



HAL
open science

De la chronobiologie à la chronothérapie antihypertensive: les notions de base de la chronobiologie et son application dans le traitement de l'hypertension artérielle

Bernard Nguyen

► **To cite this version:**

Bernard Nguyen. De la chronobiologie à la chronothérapie antihypertensive: les notions de base de la chronobiologie et son application dans le traitement de l'hypertension artérielle. Sciences pharmaceutiques. 2001. hal-01731925

HAL Id: hal-01731925

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731925>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Pr N 2001 / 4
Doble

UNIVERSITE DE NANCY I
2001

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

**DE LA CHRONOBIOLOGIE A LA CHRONOTHERAPIE ANTI-
HYPERTENSIVE**

**(Les notions de base de la chronobiologie et son application dans le
traitement de l'hypertension artérielle).**

THESE

présentée et soutenue publiquement

le 29 janvier 2001

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Bernard NGUYEN



MEMBRE DU JURY :

Président : M. Maurice HOFFMAN, Professeur de pharmacie clinique

Directeur de thèse : Mme V. NOIREZ, Pharmacien hospitalier

Juge : M. Gabriel TROKLE, Assistant de pharmacologie

BU PHARMA-ODONTOL



104 057119 7

D

UNIVERSITE DE NANCY I
2001

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

DB 24389

**DE LA CHRONOBIOLOGIE A LA CHRONOTHERAPIE ANTI-
HYPERTENSIVE**

**(Les notions de base de la chronobiologie et son application dans le
traitement de l'hypertension artérielle).**

THESE

présentée et soutenue publiquement

le 29 janvier 2001

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Bernard NGUYEN



MEMBRE DU JURY :

Président : M. Maurice HOFFMAN, Professeur de pharmacie clinique

Directeur de thèse : Mme V. NOIREZ, Pharmacien hospitalier

Juge : M. Gabriel TROKLE, Assistant de pharmacologie

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE

Vice Doyen : Mme Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne
Mlle GIRARD Thérèse
M. LECTARD Pierre

M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mlle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Au professeur HOFFMAN.

Notre Président de thèse

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant le jury de cette thèse.

A Mme NOIREZ.

Notre directeur de thèse

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie des membres du jury.

Nous avons été très sensibles à votre gentillesse, et votre disponibilité nous furent très précieuse dans la réalisation de cette thèse.

Soyez assuré de notre sincère respect et de notre reconnaissance.

A M. TROCKLE.

Membre du jury

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

A tous les membres de ma famille,

Qui m'ont soutenue dans les moments difficiles.

A tous mes amis,

S O M M A I R E

<u>Table des abréviations</u>	8
<u>INTRODUCTION</u>	9
<u>CHAPITRE 1: La chronobiologie</u>	10
<u>I. Rythmes biologiques</u>	10
I.1. Définition d'un rythme biologique.....	10
I.2. Caractérisation d'un rythme.....	10
I.2.1. La période et fréquence.....	10
I.2.1.1. Les différentes périodes du rythme.....	12
I.2.2. L'acrophase \emptyset	14
I.2.3. L'amplitude A.....	14
I.2.4. Le mésor M.....	14
I.3. Propriétés des rythmes biologiques.....	14
I.3.1. Ubiquité.....	15
I.3.2. Endogénicité.....	15
I.3.3. Rythmes biologiques et génétique.....	15
<u>II. Structure temporelle</u>	17
II.1. Théorie de l'homéostasie.....	17
II.2. Adaptation.....	20
II.3. Horloges biologiques ou « oscillateurs ».....	21
I.3.1. Les noyaux supra-chiasmiques.....	21

I.3.2. Les autres horloges biologiques.....	22
II.4. Synchroniseurs.....	23
III. <u>Etudes expérimentales et/ou cliniques</u>	24
<u>des rythmes biologiques</u>	
III.1. Conditions expérimentales.....	24
III.2. Particularités des études de chronobiologie.....	27
III.2.1. Standardisation des synchroniseurs.....	28
III.2.2. Recueil des données.....	29
III.2.3. Exploitation des résultats.....	29
IV. <u>Application aux études de chronopharmacologie</u>	32
VI.1. Méthodologie.....	32
V. <u>Notions de chronopathologie</u>	33
V.1. Définitions et concepts.....	33
V.2. Les rythmes biologiques et pathologie.....	34
V.2.1. Aspects rythmiques de	34
processus pathologiques.	
V.2.2. Altérations pathologiques des rythmes.....	34
V.2.3. Approche multifactorielle	34
des processus pathologiques.	
VI. <u>Chronotoxicité et chronotolérance</u>	36
VI.1. Définition.....	36
VI.2. Mécanismes de la chronotoxicité.....	36
VI.2.1. Chronotoxicité hépatique.....	37
VI.2.2. Chrononéphrotoxicité.....	37

VI.2.3. Chronotoxicité gastro-intestinale.....	42
VI.2.4. Chronotoxicité hématologique.....	47
VI.2.5. Chronotoxicité neural (auditive).....	47
VI.2.6. Autres types de chronotoxicité.....	48
VI.3. Conséquence pratique de la chronotoxicologie.....	48
VI.3.1. dose létale 50 (DL 50).....	48
VI.4. Chronotolérance.....	49
<u>CHAPITRE 2 : De la chronobiologie à la chronopharmacologie.....</u>	<u>55</u>
I. <u>Définition et Objectif</u>	55
II. <u>Méthodes expérimentales</u>	55
II.1. Méthodologie.....	55
II.2. Exploitation des résultats.....	56
III. <u>Modification temporelle d'activité des médicaments</u>	56
III.1. Variations temporelles qualitatives.....	56
d'activité des médicaments.	
III.2. Variations temporelles quantitatives.....	57
d'activité des médicaments.	
III.3. Modification de la structure.....	57
temporelle des organismes.	
III.3.1. Modification de la période.....	57
III.3.2. Modification de l'acrophase.....	57
III.3.3. Modification du niveau	57
moyen et de l'amplitude	

IV. <u>Mécanismes chronopharmacologiques</u>	58
IV.1. Chronocinétique.....	58
IV.1.1. Mécanismes.....	58
IV.1.1.1. Variations temporelles de l'absorption.....	58
IV.1.1.2. Variations de la distribution et du transport.....	63
a. Passage de la membrane biologique.....	63
a.1. La barrière de la membrane biologique.....	63
a.2. La barrière hémoméningée.....	63
b. Distribution et transport par les protéines.....	63
plasmatisques	
c. Accumulation et fixation tissulaire.....	64
IV.1.1.3. Variations temporelles.....	64
des biotransformations.	
a. Variations temporelles.....	68
d'activité enzymatique.	
b. Variations temporelles de la perfusion.....	68
c. Variations temporelles de l'élimination.....	68
c.1. Élimination rénale.....	68
- variation du pH urinaire.....	70
- variation de la filtration glomérulaire.....	70
- influence hormonale.....	70
c.2. Élimination extra-rénale.....	71
IV.2. Chronesthésie.....	71
IV.2.1. Bases cliniques de la chronesthésie.....	71
IV.2.1.1. Arbre bronchique.....	71
IV.2.1.2. La peau.....	72

IV.2.1.3. Autres cibles.....	72
IV.2.2. Bases expérimentales de la chronesthésie.....	72
IV.2.2.1. Chronopharmacodynamie des.....	74
médicaments à action non spécifique.	
IV.2.2.2. Chronopharmacodynamie des.....	74
médicaments à action spécifique.	
IV.3. Chronergie.....	80
IV.3.1. Domaine d'action.....	80
<u>CHAPITRE 3 : la chronothérapie de l'hypertension artérielle.....</u>	<u>85</u>
I. <u>Rappel sur l'hypertension artérielle.....</u>	<u>85</u>
I.1. L'HTA.....	85
I.2. Les valeurs tensionnelles.....	85
II. <u>L'HTA et les facteurs de risques cardiovasculaires.....</u>	<u>85</u>
III. <u>Chronophysiologie et chronopathologie.....</u>	<u>88</u>
III.1. La mesure de l'hypertension.....	89
artérielle sur 24 heures.	
III.1.1. La méthode de mesure.....	89
ambulatoire de la pression artérielle.	
III.1.2. L'automesure.....	92
III.2. La chronopathologie.....	92
III.2.1. Mécanisme de l'HTA.....	93
IV. <u>La variation temporelle des complications.....</u>	<u>98</u>
<u>cardio-vasculaires.</u>	

V. <u>Chronothérapie de l'hypertension artérielle</u>	98
V.1. Définition et but.....	98
V.2. Les règles hygiéno-diététiques dans..... le traitement de l'HTA.	102
V.3. Le traitement médicamenteux.....	102
V.3.1. Chronothérapie par des bêta-bloquants.....	102
V.3.2. Chronothérapie par les α - et β -.....	108
V.3.3. Chronothérapie par des diurétiques.....	109
V.3.4. Chronothérapie par des I.C.....	111
V.3.4.1. Les formes à libération prolongée.....	113
V.3.5. Chronothérapie des I.E.C.....	115
V.3.6. Chronothérapie par d'autres hypotenseurs.....	117
V.3.6.1. Les α 1 bloquants.....	117
V.3.6.2. Les α 2 stimulants.....	117
V.3.7. Synthèse des heures d'administration..... optimales médicaments anti-HTA.	118
<u>CONCLUSION</u>	120
<u>GLOSSAIRE</u>	122
<u>Liste récapitulative des tableaux</u>	126
<u>Liste récapitulative des figures</u>	127
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	131

Table des abréviations :

∅	: Acrophase
A	: Amplitude
ACTH	: Hormone adréno-corticotrophique
AP	Phosphate alcaline
AUC	: Area Under the curve = Aire sous la courbe
Bmax	: Nombre de sites (récepteurs) de fixation
Cis DDP	: Cis-diamine-dichloroplatinium
Cmax	: Pic de concentration plasmatique
CO	: Comprimés osmotiques
DHA	: Déhydro-épiandrostérone
DL	: Dose léthale
ECG	: Electrocardiogramme
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
GABA	: Acide Gamma-Amino-Butyrique
GGT	: Gamma-Glutamyltransférase
GH	: Hormone de croissance
HALO ou HDDL	: Hours After Light Onset ou Heures comptées Depuis le Début de Lumière
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	: Hypertension artérielle
Kd	: Capacité de liaisons aux sites
L/D ou L/O	: Light/Dark ou Lumière/Obscurité
LH	: Hormone lutéinisante
LPR-	: forme à libération prolongée et retardée
M	: Mésor
MAPA	: Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
NSC	: Noyau Supra-Chiasmatique
17 OHCS	: 17 Hydroxy-corticostéroïdes
PA	: Pression Artérielle
PAD	: Pression artérielle diastolique
SDHA	: Sulfate de déhydro-épiandrostérone
τ	: Période
T1/2	: Demi-vie
Tmax	: Temps mis pour atteindre le Cmax

INTRODUCTION :

Les variations rythmiques, dans la nature, existent depuis la naissance du monde. Elles se déroulent dans le temps et se répètent à peu près identiques à elles-mêmes : exemple de l'alternance du jour et de la nuit, l'alternance des saisons et la rotation de la terre en 365 jours.

Ces variations temporelles touchent également l'espèce vivante et on les appelle des *rythmes biologiques*. Ces rythmes se retrouvent depuis l'être unicellulaire aux cellules les plus complexes tant dans leur organisation que dans leur fonctionnement.

Et l'idée du facteur temps en médecine et en biologie n'est pas nouvelle. Par exemple, des auteurs grecs et romains comme Aristote et Pline ont rapporté des variations périodiques dans la reproduction d'animaux marins. Il a fallu attendre quelques siècles pour que ces simples constations débouchent sur des faits scientifiques démontrés.

C'est au XVII^e siècle que Santorius (1657) (39) a mis en évidence avec une méthodologie scientifique un rythme biologique mensuel de son poids corporel et de la turbidité de son urine.

En 1736, Gorter (34) mentionne le 1^{er} phénomène rythmique de la température interne du corps humain avec un minimum nocturne et un maximum diurne.

De même, Autenrieth et Wilhelm (39) ont rapporté dès le début du XIX^e siècle que le rythme cardiaque est plus lent le matin que le soir. Ainsi au cours du XIX^e siècle, les scientifiques découvrent petit à petit les secrets des rythmes biologiques, leurs propriétés et mettent au point les règles expérimentales. C'est à partir des années 60 que de réelles études scientifiques ont débuté et pris de l'ampleur et notamment les travaux de Halberg et de Reinberg qui ont permis de fonder la *chronopharmacologie* et tous les concepts qui s'y attachent. Ces travaux ont alors donné naissance à la *chronobiologie*.

La chronobiologie peut donc se définir ainsi « comme l'étude de l'organisation dans le temps des êtres vivants, des mécanismes qui la contrôlent et des altérations qui peuvent la perturber ».

Au-delà de la définition, la chronobiologie a permis de faire progresser les connaissances tant dans le domaine de la physiologie que dans celui de la pathologie ou de la thérapeutique (21).

C'est avec le progrès des moyens techniques de mesures de la physiologie qui a permis d'introduire la chronobiologie en médecine clinique. Le développement des connaissances en chronopharmacologie clinique ainsi obtenues a pour objectif de permettre une optimisation des interventions thérapeutiques en manipulant les administrations des médicaments en fonction de la structure temporelle biologique de l'organisme de façon à augmenter les effets recherchés tout en diminuant les effets secondaires des médicaments.

CHAPITRE 1 : La chronobiologie (37)(38).

I. Les rythmes biologiques.

I.1. Définition d'un rythme biologique ou *biorythme* (7)(28)(29).

Un rythme biologique est une variation physiologique reproductible donc prévisible dans le temps définis par sa périodicité. Celle-ci permet ainsi de décrire des rythmes quotidiens hebdomadaires, mensuels ou plus rarement annuels.

I.2. Caractérisation d'un rythme (29)(39).

Un rythme biologique peut être caractérisé par la quantification de quatre paramètres (fig.1) :

La période τ (corrélée à la fréquence = $1/\tau$)

L'acrophase \emptyset

L'amplitude A

Le niveau moyen ou Mésor (*Midling Estimating Statistic Of Rythm*) M

I. 2.1. La période et la fréquence.

Afin d'estimer une période τ , il faut faire des mesures temporelles pendant un temps suffisamment long et à des intervalles de temps assez courts. Graphiquement, la période correspond à l'intervalle de temps mesuré entre deux épisodes ou accidents qui vont se reproduire, identique à eux-mêmes,

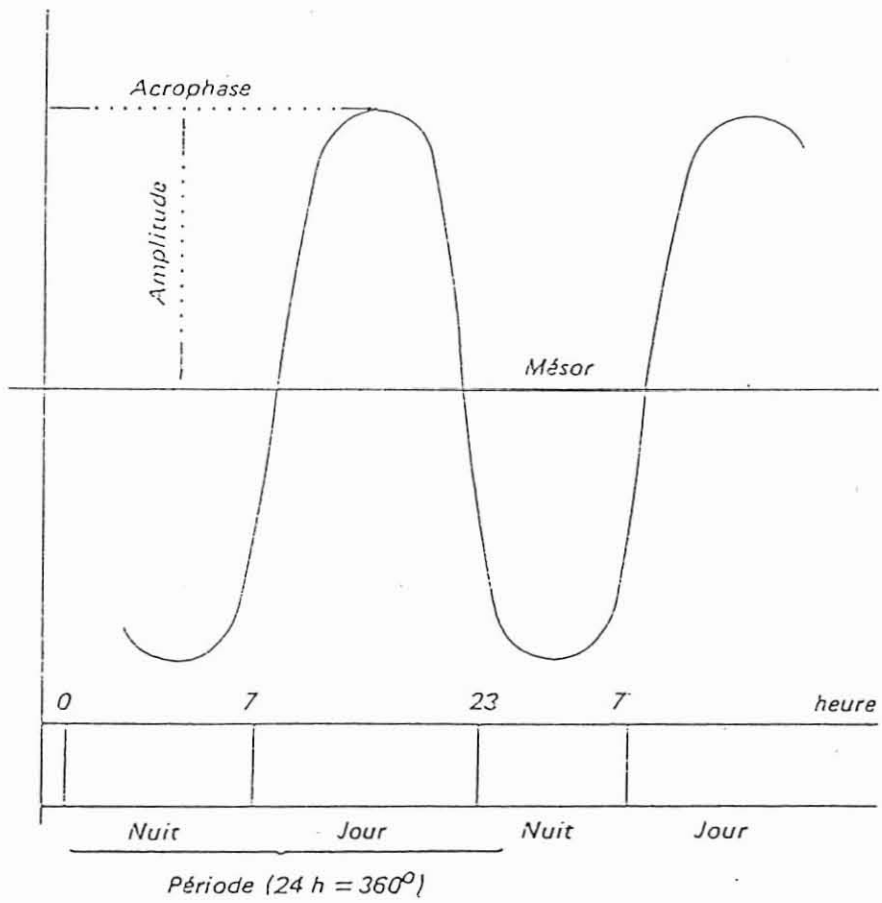


Fig.1. Les 4 paramètres fondamentaux d'un rythme biologique (28).

au cours de la variation c'est-à-dire un cycle complet d'une variation rythmée.

Il peut exister plusieurs périodes pour une même fonction physiologique.

I. 2.1.1 Les différentes périodes du rythme (2)(29)(37).

Plusieurs périodes du rythme peuvent être distingués et ainsi plusieurs fréquences.

- Les rythmes *ultradiens* ou rythme de haute fréquence : $\tau < 20$ heures
Ils sont surtout observés chez les enfants.

- Les rythmes *circadiens* signifiant que leur période est égale ou proche de 24 h (du latin *circa* : environ, *die* : jour) ou rythmes de moyenne fréquence : $20 \text{ heures} < \tau \leq 28 \text{ heures}$

Ils sont observés chez les adultes.

On parle également de rythme *nyctéméral* (nuit + jour en grec) lorsque la période est égale à 24 h.

Ce sont les rythmes les plus connues car ils sont étudiés à propos de très nombreuses fonctions et variables.

- Les rythmes *infradiens* ou rythmes de basse fréquence $\tau > 28$ heures se subdivisent en :

Rythmes *circaseptidiens* $\tau \approx 7$ jours

Rythmes *circavigintidiens* $\tau \approx 20$ jours

Rythmes *circatrigintidiens* $\tau \approx 30$ jours

Rythmes *circamensuels* $\tau \approx 1$ mois avec des jours qui varient entre 28 à 31 jours.

Rythmes *circannuels* $\tau \approx 1$ an

Il est intéressant et important de remarquer qu'une variable, comme le cortisol plasmatique ou la température corporelle, peut manifester sa rythmicité dans plusieurs périodes (tableau I).

Tableau I : Analyse spectrale de rythmes biologiques humains (39).

Exemples de rythmes	Domaine du spectre		
	Haute fréquence ou ultradien $t < 20$ h	Moyenne fréquence ou circadien $20 \text{ h} \leq t \leq 28 \text{ h}$	Basse fréquence ou infradien $t > 28 \text{ h}$
Pouls radial	$\approx 1 \text{ s}$ (E, F, H)	$\approx 24 \text{ h}$ (E, F, H)	$\approx 1 \text{ an}$ (E, F, H)
Température (digitale = dig. ; orale = or. ; rectale = rec.)	$\approx 1 \text{ min.}$ (H) (dig.)	$\approx 24 \text{ h}$ (E, F, H) (dig., or., rec.)	$\approx 30 \text{ j}$ (F) $\approx 7 \text{ j}$ et 1 an (F, H)
Cortisol plasmatique	≈ 45 et 90 min. (E, F, H)	$\approx 24 \text{ h}$ (E, F, H)	$\approx 30 \text{ j}$ (F) et 1 an (H)
Testostérone plasmatique	$\approx 90 \text{ min.}$ (H)	$\approx 24 \text{ h}$ (H)	$\approx 1 \text{ an}$ (H)
Comportement sexuel	$\approx 8 \text{ h}$ (H)	$\approx 24 \text{ h}$ (H)	$\approx 1 \text{ an}$ (F, H)
Comportement alimentaire	$\approx 3 \text{ h}$ (E, F, H)	$\approx 24 \text{ h}$ (E, F, H)	$\approx 1 \text{ an}$ (E, F, H)

t = période en secondes (s), en minutes (min.), en heures (h), en jours (j).
Fréquence $f = 1/t$. F = femme adulte ; H = homme adulte ; E = enfant.

I.2.2. L'acrophase \emptyset .

Elle correspond à la localisation du sommet de la variation dans l'échelle du temps pour la période considérée (au contraire de la *bathyphase* qui correspond au minimum du rythme).

L'acrophase doit toujours être donnée par rapport à une phase de référence.

Exemple pour un rythme dont la période est de 24 heures, cas le plus courant, la référence est :

soit une heure quelconque, en général minuit, heure locale,
soit le milieu du sommeil ou le milieu du temps d'obscurité,
soit un autre rythme de référence.

I.2.3. L'amplitude A.

Elle correspond à la moitié de la variabilité totale, donc de la différence entre le pic et le creux de la variable étudiée.

I.2.4. Le méSOR M.

Il correspond à la moyenne des valeurs obtenues par unités de temps pour la période considérée.

Et un rythme dont les caractéristiques (acrophase, niveau moyen) peuvent être utilisées comme système de référence pour d'autres processus rythmiques dans un but physiologique, pharmacologique et/ou thérapeutique est appelé un *rythme marqueur*.

Par exemple les expériences ont montré que l'heure du maximum de tolérance de l'adriamycine correspondait dans le temps au minimum circadien de la température corporelle pour les animaux. On peut ainsi penser que la température et son creux circadien pourraient servir de rythme marqueur en vue d'une meilleure chronotolérance de cet agent anticancéreux (34)(39).

I.3. Propriétés des rythmes biologiques (37)(38)(39).

L'activité rythmique des processus biologiques peut avoir un caractère héréditaire ou obéir à une période externe.

I.3.1. Ubiquité.

Tout organisme vivant, du plus simple au plus complexe, de l'unicellulaire à l'homme, du végétal à l'animal voit ses activités obéir à des rythmes. Par exemple on peut observer une variation circadienne de la structure d'une algue unicellulaire telle que *l'acetabularia mediterranea* dont l'acrophase se situe dans la phase de lumière contrairement à la phase d'obscurité (fig.2).

I.3.2. Caractère endogène.

Il s'agit de la part génétique des rythmes, révélée par leur persistance dans un environnement constant entièrement coupé de l'extérieur et de repères habituels ; ces rythmes fonctionnant pour eux-mêmes, «déconnectés» de l'extérieur, sont appelés «rythmes en *libre cours*», situation qui révèle la période naturelle.

En effet les expériences d'isolement ont démontré tant chez l'animal que chez l'homme que les rythmes biologiques persistent malgré l'absence de signaux et d'information temporelle. On a ainsi donc remarquer que le cycle quotidien serait légèrement supérieur à 24 heures, probablement pour permettre de mieux affronter les contraintes de la vie quotidienne.

I.3.3. Rythme biologique et génétique (16)(37)(39)(40)(49).

De nombreuses expériences, notamment faites chez les végétaux et des observations chez l'homme (exemple de l'excrétion urinaire des 17-hydroxy corticostéroïdes chez les jumeaux monozygotes et dizygotes) ont permis de démontrer le caractère génétique du phénomène de biorythmes. En effet les courbes circadiennes obtenues chez les monozygotes sont similaires alors que les courbes comparées chez les dizygotes sont totalement différentes.

Et les travaux conduits sur la drosophile (mouche du vinaigre) ont permis de mettre en évidence deux gènes : PER et TIM, en relation avec les rythmes biologiques de cet insecte.

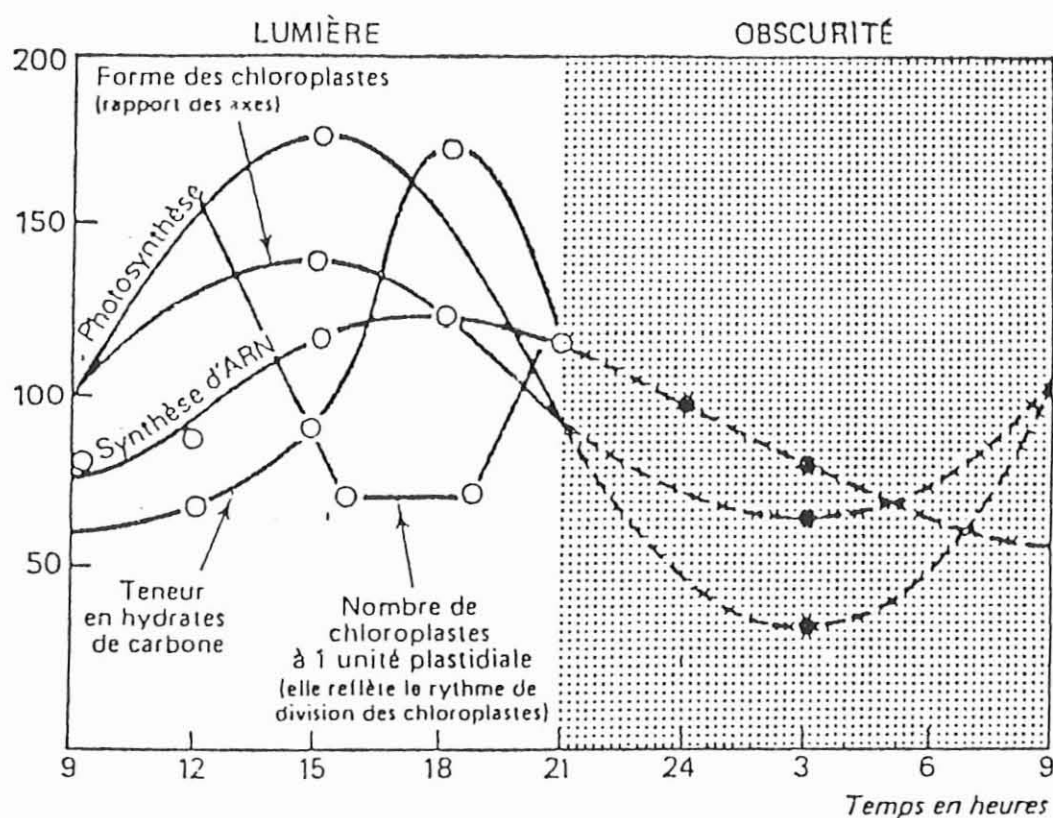


Fig.2. Aspect de la structure temporelle circadienne d'une algue unicellulaire *Acetabularia mediterranea*. Pour chaque variable, le changement en fonction des heures est exprimé en p. 100 de la moyenne (M) des valeurs mesurées pendant un cycle de 24 h ($M = 100$); synchronisation par la lumière de 9 h à 21 h et l'obscurité de 21 h à 19 h (39).

II. Structure temporelle.

II.1. Théorie de l'homéostasie (39) :

La théorie de l'homéostasie sur la constance du milieu interne émise par Claude Bernard fut acceptée comme un dogme par un grand nombre de médecins et de pharmacologues. Le milieu intérieur des animaux doit être constant pour assurer des conditions satisfaisantes aux diverses fonctions physiologiques. Et, suivant ce principe tout changement, toute perturbation devrait être rapidement corrigée par une contre-réaction, un rétrocontrôle (feed-back) ramenant l'organisme à l'état d'équilibre.

La régulation thermique est un exemple classique «d'homéostasie » chez les homéothermes comme l'homme.

Par exemple une hyperthermie peut être corrigée par un ensemble adapté de réactions (vasodilatation de certains territoires périphériques, sudation...) ainsi que l'hypothermie (vasoconstriction, frisson).

Cependant on peut observer que la température corporelle de l'homme suit malgré tout une fluctuation circadienne avec une chute thermique la nuit pour s'élever vers 5 heures du matin.

D'autres découvertes vont même à l'encontre de ce principe d'homéostasie. Il est néanmoins vrai que certains paramètres peuvent paraître relativement constants, telle que la concentration plasmatique de certains éléments minéraux (tableau II). Ces concentrations malgré tout varient également suivant un rythme circadien mais de faible amplitude. D'autres, par contre, ont des variations d'amplitude journalière importante illustrant de façon plus nette la notion de rythme biologique, ainsi l'exemple de variation de la concentration plasmatique en cortisol (sécrétion nulle entre minuit et 4 heure du matin, et remonte pour atteindre le pic de sécrétion vers 8 heure du matin) (fig.3).

Le système de rétrocontrôle existe mais il n'intervient pas pour rétablir une «homéostasie », et il faut savoir que:

- Sa notion n'implique pas de dimension temporelle, mais seulement l'amortissement d'une oscillation de période non précisée et certainement pas circadienne.

Tableau II : Les différentes variations des paramètres sanguines (29) :

Variations Infimes <10%	Variations faibles ≈ 10%	Variations Modérées ≈ 20%	Variations importantes ≈ 30 à 50%	Variations Majeures ≈ 50%
Sodium, Calcium, Potassium, Chlore, Magnésium, Cholestérol.	Créatinine, Protides totaux, Albumine, Acide urique, Phosphates alcalines, Polynucleaires neutrophiles.	Glucose*, Urée, Phosphore, Monocytes, Enzymes Hépatiques, musculaires, FSH, LH, DHA,SDHA.	Fer sérique, GGT, Triglycérides, Lymphocytes.	Cortisol, ACTH, GH, Prolactine, Mélatonine, Insuline, Bilirubine, Aldostérone, Polynucleaires Eosinophiles.

*indépendamment de toute prise alimentaire

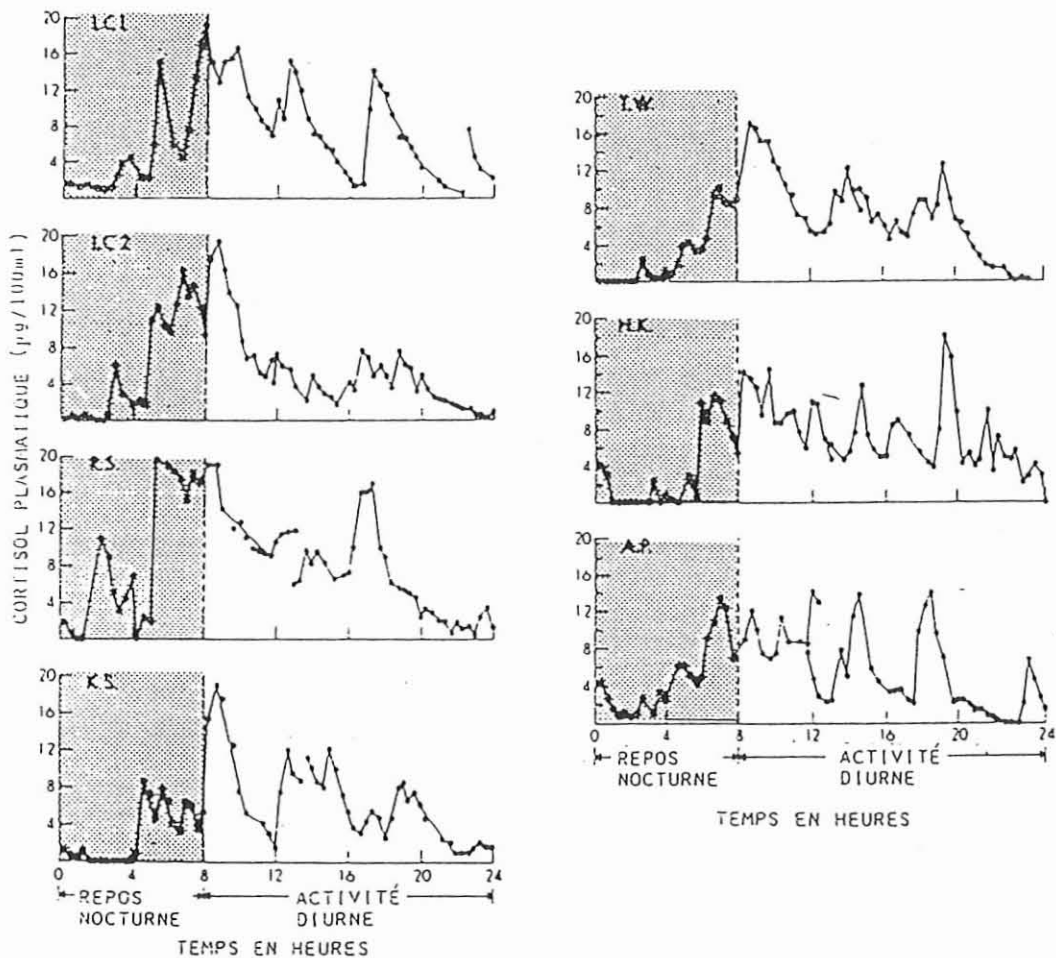


Fig.3. Concentrations plasmatiques du cortisol total de 7 sujets adultes jeunes et sains. A l'aide d'un cathéter veineux, les échantillons de sang ont été obtenus toutes les 20 minutes pendant 24 h (3)(31)(39).

- Il a une efficacité qui varie en fonction du temps, dans l'échelle des 24 heures. Ainsi, la même dose de dexaméthasone inhibe totalement la sécrétion d'ACTH lorsqu'elle est administrée à minuit chez l'homme ou elle ne modifie pas cette sécrétion lorsqu'elle est administrée à 8 heures du matin.

- Les rythmes existent donc en dehors du rétrocontrôle. Ainsi, le rythme circadien de la sécrétion de l'ACTH persiste chez l'animal surrénalectomisé comme chez l'Addisonnien non traité. Le feed-back n'intervient donc pas dans la genèse des rythmes, mais seulement dans leur niveau d'expression.

En conclusion tout se passe comme si notre organisme disposait de deux systèmes complémentaires pour répondre aux variations de l'environnement :

- d'une part, un système de régulation à long terme qui permet à notre organisme temporel d'anticiper en préparant notre corps à répondre aux variations périodiques circadiennes et infradiennes ;

- et d'autre part, un système de régulation à court terme (de la fraction de seconde à quelques heures), mettant en jeu des processus de rétrocontrôle, pour faire face aux variations aléatoires et aux agressions (stress).

II.2. Adaptabilité.

Le problème essentiel à la survie de l'organisme est de pouvoir répondre de façon adéquate aux variations de l'environnement : la rotation de la terre sur elle-même en 24h, les variations saisonnières...

L'horloge biologique nous permet donc très probablement d'organiser notre organisme face aux variations prévisibles de l'environnement. Et il n'est jamais constant puisque ses caractères dépendent de la rotation de la terre sur elle-même en ≈ 24 h et autour du soleil en ≈ 365 jours. Notons que les signaux les plus fiables que nous adresse l'environnement sont ceux de l'alternance jour/nuit, c'est à dire l'aube et le crépuscule. Or l'un ou l'autre de ces événements quotidiens (parfois les 2) sont précisément utilisés par la plupart des espèces végétales et animales pour remettre à l'heure leurs horloges biologiques (notion de *zeitgeber*)(39).

