le fromage, le lait). La crise hypertensive se définit comme une élévation aiguë et sévère de la pression artérielle, généralement une pression artérielle systolique supérieur ou égale à 180 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieur ou égale à 110 mmHg. On la classera aussi selon la présence ou non de dommage aux organes cibles (cerveau, cœur, rein, ...)

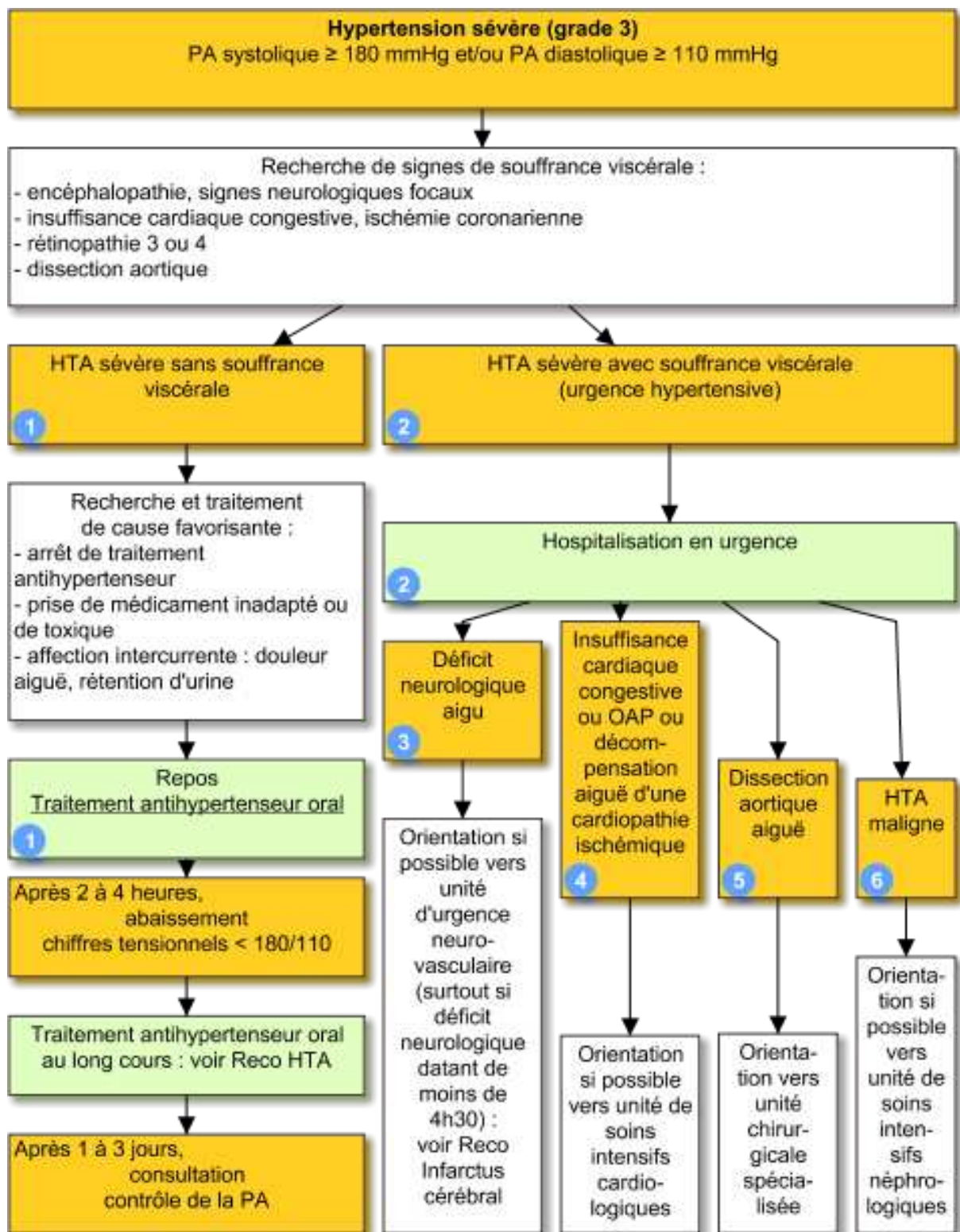


Figure 16: Recommandations de traitement sur l'hypertension sévère(76)

Les IMAO vont inhiber la dégradation de la tyramine, qui va provoquer une accumulation de cette monoamine. Il y aura alors une libération massive de noradrénaline qui va provoquer la crise hypertensive, et surtout s'il y a ingestion des aliments précurseurs en tyramine.

Il ne faut pas les associer avec d'autres médicaments qui augmentent la sérotonine au niveau de la synapse ou des neurones pré-synaptiques sinon ils peuvent causer un syndrome sérotoninergique.

b) ISRS

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine(77), sont une classe d'antidépresseurs recommandés comme traitement de première intention dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés, d'intensité modérés à sévères. Ils sont en première intention car c'est eux qui sont le mieux tolérés et qui présentent le moins d'effets indésirables.