D'autres signaux périodiques mais moins fiables, peuvent aussi servir de synchroniseurs ; par exemple les alternances chaud/froid, bruit/silence, dont les intensités relatives varient au cours des 24 h ou encore pour l'homme, un rythme social de type travail/repos ou veille/sommeil. Qui plus est, les durées respectives du jour et de la nuit évoluent au cours de l'année entre le solstice d'hiver (21 décembre dans l'hémisphère Nord) et le solstice d'été (21 juin).

II.3. Horloges biologiques ou oscillateurs ou pace-maker (28)(29)(39).

Chez les organismes supérieurs il existe des structures hautement hiérarchisées et spécialisées, appelées oscillateurs, qui sont susceptibles de gouverner certains rythmes biologiques d'un organisme, même lorsqu'il est privé de repères temporels (*zeitgebers*) ; elles sont également susceptibles d'être entraînés et/ou remis à l'heure par ces *zeitgebers*.

II.3.1. les noyaux supra-chiasmiques (NSC)(2).

Les noyaux supra-chiasmiques (NSC) se trouvant au sein des noyaux gris centraux de l'hypothalamus, située près du chiasma optique, est l'un des centre de contrôle qui assure la synchronisation de pratiquement tous les rythmes entre eux puis avec le monde extérieur.

En effet les premières expériences menées par Stephan et Moore (39) ont permis de démontrer que certains rythmes circadiens ne pouvaient pas exister sans le NSC. Ainsi donc la destruction du NSC est suivi de la disparition du rythme de la sécrétion de l'ACTH, de la prolactine, du comportement de la faim et de la soif sans répercussion cependant sur leur fonction.

Et il est également intéressant de constater qu'un animal, à qui on a transplanté un NSC issu d'un autre animal, perd ses rythmes propres pour adopter les rythmes biologiques diriger par le NSC étranger.

Les NSC reçoivent les messages extérieurs leur parvenant par la rétine grâce au tractus rétino-hypothalamique qui emprunte le nerf optique mais reste distinct des voies visuelles. Les informations peut gagner ensuite le cerveau postérieur, les ganglions cervicaux supérieurs puis la glande pinéale. Sur le plan physiologique, les NSC sont le siège de rythmes circadiens spontanés et autonomes. Leur fonctionnement rythmique est

objectivable in vitro par une activité périodique électrique, métabolique ou de synthèse de neuropeptides.

Certains neuromédiateurs impliqués dans cette activité rythmique hypothalamique ont été identifiés (28)(29) :

- le glutamate, acide aminé excitateur et la substance P, libérés par les terminaisons du tractus rétino-hypothalamique.

- le peptide intestinal vasoactif (VIP), sécrété par des cellules situés dans la partie ventrale des NSC. Sa libération est inversement proportionnelle à l'intensité de l'éclairement.

- le peptide de libération de la gastrine (GRP), sécrété par des cellules adjacentes aux précédentes, joue le rôle de stimulant sécrétoire sur les autres cellules du NSC,

- d'autres neuromédiateurs ont été isolés sans toutefois pouvoir établir avec certitude leur mode sécrétoire (vasopressine, somatostatine, GABA, acide glutamique décarboxylase),

- certains neuromédiateurs sont reconnus comme régulateurs des noyaux supra-chiasmatiques, tel le NPY (neuropeptide Y) et la sérotonine, sécrétée par les cellules du raphé dorsal.

II.3.2 Les autres horloges biologiques.

- oscillateurs dans l'épiphyse ou glande pinéale.

Chez le poisson (brochet), à la différence des mammifères, la sécrétion circadienne de la mélatonine est sous le contrôle de l'épiphyse qui possède des photorécepteurs directement sensibles à la lumière traversant le neurocrâne.

- oscillateurs dans l'oeil.

Grâce à la mélatonine rétinienne, l'oeil pourrait peut-être constituer en lui-même une horloge circadienne.

- oscillateurs dans le néocortex.

Chez l'homme, il semblerait que l'alternance jour-nuit jouerait un rôle moins importante que les facteurs socio-écologiques dont les informations sont traités par le néo-cortex.

On peut distinguer deux sortes d'oscillateurs qui peuvent être différenciés par l'espace de temps nécessaire à l'ajustement des déphasages différent d'une variable physiologique à une autre. Ainsi, le rythme veille/sommeil reprend sa situation chronophysiologique après 2 à 3 jours, le rythme thermique après une semaine, le rythme corticosurrénalien après 2 semaines... Tout ceci s'explique par le fait qu'il existe des *oscillateurs faibles* facilement entraînaibles (comme le rythme veille-sommeil) et des *oscillateurs forts* (comme le rythme corticosurrénalien) qui résistent plus longtemps aux manipulations des *synchroniseurs*. La durée de l'ajustement du rythme perturbée dépend donc des oscillateurs et elle est d'autant plus grande que l'oscillateur est fort (29).

II.4. Entraînement par les *synchroniseurs* ou *zeitgebers*.

Divers facteurs de l'environnement varient de façon périodique et sont susceptibles d'influencer les rythmes biologiques. On les appelle *Synchroniseur* (ou *Zeitgeber* donneur de temps). Les variations périodiques de ces synchroniseurs sont capables de calibrer la période et/ou de remettre à l'heure une ou plusieurs horloges biologiques.

Les synchroniseurs jouent un rôle essentiel dans l'organisation temporelle biologique. Et donc leur manipulation est susceptible d'entraîner des modifications du rythme biologique.

Exemple de modification du rythme :

le vol transmérien de Paris (France) à Montréal (Canada) comportant un franchissement de 6 fuseaux horaires détermine un déplacement de 6 heures des sommets et des creux de l'ensemble des rythmes circadiens dans l'échelle de 24 heures (23)(41)(47)(25).

Le décalage horaire qui en résulte provoque donc une désynchronisation du rythme circadien par rapport à l'environnement et il peut entraîner des répercussions tant sur le plan physique que psychique avec des symptômes qui sont résumés sous le terme de syndrome « jet lag ».

Les troubles du « jet lag » :

la fatigue,

des assouplissements et des réveils survenant à contre-temps,
des troubles gastro-intestinaux,
des troubles psychosomatiques,
des migraines, de l'anxiété, des cauchemars.

La gravité de ces symptômes dépend du nombre de fuseaux traversés et de nombreux facteurs (âge, stabilité du rythmes endogènes et la motivation du voyage), du sens du voyage (en effet les vols vers l'Est sont plus éprouvants que les voyages vers l'Ouest). Ceci s'explique par le fait que notre période interne étant supérieure à 24 heures, un déplacement vers l'Ouest rapproche l'organisme de son rythme biologique spontané, alors qu'un voyage vers l'Est aggrave l'écart habituel.

Les troubles chronobiologiques existent aussi chez les personnes travaillant en équipe de nuit (50), chez les personnes aveugles, privées de l'influence de la lumière sur le rythme jour-nuit, chez les personnes souffrant de troubles du sommeil et chez les personnes âgés qui subissent l'affaiblissement du NSC.

Exemple de différents synchroniseurs de l'homme :

alternance jour-nuit,
les impératifs horaires de la vie sociale « boulot-métro-dodo »,
l'alimentation-jeûne,
silence-bruit
veille-sommeil
présence-absence de la mère chez le nouveau né
chaud-froid.

III. Etudes expérimentales et/ou cliniques des rythmes biologiques.

III.1. Conditions expérimentales :

- Les espèces (différence entre l'homme et l'animal).

Les animaux de laboratoire les plus utilisés en recherche biologique ou pharmacologique sont le rat et la souris. Or, il faut savoir que chez ces

rongeurs, l'alternance activité-repos est inversée par rapport à celle de l'homme ; le rat et la souris étant actifs pendant la période nocturne. Il est donc fréquent d'observer chez eux des rythmes biologiques ou des effets pharmacologiques à des phases inversées de ceux de l'homme. Mais ceci n'est pas une règle et dans certains cas, pour un mode de synchronisation inverse, on peut observer chez l'homme et le rat une identité de phase.

- Le sexe.

Le sexe de l'espèce utilisé en expérimentation peut influencer les résultats : l'exemple même des résultats de curarisation, en période nocturne, fait apparaître une différence significative chez le mâle et la femelle (fig.4).

- L'âge.

L'âge peut modifier les rythmes. Ainsi le rythme circadien du pouls se développe progressivement puisqu'il n'apparaît qu'à partir de la 6^{ème} semaine de vie. De même le rythme de la température corporelle n'apparaît qu'à la 4^{ème} semaine avec une période ultradienne. Puis ce rythme deviendra circadien entre 2 et 5 ans .

A l'inverse le rythme circadien des protéines plasmatiques, chez le sujet âgé, présente un abaissement de son niveau moyen par rapport au sujet jeune (14).

- Des différences interindividuelles (37).

Un exemple illustré par deux groupes d'individu appelés «des lève-tôt » et « des lève-tard ». En fait l'horloge biologique de ces deux groupes tournent de la même manière mais avec un décalage de 2 à 3 heures. Il en va de même pour les besoins en sommeil qui varie de 4 à 9 heures selon les individus.

- Le protocole d'éclairage.

Lors de l'expérimentation, il faut bien tenir compte du nombre d'animaux, au moins 15 par temps d'administration, du nombre de points étudiés par

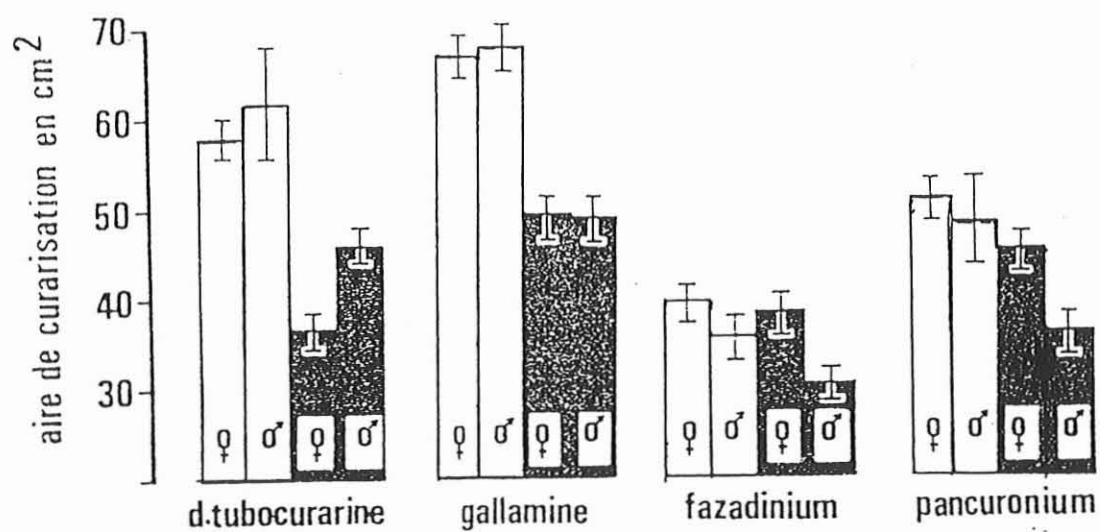


Fig.4. Les différents effets de curarisation de 4 produits entre rats mâles et femelles selon le jour et la nuit (49).

cycle (6 au minimum pendant 2 à 3 cycles de préférence) mais aussi de la température, de l'humidité, de l'alimentation, de l'alternance bruit/silence. Pour respecter une méthodologie rigoureuse en chronobiologie sur des animaux de laboratoire, il est obligatoire que l'alternance lumière/obscurité (ou L/D pour light/dark) soit contrôlée, enregistrée et rapportée. Pour cela on utilise des enceintes d'animalerie spécialement conçues pour l'expérimentation, possédant un éclairage autonome commandé par une horloge pour programmer le début et la fin de l'éclairage. Par exemple l'éclairage débute à 7 heures et s'arrête à 19 heures à l'étage 1, il débute 4 heures plus tard à l'étage 2, etc...du fait de l'adaptabilité des rythmes biologiques, on obtient des souris à différents stades circadiens indépendamment de l'heure locale. Les résultats en fonction de l'heure sont donc exprimés en heure après le début de la lumière.

- Les expérimentations humaines.

Le point primordial est de constituer un groupe d'individus le plus homogène possible : leur consentement est nécessaire pour l'étude. Un nombre minimum de 8 sujets est indispensable, d'âges appariés. Bien sûr, il faudra tenir compte de variables comme la taille et le poids (on raisonnera en terme de surface corporelle), le stress ou l'émotivité (peuvent induire une augmentation du cortisol et des catécholamines), d'une automédication souvent inavouée.

L'efficacité des médicaments dépend de l'heure de son administration chez les animaux de laboratoire. Il serait logique d'observer les mêmes résultats chez l'homme, et de chercher les heures de meilleure tolérance et d'efficacité, et par-là d'augmenter le coefficient thérapeutique des médicaments.

Cependant il faut être prudent dans l'extrapolation des résultats expérimentaux d'un animal d'une espèce à une autre, voire de la même espèce.

III.2. Particularités des études de chronobiologie.

Le chronopharmacologue utilise les mêmes tests que le pharmacologue mais en y incorporant la composante temps qui induit un certain nombre de

contraintes, de biais éventuels et qui nécessite des adaptations expérimentales.

La nécessité du contrôle des paramètres environnementaux (éclairage, humidité, bruit-silence) ainsi que des caractères individuels de chaque sujet et le fait d'en tenir compte dans les expérimentations qu'elles soient animales ou humaines rend ces tests très lourds.

En plus de la difficulté de trouver des sujets humains, des questions d'éthiques inhérents à toutes expérimentations humaines peuvent se poser.

De plus les synchroniseurs prépondérants de l'homme sont différents de ceux des animaux ou des végétaux :

L'homme est soumis de manière plus importante à l'alternance entre l'activité et le repos qui sont de nature sociologique plus qu'écologique (c'est la raison pour laquelle il faut, pour synchroniser l'homme par le cycle lumière/obscurité, des intensités lumineuses très fortes) tandis que les végétaux sont connus pour leur activité de photorégulation. Alors que l'alimentation et l'alternance bruit/silence sont des oscillateurs prépondérants chez les animaux.

La mise en synchronisation des animaux demande environ 3 semaines avant le début de l'expérimentation (27) et il est nécessaire de savoir par quoi les sujets d'études sont synchronisés.

III.2.1. Standardisation des synchroniseurs.

Dans la mesure où les variations périodiques du métabolisme et des effets du médicament sont contrôlées par des oscillateurs (horloge biologique), des méthodes spécifiques et rigoureuses ont été développées pour permettre le contrôle de la synchronisation des animaux de laboratoire.

Par exemple la durée, l'intensité et la qualité de la lumière ainsi que la soudaineté du passage L/D peut influencer les résultats.

Afin d'épargner l'expérimentateur, on répartit les animaux dans des compartiments distincts, parfaitement cloisonnés et disposants d'un éclairage indépendant au sein d'une même animalerie : on dispose ainsi d'animaux soumis à des synchroniseurs L/D différents à une même heure locale. Aussi, dans toutes les expériences, les auteurs expriment leurs résultats en heures après le début de la lumière qui représente donc la

référence temporelle (Heures comptés Depuis le Début de la Lumière HDDL ou «*Hours After Light Onset*» HALO)

Quand l'échelle L/D est connue, il est possible, par exemple pour les rongeurs chez lesquels une cartographie complexe des rythmes biologiques a été inventoriée avec une L/D = 12/12, de prédire le pic, la moyenne ou la valeur la plus basse d'un constituant d'un tissu ou du sang.

III.2.2. Recueil des données.

Tous ces facteurs de variations ont amené les chronobiologistes à développer l'utilisation d'appareillages visant à diminuer les manipulations sur des sujets étudiés.

En expérimentation animale, par exemple, l'enregistrement continu de la température corporelle peut se faire par implantation d'une sonde thermique radioémetrice dans la cavité péritonéale, la température de la peau pouvant être suivie quand à elle grâce à l'application dans certaines régions du corps de thermomètres à thermocouple.

En expérimentation humaine, l'enregistrement continu est devenu classique (ECG ambulatoire continu, enregistrement continu de la pression artérielle, rythmomètre cutané permettant le suivi de la température cutanée au niveau des articulations et la caractérisation des rythmes de périodes différentes et de leurs perturbations dans certaines affections rhumatismales).

Parfois, les manipulations ne peuvent pas être remplacées ; elles devront limiter autant que possible le stress.

Les mesures seront de préférence espacées par des intervalles de temps symétriques.

III.2.3. Exploitation des résultats.

La façon la plus simple de décrire un rythme est de reporter les valeurs expérimentales d'une variable mesurée en fonction du temps afin d'en réaliser une représentation graphique. Il est alors possible, à partir de ces valeurs, d'établir la moyenne des différents individus étudiés et de la soumettre à un contrôle statistique permettant d'obtenir une représentation graphique appelée «*chronogramme*»(fig.5).

Cette méthode a une fiabilité suffisante lorsque les variations des fonctions circadiennes étudiées ont une forme et une phase plus ou moins stable, mais

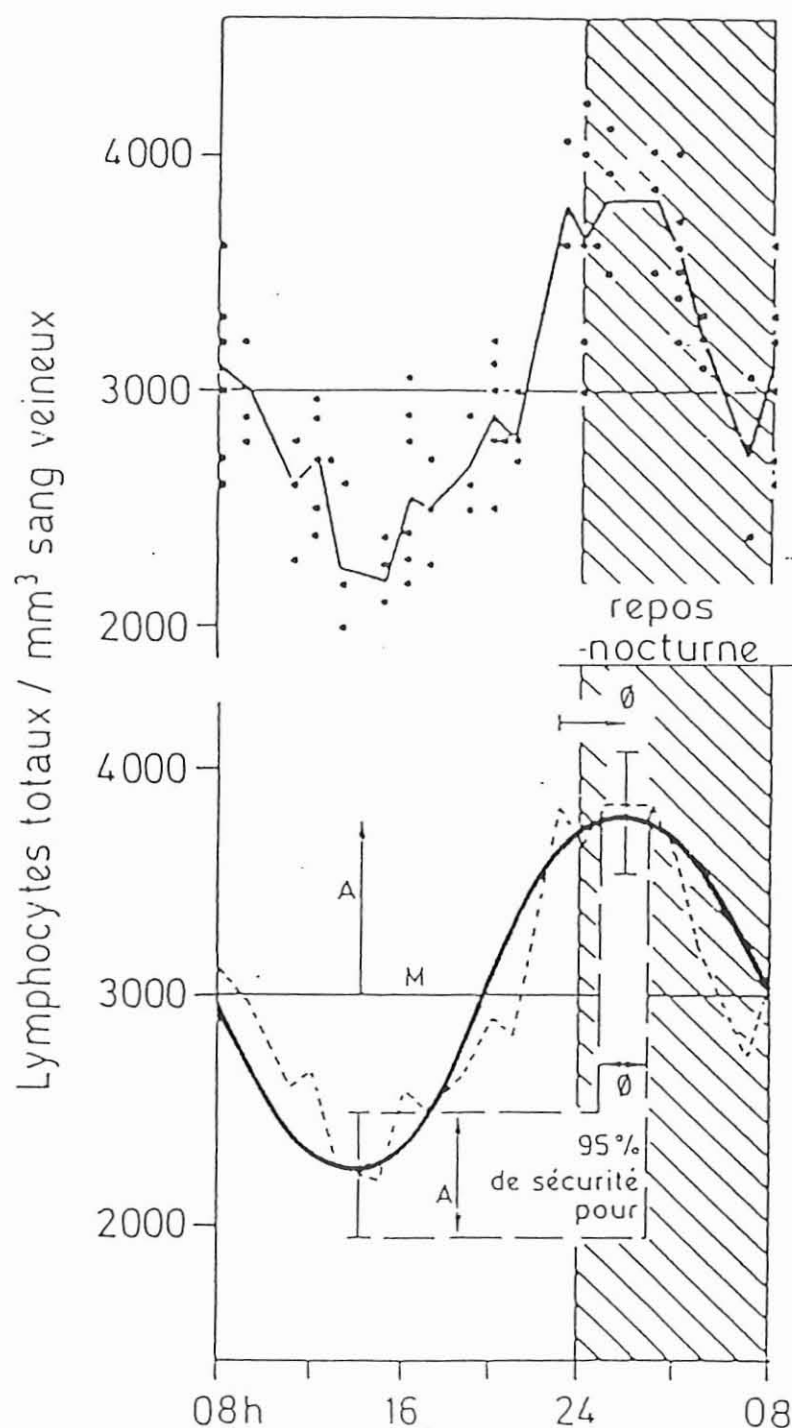


Fig.5. Rythme circadien de la concentration des lymphocytes du sang circulant d'hommes jeunes adultes et sains (34)(36).

En haut : Chronogramme : les valeurs obtenues aux différentes heures sont reportées dans l'échelle de 24 heures. Les moyennes obtenues dessinent en gros une fonction sinusoïdale avec un pic nocturne et un creux diurne.

En bas : Cosinor : par la méthode des moindres carrés, on cherche la fonction sinusoïdale qui donne la meilleure approximation du rythme. L'acrophase se situe à deux heures du matin (± 50 minutes pour une sécurité de 95%). L'amplitude est de $750/\text{mm}^3$ (± 250 pour une sécurité de 95%). Le mésor est de $300/\text{mm}^3$. La période est de 24 heures. Ceci signifie que le nombre de lymphocytes peut physiologiquement tomber à $200/\text{mm}^3$ vers 14 heures et remonter à $400/\text{mm}^3$ vers 2 heures du matin (47).

elle s'est avérée insuffisante dans le cas de rythmes de faible régularité (tels que les rythmes de basse fréquence) et dans tous les cas, elle manque de précision lorsqu'il s'agit d'en tirer la valeur des différents paramètres d'un rythme biologique.

Une variation régulière dans le temps peut être aussi caractérisée par un modèle mathématique plus précis.

La méthode la plus souvent utilisée, mais pas nécessairement la meilleure, est celle dite du *cosinor*, qui consiste à ajuster les données expérimentales à une sinusoïde par la méthode des moindres carrés.

Il est alors possible de détecter de façon statistiquement significative le rythme étudié et d'en préciser les principaux paramètres caractéristiques entourés de leurs limites de confiance à 95% (fig.5).

$$Y_t = M + A \cos(\omega t + \varnothing)$$

Y_t = fonction, t = temps, M = mésor,
 A = amplitude, τ = période, \varnothing = acrophase
 $\omega = 2\pi/\tau$ = la fréquence angulaire

La méthode du cosinor a l'avantage de permettre de détecter rapidement de façon scientifique l'existence d'une rythmicité au niveau d'une fonction biologique et d'estimer les différents paramètres liés à ce rythme. Mais cette méthode possède certaines limites, ainsi donc son utilisation requiert une connaissance au moins approximative de la période du rythme étudié, les calculs et les représentations graphiques étant effectués pour une période déterminée. D'autre part, la méthode du cosinor est inadéquate quand les phénomènes périodiques sont asymétriques car non approchable par une fonction sinusoïdale. D'autres méthodes d'appréhension d'un rythme biologique ont alors été développées et sont parfois utilisées :

la méthode utilisant le profil du modèle de Fourier,
 la méthode de l'aire cumulative,
 la méthode de l'onde carrée (49).

Ainsi donc, par exemple pour la modélisation du profil tensionnel de 24 heures, la meilleure méthode serait la somme de Fourier (8) dont le modèle est :

$$P(t) = a_0 + a_1 \cos(\omega t) + b_1 \sin(\omega t) + a_2 \cos(2\omega t) + b_2 \sin(2\omega t) + \dots + a_k \cos(k\omega t) + b_k \sin(k\omega t)$$

où w est la période angulaire et k le nombre total d'harmoniques utilisées.

Pour définir le nombre d'harmoniques nécessaires, on peut examiner les résidus (valeurs prédites moins valeurs observées). Si les résidus se distribuent de façon aléatoire de part et d'autre de la courbe théorique, on peut considérer le modèle comme satisfaisant.

Le modèle cosinor (à une seule harmonique) n'est pas acceptable, car il prédit une parfaite symétrie entre les périodes de pression haute et basse, tandis que les données suggèrent que la période de pression haute est plus longue que celle de pression basse.

Le modèle de Fourier permet d'identifier les deux temps où la pente théorique de pression est la plus forte et la plus faible.

IV. Application aux études de chronopharmacologie.

Il est important, en premier lieu, de constituer des bases de données concernant les rythmes circadiens et circannuels de tous les examens biologiques pratiqués chez l'homme (chez l'enfant, l'adulte et le vieillard et cela pour les deux sexes). Un énorme travail fut accompli par de nombreux chercheurs qui ont publié des tables pouvant être consultées et utilisées. Ce travail de base est indispensable pour l'obtention d'un système de référence concernant le plus grand nombre de variables.

La seconde étape consiste à résoudre le problème de l'obtention des données pendant au moins 24 h.

IV.1. Méthodologie (37).

Pour des mesures physiques (température corporelle, pression artérielle, électrocardiogramme) il existe des enregistreurs portables, autonomes. Alors que pour les dosages biologiques, il est le plus souvent préférable d'hospitaliser les sujets, de leur poser un cathéter veineux qui permet des prélèvements de sang répétés (par exemple 4 à 6 fois pendant 24 h). C'est une méthode qui comporte beaucoup d'inconvénients (le coût, l'hospitalisation du sujet donc une manipulation du patient, méthode invasive..). Or, de nouvelles méthodes existent.

Quelle que soit la méthode utilisée, il est important d'impliquer activement le sujet : faire mesurer lui-même plusieurs fois par 24 h la température corporelle, la force musculaire, la pression artérielle...est à la portée de tout le monde.

En complément des automesures, on fait appel à des méthodes nouvelles pas ou peu «invasives». La prise de sang veineux, par exemple, est une méthode invasive (traumatisante). De plus, un autoprélèvement dans une veine n'est pas sans risque. Au contraire, en se piquant au bout du doigt, le malade peut recueillir facilement 0,5 ml de sang capillaire. Il existe pour cela des instruments utilisés par les diabétiques, ces derniers faisant eux-mêmes la prise de sang et l'évaluation de la glycémie (dosage du glucose dans le sang). Mais une méthode «*non invasive*», donc particulièrement intéressante, consiste à recueillir toutes les 2 ou 3 h, pendant 24 h et plus, des échantillons de salive. L'expérience révèle l'évolution parallèle des concentrations salivaires et plasmatiques pour de nombreuses variables biochimiques. Exemple il existe une corrélation des rythmes circadiens du cortisol et de la mélatonine entre le plasma veineux et capillaire et la salive des sujets adultes sains.

Tout est en place pour que se développent des pratiques d'automesures et des collectes d'échantillons de sang ou de salive pendant 24 h, de manière à étudier les rythmes de sujets dans des conditions réelles de vie sans hospitalisation.

V. Notions de chronopathologie.

V.1. Définitions et concepts (39).

La chronopathologie se définit comme l'étude des variations périodiques des signes et symptômes d'une maladie, aussi bien pour un individu donné que pour un groupe d'individus, et l'étude des altérations persistantes de la structure temporelle, liées au processus pathologique.

Cette définition implique donc que les altérations de la structure temporelle peuvent être soit la cause, soit le résultat du processus pathologique

Il importe de distinguer les altérations transitoires des rythmes circadiens de leurs altérations persistantes.

Les altérations transitoires de la structure temporelle de l'organisme résultent le plus souvent d'une désynchronisation survenant après la manipulation des «zeitgebers»(ex. du décalage horaire) entraînant des conséquences gênantes mais non pathologiques.

En revanche, les modifications persistantes de l'organisation temporelle liées à la maladie font partie, par définition, de la chronopathologie.

V.2. Rythmes biologiques et pathologie.

V.2.1. Aspects rythmiques de processus pathologiques.

L'incidence d'une maladie dans le temps, le moment de l'apparition d'un symptôme ou de son exacerbation sont des notions banales en médecine. Par exemple, il est bien connu que la crise de goutte disparaît au chant du coq, alors que la douleur et la raideur articulaire matinales font partie des signes pathognomoniques de l'arthrite rhumatoïde. Bien avant l'ère de la radioscopie et de la fibroscopie, Moynihan (39) savait diagnostiquer un ulcère digestif et son siège par la distribution temporelle des douleurs et de leur caractère. Même après une exposition unique à l'allergène, l'attaque d'asthme se produit habituellement la nuit. Certaines formes d'épilepsies sont exclusivement diurnes et d'autres exclusivement nocturnes.

La chronopathologie n'est pas uniquement un phénomène circadien : en effet, dans le domaine annuel, l'incidence saisonnière des maladies infectieuses, de même que celle des suicides et de la rhinite allergique en sont des preuves classiques.

V.2.2. Altérations pathologiques des rythmes.

L'altération persistante des rythmes biologiques fait partie des processus pathologiques.

- l'altération de la structure spatiale entraîne une altération de la structure temporelle.

Une lésion organique peut entraîner l'altération d'un certain nombre de phénomènes biopériodiques dans la mesure où ces derniers sont directement intéressés par les fonctions du système lésé.

Ainsi, au cours de l'hypocorticisme comme pendant l'hypercorticisme la rythmicité circadienne de la sécrétion du cortisol et d'autres corticostéroïdes est profondément perturbée, mais aussi celle du métabolisme des électrolytes (Na^+ et K^+), celle des éosinophiles du sang circulant.

- L'altération de la structure temporelle peut-être à l'origine d'un état pathologique.

En cancérologie, l'anatomopathologie classique est fondée sur la reconnaissance d'altérations caractéristiques des structures (spatiales) macro-, micro- et ultramicroscopiques de tissus. Cependant, la lésion cancéreuse s'accompagne également d'une altération temporelle. Ainsi, certaines tumeurs malignes mammaires ou cutanées perdent la rythmicité circadienne des mitoses cellulaires au profit d'une rythmicité ultradienne.

V.2.3. Approche multifactorielle des processus pathologiques.

L'approche chronopathologique fait intervenir plusieurs processus rythmiques dont les accidents caractéristiques (pics ou creux) coïncident dans le temps.

Ainsi donc l'asthme nocturne coïncide dans l'échelle des 24 heures avec les creux de la liberté bronchique, des sécrétions du cortisol et des catécholamines, de même qu'avec les pics de l'hyperractivité bronchique (et cutanée) vis-à-vis d'allergènes et d'irritants primaires non spécifiques, du tonus vagal, des IgE circulants.

Donc l'existence de processus chronopathologiques conduit à des mesures préventives et curatives. Ces dernières visent à restaurer et/ou normaliser une ou plusieurs fonctions rythmiques perturbées tout en respectant les autres aspects de la structure temporelle de l'organisme.

VI. Chronotoxicité et chronotolérance.

VI.1. Définition.

La chronotoxicité d'un agent physique ou chimique correspond aux variations périodiques (circadiennes, circamensuelles, circacannuelles, etc.) d'un ou de plusieurs de ses effets toxiques et/ou non désirés. La chronotolérance est la réciproque de la chronotoxicité. La chronotolérance d'un organisme correspond aux variations périodiques de sa résistance aux effets toxiques et/ou désirés d'un agent physique ou chimique.

VI.2. Mécanismes de la chronotoxicité.

L'analyse du processus chronotoxique peut fournir des indices prédictifs de la chronotoxicité (et de sa réversibilité) et apporter des éléments d'informations sur les mécanismes.

Plusieurs processus, à différents niveaux d'organisation, sont souvent en cause et il s'agit :

- des processus d'absorption, de transport, de distribution et d'élimination de l'agent chimique qui varient en fonction de l'heure d'administration,
- de la variation liée au temps de la susceptibilité des systèmes cibles (chronesthésie),
- des effets toxiques spécifiques d'un agent vis-à-vis d'un organe ou d'une fonction.

C'est un ensemble de biotransformations qui permet d'inactiver, puis d'éliminer des substances exogènes et endogènes ; c'est la détoxification. Et il est logique qu'un déficit des processus de détoxification ou son dépassement peut conduire l'agent ou un métabolite actif à réagir avec des groupements fonctionnels des protéines cellulaires et par conséquent à un phénomène toxique.

Ainsi donc il existe des rythmes circadiens des processus enzymatiques de biotransformation qui permettent entre autres au foie d'inactiver, puis de rendre possible l'élimination de substances exogènes potentiellement toxiques.

VI.2.1. Chronotoxicité hépatique.

Des systèmes enzymatiques sont à nouveau impliqués mais, cette fois-ci, comme indice de l'hépatotoxicité.

En effet, l'augmentation sanguine de certaines transaminases peut être la conséquence d'une lésion de l'hépatocyte. Une approche chronobiologique du phénomène consiste à suivre dans l'échelle des 24 h les variations de ces indices enzymatiques qui révèlent alors le rythme circadien de la souffrance hépatique.

L'injection de chloroforme (0,5 ml/kg) à des rats Wistar synchronisés en L:D = 12:12 montre, sur 5 points horaires différents, par rapport à des témoins une augmentation sérique en certaines transaminases. Il existe une toxicité hépatique du chloroforme en début de l'activité et une tolérance en début du repos (fig.6).

Le chloroforme, dans leur mécanisme de toxicité, agit en déprimant le taux de glutathion hépatique. Les tests ont montré que le taux de glutathion baisse de manière plus importante à 21 h qu'à 9 h. Il en résulte, que l'observation microscopique permet de voir que la nécrose des composants hépatiques (mitochondries, membranes nucléaires,...) est plus prononcée à 21 h.

L'expérience chez le rat avec le tétrachloro-carbone (CCl₄) montre des résultats similaires. La toxicité hépatique au CCl₄, corrélée avec l'augmentation enzymatique, est plus grande au début de la phase d'activité (fig.7).

VI.2.2. Chronotoxicité rénale.

Les variations temporelles de la toxicité de certaines substances au niveau du rein peuvent être évaluées par l'étude de rythmes de certaines fonctions (diurèse, clairance de l'urée, de la créatinine, etc.) et/ou d'enzymes marqueurs de lésions tubulaires (phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transférase,...).

Les métaux lourds sont des éléments néphrotoxiques et cette toxicité, par le dosage d'enzymes marqueurs, suit une variation cyclique avec un pic localisé en période diurne et un creux nocturne (fig.8 et tableau III).

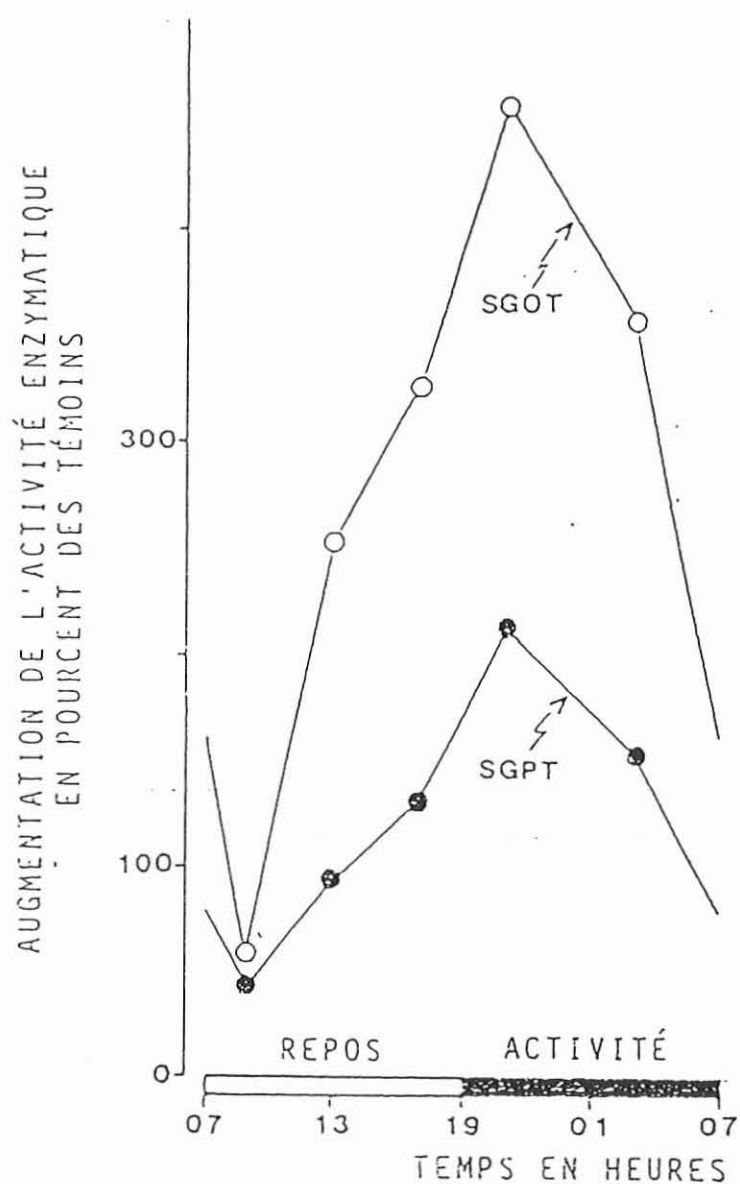


Fig.6. Hépatotoxicité du chloroforme chez des rats Wistar estimée par l'augmentation de 2 enzymes sériques : transaminase-glutamo-oxaloacétique (SGOT) et transaminase-glutamo-pyruvique (SGPT)(26).

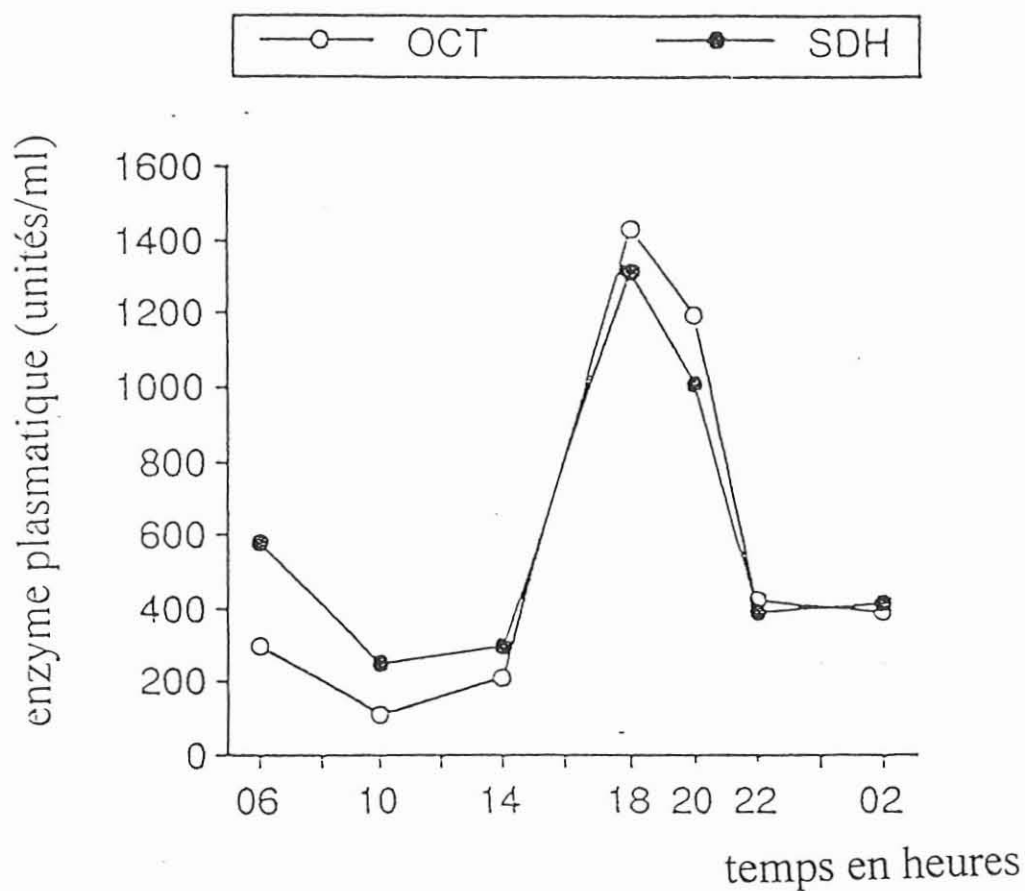


Fig.7 : Variation de la toxicité hépatique due au CCl_4 , représentée par 2 enzymes plasmatiques, l'ornithine carbamyl transférase (OCT) et le sorbitol deshydrogénase (SDH) (26).

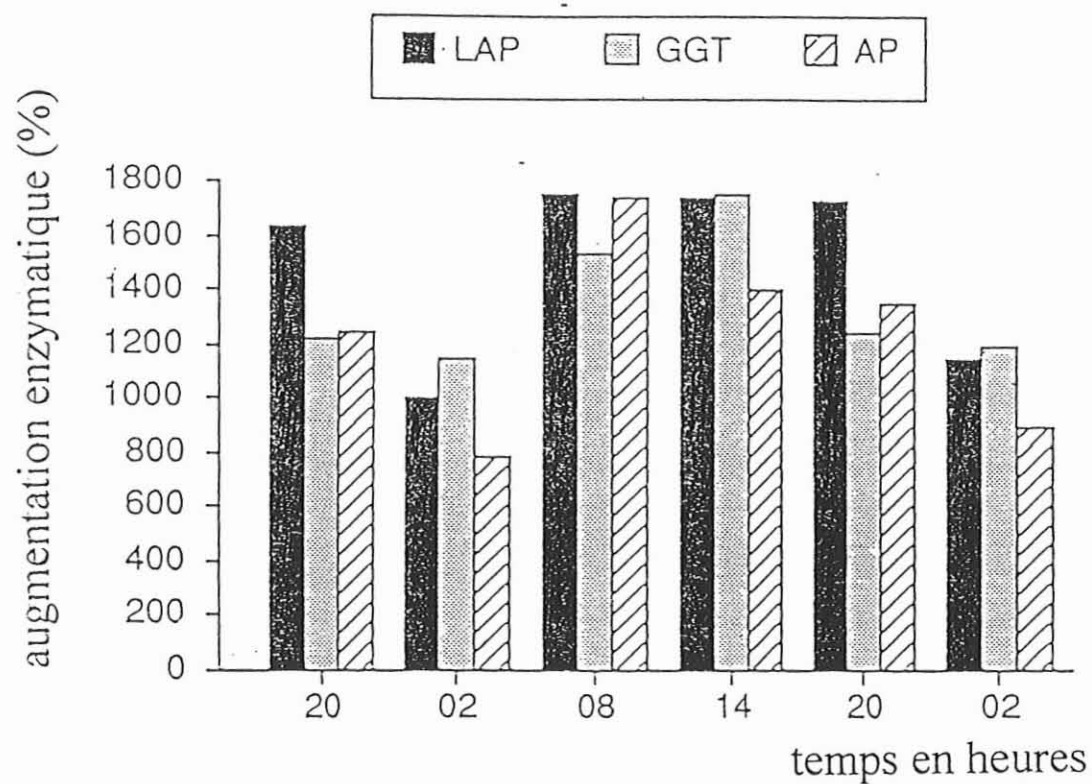


Fig.8. Variation de la toxicité rénale induite par du chlorure mercuriel, exprimé par une augmentation d'enzymes rénales : gammaglutamyl transférase (GGT), alcaline phosphatase (AP), aminopeptidase (LAP) (6).

Tableau III. Exemples des rythmes circadiens des effets toxiques d'agents chimiques (39).

Agent toxique	Effets toxiques mesurés	Espèce (sexe)	Synchronisation L = lumière D = obscurité	Dose(s) (Nb de points par 24 h)	Situation du maximum de toxicité
Chlorure mercurique	% mortalité	Souris (F)	L :D =12 :12	4,4 et 5,6 mg/kg	Fin du repos
Chlorure mercurique	% mortalité jusqu'à 10 jours	Souris (F)	L 8 h-20 h D 20 h- 8 h	4,1-4,5 5,5 mg/kg	20 h Fin du repos
Chlorure mercurique	Enzymes rénaux	Rat (M)	L 8 h-20 h D 20 h-8 h	1 mg/kg	≈ 14 h mi-repos
Sulfate cadmium	% mortalité jusqu'à 10 jours	Souris (F)	L 8 h-20 h D 20 h-8 h	2,5-3-3,5 et 4 mg/kg	20 h Fin du repos
Cisplatine	Enzymes rénaux	Rat (F)	L 7 h-15 h D 15 h-7 h	5 mg/kg	Fin du repos
Chloroforme	Enzymes hépatiques	Rat (M)	L 7 h-19 h D 19 h-7 h	0,5 mg/kg	21 h Début activité
Tétrachlorure carbone	Enzymes hépatiques	Rat (M)	L 6 h-18 h	0,05-0,25- 0,5 mg/kg	18 h-20 h Début activité
Paraquat viologène	% mortalité	Souris (F)	L :D =12 :12	21,3 mg/kg	Début activité
Monoxide de carbone	CO ₂ émis	Rat (M)	L 6 h-18 h D 18 h-6 h	300 ppm entre autres	0 h mi-activité

L'administration de quatre antibiotiques du groupe des aminoglycosides (gentamicine, dibékacine, nétilmicine et amikacine) a conduit à l'observation de rythmes circadiens de grande amplitude dans l'excrétion urinaire des enzymes marqueurs. Les pics d'excrétion se situent entre la fin de la phase de repos et celle du début de l'activité (nocturne) (fig.9). Ces résultats, suivant les saisons, différent aussi bien dans les moments d'apparition et dans l'amplitude de la toxicité (fig.10-11).

La ciclosporine montre un effet toxique plus important lorsqu'elle est administrée en période d'activité nocturne qu'en période diurne de repos chez le rat. Sa toxicité est corrélée à sa concentration plasmatique et elle est de 2,3 fois plus importante durant l'activité (fig.12). Le résultat est inverse chez l'homme avec une concentration 2 fois plus importante lorsqu'elle est administrée à 9 h qu'à 21 h.

Pour le cis-diamine-dichloroplatinium (Cis-DDP), un anticancéreux, les variations des marqueurs indiquent toutes de façon cohérente que la meilleure tolérance du cis-DDP se situe en fin de la phase active (vers 18 h) et que la moins bonne se situe en fin de phase de repos (vers 6 h) chez l'homme ayant une activité diurne.

VI.2.3. Chronotoxicité gastro-intestinale (39).

La chronotoxicité gastrique d'agents chimiques, médicaments compris, a été envisagée d'une part en étudiant la réaction de la muqueuse gastrique du rat comme de l'homme et, d'autre part en analysant les signes cliniques d'intolérance tels que douleur, nausée, vomissement.

Le Cis-DDP et l'adriamycine, en terme de douleurs gastriques ou abdominales, des nausées et/ou des vomissements, montrent que l'administration respectivement à 18 h et à 6 h donne une meilleur tolérance.

La quantification des lésions fait apparaître une vulnérabilité à l'aspirine 5 fois plus élevée pendant la phase de repos (diurne) que pendant la phase d'activité (nocturne).

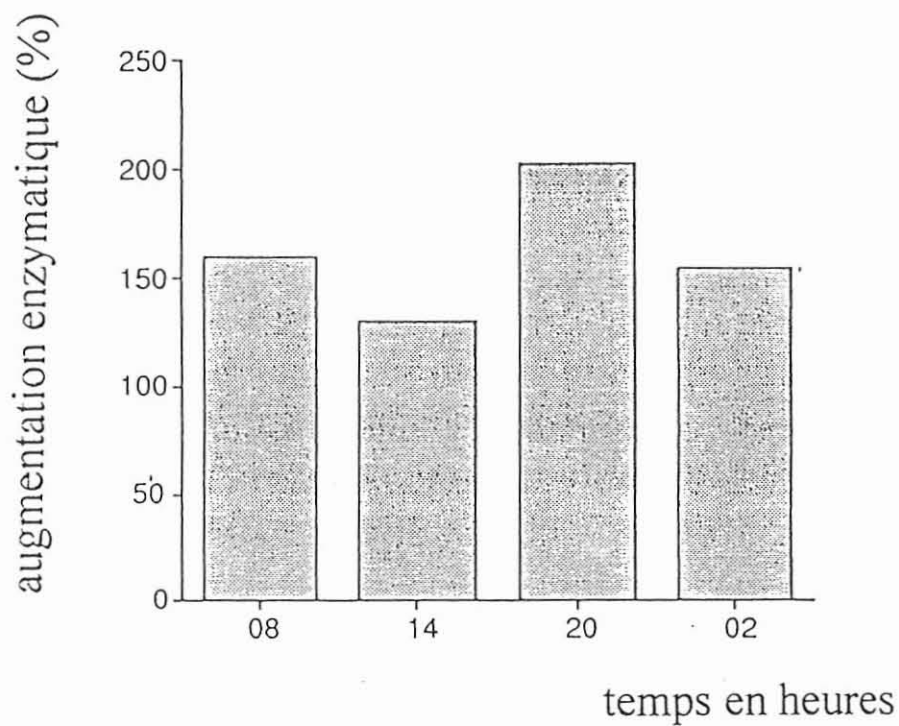


Fig.9. Variations circadiennes de néphrotoxicité induites par l'amikacine corrélée au niveau d'excrétion du gamma glutamyl transferase (GGT) 48 heures après l'administration (49).

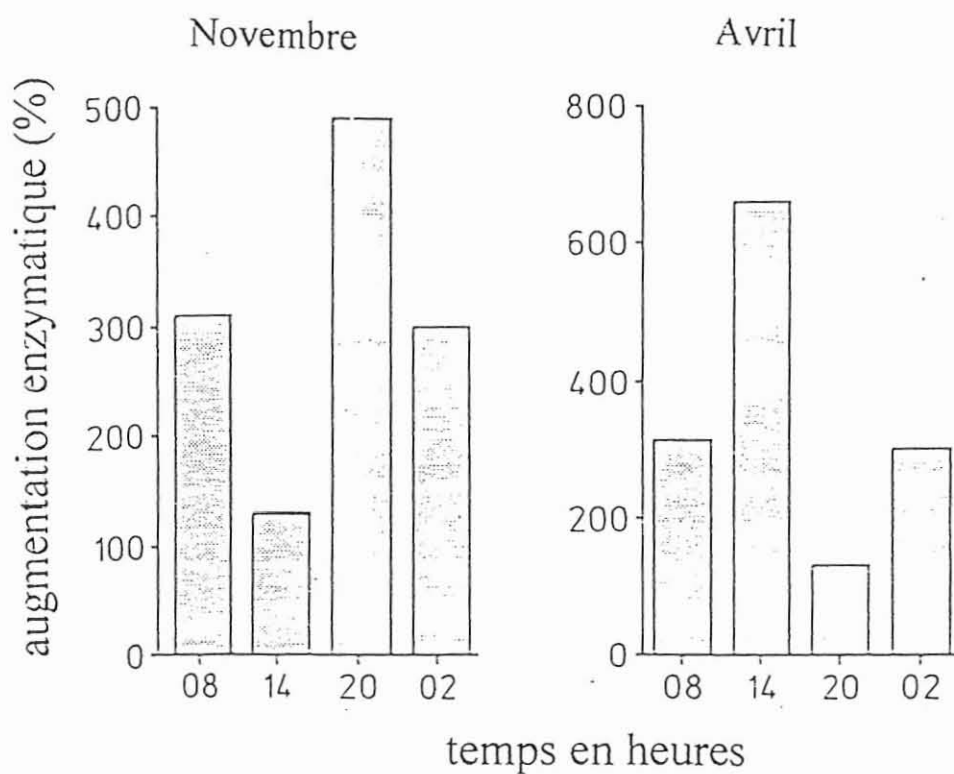


Fig.10. Variations de l'excrétion du GGT après administration de l'amikacine suivant les mois d'administration, chez les rats 24 heures après administration (49).

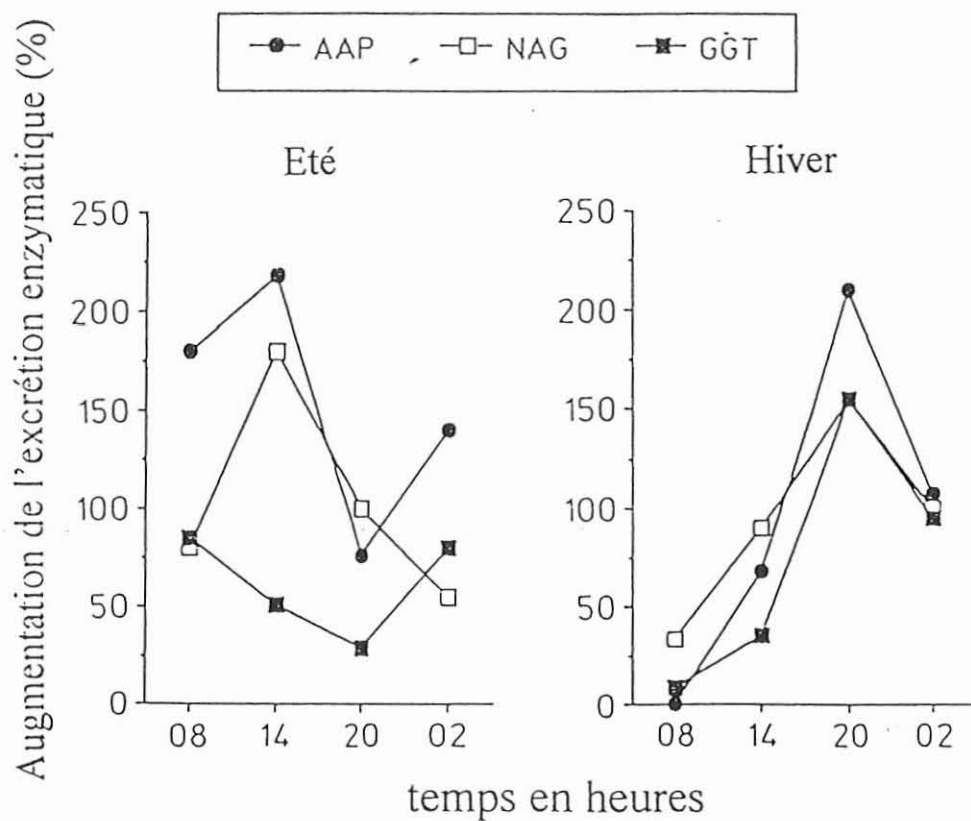


Fig.11 : Variations saisonnières de l'excrétion d'enzymes rénales :GGT, alanine aminopeptidase AAP et N-acétyl-béta-D-glucosaminidase NAG chez les rats, 24 heures après administration (49).

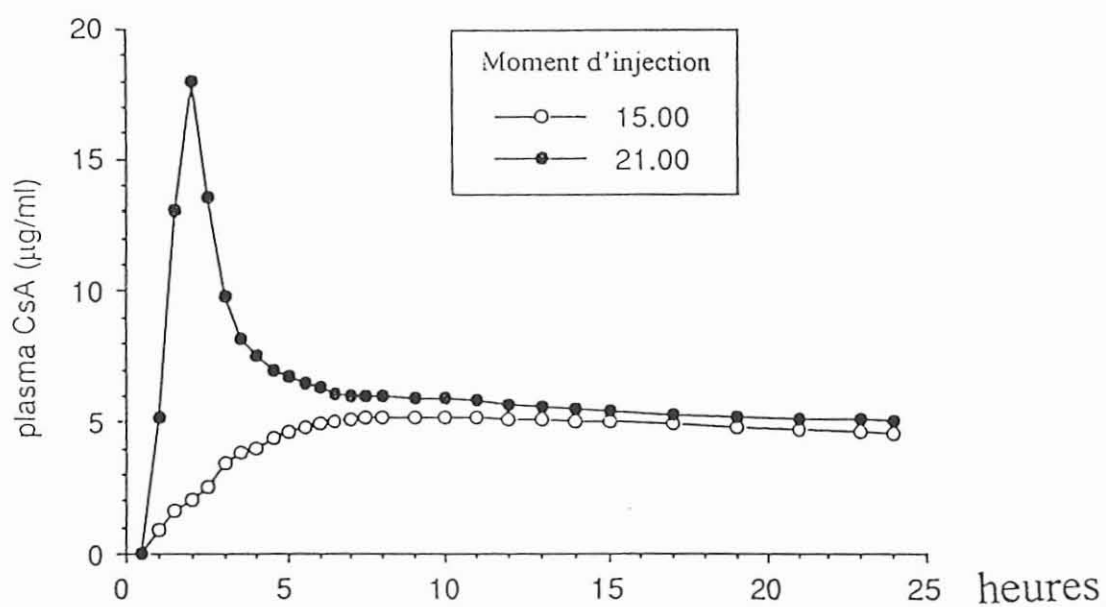


Fig.12 : Cinétique de la cyclosporinémie chez les rats pendant 24 heures (49).

VI.2.4. Chronotoxicité hématologique.

La numération sanguine des éléments figurés du sang fait partie des examens de routine répétés en chimiothérapie car les agents utilisés sont en règle hématotoxiques.

L'administration de substances telles que le Cis-DDP ou l'adriamycine est suivie d'une chute progressive du nombre de ces éléments jusqu'aux alentours du 8^{ème} jour, puis de leur remontée vers les valeurs de références qui sont atteintes aux alentours du 28^{ème} jour.

L'hématotoxicité est liée à l'heure d'administration. En effet le traitement comportant de l'adriamycine à 6 h et du Cis-DDP à 18 h permettent une normalisation en 3 semaines du nombre des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes de patients cancéreux. Ces mêmes agents, aux même doses mais administrés à des horaires différents, ont des effets hématologiques qui se prolongent pendant 4 à 5 semaines.

VI.2.5. Chronotoxicité neurale (auditive).

Cette toxicité se traduit par une destruction du système auditif de façon plus ou moins dramatique avec en conséquence une baisse du seuil d'audition. Certains antibiotiques (kanamycine, gentamicine, dibécacine) ont une ototoxicité marquée.

L'administration sous-cutanée d'une dose de kanamycine pendant 6 semaines à des rats à des heures différentes fait apparaître une plus grande toxicité auditive pendant le repos et une meilleure tolérance pendant l'activité diurne.

Quant à la gentamicine, elle détruit le système auditif de façon dramatiquement plus importante lors des traitements situés pendant le repos du rat par comparaison aux traitements situés pendant son activité. Et l'expérience a montré que l'heure du maximum de tolérance de l'adriamycine correspondait dans le temps au minimum circadien de la température corporelle pour les animaux.

La température et son creux circadien pourraient servir de rythme marqueur en vue d'une meilleure chronotolérance de cet agent anticancéreux.

VI.2.6. Autres types de chronotoxicité.

- Chronotoxicité croisée :

Une même substance peut se manifester au niveau de plusieurs systèmes. Ainsi, l'adriamycine est à la fois hématotoxique et cardiotoxique suivant un même rythme circadien.

- Chronotératogénicité chez l'animal :

L'administration chronique de toxiques ou de médicaments peut induire des malformations. Et le type de malformations induites est fonction de la nature, de la dose du médicament tératogène, de l'âge gestationnel, du moment des 24 heures où il est administré.

* Les anomalies de fermeture de la fente palatine, chez la souris, induites par les corticoïdes seraient les plus fréquentes lorsque ces médicaments sont administrés en phase nocturne.

* La moutarde à l'azote (Chloraminophène), administrée à la dose de 2mg/kg à partir du 12^{ème} jour de gestation, provoque en période lumineuse 87% de malformations osseuses (sternales, aplasies vertébrales...) contre 6% en début de journée.

* Le cyclophosphamide, administré à raison de 20 mg/kg à partir du 12^{ème} jour de gestation, provoque un maximum de malformations entre 13 h et 19 h.

VI.3. Conséquences pratiques de la chronotoxicité.

Une meilleure connaissance de la chronotoxicologie auraient pu permettre d'éviter de nombreuses erreurs et certaines de leurs conséquences dramatiques.

VI.3.1. Dose létale 50 (DL 50).

La DL 50 est une dose qui tue 50% des animaux d'espèce, de sexe, d'âge, de poids déterminés. Elle donne des informations capitales sur la toxicité des médicaments étudiés.

Malheureusement, ni le temps des essais (heure dans l'échelle des 24 h, mois dans l'échelle de l'année), pas plus que la synchronisation des animaux, ne sont pris en considération dans les dossiers d'expertise toxicologique.

Ce faisant une double faute est commise :

- la DL 50 sans dimension temporelle n'est qu'une information sans valeur voire dangereuse puisque le taux de mortalité varie énormément suivant l'heure (et le mois) d'essai.

- Les valeurs de la DL 50, les plus souvent obtenues à des moments d'heures de repos de la souris et du rat, sont données comme références pour l'homme qui sera traité, à de rares exceptions près, pendant son activité (tableau IV).

Heureusement pour les malades potentiels, certains grands laboratoires de l'industrie pharmaceutique commencent à mettre en place des programmes de chronotoxicologie.

VI.4. Chronotolérance.

Un exemple de variation circadienne de la tolérance résulte d'expériences utilisant l'éthanol comme toxique.

Un tel rythme de susceptibilité avait été démontré chez la souris, le pic de mortalité correspondant à l'injection du toxique 1 heure après le début de l'activité (nocturne) et le creux au début du repos (diurne).

Chez l'homme la toxicité de l'éthanol s'exprime par une baisse de la température corporelle. Reinberg a démontré que l'ingestion d'une dose d'éthanol à jeûn à 7 heures provoque une diminution statistiquement significative du niveau moyen sur 24 heures de la température, alors que l'ingestion à jeûn de la même dose à 23 heures n'a pas cet effet par rapport aux valeurs de références. Tout se passe comme si la chronotoxicité de l'éthanol était plus élevée au début de la phase d'activité : diurne chez l'homme, nocturne chez la souris.

Un autre exemple : la tolérance aux aminoglycosides. Ils ont des effets toxiques qui varient chez la souris suivant un rythme circadien et un rythme circannuel. Pour ces substances, la meilleure tolérance se situe au début ou

Tableau IV. Principales substances pour lesquelles il a été décrit une variation temporelle de toxicité (L'heure indiquée est celle de la plus grande toxicité) (36).

Produit	Espèce	Heure
Acétylcholine	Souris	20.00
Acétylcholine	Souris	24.00
Alfatésine	Rat	10.00
Amphétamine	Souris	03.00
Arabinosylcytosine	Souris	15.00
Atropine	Souris	12.00
Caféine	Souris	06.00
Céphaloridine	Souris	19.00
Chlorpromazine	Souris	19.30
Cis-platinum	Rat	01.00
Cyclophosphamide	Souris	18.00
Daunomycine	Souris	09.00
Diazépam	Souris	09.00
Dibékacine	Souris	08.00
Doxorubicine	Souris	15.00
Ethanol	Souris	19.00
Indométacine	Souris	13.00-15.00
Iproniazide	Souris	06.00
Librium	Souris	03.00
Lidocaïne	Souris	21.00
Melphalan	Souris	15.00
Nicotine	Souris	18.00
Phénobarbital	Souris	06.00
Phénylbutazone	Souris	20.00
Théobromine	Souris	06.00
Théophylline	Souris	12.00-16.00
Tranlycypromine	Souris	06.00
Trémorine	Rat	24.00
Vincristine	Souris	19.00

au milieu de la phase d'activité nocturne, cependant que la plus forte toxicité se focalise au début ou au milieu du repos diurne (fig.13). La toxicité de l'Amikacine chez la souris est plus élevée au printemps qu'en hiver quelle que soit l'heure d'administration ; cependant que le pic de mortalité se situe à 14 h au printemps et à 2 h en hiver (fig.14).

Les expériences de chronotoxicité chez l'animal de laboratoire peuvent donc fournir des informations irremplaçables et indispensables pour la chronotolérance humaine et notamment dans le domaine de la thérapie cancéreuse. Ainsi donc, les nombreux supports expérimentaux ont permis à Hrushesky (38) d'établir une carte de chronotolérance chez le rat et/ou la souris. Cette carte se lit comme le cadran d'une horloge. Les heures ombrées correspondent à l'activité, les heures claires au repos (fig.15). La tolérance est évaluée par la survie à long terme après administration aiguë d'anticancéreux par voie intraveineuse (IV), intrapéritonéale (IP), sous-cutanée (SC). Pour toutes les substances considérées, les variations chronotoxicologiques avaient une grande amplitude. Ainsi, le cis- DDP accorde 70% de survie à long terme lors d'un traitement fait au second tiers de l'activité et aucun survivant lors d'un traitement au second tiers du repos.

Tous les résultats précédemment obtenus à partir de l'expérimentation animale sont transposables en clinique humaine. Et ces mêmes expérimentations sont des méthodes qui représentent un des outils permettant le développement futur des connaissances sur la chronopharmacologie et ainsi faire progresser l'intérêt thérapeutique chez l'homme.

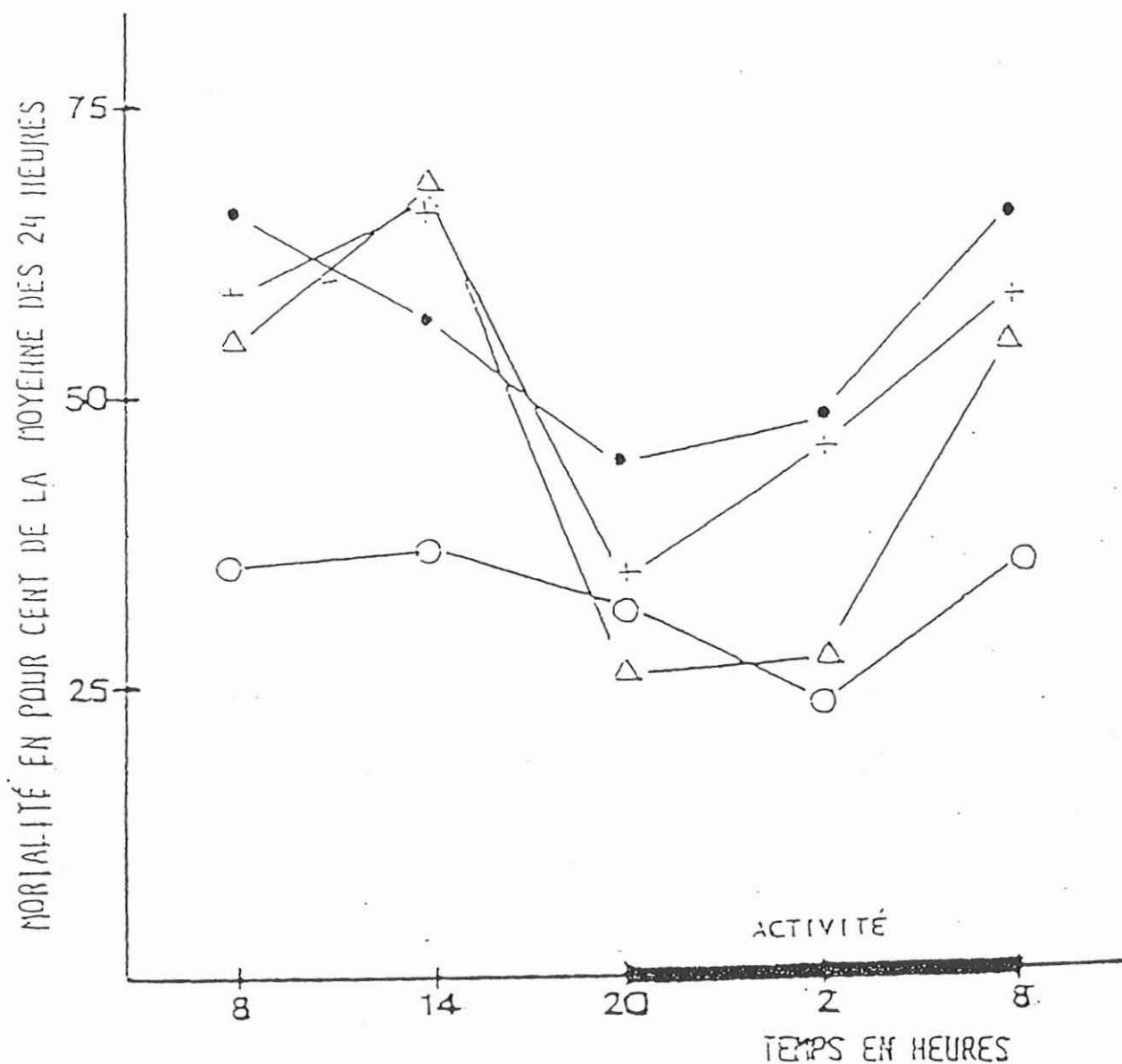


Fig.13. Variation du taux de mortalité (en % de la moyenne des 24 h) en fonction de l'heure de l'injection IM de 4 aminoglycosides :gentamicine (Δ), dibékacine (\bullet), nétilmicine (\pm), et amikacine (o) à des souris synchronisées en L:D =12:12 avec L de 8 h à 20 h (6).