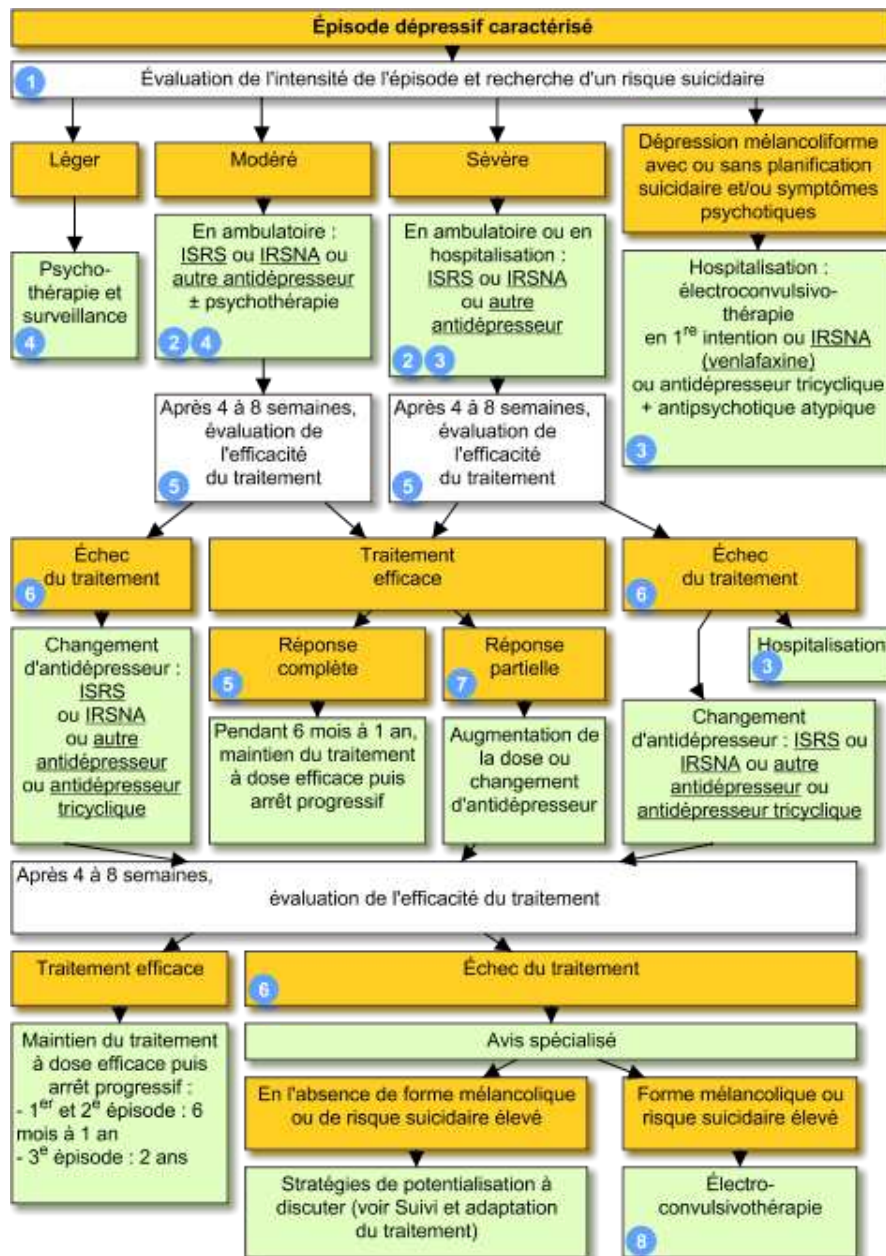


Figure 17: Recommandations sur l'épisode dépressif caractérisé(78)

Leurs mécanismes d'actions consistent à bloquer la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique en inhibant le transporteur de la sérotonine. La sérotonine restant plus au niveau de la fente synaptique, il y aura donc une stimulation des récepteurs sérotoninergiques plus importantes, et notamment le récepteur 5-HT1A.

Il y a six spécialités qui ont une autorisation de mise sur le marché en France :

- Fluvoxamine
- Fluoxétine
- Sertraline
- Paroxétine
- Citalopram
- Escitalopram

Les effets indésirables de ces traitements concernent le plus souvent l'appareil digestif avec des nausées, des vomissements, et plus rarement des constipations et anorexie. Des insomnies, sont décrites en début de traitement ainsi que des céphalées, des accès hypersudatifs et une baisse de la libido, qui peut provoquer l'arrêt du traitement. Il peut y avoir et plus particulièrement chez les moins de 25 ans, un risque de potentialisation de la dépression, avec un risque de passage à l'acte suicidaire. Il faut donc bien prévenir le patient que le traitement peut aggraver la pathologie lors des deux voir quatre premières semaines. L'efficacité du traitement sera donc évaluée entre 4 et 8 semaines.

Et donc le syndrome sérotoninergique dû à l'augmentation de sérotonine dans la synapse, le risque est encore plus élevé si on l'associe à un traitement qui augmentent également le taux de sérotonine dans le neurone pré-synaptique ou la synapse (ex : IMAO).

c) *IRSNa*

Les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline(79) appelés encore antidépresseurs à « dualité d'action », permettent l'inhibition des transporteurs Sert (comme les ISRS) mais aussi NET, qui agissent sur la recapture de la noradrénaline. Ils font aussi parti de la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé. Ces médicaments sont dépourvus d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alpha-1 adrénergiques et histaminergiques.

Il y a trois spécialités qui ont une autorisation de mise sur le marché en France :

- Venlafaxine existe en deux dosages 37,5 et 75mg : inhibe la recapture de la sérotonine de façon puissante et robuste à faible dose (37,5mg), tandis que

l'inhibition de la recapture de la noradrénaline est modérément plus puissante et robuste pour les fortes doses.

- Duloxétine : l'inhibition du SERT est légèrement plus puissante que celle du NET.
- Milnacipran : inhibiteur plus puissant du NET que du SERT.