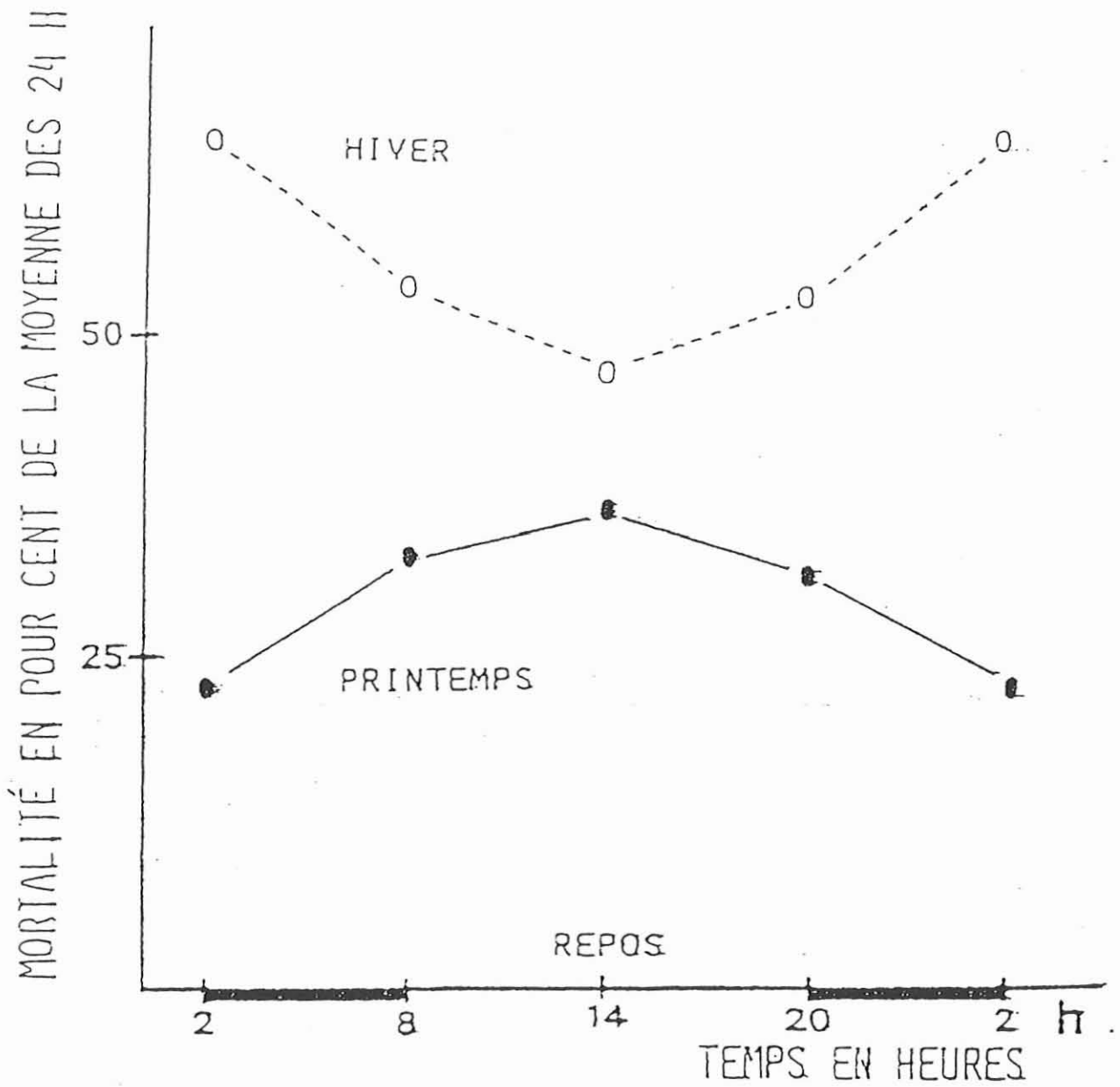


Fig. 14. Variation du taux de mortalité en fonction de l'heure de l'injection d'amikacine à des souris synchronisées en L:D=12:12. Comparaison des résultats obtenus au printemps et en hiver (6).

CHRONOTOLERANCE DES AGENTS ANTICANCEREUX.

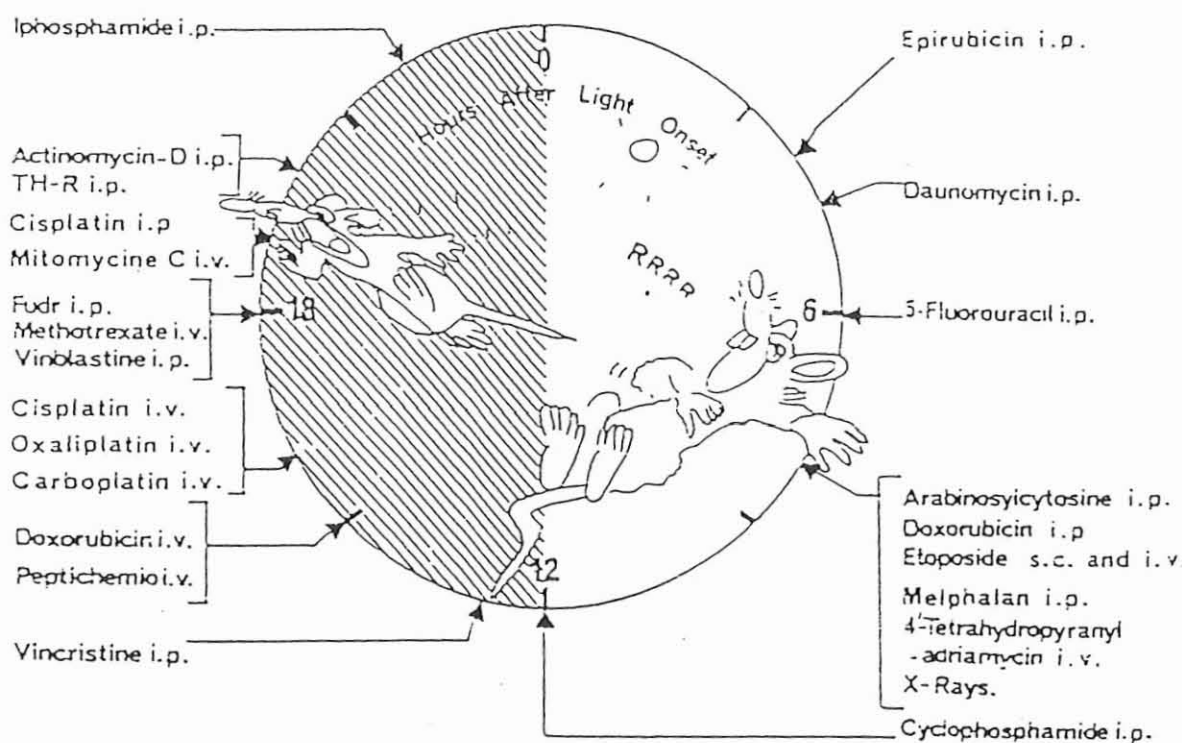


Fig. 15. Chronotolérance à des agents cytostatiques chez les rongeurs d'activité nocturne (Rats et/ou Souris). Les phases de repos et d'activité de l'animal sont référées au début de la lumière. Les animaux sont synchronisés par l'alternance de 12 h de lumière (L) et de 12 h d'obscurité (O) (LO 12:12) ou en LO 8:16 ; cette différence de synchronisation altère peu le rythme de tolérance pour peu que celui-ci soit référé au début de L. Les heures de meilleure tolérance dans l'échelle des 24 h sont indiquées pour les différents agents anticancéreux, selon leur voie d'administration (i.v., intraveineuse ; i.p., intrapéritonéale ; s.c., sous-cutanée) (38).

CHAPITRE 2 : de la chronobiologie à la chronopharmacologie.

I. Définition et objectifs (3)(36)(39).

C'est une discipline scientifique qui n'a pris son envol qu'à partir des années 60 même si l'idée avait pourtant été envisagée dès le 18^{ème} siècle.

La chronopharmacologie se définit comme l'étude des variations des effets d'un médicament en fonction de son heure d'administration. Il étudie les modifications qualitatives ou quantitatives de l'activité d'un médicament liées à l'heure, au jour ou au mois où il est administré.

Cependant cette science ne se borne pas seulement à l'étude des variations temporelles de l'activité, de la toxicité et de la cinétique des médicaments, mais elle se tourne également vers l'observation des éventuelles perturbations des rythmes biologiques de l'organisme .

Ainsi le but de la chronopharmacologie est de permettre d'améliorer la thérapeutique par potentialisation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments.

II. Méthodes expérimentales.

II.1. Méthodologie.

Afin de déterminer l'activité des médicaments chez l'animal, le pharmacologue utilise des techniques et des modèles expérimentaux qui cherchent à reproduire le mieux possible les phénomènes pathologiques. Certains de ces tests sont utilisés très couramment et de façon systématique.

Le test du « *screening* » : très utilisé pour trier des différentes molécules et ainsi dégager un profil d'activité.

Le test du « *binding* » : utilisées pour étudier l'action d'agoniste et d'antagoniste.

Et la détermination de l'activité d'un médicament à l'échelon biochimique peut se faire «*in vitro*» sur un organe isolé.

II.2. Exploitation des résultats.

Le moment où sont effectués les tests doit être pris en compte car il existe une variation d'activité en fonction du temps.

Ainsi l'analgésie mesurée par le test de la plaque chauffante est la plus forte vers 14.00 heures.

La douleur dentaire, chez l'homme, provoquée par un stimulus thermique ou chimique est la plus faible le matin ; l'homme est donc plus sensible à la douleur le soir.

La cystéamine, largement utilisée pour produire chez le rat et la souris un ulcère duodéal expérimental, provoque un effet ulcérogène 2 fois plus élevé à la fin du repos (diurne) par rapport à la fin de l'activité (nocturne).

III. Modification temporelle d'activité des médicaments.

Ces variations d'activité des substances chimiques peuvent être qualitatives ou quantitatives.

III.1. Variations temporelles qualitatives d'activité des médicaments.

Une substance peut avoir des effets inverses en fonction du moment de son administration.

La noradrénaline injectée au niveau de l'hypothalamus latéral chez le rat modifie la consommation d'aliments. La même dose pourra stimuler ou inhiber l'appétit suivant le moment de l'administration : en début de phase d'activité la noradrénaline augmente l'appétit alors que la même dose provoque un effet inverse 12.00 heures plus tard (34).

La nalorphine entraîne une diminution de l'acétylcholine à 07.00 heures alors qu'à 19.00 heures elle en augmente la concentration.

Le lentinan, substance immunorégulatrice, administré en pré-traitement à des rats porteurs d'immunocytomes a une efficacité modulée par des

rythmicités circadiennes et circaseptiennes. Une même dose peut supprimer ou au contraire stimuler la réponse immunitaire selon les modalités temporelles d'administrations (42).

III.2. Variations temporelles quantitatives d'activité des médicaments.

L'intensité ou la durée de la réponse d'un organisme à un médicament varie selon une rythmicité qui peut être circadienne, circamensuelle ou circanuelle.

L'anesthésie locale faite à 15.00 heures dure de 2 à 4 fois plus longtemps que le même traitement à 07.00 ou à 19.00 heures (37).

L'effet curarisant (durée et intensité) du pancuronium est le plus important au cours de la période diurne (49).

III.3. Modification de la structure temporelle des organismes.

Les médicaments peuvent modifier certaines caractéristiques des rythmes biologiques.

III.3.1. Modification de la période.

Le lithium, les antidépresseurs tricycliques (comme l'imipramine), les IMAO ont en commun la propriété d'allonger la période de certains rythmes du rat.

III.3.2. Modification de l'acrophase.

Les corticostéroïdes, le cortisol, l'ACTH, donnés le soir retardent de 6 à 12 heures les acrophases de la force musculaire, du calibre bronchique, de l'excrétion urinaire du potassium.

III.3.3. Modification du niveau moyen et de l'amplitude.

L'alcool, l'indométacine, l'ACTH peuvent influencer le niveau moyen et l'amplitude de la température corporelle de l'homme.

IV. Mécanismes chronopharmacologiques.

Pour comprendre les variations périodiques, trois concepts interdépendants de la chronopharmacologie, correspondant aux différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme, doivent être étudiés (fig.16).

IV.1. La chronopharmacocinétique ou chronocinétique = variations temporelles de la cinétique des médicaments.

L'étude de l'influence d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination par rapport aux heures d'administration d'une drogue permet de prévoir les variations des paramètres caractérisant la pharmacocinétique. En effet lorsqu'un médicament est introduit dans l'organisme, sa concentration dans le sang va augmenter, passer par un maximum (C_{max}) au bout d'un temps donné (T_{max}) par rapport à l'heure d'administration (T_0), puis décroître (demi-vie $T_{1/2}$), donc délimiter une surface sous la courbe de concentration en fonction du temps («Area Under the Curve» : AUC).

L'amplitude de ces variations peut être très importante comme nous le montrent les résultats obtenus pour l'indométacine (fig.17). Les hauteurs de pic de concentration (C_{max}) sont plus élevées après administration à 8 h et à 12 h, mais inversement les temps pour atteindre C_{max} (T_{max}) sont les plus courtes.

IV.1.1. Mécanisme de la chronocinétique.

Des facteurs fluctuants, tel que le niveau de pH gastrique, la mobilité intestinale, la perméabilité des membranes, les propriétés physico-chimiques des médicaments, la présence d'aliments ont un rôle important dans la chronocinétique des médicaments.

IV.1.1.1. Variations temporelles de l'absorption.

Les variations sont liées à la voie d'administration.

Des études cliniques et expérimentales ont montré l'existence d'un rythme circadien d'absorption digestive de médicaments dans des conditions standardisées (tableau V).

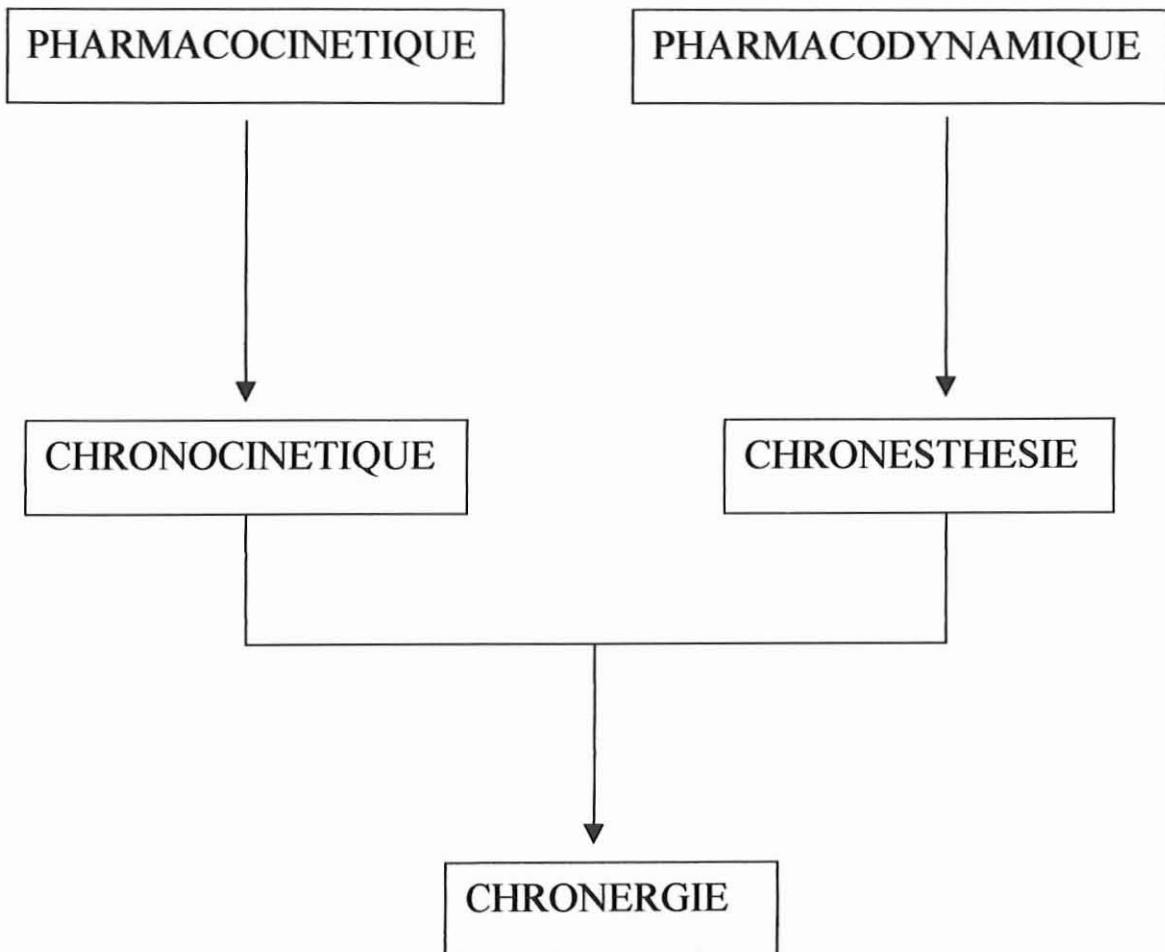


Fig. 16 : Chronopharmacologie. Relations entre chronopharmacocinétique, chronesthésie et chronergie (39).

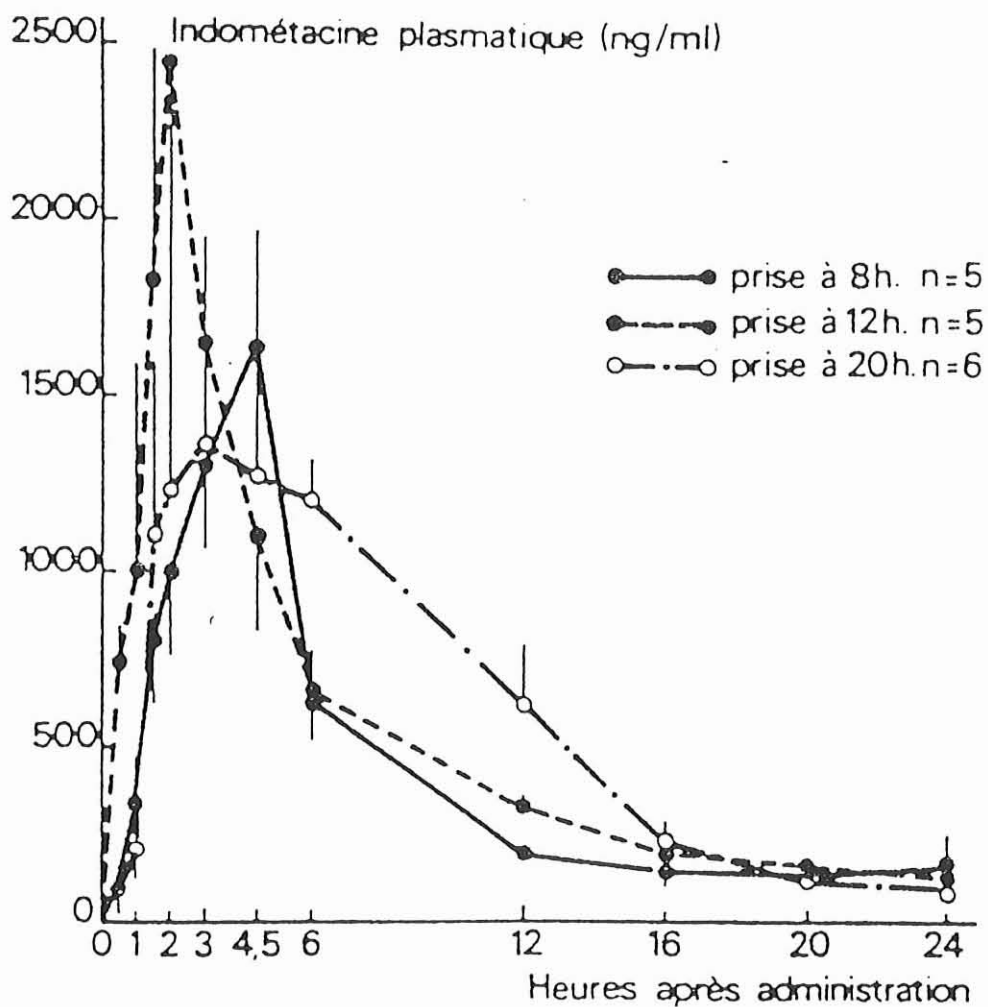


Fig. 17 : Evolution des concentrations plasmatiques moyennes d'indométacine chez 3 groupes de sujets atteints de rhumatismes (31).

Tableau V. Variations circadiennes de l'absorption et des concentrations plasmatiques (VO = voie orale, D.U = dose unique, D.M = doses multiples (34).

Médicament	Sujets	Heures d'administration Doses administrées Voie d'administration	Variations des paramètres étudiés
Paracétamol	Rats mâles	8 à 10 h 20 à 22 H 100 mg/kg (VO)	C _{max} et AUC plasmatiques pour 9 h sont > à celles de 21 h.
Amitriptyline	10 volontaires	9 h-21 h 50 mg (DU, VO)	L'absorption est plus rapide le matin
Ampicilline	6 adultes sains Hommes	6 points/24 h 500 mg (DU, VO)	C plasmatique 1 h après ingestion, max. administration vers 11 h.
Antipyrine	Rats mâles	8 h à 10 h 20 h à 22 h 50 mg/kg admin. Par gavage.	C _{max} et AUC plasm. sont > après admin. de 8 h.

Les médicaments sont plus rapidement absorbés lors de l'administration matinale par rapport à la prise du soir. Ainsi donc la biodisponibilité de la digoxine est supérieure après absorption à 07.00 heures par rapport à 19.00 heures.

Même si la plupart des études sont réalisées chez des sujets à jeûn, la prise alimentaire et les modifications du contenu gastro-intestinal jouent un rôle important dans l'absorption des médicaments.

La durée de la vidange gastrique, plus longue pour le repas du soir que celui du matin vis-à-vis des aliments solides, est l'un des processus responsables de l'augmentation vespérale des T_{max} de certains médicaments. Sans minimiser le rôle de l'alimentation, des études chez des sujets à jeûn montrent des résultats similaires, ce qui démontre ainsi que le processus dépendant de l'alimentation n'est pas le seul à intervenir.

En effet on peut observer, par exemple, que le temps nécessaire à l'absorption d'une même dose de lorazépam est trois fois plus long lors de l'administration vespérale que lors de l'ingestion matinale. Cette différence n'est liée ni à la prise d'aliment (un jeûne au préalable), ni à la posture (expérience sur des sujets couchés). Ceux-ci démontrent bien que d'autres facteurs peuvent intervenir dans la variation pharmacocinétique dépendant d'horaire d'administration.

Et parmi ces facteurs, la nature des médicaments joue également un rôle prépondérant dans son absorption ; la prise de médicaments faiblement solubles dans l'eau (furosémide, indométacine, phénylbutazone) varie de façon circadienne, ce qui n'est pas le cas de médicaments très solubles (antipyrine, l'hydrochlorothiazide).

Des rythmes circadiens endogènes tels que ceux du pH gastro-intestinal, de la motilité de l'intestin, des sécrétions digestives peuvent également intervenir.

Des variations circamensuelles sont également observées.

L'absorption du salicylate de sodium et de la théophylline peut varier selon le cycle menstruel de la femme. En effet, la motricité gastrique et le temps de remplissage gastrique sont aux maximaux à l'ovulation.

Il existe une plus grande acidité gastrique dans les 15 premiers jours du cycle.

Le temps de transit gastro-duodéal est alors augmenté de près de 25% au cours de la phase lutéale.

IV.1.1.2. Variations temporelles de distribution et du transport.

Lorsqu'un médicament arrive dans le sang, son transport est assuré par les protéines plasmatiques et cette fixation aux protéines peut varier selon l'heure d'administration.

a. passage de la membrane biologique.

a.1. passage barrière érythrocytaire.

Les variations temporelles des protéines plasmatiques et de la perméabilité membranaire permettent de moduler la concentration de forme libre disponible dans le sang circulant du médicament véhiculé jusqu'aux différents secteurs de l'organisme où celui-ci sera distribué.

a.2. passage barrière hémato-méningée.

Il existe une modification temporelle de la perméabilité de la barrière hémato-méningée, chez le rat, vis à vis d'une macromolécule : la peroxydase du raifort.

La concentration en valproate du liquide céphalo-rachidien de singe suit également un rythme circadien avec un pic entre 2 h et 5 h et un creux entre 14 h et 17 h.

Chez l'homme cette rythmicité demande à être confirmée par de nouvelles recherches.

b. Distribution et transport par les protéines plasmatiques.

Les médicaments sont plus ou moins liés aux protéines plasmatiques qui les inactivent temporairement, la fraction libre étant la seule diffusible et donc pharmacologiquement active. Or la concentration en protéines plasmatiques varie suivant un rythme circadien et aussi un rythme circannuel. Le transport d'un médicament par les protéines plasmatiques peut donc varier en fonction de son heure d'administration.

La concentration érythrocytaire de la Lidocaïne est de 74% à 22 heures alors qu'elle tombe à 48% à 10 heures (5)(fig.18).

La fixation aux protéines plasmatiques du carbamazépine (TEGRETOL) passe de 90% lors de l'ingestion à 04 heures et de 72% à 10 heures (fig.19).

Ceci s'explique par une variation parallèle du taux des protéines plasmatiques (albumine, alpha-1-glycoprotéine acide, transferrine, céruléoplasmine...) avec un minimum à 10.00 heures.

Chez l'être humain, la production de protéines est plus importante le jour que la nuit (fig.20). La différence jour/nuit du taux de protéines totaux plasmatiques, chez les jeunes, est de l'ordre de 8 à 15% ; et il est plus important chez le sujet âgé.

Beaucoup de médicaments se fixent sur les protéines plasmatiques et deviennent par conséquent inactifs. Seule la fraction libre (non fixée) est active. Donc la fraction libre de certains médicaments sera plus importante la nuit que le jour.

Ainsi donc le valproate de sodium, la phénytoïne, le diazépam et la carbamazépine ont une proportion de fraction libre maximale entre 20.00 heures et 09.00 heures.

c. accumulation et fixation tissulaire.

Il existerait aussi des variations circadiennes de fixation des médicaments au niveau tissulaire : des fluctuations de fixation de trois bêta-bloquants ont été décrites au niveau des muscles, coeur, poumon, foie et rein (4).

La fluctuation de la fixation de la lidocaïne au globule rouge représente un exemple de cette fluctuation en considérant les globules rouges comme un organe.

IV.1.1.3. Variations temporelles des biotransformations.

Outre le fait que le foie est un site de synthèse de protéines plasmatiques, on a pu mettre en évidence de façon indirecte, en étudiant la cinétique des métabolites des médicaments administrés, qu'il existait une variation circadienne de l'activité du métabolisme.

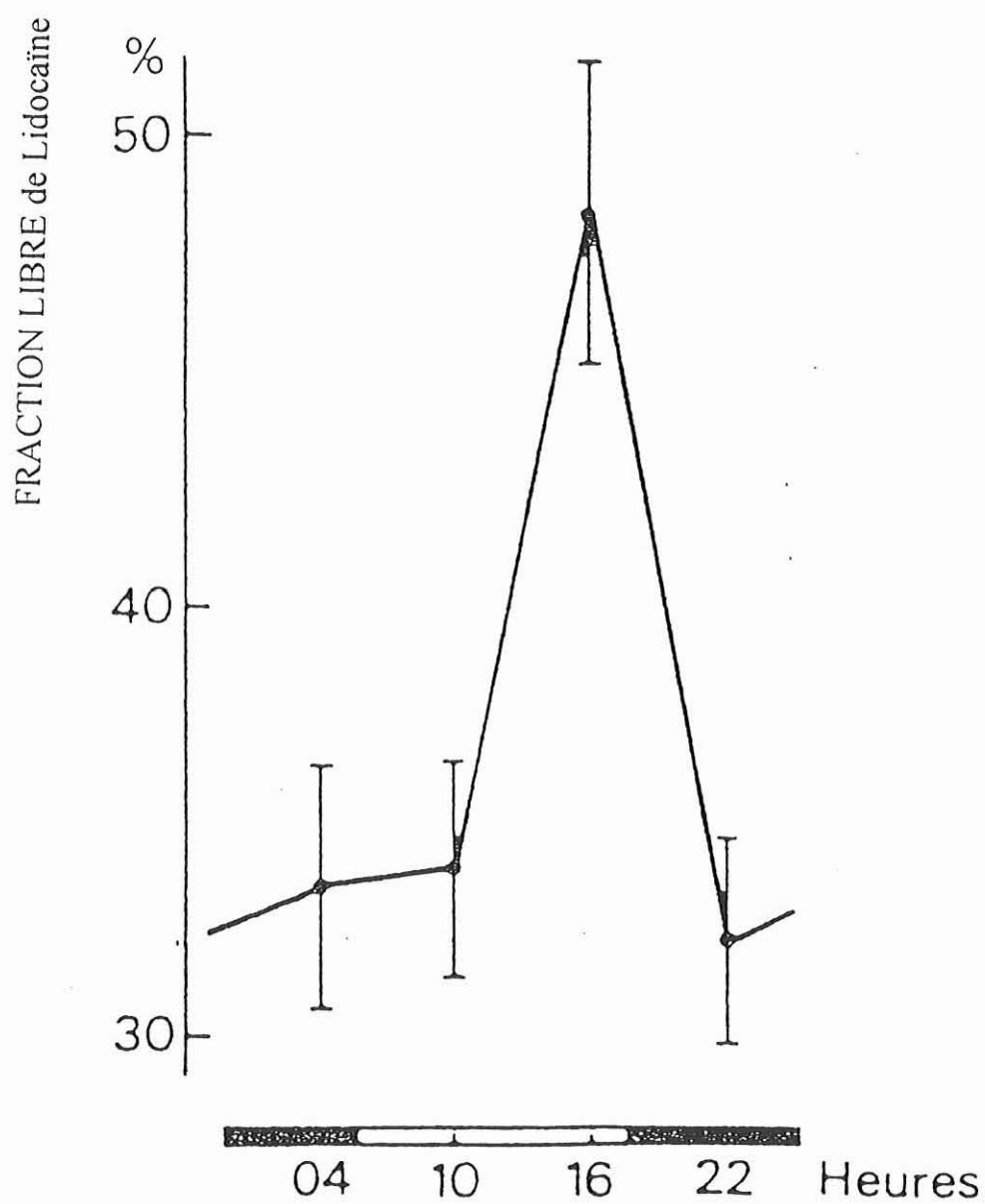


Fig. 18 : Rythme circadien de la fraction libre de Lidocaïne chez le rat déterminée 30 mn après administration à 10 h, 16 h, 22 h, ou 4 h (5).

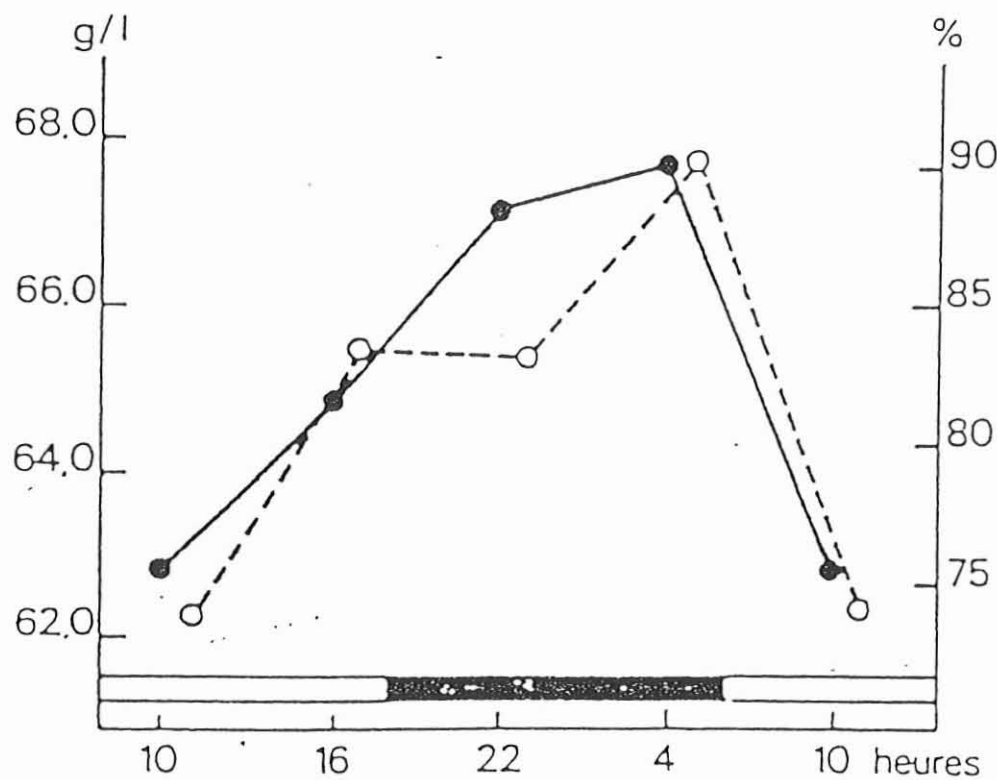


Fig. 19 : Variation circadienne du taux plasmatique de carbamazépine (fraction liée, tirets) et des protéines plasmatiques totales (ligne pleine) en fonction de l'heure (49).