Ces traitements sont contre-indiqués avec les IMAO du fait du risque de syndrome sérotoninergique. Au niveau des effets indésirables, on se rapproche de ceux des ISRS. Toutefois, la survenue de syndrome de sevrage sous IRSNa est plus fréquente qu'avec les ISRS (sauf la paroxétine)

d) Opioïdes et autres analgésiques

Certains opioïdes comme le tramadol, la méthadone, la mépéridine ou encore le fentanyl sont à risque de syndrome sérotoninergique et encore plus s'ils sont pris en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques cités au-dessus.

(1) Tramadol

Le tramadol est un analgésique central. Qui est indiqué dans les douleurs d'intensité modérée à intense.

Son efficacité est due à la synergie, aux doses thérapeutiques, d'un effet opioïde et d'un effet monoaminergique central. Au niveau de l'effet opioïde, sur les récepteurs opioïdes de type μ , et l'effet monoaminergique est dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine mécanisme que l'on retrouve impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive.

Le tramadol qui à compter du 1^{er} mars 2025 est devenu un médicament assimilé stupéfiant prescrit sur une ordonnance sécurisée, en toutes lettres, et dont la durée de prescription est limitée à 12 semaines de traitement. La législation a tous récemment était modifié à cause de l'accoutumance au tramadol.

C'est donc cet effet de recapture sur la sérotonine qui va pouvoir, s'il est associé à un autre médicament sérotoninergique, provoqués un syndrome sérotoninergique.

(2) Méthadone

La méthadone est utilisée pour la désintoxication aux opiacés(80). Il faut prendre en compte la dépendance du patient, elle se caractérise par la perte de contrôle de l'usage, malgré la reconnaissance par le patient des problèmes familiaux, sociaux et sanitaires liés à cet usage.

La méthadone est un médicament stupéfiant à prescription initiale réservée à certains spécialistes (exerçant dans les CSAPA, ou services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes), à surveillance particulière pendant le traitement et dont la durée de fractionnement est limitée à 7 jours. Et avec une durée maximale de prescription de 28 jours.

La méthadone est un agoniste des récepteurs mu, mais tous comme le tramadol il provoque aussi une inhibition de la recapture de la sérotonine. Ce qui signifie qu'il sera à risque de syndrome sérotoninergique, d'autant plus s'il est associé avec un autre médicament sérotoninergique.

(3) Meperidine (péthidine)(81)

C'est un analgésique, qui s'utilise dans le traitement de la douleur aiguë modérée à sévère. Il était utilisé lors de douleurs en obstétriques. Elle est réservée aux situations où d'autres opioïdes sont inadaptés ou contre-indiqués. Ce n'est plus un opioïdes de premier choix.

C'est un agoniste des récepteurs mu, mais qui va également avoir une inhibition modérée de la recapture de la sérotonine. D'où sa contre-indication avec les IMAO, pour le risque de syndrome sérotoninergique.

De plus, il a un métabolite neurotoxique qui est la normépéridine. Ce métabolite provoque agitation, myoclonies et convulsions qui peut aggraver les symptômes du syndrome sérotoninergique.

Dans un bulletin de sécurité ISMP CANADA datant d'aout 2004, on encourageait les établissements de santé à restreindre l'usage de la mépéridine, voire à l'éliminer, afin de réduire les risques neurologiques due à la nomépéridine.

(4) Fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde de palier III, qui interagit principalement sur les récepteurs morphiniques mu du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. Son effet analgésique est environ 100 fois plus puissant que celui de la morphine. Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs. Il est utilisé sous forme de patch et le principe actif va passer par voie transdermique.

Le fentanyl est un médicament stupéfiant dont la durée de fractionnement est limitée à 14 jours, avec une durée maximale de prescription de 28 jours.

Dans un article publié en 2013(82), intitulé : "Linezolid is associated with serotonin syndrome in a patient receiving amitriptyline, and fentanyl : a case report and review of the literature", on reporte le cas d'une femme de 68 ans traitée par linezolid (antibiotique), amytriptyline (antidépresseur tricyclique) et fentanyl (analgésique opioïde). Cette association de médicament a déclenché un syndrome sérotoninergique. Le linezolid agit comme un inhibiteur réversible de la MAO, qui va augmenter les concentrations de sérotonine, avec un antidépresseur tricyclique ...

De plus le fentanyl a une activité pro-sérotoninergique propre. Il appartient à la classe des phénylpipéridines, qui peut provoquer des efflux de sérotonine depuis la fente synaptique. Cela amène donc à trois médicaments associés qui provoquent une augmentation des taux de sérotonine au niveau de la fente synaptique. Une telle association est extrêmement risqué comme le montre le cas de cette patiente de 68 ans qui a eu un syndrome sérotoninergique qui aurait pu être fatale.

Un article paru dans Pain Physicians en 2015(83), qui a évalué l'incidence du syndrome sérotoninergique chez des patients recevant à la fois du fentanyl et un agent sérotoninergique, dans un centre hospitalier entre janvier 2012 et décembre 2013. L'incidence comparée entre les

personnes ayant fait un syndrome sérotoninergique entre ceux qui avait pris du fentanyl en plus de l'agent sérotoninergique (0,09%) vs ceux chez qui il n'y avait pas eu de prise de fentanyl (0,005%) s'est montré statistiquement significative. Le fentanyl même si l'incidence reste faible, triplerait le risque de syndrome sérotoninergique.