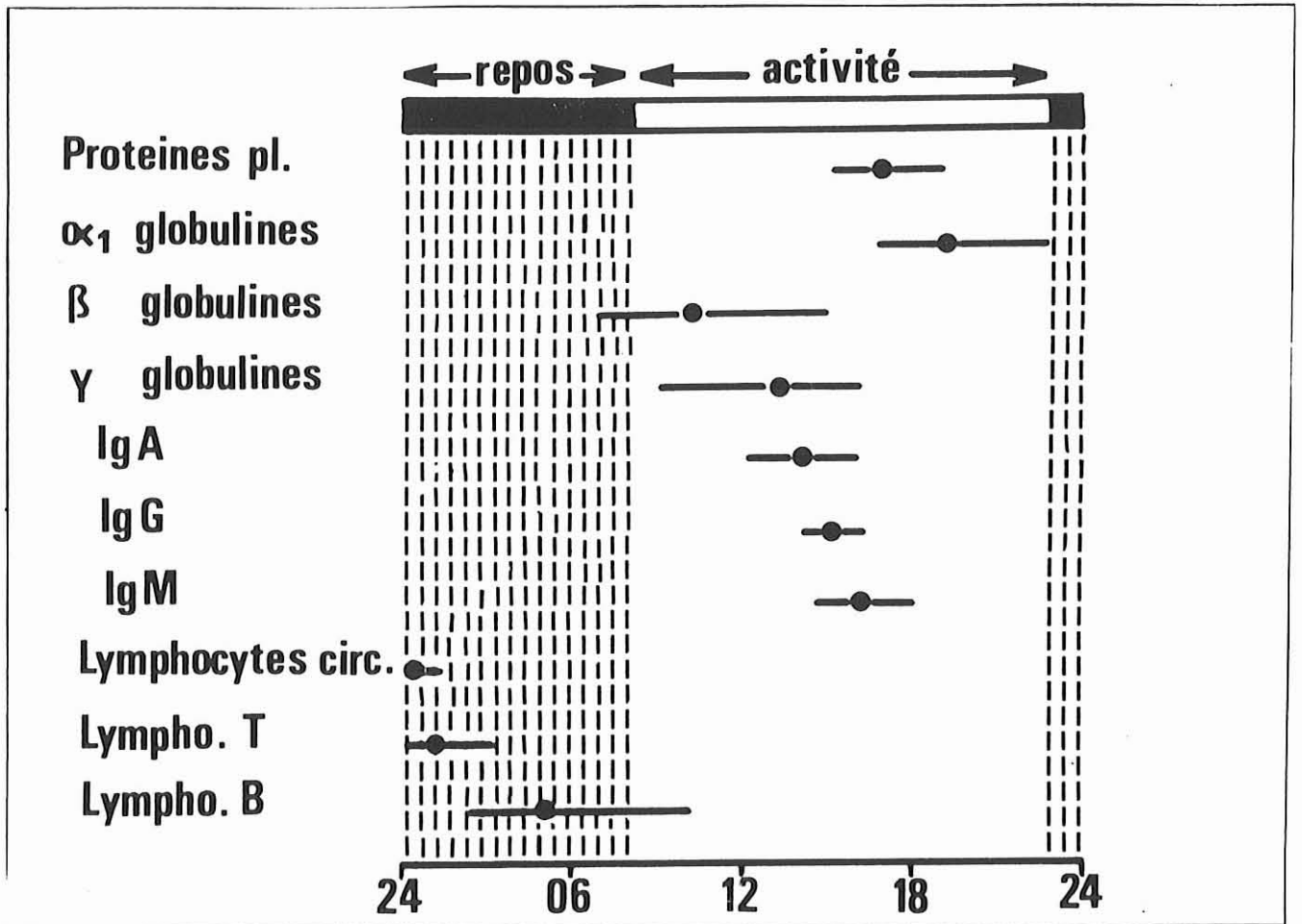


Fig.20. Variations circadiennes de protéines plasmatiques (3).

a. variations temporelles de l'activité enzymatique.

L'activité des enzymes subit également des variations circadiennes. C'est pourquoi on observe que la durée de l'anesthésie par l'hexobarbital varie considérablement en fonction de l'heure à laquelle la substance a été injectée au rat. Le pic d'activité oxydasique coïncide avec une diminution du taux d'hexobarbital et donc entraîne une anesthésie de courte durée (37)(fig.21).

La réaction d'hydrolyse du diazépam en N-déméthyl-diazépam est maximale à 09.00 heures.

La réaction de glucurono-conjugaison du kétoprofène varie également dans un cycle de 24.00 heures.

La concentration de O-desméthyl-indométacine, un métabolite issu de la réaction de déméthylation de l'indométacine, est la plus élevée lors de la prise de 20.00heures.

b. variations temporelles de la perfusion.

Certains médicaments comme la lidocaïne ou le propranolol ont un métabolisme hépatique qui dépend du débit de perfusion de l'organe. Le débit sanguin hépatique est le plus important au milieu de la phase d'activité, chez le rat, c'est à dire entre 21.00 et 03.00 heures.

c. variations temporelles de l'élimination.

Le rythme se traduit également au niveau de l'élimination : il existe plusieurs voies d'élimination d'un médicament.

c.1.élimination rénale :

La variation des rythmes circadiens de nombreux facteurs tels que la filtration glomérulaire, le flux sanguin rénal, le pH urinaire, les concentrations ioniques, les réabsorptions tubulaires proximales et distales, ainsi que la sécrétion antidiurétique provoque la fluctuation temporelle de l'excrétion des médicaments par le rein.

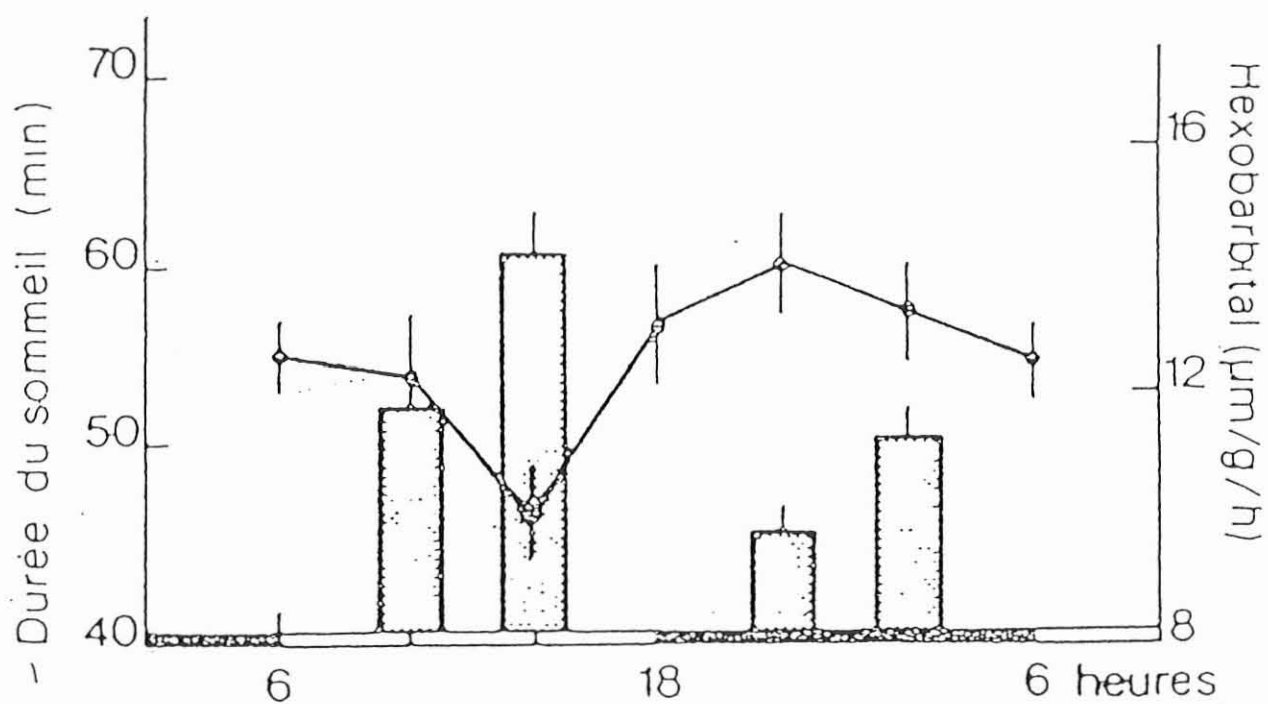


Fig. 21 : Rythmes circadiens de l'activité de l'hexobarbital oxydase (o—o) et le temps de sommeil induit par l'hexobarbital (histogrammes) chez le rat (49).

- le pH urinaire

Les études réalisées chez l'homme ont permis de constater que le sommeil s'accompagne d'une légère acidose entraînant ainsi une baisse nocturne du pH urinaire. Or l'abaissement du pH urinaire provoque une augmentation de la réabsorption des molécules acides, ce qui prolonge la demi-vie et l'activité du médicament.

La concentration urinaire du salicylate est la plus élevée et persiste la moins longtemps lorsque la substance est donnée entre 19 et 23 heures.

Et la demi-vie de la sulfasalazine est 3 fois plus élevée la nuit que le jour.

Cependant, la demi-vie des bases faibles (Amphétamine) se trouve sensiblement réduite en période nocturne.

L'excrétion de substances basiques tels que la sulfanilamide ne varie pas au cours des 24.00 heures.

- la filtration glomérulaire.

Les rythmes de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire de l'eau, respectivement le maximum et le minimum se situe pendant l'activité diurne.

Le cis-diamine-dichloroplatinum (cis-DDP) est éliminé de façon beaucoup plus importante lorsqu'il est administré chez l'homme à 06.00 heures qu'à 18.00 heures correspondant au moment où la néphrotoxicité est la plus importante et l'activité antitumorale moindre.

- l'influence hormonale.

Les variations circadiennes des fonctions rénales sont influencées par plusieurs hormones, entre autres le cortisol, l'aldostérone, les catécholamines, l'hormone antidiurétique hypophysaire qui ont toutes des rythmes de 24 heures de grande amplitude. Dès lors, l'efficacité des diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide, le furosémide ou des bêta-bloquants dépend du moment de leur administration.

c.2. élimination extra-rénale :

Peu d'études ont été faites à ce niveau. Les quelques expériences qui ont été réalisées ont mis en évidence la variation circadienne de la sécrétion biliaire pouvant influencer l'excrétion biliaire des médicaments.

La chronocinétique est donc l'un des processus qui nous a permis de comprendre en partie comment les médicaments ont des effets qui varient en fonction des heures d'administration.

IV.2. Chronesthésie.

Elle correspond aux variations temporelles de la susceptibilité d'un système-cible vis-à-vis d'une substance.

La chronesthésie implique des systèmes moléculaires faisant intervenir des récepteurs, des échanges d'éléments nucléaires, membranaires et des réactions métaboliques à tous les niveaux d'organisation (cellules, tissus, organes ou systèmes d'organes ainsi que la susceptibilité des bactéries, des tumeurs, etc...)

IV.2.1. Bases cliniques de la chronesthésie.

Deux biosystèmes se prêtent particulièrement bien chez l'homme aux études de la chronesthésie clinique puisque leurs réponses respectives peuvent être quantifiées après stimulation directe. Il s'agit de l'arbre bronchique et de la peau.

IV.2.1.1. Arbre bronchique.

Les rythmes circadiens de la réactivité bronchique ont été démontrés pour de nombreux composés inhalés sous formes d'aérosols : histamine, acétylcholine, orciprénaline (bétastimulant), bromure d'ipratropium (vagolytique).

L'acétylcholine, l'histamine, les extraits de poussières de maison impliqués dans la crise d'asthme provoquent une plus grande sensibilité durant la nuit. Cela signifie que des doses faibles de ces agents seront capables de provoquer une broncho-constriction au milieu de la nuit alors qu'il faudrait

des doses plus de 60% supérieures pour faire apparaître la même réaction au milieu de la journée (fig.22).

La théophylline, à concentration plasmatique égale, possède un effet bronchodilateur plus prononcé la nuit que le jour.

IV.2.1.2. La peau.

Les rythmes circadiens des réactions cutanées locales quantifiées par la surface de l'érythème et de la papule a été mis en évidence pour l'histamine, le composé 48/80 (histamino-libérateur), et plusieurs allergènes.

L'injection intradermique d'une même dose d'histamine provoque un oedème et une rougeur de la surface 60% plus importante à 23 heures qu'à 11 heures.

IV.2.1.3. Autres cibles.

Le système vasculaire montre un pic de sensibilité nocturne vis-à-vis de l'activité de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM), ce qui entraîne un risque d'hémorragie. Les HBPM ont des effets de grande amplitude. Or la quantification à l'aide d'héparine marquée montre que le processus de la chronopharmacocinétique est faible. L'origine principale des variations circadiennes des effets anticoagulants se situe au niveau de la susceptibilité des systèmes cibles. On a pu démontrer que les différences jour/nuit sont particulièrement importantes pour le temps de céphaline activé et le temps de thrombine (mesure de l'effet anticoagulant) et faible pour l'anti-facteur Xa (estimation de la quantité d'héparine ajoutée).

L'anesthésie, après injection d'une même dose de lidocaïne à différents moments de la journée sur des nerfs dentaires, montre un pic 2 à 3 fois plus important aux environs de 15 heures qu'à d'autres heures.

IV.2.2. Bases expérimentales de la chronesthésie.

On distingue 2 groupes de substances qui expliquent le mécanisme d'action des médicaments :

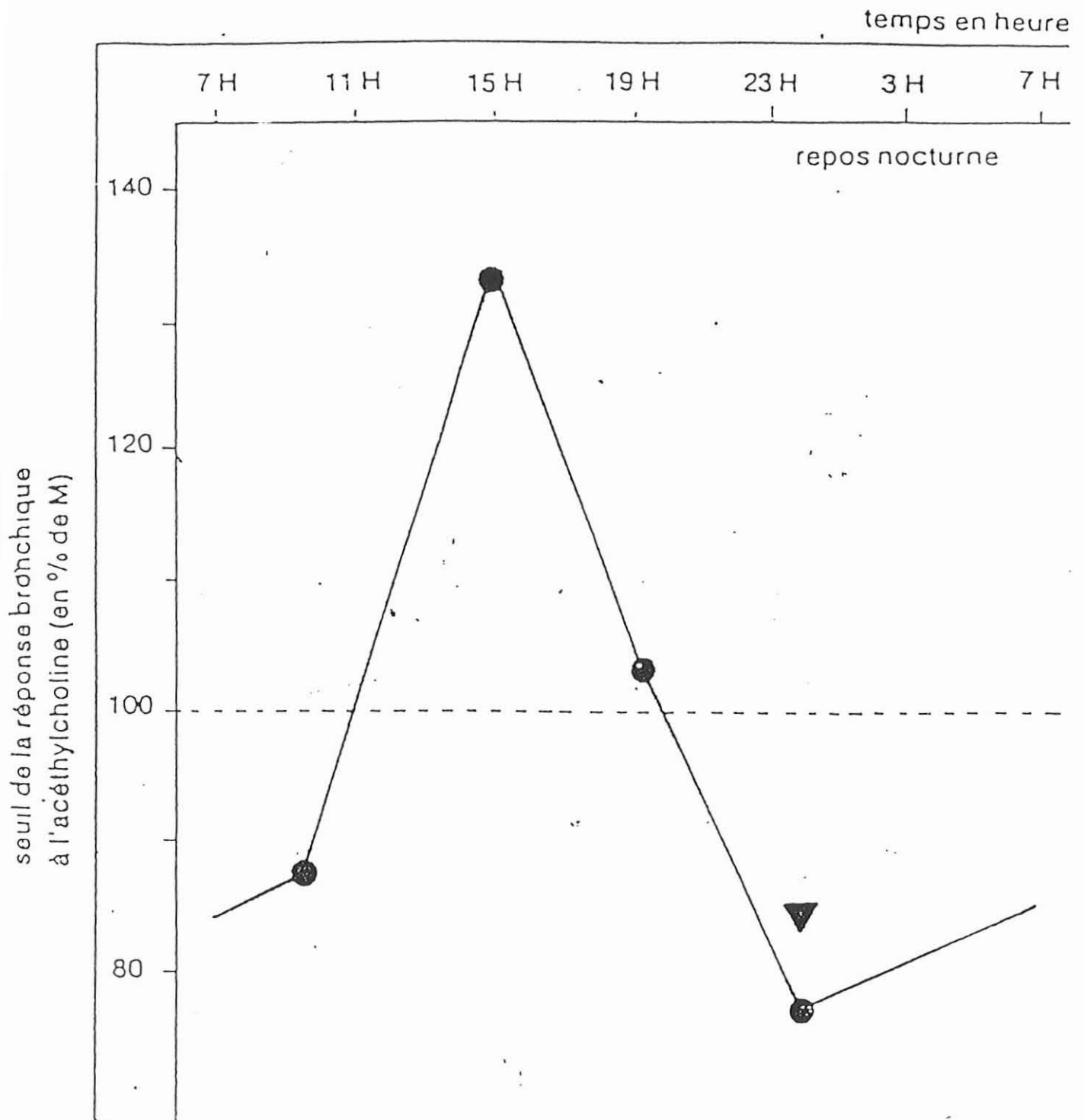


Fig. 22 : Réponse des bronches à l'acétylcholine administrée sous forme d'aérosol à 4 h différentes (36).

IV.2.2.1. Chronopharmacodynamie des médicaments à action non spécifique.

Ce sont des médicaments qui n'ont pas d'affinité particulière pour les sites cellulaires et dont les effets ne sont dus qu'à des propriétés physico-chimiques.

Les anesthésie locaux agissent par modification de la perméabilité des membranes cellulaires aux ions (Ca^{++} , Na^+ et Cl^-). Et les variations circadiennes de l'activité des anesthésies locaux pourraient s'expliquer en partie par d'éventuelles variations circadiennes des transports ioniques au travers des membranes biologiques (34).

La membrane érythrocytaire a été prise comme modèle et sa perméabilité, déterminée par le dosage de la concentration érythrocytaire en anesthésiques locaux, montre une plus grande perméabilité pendant la nuit (bupivaïne et mépivacaïne) ou en début de la matinée (étidocaïne) (fig.23).

La fluctuation de la curarisation par le pancuronium chez le rat pourrait s'expliquer de la même façon par des modifications temporelles d'ions au niveau de la jonction neuro-musculaire.

IV.2.2.2. Chronopharmacodynamie des médicaments à action spécifique.

Ce sont des médicaments qui ont une importante affinité pour les récepteurs. Et c'est le nombre de sites de liaison (B_{max}) qui détermine le rythme plutôt que la capacité de liaison des sites (K_d).

On a constaté, après études sur de nombreux récepteurs, que le rythme circadien varie en fonction :

- du mois de l'année,
- de l'âge (notamment les récepteurs du cerveau),
- des espèces d'animaux étudiés,
- des souches génétiques et même entre 2 lignées issues de la même souche.

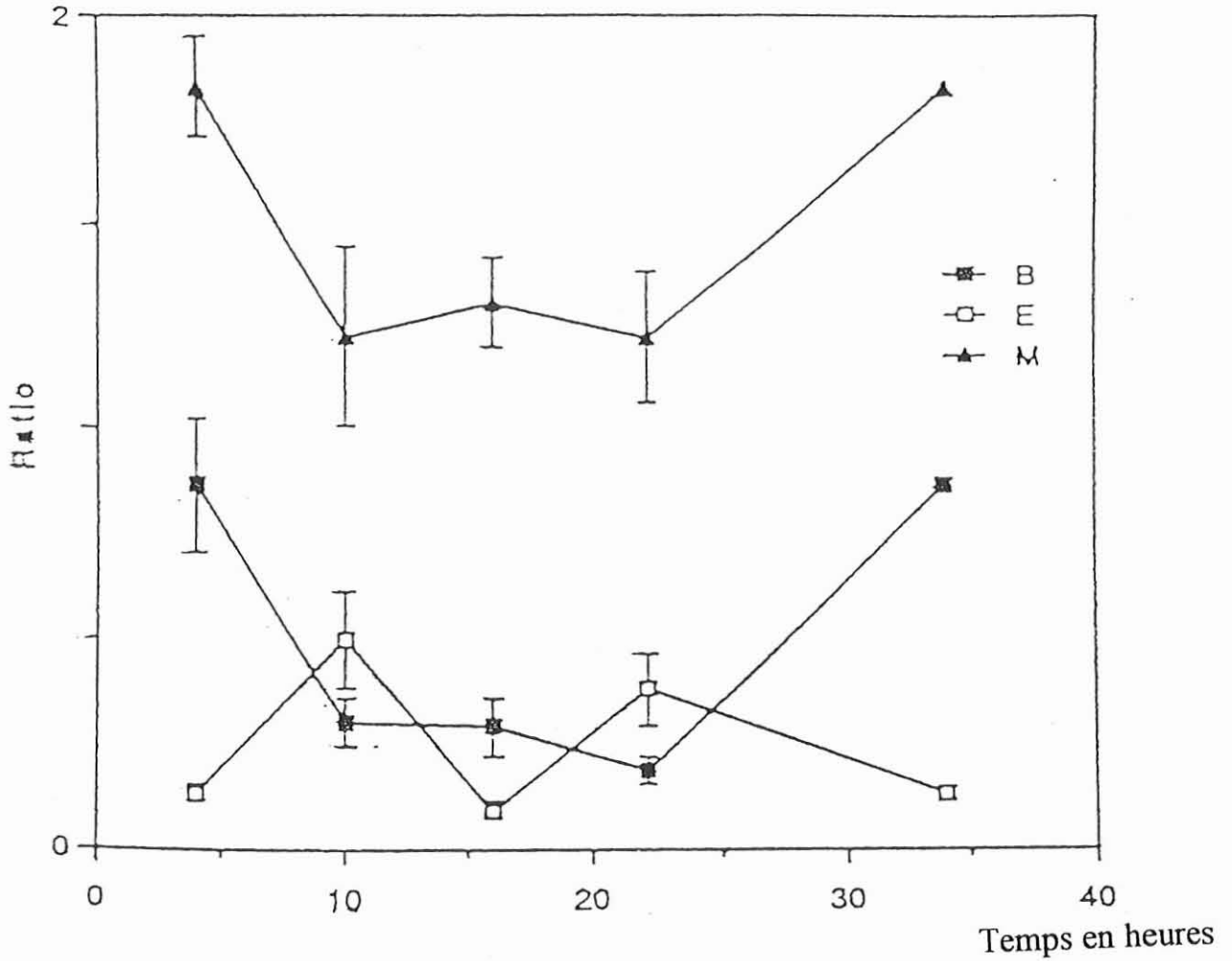


Fig. 23 : Variations circadiennes de la perméabilité membranaire de l'érythrocyte à 3 anesthésiques Bupivacaïne, Etidocaïne, et Mépivacaïne chez les souris (49).

Plusieurs études ont pu montrer que le nombre des récepteurs du cerveau antérieur du rat variait suivant un rythme circadien pour des substances comme l'adrénaline, l'acétylcholine, la dopamine, la sérotonine, mais aussi le nombre des récepteurs aux opiacés, aux benzodiazépines, à l'imipramine, et que le rythme des récepteurs est sous le contrôle du noyau suprachiasmatique (tableau VI et VII).

Lemmer a montré que la fixation du ^3H -dihydroalprénolol, antagoniste spécifique marqué, sur les membranes de ventricules cardiaques de rat était variable dans la journée, et que les sites de fixation étaient 40% plus importants à 20 heures qu'à 8 heures (49).

Et selon l'étude faite par Naber et coll.(49), la fixation sur les récepteurs de la dopamine suit un rythme ultradien avec des pics à 2 heures et 14 heures, et des creux à 10 heures et 22 heures.

Chez l'homme, on a montré qu'il existait une variabilité de la réceptivité cellulaire à l'action de l'insuline lors du constat de la baisse de plus de 30% de la glycémie après injection IV d'insuline à 8 heures du matin comparée à la même dose injectée à 17 heures. Cette observation a été corroborée par Jarret (39), en effet il ont constaté lors du test HGPO que le pic était moins élevé lorsque l'épreuve avait lieu le matin que lorsqu'elle était effectuée l'après-midi (fig.24).

Dans l'insulino-résistance des tissus périphériques, on a pu mettre en évidence une diminution d'environ 30% du nombre de récepteurs sur les adipocytes et une diminution de l'activité tyrosine-kinase de la sous unité β du récepteur de l'insuline dans le tissu adipeux, le muscle et le foie (28).

Les rythmes circadiens intéressent donc, d'une part la biodisponibilité du médicament et, d'autre part la sensibilité du système cible de l'agent concerné. Or, ces deux processus peuvent coïncider dans le temps d'où un effet intense du médicament, mais peuvent aussi, ne pas coïncider dans le temps, d'où un effet mineur ou nul de la substance.

Tableau VI : Principales caractéristiques des variations temporelles de la fixation sur les récepteurs centraux (49).

Récepteur	Ligand	Localisation	Espèce	Périodicité étudiée	Type de modification Observée
Acétylcholine Muscarinique	3H-QNB	Cerveau Antérieur	Rat	circadienne	Nombre de sites de fixation : Pics 22.00 et 02.00 (Janv. et Mars) A=39% Pics 10.00 et 02.00 (Oct.) A=45%
Opiacés	3H-Naloxone	Cerveau Antérieur	Rat	circadienne	Nombre de sites de fixation : Pic 22.00 A=46% - 78%
Benzodiazépines	3H-Diazépam	Striatum	Rat	circadienne	Nombre de sites de fixation : Pics 10.00 et 18.00 A=28%
Dopamine	3H-Spiropéridol	Striatum	Rat	Circadienne et circannuelle	Nombre de sites de fixation : Pics 14.00 et 022.00 (Avr.) A=83% Pics 14.00 et 02.00 (Juin) A=57% Pics 22.00 et 02.00 (Oct.) A=33% Pics 10.00 et 18.00 (Déc.) A=127%
Imipramine	3H-Imipramine	NSC	Rat	Circadienne	Nombre de sites de fixation : Pic 05.00 A=35%
α -Adrénargique	3H-WB4101	Hypothalamus Cerveau ant.	Rat	Circadienne et circannuelle	Nombre de sites de fixation : Pic 14.00 (Fév.) Pics 14.00 et 18.00 (Avr.) Pics 18.00 et 02.00 (Juin) Pics 18.00 et 02.00 (Oct.) A=30%
β -Adrénargique	3H-Dihydroalprénolol	Hypothalamus Cerveau ant.	Rat	Circadienne et circannuelle	Nombre de sites de fixation : Pic 10.00 (Fév.) Pics 06.00 (Avr., Juin) Pics 22.00 et 02.00 (Oct.) A=45%

**Tableau VII : Principales caractéristiques des variations temporelles
des récepteurs périphériques (49).**

Récepteur	Ligand	Localisation	Espèce	Périodicité	Type de modification observée
α -Adrénargique	3H-Yohimbine	Plaquettes	Humaine	Circadienne circanuelle	Nombre de sites fixation pas de rythme circadien Déteeté. rythme circamensuel= maxi au moment des règles.
β -Adrénargique cardiaque	3H-Dihydroal-prénolol	Membranes Vent.ricules Cardiaques	rat	Circadienne	Nombre de sites de fixation : augmentation de 40% à 20.00 par rapport à 08.00
Oestrogènes Cytosol	3H-Oestradiol	Hépatiques	rat	Circadienne	Nombre de sites de fixation : pic=08.00
Oestrogènes Utérins	3H-Oestradiol	Utérins	rat	Circadienne	Nombre de sites de fixation : pic=12.00
Insuline	125I-Insuline	Erythrocytes	Humaine	Circadienne	Modification de l'affinité du récepteur parallèle à celles de l'insuline. Diminution à 24.00 par rapport à 09.00 ou 16.00
β 2-Adrénargique	AMPC	Leucocytes	Humaine	Circadienne	Niveau basal d'AMPC intraleucocytaire maximal à 08.00

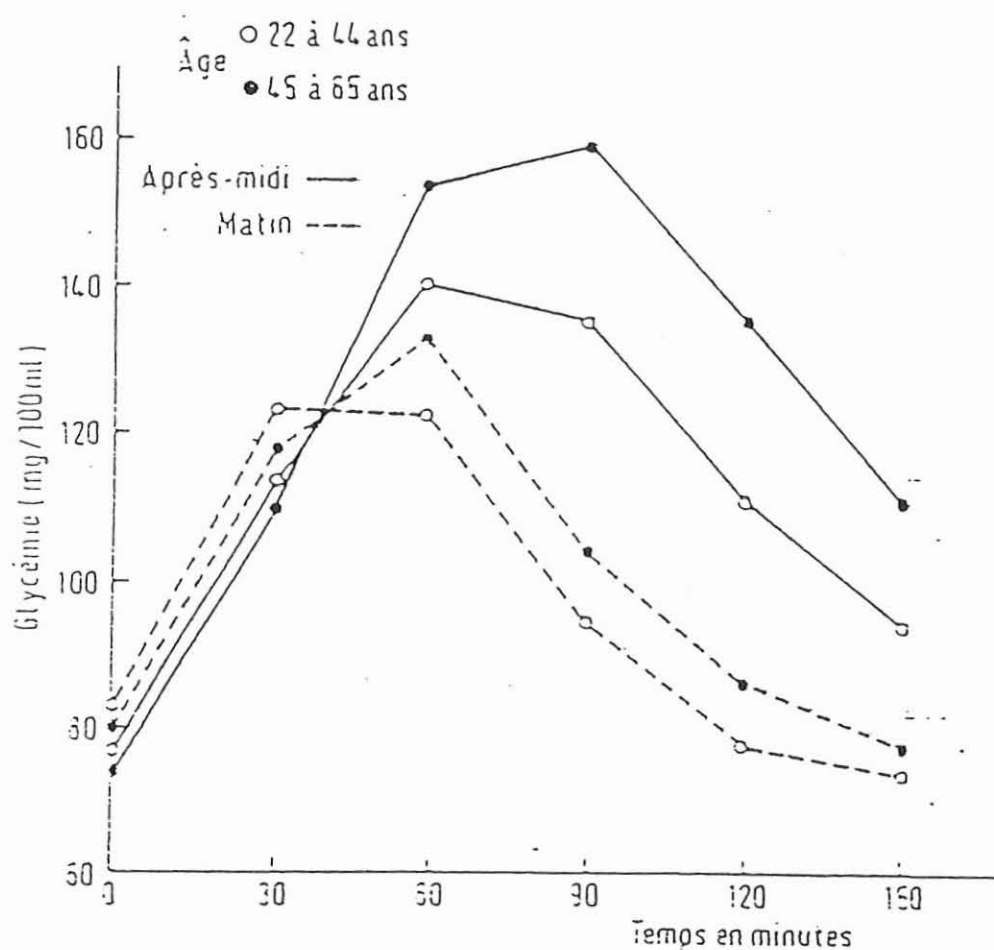


Fig. 24 : Variations de la glycémie après HGPO à 100 g de glucose administrée à 4 moments différents dans la journée chez des sujets sains (28).

IV.3. Chronergie.

La chronergie d'un agent correspond aux variations périodiques de ses effets, aussi bien des effets désirés (chronoefficacité) que des effets non désirés (chronotoxicité) et de tolérance (chronotolérance) ; ceux-ci comprend également des effets sur les caractéristiques des rythmes biologiques.

La chronergie prend en compte à la fois la chronocinétique du médicament et la chronesthésie des biosystèmes cibles.

IV.3.1. Domaine d'action.

La chronergie maximale d'un agent ne coïncide pas nécessairement avec l'acrophase de sa chronopharmacocinétique.

Il a été ainsi démontré que l'ingestion d'alcool le matin entraîne des alcoolémies les plus élevées mais que l'ébriété est faible voire nulle, alors que la prise le soir donne des concentrations sanguines les plus faibles avec une ébriété la plus intense (36).

La chronergie concerne également d'autres aspects de l'efficacité, comme la durée d'action d'un médicament. Ainsi l'action de la cyproheptadine et de la terféndine a une durée deux fois plus longue lorsque ces substances sont ingérées vers 7 heures du matin que lorsqu'elles le sont vers 19 heures. En revanche, la rapidité d'apparition des effets est plus grande pour la prise du soir que celle du matin (fig.25).

Un autre exemple illustrant la notion de chronergie concerne l'ACTH, hormone hypophysaire dont le rôle physiologique majeur est de stimuler la sécrétion de cortisol et de cortisone par la glande surrénale. L'injection de 100 µg d'ACTH de synthèse à 7 h du matin stimule le plus fortement la sécrétion de cortisol, une sécrétion moyenne à 14 h et la plus faible à 21 h. Lorsque l'ACTH est injectée à 7 h du matin les 17 hydroxycorticostéroïdes (17 OHCS), dérivés métaboliques spécifiques du cortisol éliminés dans l'urine, sont 4 fois plus élevés que les valeurs de référence (fig.26).

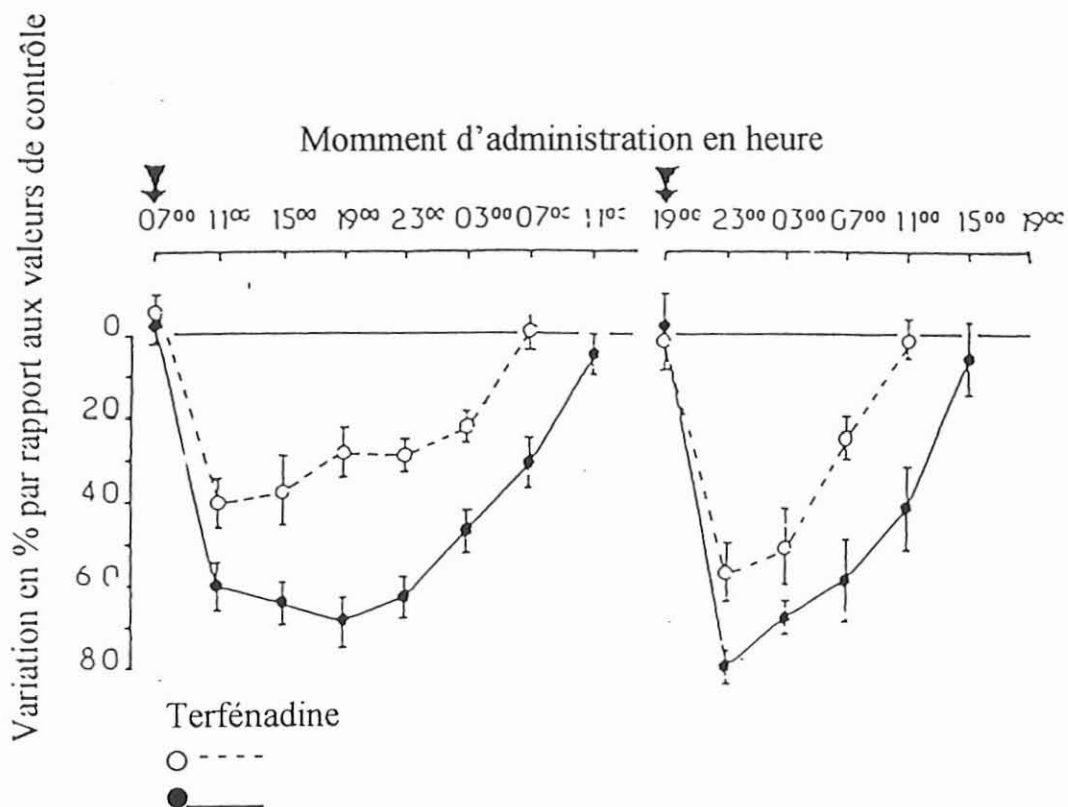


Fig. 25 : Variations temporelles de la durée et de l'intensité de l'effet d'un anti-histaminique, la terfénadine, chez l'homme, selon son administration à 7 h ou à 19 h (36).

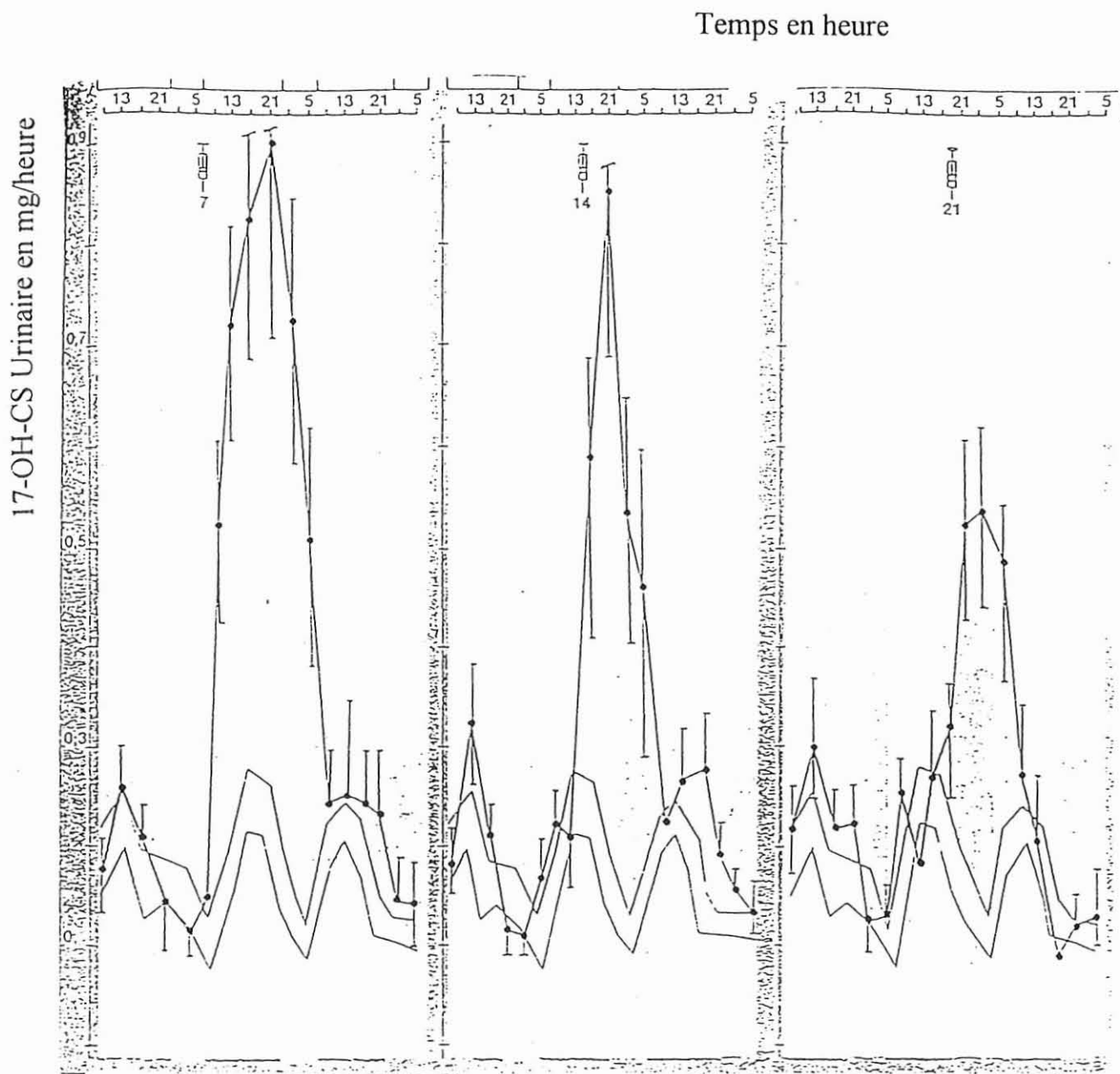


Fig. 26 : Illustration de la notion de chronergie (chronoeffacité globale) : il s'agit de la variation circadienne de la réponse de la glande cortico-surrénale à l'hormone hypophysaire ACTH. ACTH = Acétylcholine, 17-OHCS = 17 Hydroxycorticostéroïde (36).

L'injection d'ACTH à 14 h ne multiplie plus que par 3, et à 21 h par 2. Il apparaît donc que le maximum des stimulations par l'ACTH coïncide dans le temps avec le maximum de sécrétion spontanée de la surrénale, c'est à dire au voisinage de l'éveil.

Il faut noter que la chronergie ne se limite pas aux variations circadiennes mais intéresse également les variations saisonnières. Le rythme circadien de sécrétion du cortisol, suite à une stimulation par l'ACTH, diffère entre hiver et l'été (fig.27).

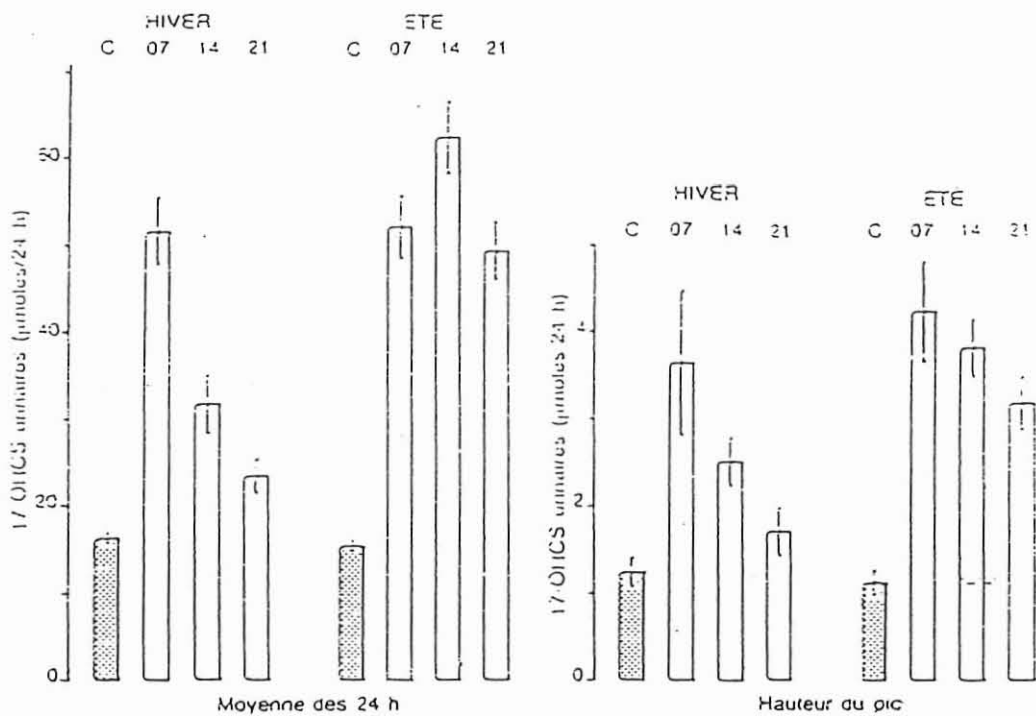


Fig. 27 : Variation de l'excrétion urinaire des 17-OHCS pour la totalité des 24 h après stimulations par injection IM de 100 µg d'ACTH 1-17 à 3 différentes heures (7, 14, et 21 h) à une semaine d'intervalle en hiver et en été. Témoin-placébo : colonne ombrée. A gauche, excrétion des 17-OHCS pour la totalité des 24 h. A droite, hauteur du pic d'excrétion des 17-OHCS (36).

CHAPITRE 3 : Chronothérapie de l'hypertension artérielle.

I. Rappel sur l'HTA (1).

1.1. L'hypertension artérielle.

Maladie très répandue en France, elle représente près de 40% des consultations en médecine générale et c'est un facteur de risque majeur de complications cardio-vasculaires :

50% des accidents cardiaques

80% des accidents vasculaires

L'HTA doit être considérée comme un problème majeur de santé publique en France puisqu'elle concerne 20 à 30% de la population adulte. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge (tableau VIII).

Ainsi, compte tenu de la croissance démographique de la population âgée, le nombre d'hypertendus va progresser dans les années à venir. Et cette prévalence est plus élevée chez l'homme que chez la femme.

1.2. Valeurs tensionnelles (tableau IX).

Ce sont des valeurs actuelles proposées tant par les recommandations du Joint National Committee VI en 1997 (consensus d'experts américains) que par celles plus récentes (1999) conjointes de l'OMS et de la Société internationale d'HTA.

II. L'HTA et facteurs de risques cardiovasculaires.

La pression peut provoquer des dommages sur certains organes tels que le risque d'altération de la structure et de la fonction du ventricule gauche, de rétinopathie, d'ischémie cérébrale, de dommage rénal (51).

Cette relation pression-risque est linéaire, et elle persiste même pour des valeurs tensionnelles basses.

Ainsi, d'après l'étude de Framingham (20), le risque augmente de façon linéaire en fonction des valeurs de pression. Le risque d'accident vasculaire

Tableau VIII : Prévalence de l'HTA : en fonction de l'âge, dans une cohorte de 30 000 salariés français constituée par des médecins du travail et représentative de la population nationale (étude IHPAF)(1).

Age	Hommes	Femmes
< 30 ans	4%	1%
30-39 ans	8%	3%
40-49 ans	21%	12%
≥ 50 ans	37%	29%

Tableau IX : Classification des niveaux de la tension artérielle (1).

CLASSIFICATIONS DES NIVEAUX DE LA TENSION ARTERIELLE		
Classification	Systolique (mm Hg)	Diastolique (mm Hg)
TA optimale	< 120	< 80
TA normale	< 130	< 85
TA normale-haute	130-139	86-89
Grade 1 (HTA légère)	140-159	90-99
Limite	140-149	90-44
Grade 2 (modérée)	160-179	100-109
Grade 3 (sévère)	≥180	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	< 90
Limite	140-149	< 90

Quand le PAS et la PAD n'appartiennent pas au même grade, le grade le plus élevé doit être retenu.

cérébral (AVK) est multiplié par 3,8 pour une pression artérielle diastolique (PAD) à 105 mm Hg par comparaison à une PAD de 90. Le risque d'accident coronarien est quand à lui multiplié par 2 environ pour la même différence de PAD.

Une méta-analyse (Collins) (1) réalisée dans l'HTA légère à modérée sur 37000 patients environ a démontré qu'une baisse moyenne de la PAD de seulement 5 à 6 mm Hg pendant 5 ans permettait une réduction significative des AVC de 42% une réduction, également significative mais moindre, des cardiopathies ischémiques de 14% ; une réduction de 21% de la mortalité cardio-vasculaire.

Toutes ces complications devraient nous permettre de prendre conscience que l'HTA est une maladie très grave d'autant plus que certaines études ont rapporté que :

- si HTA est présente, elle n'est connue que dans 50% des cas chez l'homme et que dans 75% chez la femme ;
- si l'HTA est connue, elle est traitée chez 74% des hommes et 88% des femmes ;
- dans l'HTA traitée, les chiffres tensionnels ne sont contrôlés que dans 34% des cas chez l'homme et 52% chez la femme. Au total, seuls 13% des hommes hypertendus sont correctement pris en charge et contrôlés contre 34% chez les femmes.

III. Chronophysiologie et chronopathologie de l'HTA (37).

La chronophthalogie de l'HTA concerne les variations périodiques, donc prévisibles, du processus pathologique dans les domaines circadiens, circannuels. Ces processus ont une origine multifactorielle impliquant plusieurs rythmes endogènes. Il n'y a pas, fondamentalement, de différence majeure entre un normotendu et un hypertendu pour ce qui concerne les processus rythmiques à considérer.

Chez un sujet synchronisé par une activité diurne et un repos nocturne, il est indispensable de savoir l'heure à laquelle sont faites les mesures des PA pour pouvoir juger de leur normalité.

Un autre aspect de la chronopathologie est l'identification de variations circadiennes dans l'apparition des symptômes de la maladie et/ou de leur exacerbation pendant le nycthémère.

Les premières observations des variations circadiennes de l'hypertension artérielle furent publiées fin XVIII^{ème} siècle. Mais la contribution aux progrès dans ce domaine est apparue avec le développement des méthodes de mesure ambulatoire.

III.1. La mesure de la pression artérielle sur le 24 h.

III.1.1. La méthode de mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

Même si la mesure au cabinet médical reste une référence pour la prise en charge d'une hypertension artérielle, la MAPA est cependant la seule méthode qui permet une mesure constante de la pression artérielle. Elle permet de dépister des anomalies du rythme nyctéméral de la pression artérielle (les chiffres nocturnes étant inférieurs de 10% de ceux mesurés en activité).

Elle permet également de dépister les HTA «blouse blanche» où les chiffres tensionnels mesurés au cabinet sont artificiellement élevés du fait d'une réaction d'alarme déclenchée par une présence médicale (tableau X).

Des appareils précis, fiables, robustes, portables, autonomes, sans danger, permettent d'enregistrer, pendant 24 à 72 heures, des mesures de pression artérielle faites toutes les 15 minutes. Il est ainsi possible d'obtenir un profil circadien des variations de la pression artérielle dans les conditions de vie habituelle (sans hospitalisation), de valider le diagnostic d'HTA, de vérifier l'efficacité d'un traitement visant à normaliser la pression artérielle, y compris pour les heures d'administration des médicaments utilisés.

En effet on doit identifier, pour chaque patient, la nature, la dose et l'heure optimale du traitement. Ceci est important du fait que les variations interindividuelles sont loin d'être négligeables, il a été observé que la période des rythmes circadiens des PA différait de 24 h chez environ 20% des sujets, qu'ils soient normo- ou hypertendus.

Tableau X : Valeurs de référence proposées pour le Monitoring Ambulatoire de la pression Artérielle (MAPA) (35).

	24 heures	jour	nuit
Limite supérieure de la normale (mm hg) (au-delà = HTA probable)	139-87	146-91	127-79
HTA avérée (mm Hg)	149-94	157-99	137-87

III.1.2. L'auto-mesure.

La pratique des automesures est devenue banale en médecine : des milliers de diabétiques dosent dans leurs urines et même leur sang, des milliers de femmes établissent la courbe mensuelle de leur température corporelle.

Mais pour la mesure de la tension artérielle, l'automesure n'a de valeur que si le patient respecte certaines modalités de réalisation de la mesure, c'est à dire que la mesure doit être réalisée dans des conditions strictes :

- après 5 minutes de repos en position assise ou couchée,
- faire 2 mesures successives et de prendre en considération leur moyenne.

Cette prise de tension doit également tenir compte du moment de la mesure.

III.2. La chronopathologie.

On a pu observer que la pression artérielle varie suivant un rythme circadien, qu'il s'agisse de la pression systolique ou maximale correspondant à la contraction du ventricule gauche, ou de la pression diastolique correspondant à la diastole ou au relâchement et remplissage du ventricule gauche (39).

Chez le sujet sain, actif le jour et se reposant la nuit, les pressions artérielles sont au plus bas vers le milieu de la nuit. Elles grimpent dans la seconde partie du sommeil nocturne et atteignent leurs sommets dans la matinée entre 6 et 10 heures. Après quoi, elles restent en plateau jusqu'à la fin de la soirée, puis commencent à descendre avant que le sujet n'aille se coucher. Et elles continuent de descendre jusqu'aux valeurs les plus basses vers le milieu du sommeil entre 2 heures et 4 heures du matin (fig.28)(46)(43).

La différence entre les valeurs les plus hautes et les valeurs les plus basses peut atteindre de 10% à 20% (1)(48)(51).

Ces augmentations de la pression sanguine sont indépendantes de la prise de nourriture, de liquide ou de la posture du sujet, car elles sont présentes même chez des personnes alitées pendant 24 h, recevant 200 ml de liquide toutes les 4h.

Et il importe de préciser que le repos complet au lit en position couchée, associé à une diète hypocalorique (336 calories, 1200 ml d'eau, 42 mEq de potassium/24 heures répartis en repas isocaloriques toutes les 4 heures) laisse persister les rythmes circadiens de la pression artérielle, de

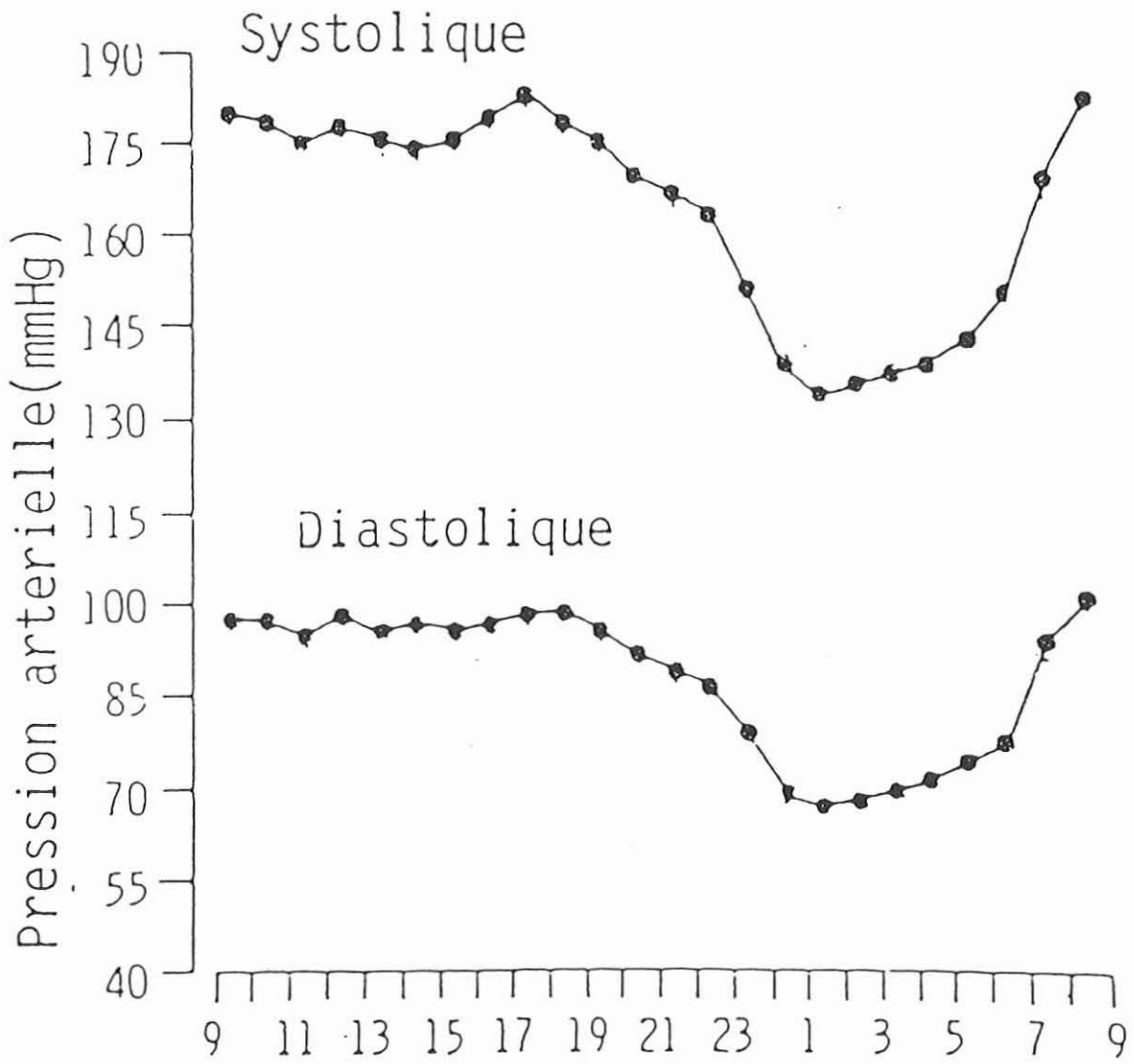


Fig.28 : Aspects circadiens des pressions artérielles systoliques et diastoliques à partir de valeurs mesurées toutes les heures (3).

l'adrénaline et de la noradrénaline. La situation des acrophases reste stable cependant le niveau moyen/24 heures et l'amplitude de la pression artérielle et des catécholamines diminuent.

Ajoutons que pour d'autres variables comme l'activité de la rénine et de l'aldostérone plasmatiques, le changement de posture entraîne une augmentation de l'amplitude circadienne et du niveau moyen/24 heures. Donc le repos au lit peut provoquer seulement une interférence dans le niveau d'expression de la tension artérielle (39).

Par contre le rythme circadien de l'HTA se retrouve décalé chez les individus actifs la nuit et se reposant le jour (45)(43).

On a pu également observer une variation circannuelle (fig. 29), circaseptidienne de la tension (fig. 30)(48)(49).

Toutes ces observations chronophysiologiques se retrouvent aussi bien chez les normotendus que chez les hypertendus mais la moyenne de ces paramètres sur 24 heures est plus élevée chez ces derniers.

Et cette élévation du niveau moyen de la pression artérielle est le plus souvent associée à une augmentation de son amplitude circadienne. Il en résulte que l'hypertension peut-être présente à une certaine heure et absente aux autres, c'est pourquoi la prise de mesure en continue de l'hypertension artérielle est la seule méthode qui permet réellement de détecter une véritable hypertension.

III.2.1. Mécanisme de l'HTA.

Plusieurs paramètres physiologiques, intervenant dans la régulation de l'hypertension artérielle, ont également un rythme circadien : régulation cérébrale centrale, processus relatifs à la pompe cardiaque, sécrétion des catécholamines, résistance périphérique, excrétion rénale de l'eau et des électrolytes, facteurs natriurétiques.

- La résistance capillaire montre une variation temporelle sur les 24 h :

Il existe un rythme circadien de la sensibilité vasculaire à l'action adrénergique. On a démontré que l'administration de la norépinéphrine

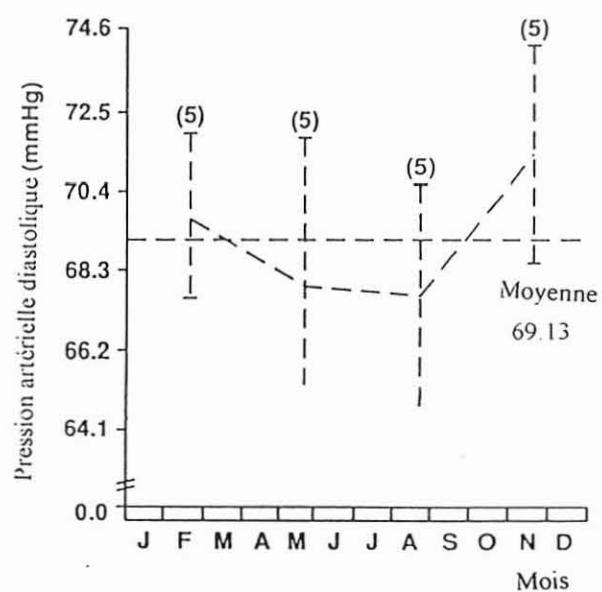
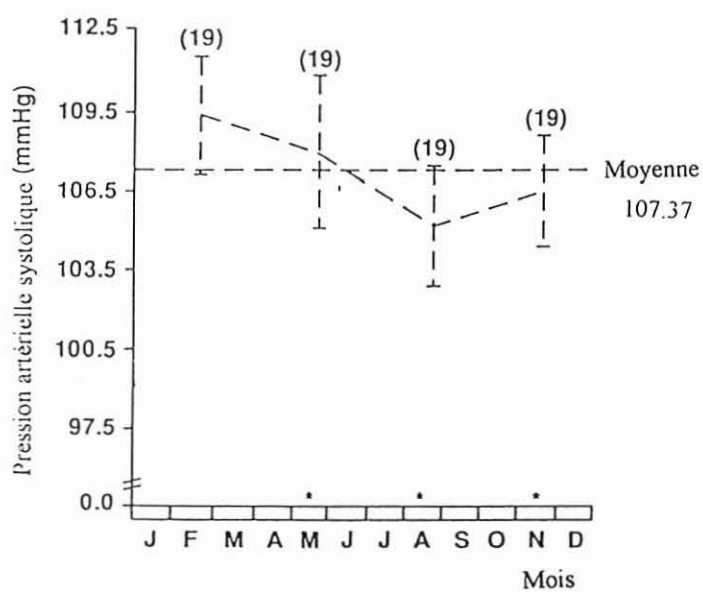


Fig. 29 : Variations circanuelles de la pression artérielle (49).

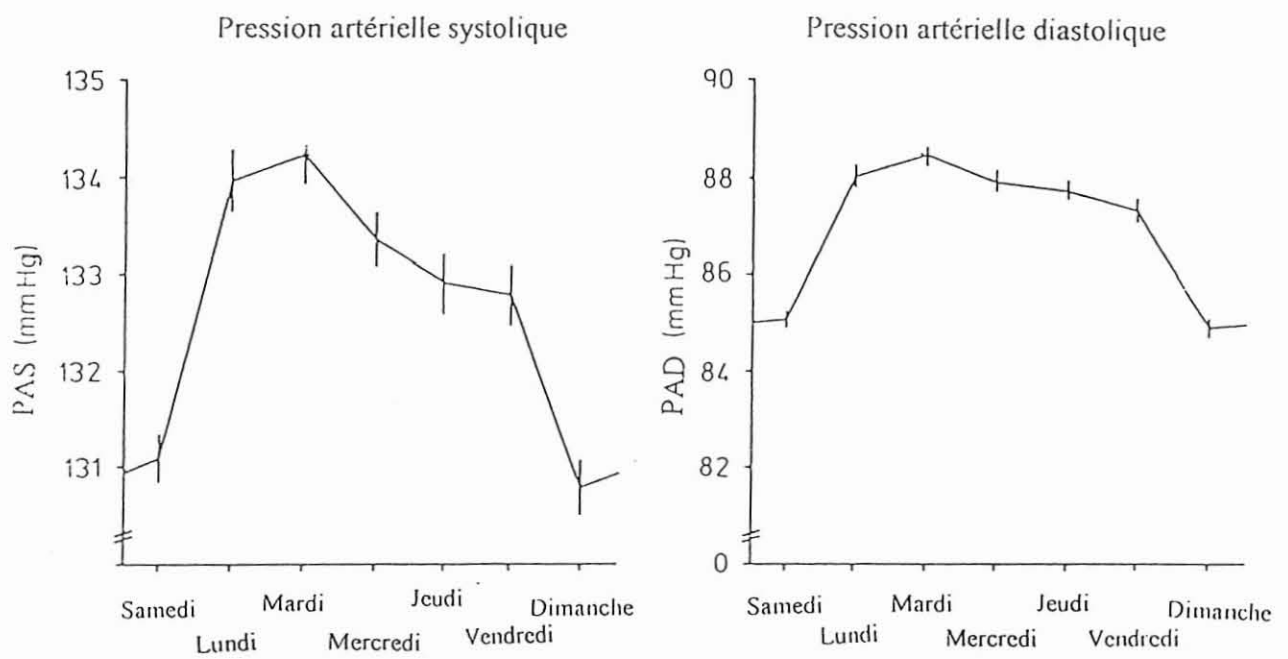


Fig. 30 : Variations circaseptidiennes de la pression artérielle observées chez les hommes d'âge compris entre 45-54 ans (49).

provoquait une augmentation, dose-dépendante, de la pression artérielle et ceci de façon plus importante durant la journée que la nuit.

- Le volume sanguin :

Le volume sanguin humain a son acrophase dans la soirée, et ce volume décroît à minuit. Ceci s'explique par le fait que le volume sanguin est régulé par la balance entre l'excrétion et la réabsorption d'eau, d'électrolytes, de protéines plasmatiques, de cellules sanguines, de facteurs hémodynamiques. Un rythme circadien existe au niveau rénal, l'excrétion d'eau et d'électrolytes, le flux sanguin rénal, et la filtration glomérulaire possède une acrophase durant la journée et un creux la nuit.

C'est en milieu ou en fin d'après-midi que sont obtenus les taux urinaires les plus élevés de potassium et de sodium.

La pression sanguine est maximale au moment où le débit, la fréquence et le volume d'éjection cardiaque atteignent leurs valeurs quotidiennes les plus élevées.

Les protéines plasmatiques, l'hématocrite, le taux de plaquettes et la viscosité sanguine contribuent également à la régulation du volume sanguin, par des valeurs basses durant la nuit.

- Les facteurs sympathomimétiques :

La concentration plasmatique en rénine (29), en angiotensine, en aldostérone, en hormone natriurétique, et en catécholamines (adrénaline et nordadrénaline) est plus importante durant la journée ce qui explique leur implication dans la variation de la pression artérielle (fig. 31). En effet le pic et le creux de ces différents facteurs précèdent en phase ceux de la pression artérielle.

Et de plus, les récepteurs adrénergiques, possédant également un rythme circadien ont un nombre de récepteurs qui sont au plus bas pour la période nocturne, contribuent également à la fluctuation de la pression artérielle (39).

Toutes ces données permettent de dire qu'il existe une organisation de la régulation de la pression artérielle. Et le fait que certains paramètres (le débit, la fréquence, le volume d'éjection cardiaques, le taux de

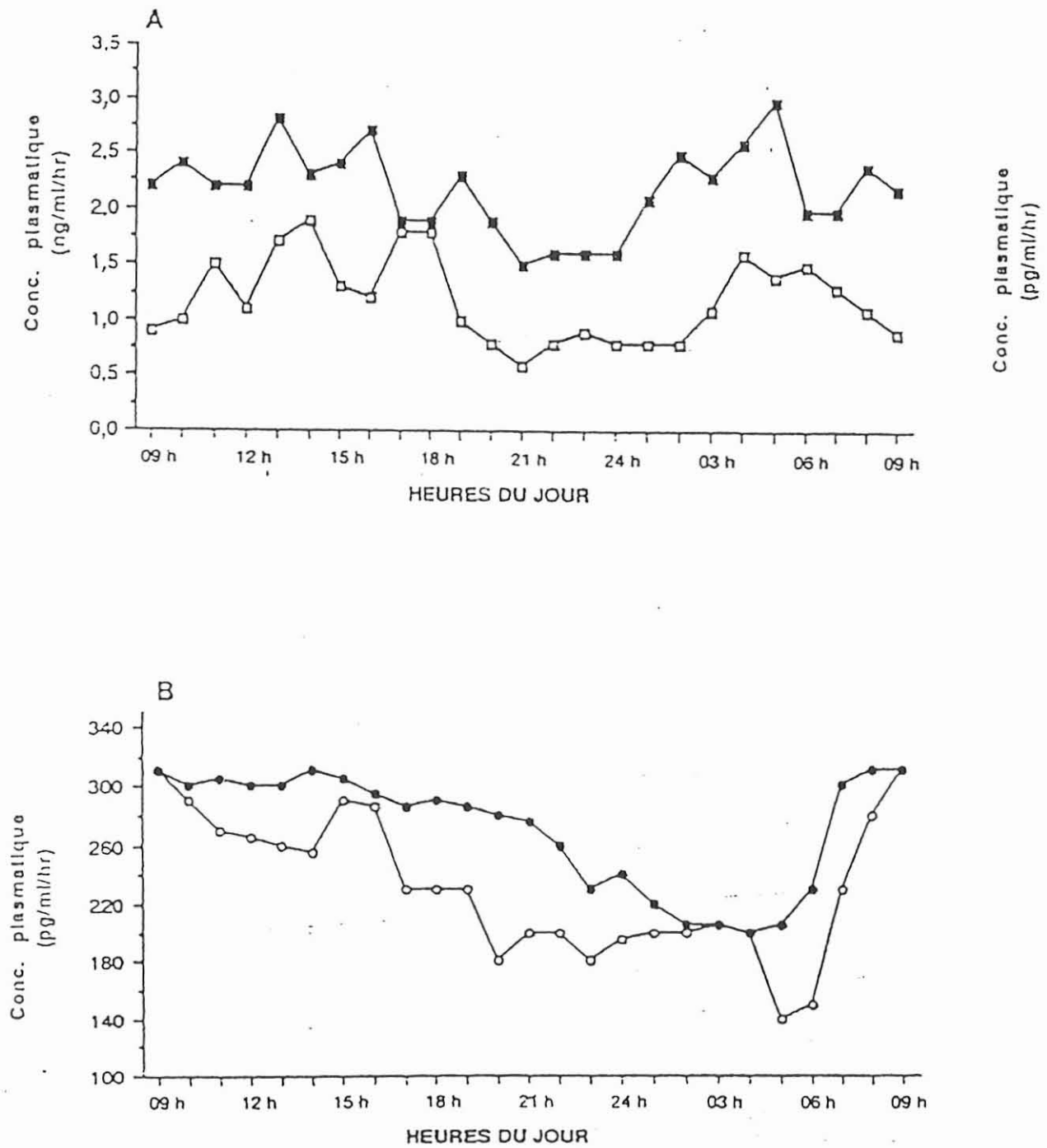


Fig. 31 : Variations circadiennes dans la concentration plasmatique de la rénine (A) et la noradrénaline (B) présente chez le sujet hypertendu (courbe avec points noirs) et normotendu (courbe avec points ouverts) (37).

catécholamines plasmatiques) atteignent les valeurs les plus élevées au moment où la pression artérielle est maximale peut conduire à penser que l'organisme humain a programmé le fonctionnement du système cardio-vasculaire dans le temps de façon à être en mesure de répondre aux exigences d'une activité diurne et d'un repos nocturne.

IV. La variation temporelle des complications cardio-vasculaires (46)(22).

Nous avons vu qu'il existait une corrélation entre la pression artérielle et l'apparition des complications cardio-vasculaires (l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque). En tenant compte du rythme circadien de la pression artérielle, la fréquence d'apparition de ces complications coïncide avec le moment où cette pression est la plus importante (fig. 32-33).

Les complications et leurs manifestations cliniques se produisent principalement au milieu de la matinée.

A cela s'ajoutent les rythmes circannuels ; c'est ainsi qu'il existe un pic physiologique hivernal pour les pressions artérielles et pour les catécholamines qui coïncident dans le temps avec le pic pathologique des accidents vasculaires cérébraux. Ils varient, en France, près de 8000 en février à près de 3000 en août (37).

V. Chronothérapie de l'hypertension artérielle.

Les connaissances en chronopathologie et en chronopharmacologie doivent aboutir à des mesures chronothérapeutiques.

V.1. Définition et buts.

La chronothérapie peut être définie comme étant un « traitement administré en fonction de facteurs temporels, en particulier en fonction des rythmes biologiques ». Cette définition très générale a le mérite de relier chronothérapie et rythmes biologiques, mais elle reste vague lorsqu'elle cite les facteurs temporels.