(5) Etude de l'article de Gillman PK. Intitulé « Monoamin oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity »(84)

Le but de cette étude était de clarifier les risques de développement de syndrome sérotoninergique, avec des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de la MAO et certains opioïdes.

Ils ont montré que les surdosages isolés d'ISRS provoquent des manifestations sérotoninergiques modérées dans approximativement 15% des cas, et très rarement la forme grave pouvant conduire au décès. En effet, seulement une combinaison de médicaments sérotoninergiques avec des mécanismes différents tel que ISRS + IMAO permet d'atteindre des taux toxiques qui peuvent être fatales pour les patients.

Selon eux, le syndrome sérotoninergique apparaît le plus grave avec l'association de plusieurs mécanismes :

- IMAO + ISRS
- IMAO + opioïdes ISRS parmi ces opioïdes appelés ISRS on retrouve la mépéridine et le tramadol le plus souvent, mais on a aussi la méthadone.

Ils préconisent d'utiliser la morphine, la codéine, l'oxycodone et la buprénorphine si on a la nécessité d'utiliser des antalgiques opioïdes chez ces patients.

e) *Autres substances impliquées*

(1) Lithium(85)

Le lithium est un médicament principalement utilisé dans le traitement des troubles bipolaires, notamment pour la prévention des épisodes maniaques et dépressifs. Il est aussi utilisé en oligothérapie et en dermatologie dans le traitement de la dermite séborrhéique.

Il agit en modulant des voies de signalisation intracellulaire, comme l'inhibition de l'inositol monophosphate et l'inhibition de la glycogène synthase kinase-3. Mais il agit également sur les neurotransmetteurs tel que la dopamine, le glutamate, et la sérotonine. Il inhibe la transmission dopaminergique en phase maniaque, il réduit la libération excessive de glutamate, et il potentialise la transmission sérotoninergique. On aura donc une augmentation de sérotonine qui pourra provoquer un syndrome sérotoninergique.

(2) Linézolide

Le linézolide(86) est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe des antibactériens des oxazolidinones. Cet antibiotique agit aussi comme inhibiteur réversible de la monoamine oxydase. Il peut donc causer un syndrome sérotoninergique.

Une étude réalisée en 2022(87), sur le risque de syndrome sérotoninergique avec la prise de linézolide associé ou non à un antidépresseur, montre que le risque de syndrome sérotoninergique est très rare après la prise de linézolide, même associé à un antidépresseur. L'étude avait une population de 1134 patients, avec 215 qui prenaient un anti-dépresseur en même temps. Sur ces 1134 patients, moins de 6 patients ont eu un syndrome sérotoninergique. L'association linézolide + antidépresseur n'a pas entraîné une augmentation significative du risque. Toutefois même si le syndrome sérotoninergique reste très rare, les chercheurs demandent au prescripteur de rester vigilants sur ce type de prescription et d'informer les patients sur les signes à surveiller du risque de syndrome sérotoninergique. Que le linézolide soit seul ou associé avec un autre médicament sérotoninergique.

(3) Dextrométorphan(88)

Le dextrométorphane est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, indiqué pour soulager les toux sèches et d'irritation.

L'ANSM(89) a alerté les professionnelles de santé sur les risques d'usage détourné de ce médicament à des fins « récréatives » ou de « défonce », en particulier chez les jeunes adultes et adolescents. Trente-neuf cas avaient été signalés entre 2009 et 2013. Il y avait donc des recommandations qui avaient été faites auprès des professionnels de santé pour limiter ces pratiques abusives. Devant toute demande de dextrométorphane, vigilance accrue, délivré qu'une boîte si prescription ou délivrance d'un autre antitussif.

Son mécanisme d'action au niveau du centre de la toux dans le bulbe rachidien, sans effets opioïdes classiques est l'effet antitussif qui permet son indication. Toutefois, il a d'autres mécanismes d'actions comme antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, qui va être responsable des effets dissociatif et hallucinogène, et agoniste des récepteurs sigma-1. Mais celui qui nous intéresse ici, est l'effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline, qui va pouvoir causer des risques de syndrome sérotoninergique.

Dans un cas clinique recensé en 2017, on a retrouvé un syndrome sérotoninergique due à une interaction entre le dextrométorphane et l'escitalopram qui est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (90). Leurs effets se sont donc potentialisés en augmentant le taux de sérotonine au niveau synaptique qui a causé les symptômes caractérisés par les critères de Hunter. Au comptoir, il faudra donc rester vigilant avec ces associations à risque IMAO, ISRS, opioïdes, et antitussifs.

Dans deux autres études publiées en 2008 et 2021, deux cas ont été publiés d'un surdosage en DXM (91). Le surdosage seul dans ces deux cas, ont causé des syndromes sérotoninergiques à eux seuls. Donc en cas d'intoxication massive, l'effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine du DXM sans association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, peut provoquer un syndrome sérotoninergique.

En France depuis 2017, les médicaments contenant du dextrométorphane ne sont plus disponibles en libre-service(89). Il faut un conseil pharmaceutique pour pouvoir l'obtenir.

(4) Antidépresseurs tricycliques

Les imipraminiques sont des dérivés de l'imipramine. Leur principale indication est l'épisode dépressif caractérisé, mais ils peuvent aussi être indiqués dans l'énurésie, les troubles obsessionnels compulsifs et dans les algies rebelles. Leur mécanisme d'action principale est l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Ils peuvent entraîner des réactions anxieuses ou délirantes et des virages maniaques. Les effets indésirables sont dus à une activité atropinique : sécheresse buccale, troubles de la vision, la rétention aiguë d'urine ou délire, hallucinations ; l'hypotension artérielle est liée au blocage des récepteurs alpha 1 adrénergiques. On retrouve aussi une composante histaminergique entraînant un effet sédatif.

Les antidépresseurs tricycliques qui ont une autorisation de mise sur le marché en France sont :

- Clomipramine
- Imipramine
- Amitriptyline
- Tianeptine
- Nortriptyline
- Protriptyline
- Maprotiline
- Amoxapine
- Doxépine
- Desipramine
- Trimipramine
- Dotherpine
- Lofépramine

Leurs associations avec les IMAO est contre-indiquée, du fait de risque de syndrome sérotoninergique.

De plus l'association avec les ISRS est dangereuse. Effectivement d'après l'étude de 1995, la fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine, inhibent les enzymes CYP qui métabolisent les

ATC (92). De ce fait on aura une augmentation des concentrations d'ATC, et donc plus d'excès de sérotonine, du fait de leurs effets sur l'inhibition de la recapture.

f) *Drogues illicites*

(1) MDMA

Comme dit précédemment dans la thèse, La MDMA se distingue des autres amphétamines par le fait qu'elle perturbe la recapture de la sérotonine. Elle augmente le taux de dopamine et surtout de dopamines au niveau de la synapse.

De plus à long terme les consommateurs réguliers développent rapidement une tolérance, ils ont besoin d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets. Sinon, il s'installe chez eux une dépression, ce qui peut causer une prescription d'antidépresseur, tel que ISRS ou anti-dépresseur tricyclique. S'il y a consommation de MDMA + antidépresseur/ISRS/IMAO, alors le taux de sérotonine sera en excès et pourra provoquer un syndrome sérotoninergique.

(2) Cocaïne

La cocaïne, un alcaloïde présent dans les feuilles de la plante de coca, augmente l'activité de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine dans les systèmes nerveux central et périphérique en bloquant la recapture des amines biogènes.

La noradrénaline a des effets sympathomimétiques : tachycardie, mydriase, transpiration et hyperthermie. L'augmentation de dopamine est la cause de la dépendance et de l'abus de la cocaïne. Et la sérotonine de l'effet antidépresseur, et de bonheur.

La cocaïne bloquant la recapture de la sérotonine, si association avec d'autres médicaments sérotoninergiques alors il y a un risque de syndrome sérotoninergique.

(3) LSD

Le LSD(93), ou diéthylamide de l'acide lysergique, est un hallucinogène puissant appartenant à la famille des tryptamines. C'est un dérivé de l'acide lysergique, présent dans l'ergot de seigle de champignon.

C'est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{2A}, il modifie fortement la transmission sérotoninergique, en stimulant les récepteurs post-synaptiques. Cela cause donc un excès de sérotonine, toutefois ce n'est pas lui qui augmente directement la concentration de sérotonine synaptique.

Seul il est peu probable qu'il provoque un syndrome sérotoninergique. Toutefois le danger augmente lorsqu'il est combiné à un autre médicament sérotoninergique. En effet, il va perturber la fixation de la sérotonine qui sera déjà en excès sur les récepteurs post-synaptiques.

4. Prévention en tenant compte des variations chronobiologiques

On sait que la production et la libération de sérotonine varient selon le rythme circadien, et qu'elle est plus élevée en journée, notamment dans la matinée. Elle est diminuée la nuit, au profit de la mélatonine qui est synthétisée à partir de la sérotonine.

Dans la synapse, les récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2A}) ont des modulations de sensibilité selon l'heure du jour, plus de sensibilité le matin. Autrement dit le fait d'administrer un médicament sérotoninergique le matin, en période de forte activité des récepteurs, on aura plus de risques de syndrome sérotoninergique. Cela favorisera une accumulation de sérotonine.

On pourrait essayer d'appliquer ça en chronopharmacologie, et de donner un ISRS le soir, lorsque l'activité sérotoninergique est normalement plus basse.

Dans les dernières études, on se rend compte que le moment de prise est de plus en plus pris en compte. Cela montre un impact sur l'efficacité du traitement. Mais il faut plus se centrer sur le profil du patient, plutôt que de définir réellement une heure de prise, pour tous les patients. Chaque personne est différente au niveau de son profil circadien.

Conclusion générale

La chronobiologie, longtemps perçue comme un champ de recherche théorique, s'impose aujourd'hui comme une discipline incontournable en pharmacie. La compréhension fine des rythmes circadiens, et en particulier de l'axe tryptophane-sérotonine-mélatonine, met en évidence que le temps est une dimension essentielle de la physiologie et de la thérapeutique.

Connaître le fonctionnement de l'horloge biologique et ses dérèglements présente un double intérêt. Sur le plan officinal, il permet au pharmacien d'adapter son conseil au quotidien : informer les patients sur l'importance d'une régularité dans le sommeil, les repas et l'activité physique, accompagner les travailleurs de nuit ou les voyageurs exposés au jet-lag, et promouvoir des comportements respectueux des rythmes biologiques. Ces recommandations simples mais fondées scientifiquement constituent un outil puissant de prévention, notamment face à l'épidémie croissante de pathologies métaboliques, cardiovasculaires et psychiques.