La chronothérapie est une discipline qui utilise les données chronobiologiques, chronopharmacologiques et chronoépidémiologiques.

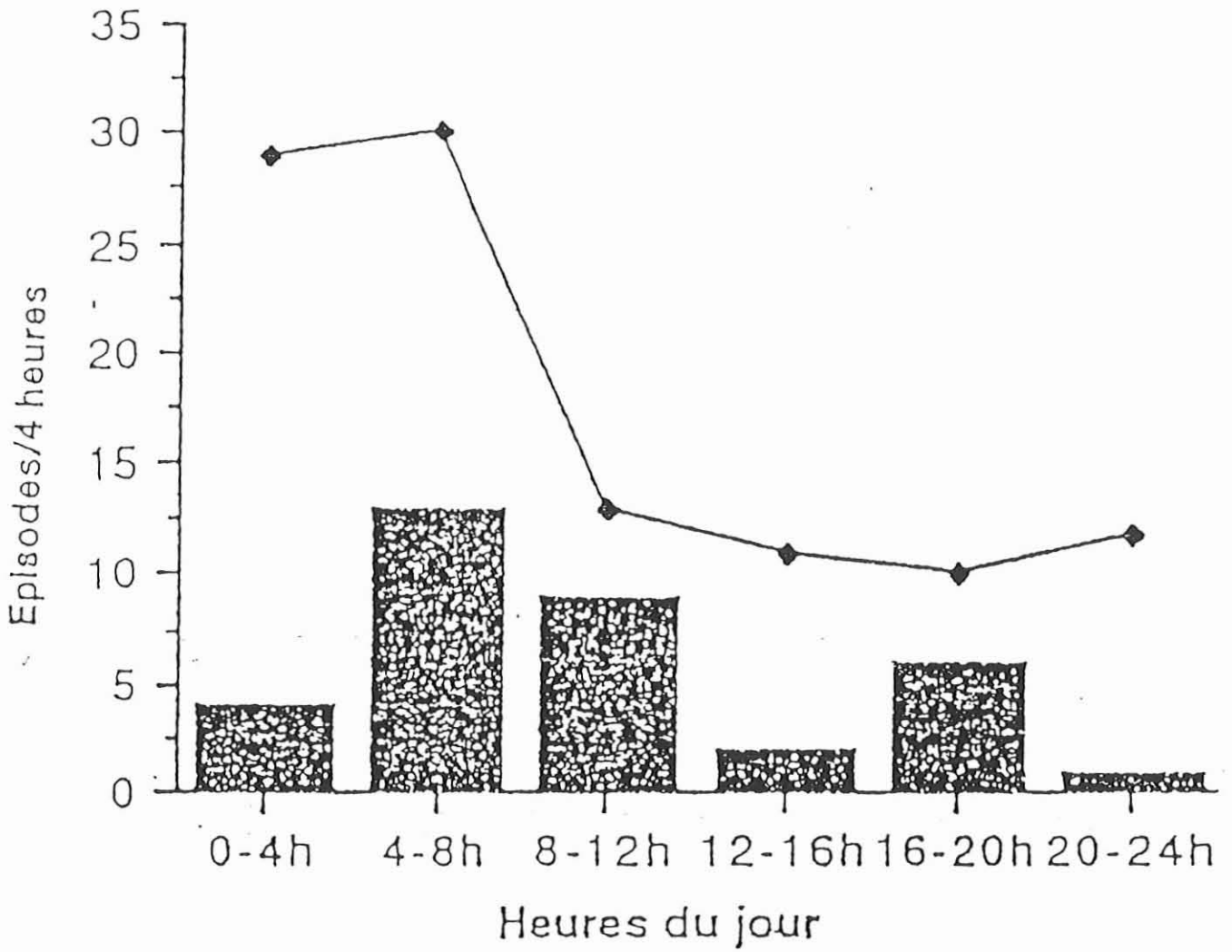


Fig. 32 : Chronopathologie cardiovasculaire. Variations circadiennes de l'angine de poitrine (46).

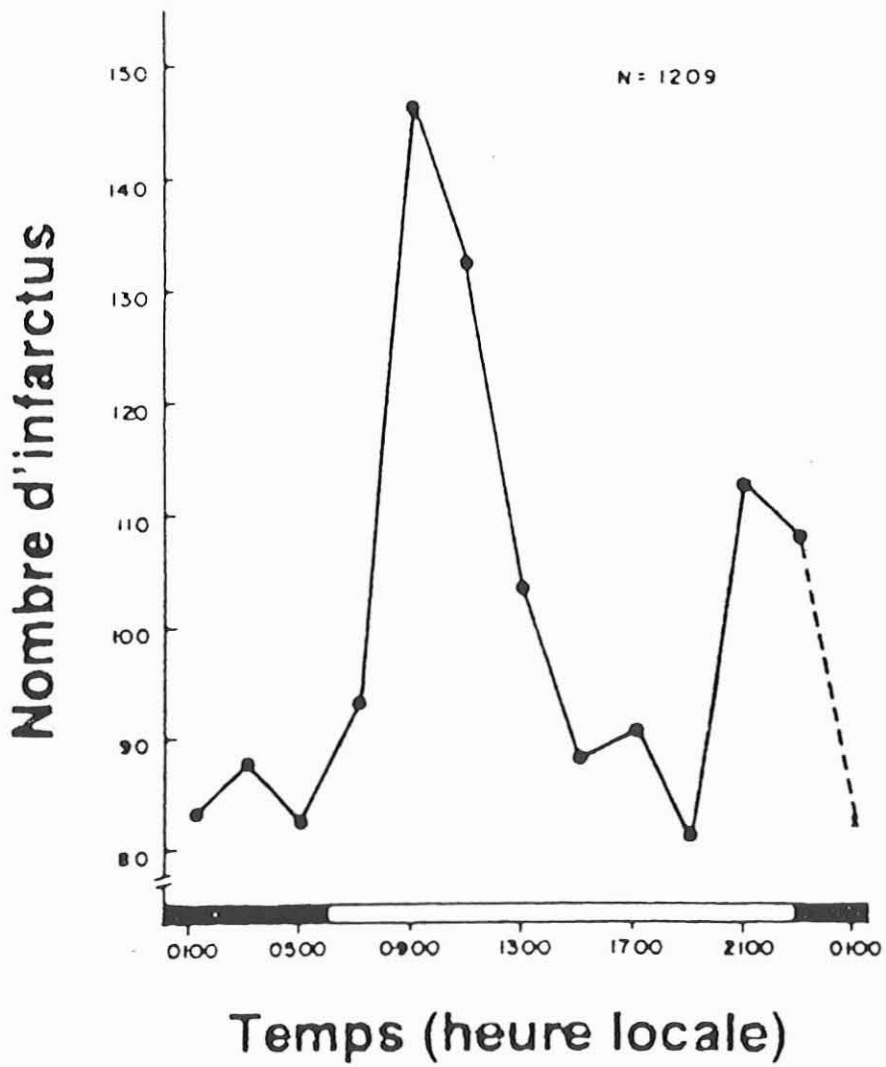
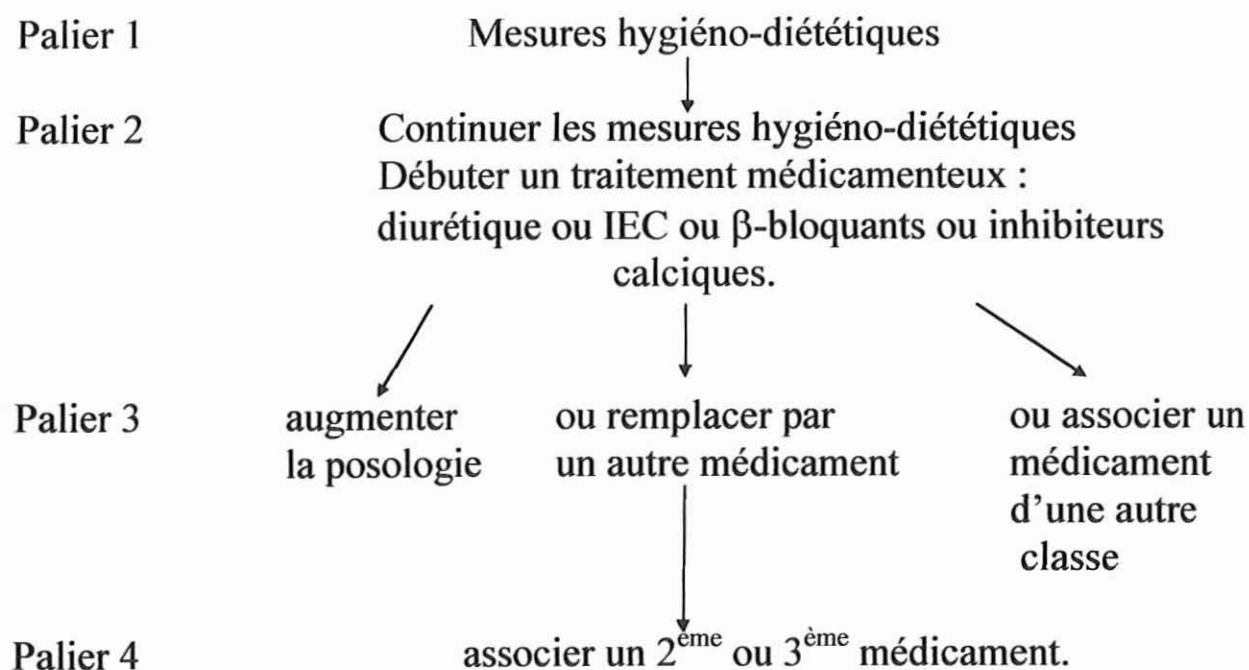


Fig.33. Rythme circadien de la survenue des infarctus du myocarde (3).

La chronothérapie a 3 objectifs :

- le 1^{er} but est de restaurer la structure temporelle perturbée par la maladie en utilisant les connaissances de la chronophysiologie et de la chronopathologie du sujet. Cela implique donc que le mode et les temps d'administration des médicaments doivent être choisis de manière à respecter la structure temporelle de l'organisme.
- le 2^{ème} but est d'optimiser la prise du médicament compte tenu de ses heures de meilleure efficacité et/ou de meilleure tolérance.
- le 3^{ème} but est de prendre en compte les variations rythmiques de signes et symptômes de la maladie du patient pour décider des heures d'administration du médicament.

La méthode de traitement la plus communément admise dans l'HTA est un traitement dit par palier. Il consiste à prescrire une thérapeutique et à rajouter une autre thérapeutique en cas d'inefficacité de la 1^{ère} thérapeutique prescrite seule.



V.2. Les règles hygiéno-diététiques (tableau XI).

La démarche thérapeutique dans l'HTA commence toujours par la prescription de recommandations hygiéno-diététiques.

Un réentraînement physique du type réadaptation fonctionnelle (si l'HTA n'est pas majeure) ou des thérapeutiques de relaxation (ex. psychothérapie de groupe) peuvent être efficaces dans certains cas particuliers.

V.3. La chronothérapie médicamenteuse.

V.3.1. Les bêta-bloquants.

Les bêta-bloquants, agissant sur la tension artérielle par l'intermédiaire du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, font partie des molécules les plus utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle. Les différentes catégories de bêta-bloquants diffèrent tant par leur effet spécifique (affinité pour les récepteurs, sélectivité bêta 1 ou bêta 2, activité sympathomimétique intrinsèque) que par leurs effets non spécifiques (lipo ou hydrosolubilité) mais aussi dans leurs voies d'élimination (bio-transformation hépatique, élimination rénale).

L'étude des mécanismes chronocinétiques des bêta-bloquants a été effectuée pour la plupart chez l'animal de laboratoire. Les études faites chez l'homme n'ont porté que sur la comparaison des réponses entre une administration matinale et les différents moments de la journée, et seul le propranolol a véritablement été étudié dans les détails.

L'administration de 80 mg de propranolol, à des volontaires sains, entraîne des concentrations plasmatiques à 8 h, 2 à 3 fois plus élevées que pour des administrations à 14 h, 20 h, ou 2 h (fig. 34)(tableau XII).

De plus, l'absorption du propranolol est plus rapide et plus complète après administration le matin, car c'est à cette période que le temps nécessaire à l'obtention du C_{max} est le plus court et que l'aire sous la courbe (AUC) est la plus grande.

Lemmer et coll. (39) ont démontré que les variations circadiennes de la cinétique des bêta-bloquants étaient liées aux caractères physicochimiques des molécules.

Tableau XI : Recommandations hygiéno-diététiques (32) .

- Réduction pondérale en cas d'excès de poids
- Diminution ou suppression de l'alcool (45)
- Pratique régulière d'exercice physique si sédentarité
- Limitation des apports sodés
- Apports équilibrés en potassium, Calcium, Magnésium
- Suppression du Tabagisme
- Réduction des apports en graisses saturées et en cholestérol si hypercholestérolémie

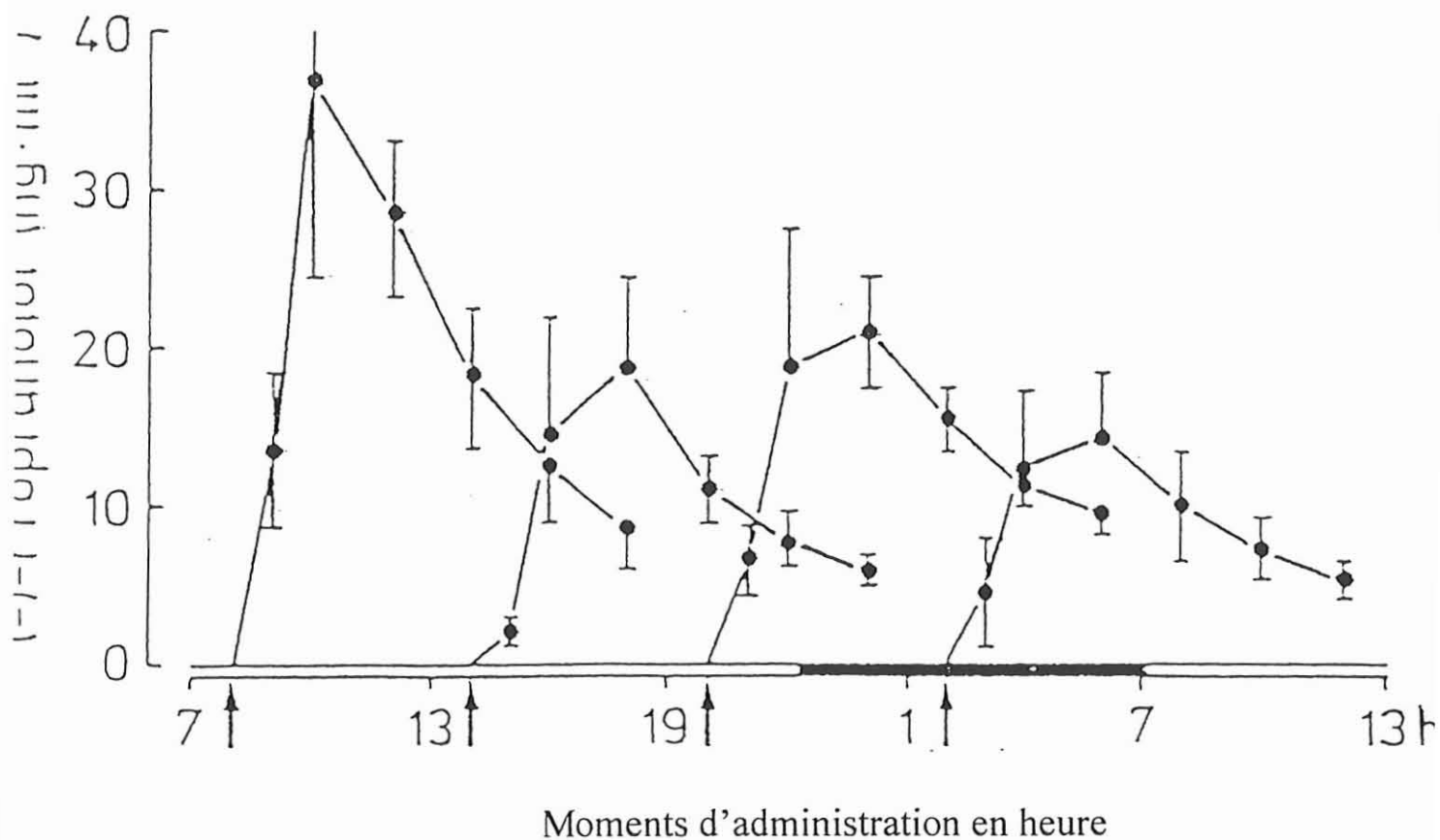


Fig. 34 : Chronopharmacocinétique du propranolol après ingestion par voie orale de 80 mg à 4 différents moments de la journée (49).

Tableau XII : Paramètres pharmacocinétiques après ingestion par voie orale du propranolol à 4 moments différents de la journée (49).

	Moment d'administration (en heure)			
	08.00	14.00	20.00	02.00
Pharmacocinétique				
Cmax	38.6 ± 11.2	20.0 ± 6.5	26.2 ± 5.3	18.4 ± 4.4
Tmax (h)	2.5 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.0 ± 0.6	3.5 ± 1.0
AUC (ng/ml*h)	169 ± 47	106 ± 30	140 ± 23	92 ± 22
T1/2 β (h)	3.3 ± 04	4.2 ± 0.5	4.9 ± 0.2	4.4 ± 0.6
Cmax/Tmax (ng/ml/h)	17.9 ± 6.4	7.5 ± 3.9	10.6 ± 3.7	7.1 ± 2.4

En effet, la C_{max} des bêta-bloquants peu liposolubles (ex. le sotalol et l'aténolol) n'est pas influencée par le temps d'administration, alors que celle des substances plus liposolubles (ex. Le métoprolol et le propranolol) est plus élevée pendant la période d'activité que pendant la période de repos de l'animal. C'est également pendant cette période d'activité que la concentration de bêta-bloquants lipophiles est la plus élevée dans les tissus dont le débit sanguin est très important (muscle, cerveau, poumons)(39).

Il se pourrait donc que l'on puisse transférer le mécanisme cinétique du propranolol aux autres bêta-bloquants ayant la même lipophilie (métoprolol, labétolol, oxyprénolol, alprénolol) (49).

D'autres mécanismes pourraient intervenir dans les variations d'activité des bêta-bloquants. Ainsi donc les expériences ont montré que la prise du soir à 2 h entraînait un retard d'effet pharmacologique de 6 heures après la prise, alors que pour la prise à 8 h, l'effet pharmacologique apparaît après seulement 2 h.

Cette différence très significative serait due à une plus forte activité sympathomimétique intrinsèque à cette heure de la journée. Il semble donc que la chronopharmacocinétique n'est pas la seule responsable des variations journalières de ses effets. L'administration d'aténolol, à raison d'une dose journalière à 9h, a permis de voir qu'il existait une plage horaire pour laquelle ce médicament n'a qu'une faible activité, alors que l'acébutolol, administrée de la même manière, a maintenu ses effets pour la même période. L'activité sympathomimétique intrinsèque de l'acébutolol a contribué à maintenir ses effets antihypertenseurs au moment où le tonus sympathique est au plus bas.

Donc la variation du sympathique semble jouer un rôle très important dans le degré de blocage des récepteurs adrénergiques : la réponse aux bêta-bloquants est plus prononcée pendant l'effort diurne lorsque le tonus sympathique est au plus haut.

L'administration orale de la forme à libération prolongée de 160 mg de propranolol montre que la réduction de la pression artérielle est plus importante pendant le jour que pendant la nuit (fig. 35). Et pour un bon nombre de bêta-bloquants, l'administration chronique a permis de trouver les mêmes résultats, qu'ils soient hydrophiles ou lipophiles, sélectifs ou non.

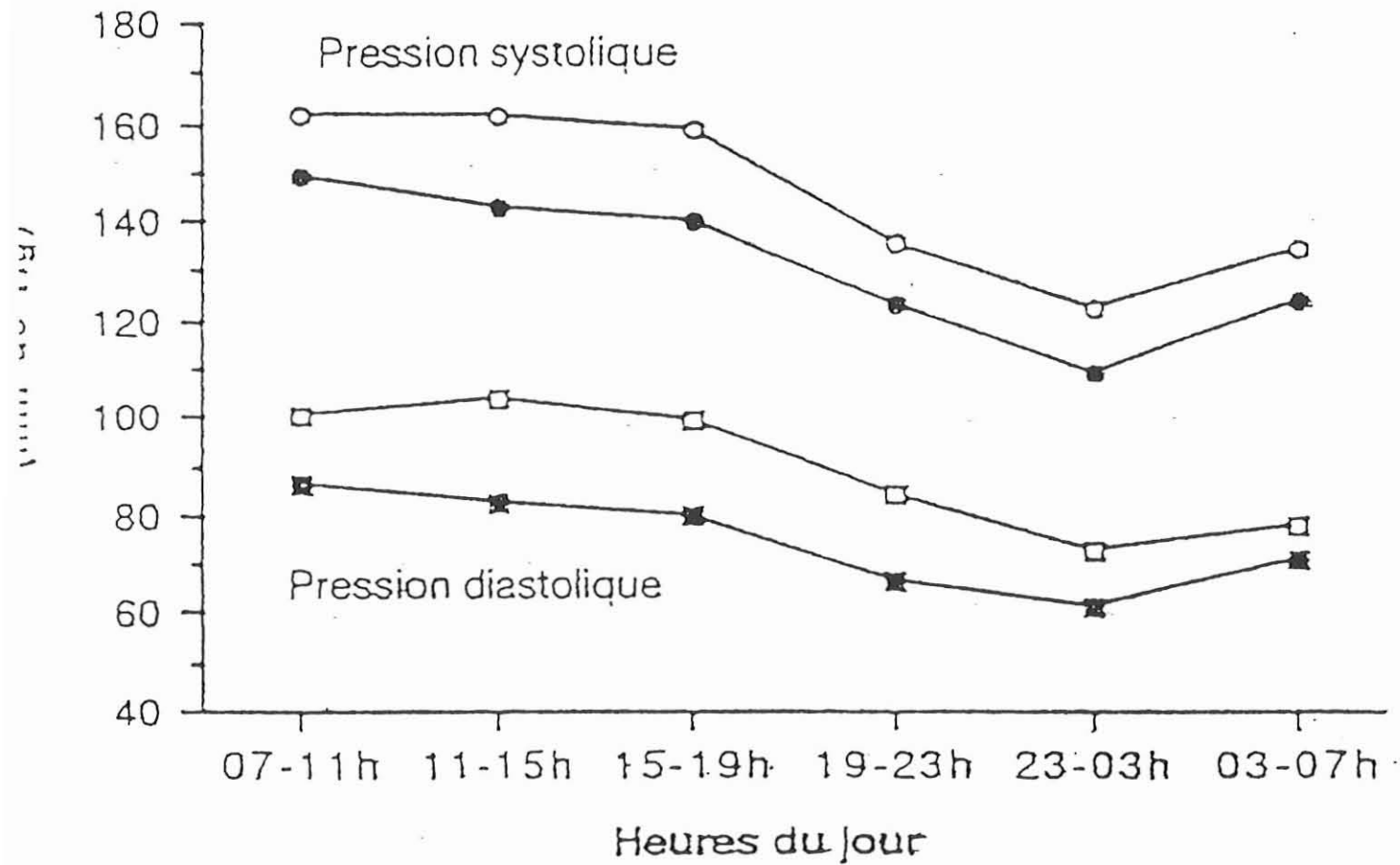


Fig. 35 : Rythmes circadiens des pressions systoliques et diastoliques avant (courbes avec points ouverts) et après (courbes avec points noirs) l'administration de propranolol (160 mg, per os) (37).

En pratique ce qu'il faut retenir c'est que :

- L'absorption des bêta-bloquants liposolubles est plus rapide et plus complète lors de l'administration de ces médicaments pendant la période d'activité du sujet. Ces variations sont très faibles, voire même inexistantes avec les bêta-bloquants hydrosolubles,

- L'administration de bêta-bloquants le matin produit la plus grande réduction du rythme cardiaque,

- L'administration chronique de préparation à libération lente de bêta-bloquants ne produit qu'une réduction maximale des pressions artérielles systoliques, diastoliques et moyennes que pendant la période d'activité des patients. Pendant la période de repos, l'effet hypotenseur est négligeable.

V.3.2. Les alpha 1 et bêta-bloquants (α_1 et β bloquants).

Ce sont des agents qui bloquent à la fois les récepteurs α et β . Le blocage sélectif α_1 conduit à une baisse de la résistance périphérique et par conséquent de la pression sanguine.

Le labétolol a été la 1^{ère} molécule à être étudiée : la dose de 600 voire 1800 mg, 2 ou 3 fois par jour stabilise la tension de manière totale sur la période des 24 h.

On a observé les mêmes résultats avec le carvedilol à la dose de 25 à 50 mg, 2 fois par jour.

L'administration d'arotinolol chez 2 groupes différents, un groupe jeune (en moyenne 49.1 ans) et un groupe âgé (72.1 ans) montre que la baisse de la tension est totale sur 24 h chez les jeunes alors que chez les personnes âgées, l'arotinolol n'agit que sur la tension matinale.

Il semble donc que l'action de cette molécule est dépendante de l'âge du patient, et on pourrait supposer que ce mécanisme pourrait s'étendre à d'autres médicaments mais cette hypothèse demande à être confirmée par d'autres études.

Seule l'administration en plusieurs prise par jour de α - β bloquants permettent réellement de contrôler de manière efficace la tension sur 24 h, mais, comme ces molécules agissent de manière immédiate, seule la prise matinale peut permettre de réguler l'augmentation tensionnelle au même moment.

V.3.3. Les diurétiques.

Les diurétiques sont capables de réduire la pression artérielle en produisant peu ou pas d'effets indésirables. En augmentant l'excrétion urinaire de l'eau, du sodium et de certains autres électrolytes, les principaux diurétiques induisent une diminution de la résistance périphérique et ainsi une diminution de la pression artérielle.

Chez l'enfant, l'adulte ou le vieillard sains, les études chronobiologiques ont révélé que l'excrétion urinaire du sodium, du potassium et du chlore est maximale en fin d'après midi et minimale pendant la période de repos.

Il n'est donc pas surprenant de constater que l'augmentation du volume urinaire et celle de l'excrétion d'électrolytes sont plus importantes lorsque l'hydrochlorothiazide est administré à des volontaires sains pendant la journée plutôt que le soir. En revanche, lorsque l'excrétion du potassium doit être réduite au minimum, c'est l'administration du diurétique en fin d'après-midi qui est préférable puisque c'est le moment du jour où l'effet de l'hydrochlorothiazide sur l'excrétion potassique est minimal.

Chez le patient hypertendu, la seule étude récente évaluant l'effet hypotenseur d'un diurétique sur une période de 24 h est celle qui porte sur le xipamide. Ce diurétique apparenté chimiquement au chlortalidone agit au niveau du tubule proximal du néphron ; il est aussi puissant que le furosémide. L'administration d'une dose matinale de 20 mg de xipamide chez des hypertendus diminue la pression systolique pendant tout le nyctémère, alors que la pression diastolique est réduite de façon significative pendant 19/24 h. Il est intéressant de remarquer que c'est pendant la nuit, au moment où l'excrétion des électrolytes est minimale, que le xipamide est le moins efficace (fig. 36).

Les études chez le rat ont suggéré que le moment optimal pour administrer des diurétiques peut varier selon le médicament utilisé. Ainsi, chez le rat normo- ou hypertendu, c'est l'administration d'hydrochlorothiazide au début de la phase d'activité de l'animal qui produit une hypotension maximale alors que la prise de furosémide pendant la période de repos est la plus efficace.

D'autres études chronopharmacologiques seront nécessaires avant que nous soyons en mesure de recommander un horaire optimal pour la prise de diurétiques. Cependant, il est intéressant de signaler que l'effet hypotenseur

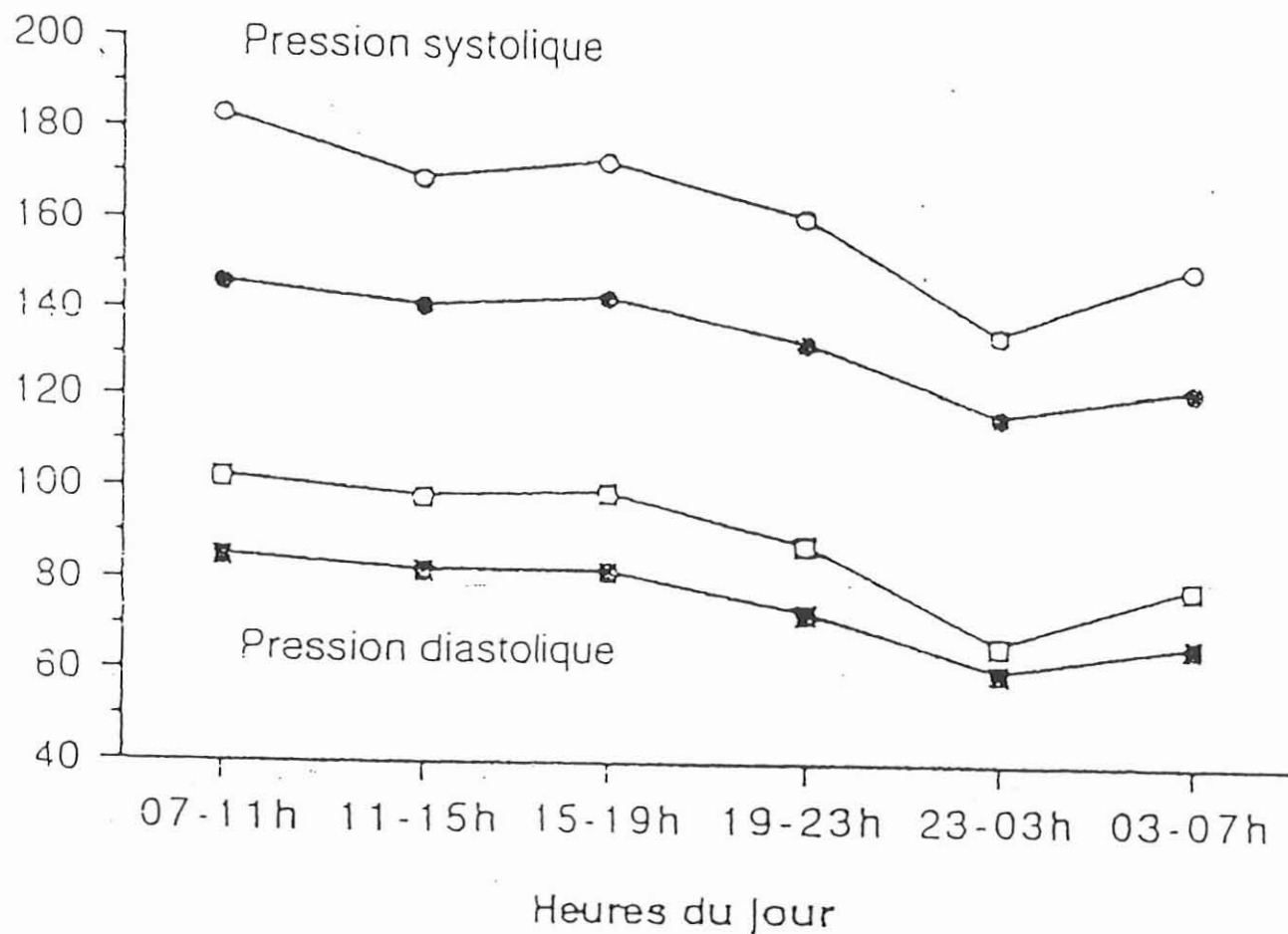


Fig. 36 : Rythme circadien de la pression artérielle chez des patients hypertendus recevant du xipamide. Pressions systoliques et diastoliques avant (courbes avec points ouverts) et après (courbes avec points noirs) l'administration du diurétique (49).

des diurétiques peut se manifester pendant tout le nycthémère, même si la chronoefficacité est plus grande pendant le jour que pendant la nuit.

V.3.4. Les inhibiteurs calciques (I.C.).

Ce sont des produits qui agissent sur la tension artérielle par un effet vasodilatateur par un freinage du flux de calcium.

Les études chronopharmacologiques réalisées sur les inhibiteurs calciques révèlent que la baisse de la pression artérielle est plus marquée durant les heures de la journée que durant celles de la nuit.

Les I.C. font baisser de façon non spécifique la tension sur 24 h, la courbe de la variation de la tension résultant du traitement garde le même rythme circadien qu'avant traitement mais de manière moins élevée.

Une prise matinale de 10 mg de nifédipine, 1^{ère} molécule à être étudiée, entraîne une concentration maximale plasmatique 2 fois plus importante (un Tmax le plus court, Cmax et AUC les plus importants) que pour une prise à 19 h (fig. 37). Mais seule la prise biquotidienne permettait une réduction satisfaisante de la tension d'une journée complète. Une variation de la biodisponibilité a également été observée avec la constatation d'une réduction de celle-ci de 35% le soir. On peut penser que cette baisse de la biodisponibilité peut être due à une réduction de l'absorption et/ou une augmentation du système métabolique le soir.

Les relations dose/effet sont donc différentes selon que la nifédipine est administrée le jour ou la nuit. Le temps pour atteindre le maximum d'effet anti-hypertensif est plus court le soir, mais la durée d'action est cependant légèrement plus longue lors de l'administration le jour.

Les études faites sur le vérapamil, nitrendipine, lacidipine et nilvadipine ont indiqué que les Cmax et AUC sont maximales lors de l'administration à 8 h par rapport à celle de 24 h.

L'amlodipine ayant une action plus longue que la nitrendipine provoque, chez le rat, un effet anti-hypertensif plus important pendant la période d'activité nocturne que pendant la période de repos lorsqu'il est pris le matin (33) en sachant que son rythme est l'inverse de celui de l'homme.

L'isradipine, quant à elle, ne montre pas une différence significative entre l'administration le jour par rapport à l'administration le soir.