Sur le plan thérapeutique, les connaissances sur les rythmes circadiens ouvrent la voie à une véritable révolution : la chronopharmacologie et la chronothérapie. Adapter l'administration des médicaments en fonction du moment de la journée permet non seulement d'améliorer leur efficacité, mais aussi de réduire leur toxicité. Les progrès récents en oncologie, avec le développement de chimiothérapies chronomodulées, en sont l'illustration la plus marquante. À l'avenir, cette approche pourrait être élargie à de nombreuses classes thérapeutiques, de la cardiologie à la psychiatrie, en passant par les maladies métaboliques.

Ainsi, l'intégration de la dimension temporelle dans l'acte pharmaceutique constitue une évolution majeure. Elle place le pharmacien au cœur d'une démarche innovante, alliant conseil de prévention personnalisé et accompagnement thérapeutique optimisé. La chronobiologie, loin d'être un concept abstrait, devient un outil concret au service de la santé publique et un champ prometteur pour le développement des traitements futurs.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Chronobiologie · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>
2. Chronobiologie: La Science du Temps. Chronobiology.com [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.chronobiology.com/fr/chronobiologie-la-science-du-temps/>
3. Kornmann B. L'horloge circadienne centrale et les horloges périphériques - Décentralisation et contrôle hiérarchique. médecine/sciences. 1 avr 2007;23(4):349-50. doi:10.1051/medsci/2007234349
4. Alex B, Moorjani P. The Conversation [Internet]. 2018 [cité 17 sept 2025]. Comment les horloges moléculaires donnent l'heure de l'espèce humaine. Disponible sur: <http://theconversation.com/comment-les-horloges-moleculaires-donnent-lheure-de-lespece-humaine-89573> doi:10.64628/AAK.s9ec6akng
5. Qu'est-ce que la sérotonine ? | Institut du Cerveau [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: https://institutducerveau.org/lexique/serotonine?amp%3Bgad_source=1&%3Gbraid=0AAAAADvb-0v09U6vcacTY4UXh38rOxIZ2%27A%3D0&hl=fr-FR
6. Une nouvelle étude sur le rôle joué par la sérotonine dans la prise de décision | Institut du Cerveau [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/actualites/nouvelle-etude-sur-role-joue-par-serotonine-dans-prise-decision>
7. Comment fabriquer plus de sérotonine naturellement | Toutelanutrition [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.toutelanutrition.com/wikifit/sante/bien-etre/comment-fabriquer-plus-de-serotonine-naturellement>
8. Au lit ! - C'est quoi la mélatonine ? 🧠 zzz · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/au-lit-cest-quoi-la-melatonine/>
9. Chronobiotique — Le dictionnaire [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Chronobiotique>
10. Lumière et mélatonine : des mécanismes de régulation différents selon l'âge [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30755-lumiere-et-melatonine-des-mecanismes-de-regulation-differents-selon-l-age.html>

11. La mélatonine, pour quoi faire ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-melatonine-pour-quoi-faire/>
12. Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 18 janv 1994;91(2):787-91. doi:10.1073/pnas.91.2.787 PubMed PMID: 8290600; PubMed Central PMCID: PMC43034.
13. Kilic Huck Ü, Hugueny L, Choteau Robin L, Roy de Belleplaine V, Forfert P, Ruppert E, et al. Début de l'ascension de la sécrétion de mélatonine en lumière faible (DLMO). Modalités de recours à un outil d'analyse de la phase circadienne chez l'homme. Médecine Sommeil. 1 sept 2019;16(3):210-7. doi:10.1016/j.msom.2019.07.003
14. VIDAL [Internet]. 2019 [cité 17 sept 2025]. Mélatonine - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/melatonine.html>
15. Orphanet: Syndrome d'avance de phase du sommeil [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/164736>
16. Jet lag: trends and coping strategies - The Lancet [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60529-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60529-7/abstract)
17. Adaptation au Nouveau Fuseau Horaire : Guide Anti-Jet Lag. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/adaptation-au-nouveau-fuseau-horaire-guide-anti-jet-lag/>
18. PHOTOPÉRIODE : Définition de PHOTOPÉRIODE [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/photop%C3%A9riode>
19. Le travail de nuit | Travail-emploi.gouv.fr | Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/le-travail-de-nuit>
20. LégiSocial [Internet]. 09:42:41.000000 [cité 17 sept 2025]. Votre salarié est-il travailleur de nuit ? Disponible sur: <https://www.legisocial.fr/paie/smic-remuneration/votre-salarie-est-il-travailleur-de-nuit.html>
21. Le travail en horaires atypiques en 2021.
22. Travail en horaires atypiques. Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/travail-horaires-atypiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>

23. Travail en horaires atypiques. Effets sur la santé et accidents - Risques - INRS [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/travail-horaires-atypiques/effets-sur-la-sante-et-accidents.html>
24. Cocaïne - Sujets particuliers - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/drogues-illicites-et-substances-toxiques/coca%C3%AFne>
25. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Cocaïne - Sujets spéciaux. Disponible sur: [https://www.msdmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/drogues-illicites-et-substances-intoxicantes/cocaïne](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/drogues-illicites-et-substances-intoxicantes/coca%C3%AFne)
26. Pour le plaisir : C'est quoi la dopamine ? 🧠😊 · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-le-plaisir-cest-quoi-la-dopamine/>
27. el-Guebaly N. Alcohol, alcoholism, and biological rhythms. Alcohol Clin Exp Res. avr 1987;11(2):139-43. doi:10.1111/j.1530-0277.1987.tb01277.x PubMed PMID: 3296830.
28. Cycle veille / sommeil chez les aveugles - Fondation Sommeil - Troubles du sommeil [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://fondationsommeil.com/trouble-du-sommeil/cycle-veille-sommeil-chez-les-aveugles/>
29. Analyse ESEV. EVA Sommeil - Encephale . Ventilation . Analyse [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. La Polysomnographie (PSG). Disponible sur: <https://www.evasommeil.com/24-la-polysomnographie-psg/>
30. Pour s'éviter un bide - C'est quoi le syndrome métabolique ? · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-seviter-un-bide-cest-quoi-le-syndrome-metabolique/>
31. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Maladies cardiovasculaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires-et-avc/article/maladies-cardiovasculaires>
32. Obésité · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>
33. Statista [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Evolution du taux d'obésité en France 2024. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1557180/evolution-prevalence-obesite-france/>

34. Horloges circadiennes et métabolisme : intégration des signaux métaboliques et environnementaux | médecine/sciences [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/09/medsci2013298-9p772/medsci2013298-9p772.html
35. Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Grouelle D, Epelbaum J. La ghréline, un exemple saisissant de pléiotropie des peptides neuroendocriniens. médecine/sciences. 1 août 2005;21(8-9):715-21. doi:10.1051/medsci/2005218-9715
36. Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FA. Ghrelin is Impacted by the Endogenous Circadian System and by Circadian Misalignment in Humans. Int J Obes 2005. août 2019;43(8):1644-9. doi:10.1038/s41366-018-0208-9 PubMed PMID: 30232416; PubMed Central PMCID: PMC6424662.
37. Night owls 46% more likely to develop diabetes: new study [Internet]. 8 sept 2024 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://nypost.com/2024/09/08/health/night-owls-46-more-likely-to-develop-diabetes-new-study/>
38. Night owls shown to have 46% higher chance of developing diabetes [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://newatlas.com/health-wellbeing/night-owls-higher-risk-diabetes/>
39. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge - Recommandation abrogée. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge-recommandation-abrogee
40. La maladie coronarienne : les examens et traitements adaptés - HUG [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/cardiologie/maladie-coronarienne>
41. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 17 sept 2025]. Angine de poitrine - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/angor-angine-poitrine.html>
42. Définition et facteurs favorisants de l'infarctus du myocarde [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/infarctus-myocarde/definition-survenue-facteurs-favorisants>
43. Infarctus du myocarde · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infarctus-myocarde/>
44. Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>

45. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020>
46. OCDE, Commission européenne. Profils sur le cancer par pays : France 2025 [Internet]. Éditions OCDE; 2025 [cité 17 sept 2025]. (EU Country Cancer Profiles). Disponible sur: https://www.oecd.org/fr/publications/profils-sur-le-cancer-par-pays-france-2025_00068bb5-fr.html doi:10.1787/00068bb5-fr
47. Alcool et cancer • Cancer Environnement. Cancer Environnement [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/alcool-et-cancer/>
48. Cancer du sein | Ligue contre le cancer [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer/cancer-du-sein>
49. Comprendre le cancer du sein [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
50. <https://www.fondation-arc.org/> [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Cancers du sein: les facteurs de risque | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/sinformer-sur-le-cancer/les-differents-cancers/le-cancer-du-sein/cancers-du-sein-les-facteurs-de-risque/>
51. Comprendre le cancer de la prostate [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/cancer-prostate/comprendre-cancer-prostate>
52. Dépression et troubles de l'humeur chez l'adulte [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/sante-mentale-de-l-adulte/depression-et-troubles-de-l-humeur-de-l-adulte>
53. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Présentation des troubles de l'humeur - Troubles mentaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/troubles-de-l-humeur/présentation-des-troubles-de-l-humeur>
54. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
55. À la bonne heure - C'est quoi la chronothérapie ? 🕒💊 · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/a-la-bonne-heure-cest-quoi-la-chronotherapie/>

56. Ruben MD, Smith DF, FitzGerald GA, Hogenesch JB. Dosing time matters. *Science*. 9 août 2019;365(6453):547-9. doi:10.1126/science.aax7621 PubMed PMID: 31395773; PubMed Central PMCID: PMC8011856.
57. Montaigne D, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet Lond Engl*. 6 janv 2018;391(10115):59-69. doi:10.1016/S0140-6736(17)32132-3 PubMed PMID: 29107324.
58. Cardiac surgery in the morning or not in the morning: “When?” is the question - The Lancet Regional Health – Europe [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762%2821%2900120-4/fulltext>
59. LED : les recommandations de l’Anses pour limiter l’exposition à la lumière bleue | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/led-les-recommandations-de-lanses-pour-limiter-lexposition-la-lumiere-bleue>
60. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
61. 10 recommandations de nos médecins du sommeil pour bien dormir ! INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/>
62. Conseils pour mieux dormir. Réseau Morphée [Internet]. 17 sept 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/sommeil-lage/sommeil-personne-agee/mieux-dormir>
63. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Table: Hypnotiques oraux d’utilisation courante. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/hypnotiques-oraux-utilisation-courante>
64. Insomnie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
65. Benzodiazépines [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
66. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 17 sept 2025]. Les traitements de l’insomnie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/medicaments.html>

67. Traitement de l'insomnie [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/insomnie-adulte/traitement-medical>
68. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
69. CNOP [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Zolpidem : nouvelles conditions de prescription et de délivrance depuis le 10 avril. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/zolpidem-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-depuis-le-10-avril>
70. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Lormétazépam : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lormetazepam-2138.html>
71. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. NUCTALON 2 mg cp. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nuctalon-2-mg-cp-12052.html>
72. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite
73. Yu DJ, Recchia F, Bernal JDK, Yu AP, Fong DY, Li SX, et al. Effectiveness of Exercise, Cognitive Behavioral Therapy, and Pharmacotherapy on Improving Sleep in Adults with Chronic Insomnia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthc Basel Switz.* 4 août 2023;11(15):2207. doi:10.3390/healthcare11152207 PubMed PMID: 37570447; PubMed Central PMCID: PMC10418444.
74. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Syndrome sérotoninergique - Lésions et intoxications. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/lésions-et-intoxications/troubles-provoqués-par-la-chaueur/syndrome-sérotoninergique>
75. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Table:Médicaments qui peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/médicaments-qui-peuvent-provoquer-un-syndrome-sérotoninergique>
76. VIDAL [Internet]. 2017 [cité 17 sept 2025]. Recommandations HTA sévère et urgences hypertensives. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hta-severe-et-urgences-hypertensives-3715.html>

77. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
78. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 17 sept 2025]. Recommandations Dépression. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
79. Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
80. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Recommandations Dépendance aux opiacés (traitement de substitution). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html>
81. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Péthidine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pethidine-6332.html>
82. Samartzis L, Savvari P, Kontogiannis S, Dimopoulos S. Linezolid Is Associated with Serotonin Syndrome in a Patient Receiving Amitriptyline, and Fentanyl: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Psychiatry*. 2013;2013:617251. doi:10.1155/2013/617251 PubMed PMID: 23533900; PubMed Central PMCID: PMC3603624.
83. Sutton J, Stroup J, Som M. Linezolid-induced serotonin toxicity in a patient not taking monoamine oxidase inhibitors or serotonin receptor antagonists. *Proc Bayl Univ Med Cent*. avr 2016;29(2):214-5. doi:10.1080/08998280.2016.11929423 PubMed PMID: 27034576; PubMed Central PMCID: PMC4790578.
84. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. oct 2005;95(4):434-41. doi:10.1093/bja/aei210 PubMed PMID: 16051647.
85. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Lithium : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html>
86. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Linézolide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/linezolide-21801.html>
87. Bai AD, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants. *JAMA Netw Open*. 19 déc 2022;5(12):e2247426. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.47426

88. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Dextrométhorphan : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dextromethorphan-1221.html>
89. Paitraud D. VIDAL [Internet]. 2014 [cité 17 sept 2025]. Mise en garde contre l'usage détourné des médicaments à base de dextrométhorphan. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14523-mise-en-garde-contre-l-usage-detourne-des-medicaments-a-base-de-dextromethorphan.html>
90. Dy P, Arcega V, Ghali W, Wolfe W. Serotonin syndrome caused by drug to drug interaction between escitalopram and dextromethorphan. *BMJ Case Rep.* 7 août 2017;2017:bcr2017221486. doi:10.1136/bcr-2017-221486 PubMed PMID: 28784915; PubMed Central PMCID: PMC5747823.
91. Schwartz AR, Pizon AF, Brooks DE. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *Clin Toxicol Phila Pa.* sept 2008;46(8):771-3. doi:10.1080/15563650701668625 PubMed PMID: 19238739.
92. Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* nov 1995;167(5):575-80. doi:10.1192/bjp.167.5.575 PubMed PMID: 8564311.
93. Drogues Info Service [Internet]. 2025 [cité 17 sept 2025]. Le dico des drogues - LSD. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/LSD>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : CLISANT
Prénom : Nicolas

**Titre de la thèse : Application de la chronobiologie à l'officine :
Lumière sur le cycle tryptophane, sérotonine, mélatonine, exemple du
syndrome sérotoninergique**

**Mots-clés : Chronobiologie, rythme circadien, chronothérapie, syndrome
sérotoninergique, horloge biologique**

Résumé :

L'impact de la chronobiologie et du rythme circadien sur notre santé sont encore très peu étudiés de nos jours. Pourtant, ces rythmes biologiques contrôlent des fonctions essentielles comme le sommeil, l'humeur ou le métabolisme. Leur désynchronisation par notre mode de vie actuelle favoriserait des pathologies telles que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et certains cancers. L'augmentation de la prévalence de ces pathologies durant cette dernière année pourrait être due en outre à nos habitudes et notre nouveau mode de vie, snacking à toute heure, exposition inappropriée à la lumière (lumière bleue des écrans), sommeil perturbé par le travail posté, longs trajets en avions (jet lag).

La chronothérapie, qui consiste à administrer les médicaments au moment où ils sont les plus efficaces et les moins toxiques, commence à être de mieux en mieux étudiée avec des applications concrètes en cancérologie, avec l'administration des chimiothérapies à des heures précises de la journée, là où les cellules immunitaires sont les plus efficaces. Mais aussi dans les traitements de l'asthme ou en chirurgie où l'heure d'une opération cardiaque semble diminuer le risque de complications après l'intervention.

Le rôle du pharmacien d'officine reste au centre de la prise en charge en expliquant l'importance de respecter notre rythme circadien, et d'exploiter au mieux les traitements en les prenant au meilleur moment possible afin d'optimiser et de sécuriser leurs prises.

Membres du jury :

Président : Pr DUMONT Julie, professeur des universités, UFR3S-Département de Pharmacie, Université de Lille

Directeur de thèse : Mr POURCET Benoit, Maître de Conférence des Universités-HDR

Assesseur(s) : Pr SEBTI Yasmine, Professeurs des universités à la faculté de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr OSSET Romain, Docteur en pharmacie, Pharmacie Osset, Auchy-Les-Mines