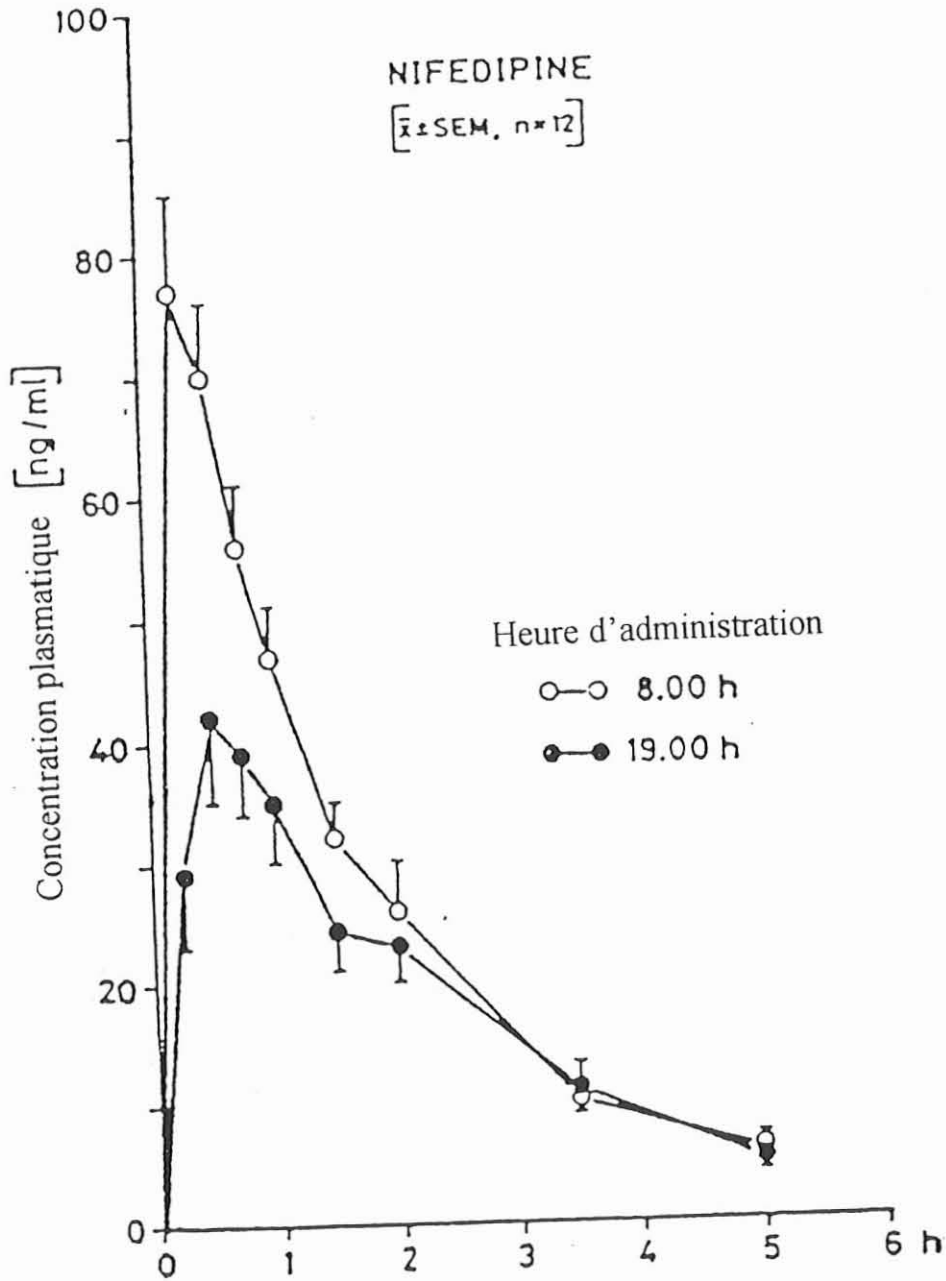


Fig. 37 : Concentrations plasmatiques de nifédipine après une prise orale à 8 h et à 19 h (12).

Des formes à libération prolongée administrée à raison d'une prise quotidienne étaient aussi efficaces que la prise biquotidienne dans la stabilisation de la tension sur 24 h (46). Bien que les formes à libération prolongée existent déjà, des études galéniques continuent à chercher à développer d'autres formes pour optimiser des traitements médicamenteux.

V.3.4.1. les formes à libération retardée (46).

Les comprimés osmotiques (CO) sont constitués d'une membrane semi-perméable, inerte biologiquement, des agents osmotiques, d'un orifice calibré au laser. Cette forme permet une libération progressive et prolongée du principe actif et donc d'obtenir une meilleure biodisponibilité.

Après ingestion, l'eau traverse la membrane semi-perméable entraînant le gonflement des agents osmotiques qui vont pousser et permettre la libération des principes actifs.

Une nouvelle forme à libération prolongée et retardée («LPR») est une variante de la structure des comprimés osmotiques. Cette nouvelle forme est constituée d'un double compartiment interne qui permettrait une libération, seulement 4 à 5 heures après son administration, d'une faible dose durant le sommeil et un relargage plus important au levée (ex. LPR-vérapamil).

Les études de la comparaison entre la prise LPR- vérapamil le soir et de la prise matinale de CO- nifédipine ont montré une baisse de la tension mais le LPR avait un effet plus important durant la journée (fig.38). En effet le LPR- vérapamil induit un effet maximal sur la tension diurne alors que son effet est minime pendant le sommeil (intéressant pour les personnes âgées qui souffrent d'hypertension artérielle, d'hypotension posturale ainsi que des problèmes de circulation cérébrale) et ces résultats sont inversés pour CO- nifédipine.

Il apparaît donc que la majorité des I.C induisent une baisse de la pression artérielle sur la période de 24 h, à l'exception des LPR qui visent plus la tension diurne lorsqu'ils sont pris le soir bien qu'ils n'agissent pas de manière spécifique sur cette tension diurne.

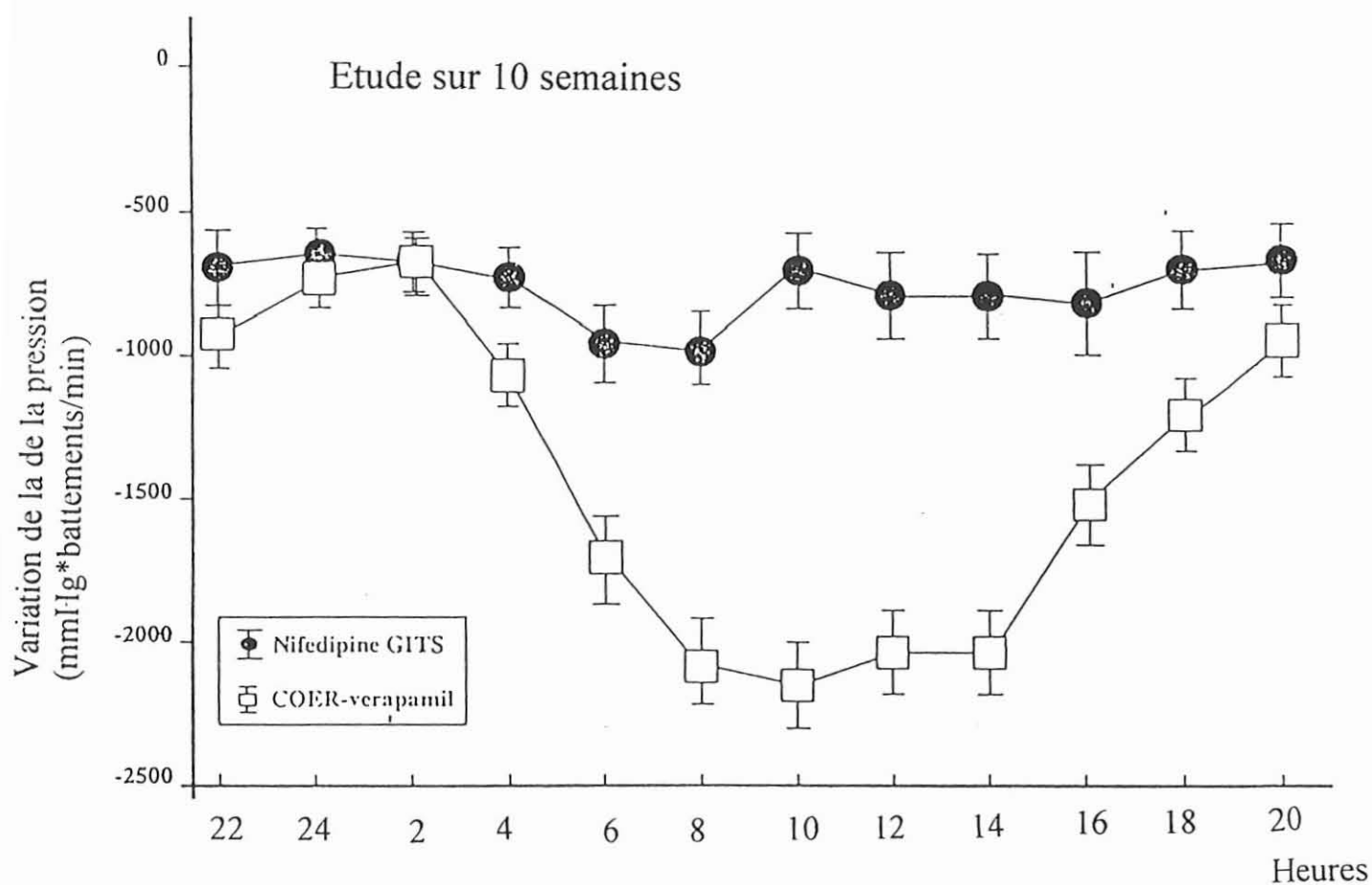


Fig. 38 : Variations circadiennes de la pression artérielle après administration matinale du CO- nifédipine et une administration nocturne du LPR-vérapamil (52).

V.3.5. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C).

Des études ont montré que le moment d'administration des I.E.C. jouent un rôle important dans l'efficacité de ces agents.

L'enalapril à raison d'une dose quotidienne comparé au captopril pris 2 fois par jour, permet de voir que leurs effets sur la tension sont différents : l'enalapril provoque une baisse de la pression diurne de façon plus prononcée que le captopril. Et le captopril, seulement à raison de 2 prises quotidiennes, permettait d'avoir un effet anti-hypertensif sur la période de 24 h, mais dans tous les cas, ces 2 principes actifs n'agissent pas de manière spécifique sur l'élévation de la tension artérielle matinale comme les bêta-bloquants.

La même comparaison entre le lisinopril (1 prise quotidienne) et le captopril (2 fois par jour) a donné les mêmes résultats en faveur du lisinopril. Et pour une comparaison entre le lisinopril et l'enalapril, à même modalité de prise le lisinopril permettrait un meilleur contrôle de la montée tensionnelle matinale.

L'administration de quinapril en comparaison avec une administration matinale à 8 h et une administration en soirée 10 h a donné des résultats qui ont montré une baisse de la tension sur 24 h, mais qu'il n'existe pas de différence significative entre les 2 moments de prise (tableau XIII) bien qu'il existe un effet anti-hypertensif nocturne légèrement moins important lorsqu'il est pris le matin (51).

Les I.E.C n'ont pas d'action spécifique sur l'élévation de la tension artérielle matinale, mais leurs effets sont obtenus rapidement dans les heures qui suivent leur administration.

V.3.6. Autres antihypertenseurs.

Il existe peu d'études chronopharmacologiques sur ces principes actifs.

Tableau XIII : Comparaison entre 2 moments d'administration de quinalapril (51).

PA (mm Hg)	Placebo	Administration diurne	Administration nocturne
PAs diurne PAd	154 ± 16 101 ± 7	138 ± 16 89 ± 9	137 ± 14 90 ± 9
PAs nocturne PAd	140 ± 15 90 ± 7	132 ± 20 83 ± 10	127 ± 18 81 ± 9

V.3.6.1. Les α_1 bloquants (46).

Des études ont montré que l'administration matinale du doxazosine à 8 h agit de la même manière sur la pression artérielle pendant 24 h.

L'administration du prazosine biquotidienne entraîne une diminution de la pression artérielle sur les 24 h. Les résultats indiquent qu'elle n'agit pas de manière spécifique sur l'augmentation de la pression matinale.

Ces molécules ont des effets immédiats sur la tension artérielle, et seule la prise matinale permettrait de contrôler la montée tensionnelle à ce moment-là.

V.3.6.2. Les α_2 stimulants.

En stimulant les récepteurs adrénergiques α_2 du système nerveux central, la clonidine diminue le tonus sympathique périphérique et la pression artérielle. Certaines informations chronopharmacologiques montrent que l'administration transdermique de clonidine réduit la pression artérielle d'enfants hypertendus pendant le jour. Ce qui suppose que seuls les prises pluriquotidiennes permettent de stabiliser la pression artérielle sur la période de 24 heures.

V.3.6.3. Les inhibiteurs de l'angiotensine II.

Ce sont des molécules récentes et actuellement il n'y a pas encore d'étude qui leur soit consacré.

V.3.7. Synthèse des heures d'administration optimales des médicaments anti-HTA (39)(44)(51).

Nous avons recensé dans le tableau ci-dessous les recommandations actuellement connues concernant les heures d'administration de différents médicaments anti-HTA disponibles en France (Tableau XIV).

Tableau XIV. Table des heures d'administration des médicaments anti-hypertenseurs.

Famille médicamenteuse	Les heures optimales de prise
<p><u>Les bêta-bloquants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol (AVLOCARDYL, HEMIPRALON) - Métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN) - Oxyprénolol (TRASICOR) - Aténolol (TENORMINE) - Acébutolol (SECTRAL) - Sotalol (SOTALEX) - Pindolol (VISKEN) 	<p>La prise matinale au réveil permet un contrôle plus efficace de la montée tensionnelle matinale (vers 8 h) que lors de la prise à un autre moment de la journée.</p>
<p><u>Les bêta-alpha-bloquants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Labétolol (TRANDATE) - Carvédilol (KREDEX) - Céliprolol (CELECTOL) 	<p>Une action immédiate et une prise pluriquotidienne permettrait un contrôle de la tension sur 24 h. Pas d'effet spécifique de la Chronobiologie.</p>
<p><u>Inhibiteurs calciques (IC) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vérapamil (ISOPTINE, NOVAPAMYL, VERAPAMIL) - Nifédipine (ADALATE, NIFEDIPINE) - Lacidipine (CALDINE) - Amlodipine (AMLOR) - Nitrendipine (BAYPRESS, NIDREL) - Isradipine (ICAZ) - Les comprimés osmotiques Nifédipine (CHRONOADALATE) 	<p>L'effet antihypertenseur est plus important pendant la période d'activité que pendant le repos lors de la prise matinale. Mais l'administration pluriquotidienne permettrait d'agir sur la tension nycthémerale.</p> <p>Pas d'action spécifique sur la tension artérielle.</p> <p>La prise matinale donne des résultats plus importants sur la tension de 24 h que la prise du soir.</p>

<p><u>Diurétique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Furosémide (LASILIX, FUROSEMIDE) - Hydrochlorothiazide (ESIDREX) - Xipamide (FLUDEX, INDAPAMIDE) 	<p>L'efficacité thérapeutique est plus grande pendant le jour que pendant la nuit.</p>
<p><u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Captopril (LOPRIL, CAPTOLANE) - Enalapril (RENITEC) - Lisinopril (ZESTRIL, PRINIVIL) - Quinapril (ACUITEL, KOREC) - Ramipril (TRIA TEC) 	<p>Les IEC agissent de manière non spécifique sur l'hypertension sur la période de 24 h. Du fait que leurs effets sont obtenus rapidement dans les heures qui suivent leur administration, la prise matinale réduit plus la tension diurne que la tension nocturne et réciproquement lorsque la prise est vespérale. Pas d'effet spécifique de la Chronobiologie.</p>
<p><u>Les alpha1 bloquants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prazocine (MINIPRESS, ALPRESS) 	<p>Pas d'action spécifique sur la tension artérielle et effets immédiats.</p>
<p><u>Les alpha2 stimulants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clonidine (CATAPRESSAN, CLONIDINE) 	<p>Pas d'effet spécifique sur la tension et seul la prise pluriquotidienne permettrait la stabilisation de la tension sur la tension de 24 h. Pas d'effet spécifique de la Chronobiologie.</p>

CONCLUSION :

L'objectif de notre travail était de faire le point sur la chronobiologie et la chronothérapie antihypertensive, de convaincre sur le bien-fondé et sur la nécessité de développer cette discipline.

L'un des principes que se doit de respecter toute personne exerçant une profession orientée vers la santé est « premièrement ne pas nuire » (*primum non nocere*). Et en thérapeutique, l'important c'est d'être à la fois le plus efficace possible et le moins nuisible possible. La chronothérapie, complément de la thérapie classique, offre un nouveau moyen de respecter tous ces impératifs.

En chronothérapie, les effets désirés ou non désirés des médicaments varient de manière périodique et donc prévisible suivant l'heure, le jour ou le mois de leur introduction dans l'organisme et ceci est vrai quelle que soit la forme, la durée et la voie d'administration. Leur étude pourrait ainsi conduire à limiter la toxicité des drogues vis-à-vis de notre organisme.

D'après les données cliniques expérimentales résultant d'enregistrements continus des pressions systoliques et diastoliques pendant au moins 24 h chez des sujets travaillant le jour et se reposant la nuit, tous les antihypertenseurs qu'ils soient pris à raison d'une fois par jour ou plusieurs fois par jour :

- déplacent vers des valeurs basses les rythmes circadiens des pressions systoliques et diastoliques, sans modifier les heures des pics (acrophases) et des creux ;
- ont des effets plus marqués sur la montée de la pression matinale lors de la prise au réveil que lors de la prise nocturne.

Une des difficultés de la chronobiologie réside dans l'existence de variations individuelles dans les rythmes. La chronothérapie n'est pas une administration de drogue à telle ou telle heure, mais à telle ou telle phase circadienne d'un individu. Cela implique donc que l'individualisation de la thérapie doit être prise en compte par les médecins qui devraient envisager de modifier la méthodologie actuelle du contrôle du suivi des traitements médicamenteux afin de tenir compte de ces variations individuelles. L'enregistrement continu (MAPA) de variables telles que la pression artérielle est la seule méthode actuellement qui permet de fournir des

rythmes marqueurs indispensables pour une chronothérapie antihypertensive individuelle.

Malheureusement, cette analyse de séries temporelles est encore loin d'être normalisée aussi bien pour l'acquisition des données que pour leur analyse et leur interprétation. Ceci est dû au fait qu'il existe encore aujourd'hui des limites au développement de la chronothérapie :

- l'extrapolation de l'animal à l'homme exige une bonne connaissance de repères physiologiques,
- difficultés pratiques de réalisation des tests, le milieu hospitalier s'avère souvent obligatoire, une surveillance stricte s'impose,
- de longues recherches, qui peuvent être coûteuses, sont nécessaires,
- les nombreux paramètres à prendre en compte.

Actuellement, malgré toutes ces difficultés, il existe une prise de conscience, de plus en plus importante, de la nécessité d'adapter au mieux les immenses moyens potentiels. C'est pourquoi des études que ce soit dans le domaine de la chronothérapie antihypertensive ou autres commencent à être lancées. D'ici un avenir proche, la chronothérapie occupera une place majeure dans la thérapeutique humaine. Et l'avenir de cette discipline doit passer par le développement des moyens d'obtention des rythmes marqueurs fiables, par l'éducation des médecins et pharmaciens afin de permettre leur application en routine quotidienne et par le développement de formes galéniques qui vont faciliter la réalisation de la chronothérapie. Alors la chronopharmacologie devrait faire partie intégrante de la pratique médicale et scientifique.

GLOSSAIRE (39):

Acrophase \emptyset :

C'est le laps de temps estimé pour atteindre le sommet d'une variation biologique de période τ .

Amplitude A:

C'est la moitié de la variabilité totale d'un rythme de période τ , autrement dit la moitié de la différence des valeurs entre le moment du pic et celui du creux.

Chronergie :

Elle désigne la variation liée au temps des effets d'un médicament sur l'organisme entier. Elle concerne les changements périodiques de ces effets globaux qu'ils soient désirés ou non. Ces effets globaux résultent à la fois des rythmes de susceptibilité des cibles biologiques du médicament (chronesthésie) et des variations liées au temps de sa pharmacocinétique (chronocinétique).

Chronesthésie ou chronopharmacodynamique :

Elle désigne la réponse des systèmes cibles à un agent. Les systèmes cibles comprennent les récepteurs, les membranes, les tissus.

Chronobiologie :

C'est l'étude de l'organisation temporelle des êtres vivants, de ses mécanismes et de ses altérations.

Chronocinétique ou chronopharmacocinétique d'un médicament :

Les paramètres qui caractérisent la pharmacocinétique d'un médicament varient de façon prévisible en fonction de l'heure de son administration.

Chronoefficacité :

Elle désigne les variations périodiques prévisibles de l'intensité des effets thérapeutiques désirés d'un médicament.

Chronogramme :

Désigne la représentation graphique des valeurs expérimentales en fonction du temps, par exemple, les valeurs brutes d'une série temporelle individuelle relative à une variable.

Chronopathologie :

Désigne les variations périodiques prévisibles d'un processus pathologique dans le temps. Ces processus ont une origine multifactorielle impliquant plusieurs rythmes endogènes.

Chronopharmacodynamique voir chronesthésie.Chronopharmacologie :

Désigne les variations périodiques, prévisibles dans le temps, des effets pharmacologiques d'un agent médicamenteux.

Chronothérapie :

Désigne la validation expérimentale d'heure(s) optimale(s) d'administration d'un agent thérapeutique chimique ou physique. Le choix de ces heures permet d'augmenter les effets désirés de l'agent et/ou d'en réduire les effets non désirés.

Chronotolérance :

Heure d'administration optimale pour la tolérance d'un médicament.

Chronotoxicologie :

Variations périodiques donc prévisibles dans le temps des effets potentiellement nocifs d'un agent chimique ou physique. L'heure du pic de toxicité est celle de la plus mauvaise tolérance et réciproquement.

Cosinor :

C'est un procédé analytique de calcul électronique utilisé pour détecter et quantifier un rythme. Par la méthode des moindres carrés, on cherche la fonction cosinus qui s'approche le mieux de la série temporelle des valeurs expérimentales.

Désynchronisation :

C'est une perturbation des rythmes biologiques.

Dose létale 50 (DL 50) :

Le DL 50 d'un agent correspond à la dose qui tue 50% des animaux d'un lot expérimental. Les valeurs ainsi obtenues sont utilisés pour définir la toxicité de cet agent.

HALO (Hours After Light Onset) ou HDDL(Heures comptés Depuis le Début de la Lumière) :

L'heure après le début de la lumière représente une référence temporelle lors de l'obtention des résultats.

Homéostasie :

C'est une théorie qui proposait d'admettre la constance du milieu intérieur des animaux pour assurer des conditions satisfaisantes aux divers fonctions physiologiques.

Horloge biologique ou oscillateurs ou pace maker :

Systèmes fonctionnels susceptibles de gouverner certains rythmes biologiques d'un organisme, même lorsqu'il est privé de repères temporels ; susceptibles aussi d'être entraînés et/ou remis à l'heure par ces Zeitgebers. Les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus des rongeurs, l'épiphyse de certains oiseaux sont des exemples d'horloges biologiques.

Jet lag :

Désigne une altération du rythme circadien due à une désynchronisation par rapport à l'environnement pouvant ainsi entraîner des répercussions sur la santé.

MAPA :

Mesure ambulatoire de la pression artérielle permettant une prise continue de la tension.

Mésor (Midline Estimating Statistic of Rythm) ou niveau moyen :

C'est la moyenne ajustée du rythme de période τ .

Noyau suprachiasmatique :

C'est une formation hypothalamique bilatérale située près du chiasma optique qui fonctionne comme une horloge biologique.

Nyctémère :

Désigne la période couvrant la nuit et le jour et, dans un sens restrictif mais courant, une période $\tau = 24$ h des synchroniseurs naturels de notre environnement.

Oscillateurs : voir horloge biologiquePace maker : voir horloge biologiquePériode :

C'est la durée d'un cycle complet de la variation. Elle est exprimée en unité de temps (seconde, minute, heure, jour, année) ou en degrés par exemple $t = 24$ h = 360° .

Rythme marqueur :

C'est un rythme dont les différents paramètres sont connus et sont utilisés comme référence pour d'autres processus rythmiques.

Rythme biologique ou biorythme :

C'est une variation physiologique reproductible donc prévisible dans le temps définis par sa périodicité.

Rythme libre cours :

Un organisme isolé, sans synchroniseur, conserve ses rythmes biologiques. C'est une situation qui révèle la période naturelle. Chez l'homme cette dernière est de l'ordre de 25 h.

Synchroniseur ou zeitgeber :

Désigne un processus périodique de l'environnement capable de calibrer la période et/ou de remettre à l'heure une ou plusieurs horloges biologiques circadiennes. Pour la plupart des espèces végétales et animales, c'est l'alternance lumière/obscurité qui joue ce rôle de synchroniseur prépondérant.

Vol transméridien :

C'est un vol qui s'effectue au-delà de la mer

Liste récapitulative des tableaux :

Tableau I page 13 : Analyse spectrale de rythmes biologiques humains.

Tableau II page 18 : Les différentes variations des paramètres sanguines.

Tableau III page 41 : Exemples des rythmes circadiens des effets toxiques d'agents chimiques.

Tableau IV page 50 : Principales substances pour lesquelles il a été décrit une variation temporelle de toxicité.

Tableau V page 61 : Variations circadiennes de l'absorption et des concentrations plasmatiques.

Tableau VI page 77 : Principales caractéristiques des variations temporelles de fixation sur les récepteurs centraux.

Tableau VII page 78 : Principales caractéristiques des variations temporelles des récepteurs périphériques.

Tableau VIII page 86 : Prévalence de l'HTA.

Tableau IX page 87 : Classification des niveaux de la tension artérielle.

Tableau X page 90 : Valeurs de référence proposées pour le MAPA.

Tableau XI page 103 : Recommandations hygiéno-diététiques.

Tableau XII page 105 : Paramètres pharmacocinétiques du propranolol pris par voie orale à 4 moments de la journée.

Tableau XIII page 116 : Comparaison entre 2 moments d'administration de Quinalapril.

Tableau XIV page 118 : Table des heures d'administration des médicaments anti-hypertenseurs.

Liste récapitulative des figures :

Figure 1 page 11 : Les 4 paramètres fondamentaux d'un rythme biologique.

Figure 2 page 15 : Aspect de la structure temporelle circadienne d'une algue unicellulaire (*Acetabularia mediterranea*).

Figure 3 page 19 : Concentrations plasmatiques du cortisol total de 7 sujets adultes jeunes et sains.

Figure 4 page 26 : Les différents effets de curarisation de 4 produits entre rats mâles et femelles selon le jour et la nuit.

Figure 5 page 30 : Représentation graphique par la méthode du chronogramme et par la méthode du cosinor.

Figure 6 page 38 : Hépatotoxicité du chloroforme chez des rats Wistar estimée par l'augmentation de 2 enzymes sériques.

Figure 7 page 39 : Variation de la toxicité hépatique due au CCl₄ représentée par 2 enzymes plasmatiques OCT et SDH.

Figure 8 page 40 : Variation de la toxicité rénale induite par du chlore mercuriel exprimé par une augmentation d'enzymes rénales.

Figure 9 page 43 : Variations circadiennes de néphrotoxicité induites par l'amikacine corrélée au niveau d'excrétion du GGT 48 h après l'administration.

Figure 10 page 44 : Variations de l'excrétion du GGT après administration de l'amikacine suivant les mois d'administration chez les rats 24 h après administration.

Figure 11 page 45 : Variations saisonnières de l'excrétion d'enzymes rénales (GGT, AAP, NAG) chez les rats 24 h après administration.

- Figure 12 page 46 : Cinétique de la ciclosporinémie chez les rats pendant 24 heures.
- Figure 13 page 52 : Variation du taux de mortalité en fonction de l'heure de l'injection IM de 4 aminoglycosides.
- Figure 14 page 53 : Variation du taux de mortalité en fonction de l'heure de l'injection d'amikacine à des souris synchronisées en L : D = 12 : 12. Comparaison des résultats obtenus au printemps et en hiver.
- Figure 15 page 54 : Chronotolérance à des agents cytostatiques chez les rongeurs d'activité nocturne.
- Figure 16 page 59 : Chronopharmacologie-relations entre chronopharmacocinétique, chronesthésie et chronergie.
- Figure 17 page 60 : Evolution des concentrations plasmatiques moyennes d'indométacine chez 3 groupes de sujets atteints de rhumatismes.
- Figure 18 page 65 : Rythme circadien de la fraction libre de lidocaïne chez le rat.
- Figure 19 page 66 : Variation circadienne du taux plasmatique de carbamazépine et des protéines plasmatiques totales en fonction de l'heure.
- Figure 20 page 67 : Variations circadiennes de protéines plasmatiques.
- Figure 21 page 69 : Rythmes circadiens de l'activité de l'hexobarbital oxydase et le temps induit par l'hexobarbital chez le rat.
- Figure 22 page 73 : Réponse des bronches à l'acétylcholine administrée sous forme d'aérosol à 4 h différentes.
- Figure 23 page 75 : Variations circadiennes de la perméabilité membranaire de l'érythrocyte à 3 anesthésiques.

- Figure 24 page 79 : Variations de la glycémie après HGPO administrée à 4 moments différents dans la journée chez des sujets sains.
- Figure 25 page 81 : Variations temporelles de la durée et de l'intensité de l'effet d'un anti-histaminique (Terfénadine) chez l'homme selon son heure d'administration.
- Figure 26 page 82 : Illustration de la chronergie-variation circadienne de la réponse de la glande cortico-surrénale à l'hormone hypophysaire.
- Figure 27 page 84 : Variations de l'excrétion urinaire des 17-OHCS en fonction des heures et des saisons.
- Figure 28 page 92 : Aspects circadiens des pressions artérielles systoliques et diastoliques à partir des valeurs mesurées toutes les heures.
- Figure 29 page 94 : Variations circanuelles de la pression artérielle.
- Figure 30 page 95 : Variations circaseptidiennes de la pression artérielle observées chez les hommes d'âge compris entre 45-54 ans.
- Figure 31 page 97 : Variations circadiennes dans la concentration plasmatique de la rénine et de la noradrénaline présente chez le sujet hypertendu et normotendu.
- Figure 32 page 99 : Chronopathologie cardiovasculaire-variations circadiennes de l'angine de poitrine.
- Figure 33 page 100 : Rythme circadien de la survenue des infarctus du myocarde.
- Figure 34 page 104 : Chronopharmacocinétique du propranolol après ingestion par voie orale à 4 moments de la journée.

Figure 35 page 107 : Rythmes circadiens des pressions systoliques et diastoliques avant et après administration de propranolol.

Figure 36 page 110 : Rythme circadien de la pression artérielle chez des patients hypertendus recevant du xipamide.

Figure 37 page 112 : Concentrations plasmatiques de nifédipine après une prise orale.

Figure 38 page 114 : Variations circadiennes de la pression artérielle après administration du CO-nifédipine et une administration nocturne du LR-vérapamil.

BIBLIOGRAPHIE :

1. ANDREJAK M et GRAS-CHAMPEL V.
« HTA et antihypertenseurs ».
Impact pharmacien, 2000, 46, 35-57.
2. BOISSIN J., CANGUILHEM B.
« Les rythmes du vivant : origine et contrôle des rythmes biologiques. »
Paris : Nathan, CNRS Edition, 1998.-320p.
3. BRUGUEROLLE B.
« Chronopharmacologie : importance du moment d'administration des médicaments. »
Paris : Ellipses-marketing, 1984.-160p.
4. BRUGUEROLLE B.
« Influence de l'heure d'administration d'un médicament sur sa pharmacocinétique ».
Thérapie, 1986, 41, 11-17.
5. BRUGUEROLLE B., VALLI M., JADOT G.
« Influence of the hours of administration of lidocaïne on its intraerythrocytic passage in the rat »
Chronobiologia, 1983, 10, 295-297.
6. CAL JC, DORIAN C, CAMBAR J.
« Circadian and circannual changes in nephrotoxic effects of heavy metals and antibiotic. »
Ann. Rev. Chronopharmacol., 1986, 2, 143-176.
7. CAZIN J.L., GOSSELIN P., TOUITOU Y.
« Chronobiologie : le temps est venu, but et principes »
J. Pharm. Clin., 1991, 10, 45-53.

8. CHANUDET X., CHAU N.P.

« Variations circadiennes de la pression artérielle »

Archives des maladies du cœur et vaisseaux, 1996, 89, 8, 963-970.

9. COPINSCHI G.

« Les rythmes biologiques : effets du vieillissement et de la desynchronisation entre la rythmicité endogène et la condition d'environnement »

Presse médicale, 1999, 28, 17, 942-46.

10. COPINSCHI G.

« Les rythmes biologiques »

Presse médicale, 1999, 28, 17, 931-32.

11. DESCHAMPS F.

« Le travail de nuit »

Rev. du praticien- Médecine générale, 1996, 10, 349, 29-32.

12. DIDIER C.

« Apport des formes galéniques en chronopharmacologie »

Th. : Pharmacie : Nancy : 1994 ; 61.

13. DUVERNE-AUBERTIN Y.

« Médicaments, alimentation et heure d'administration »

Th. : Pharmacie : Nancy : 1987 ; 127.

14. FORGET J.

« Horaires d'activité irréguliers, sommeil et santé »

Rev. du praticien, 1988, 38, 24, 1716-20.

15. GENES N.

« Rythme circadien des infarctus du myocarde en France : résultats de l'étude USIK »

Presse médicale, 1997, 26, 13, 603-608.

16. HALL J.C.
« Genetic and molecular analysis of biological rythms »
J. Biol. Rythm, 1987, 2, 153-78.
17. HENRY-VITRY L., TURPIN J-C., DESCHAMPS F.
« Activité professionnelle et horaires décalés »
Concours médical, 1997, 119, 36, 2723-26.
18. IMAI Y., ABE K., MUNAHAHI M.
« Circadian blood pressure variation under différent pathophysiological conditions »
J. Hypertension, 1990, 8, suppl.7, S125-S132.
19. JOUNEAUX C.
« Ces gènes qui rythment nos jours »
Recherche, 1994, 25, 269, 1052-53.
20. KANNEL W.B.
« Risk stratification in hypertension :new insights from the Framingham study »
Am. J. Hypert., 2000, 13, S3-S10.
21. KEHRER P.
« Biorythmes et maladies respiratoires : l'exemple de l'asthme »
Médecine et Hygiène, 1995, 53, 2073, 1208-1210.
22. KONTOPOULOS A.G., ATHYROS V.G.,
PAPAGEORGIU A.A. et BOUDOULAS H.
« Effect of Quinapril or Metoprolol on Circadian Sympatic and Parasympatic Modulation After Acute Myocardial Infarction »
Am. J. Cardiol., 1999, 84, 1164-1169.
23. LABOUZE E.
« Décalage horaire : la médecine au secours des voyageurs »
Recherche, 1988, 19, 201, 972-73.

24. LABRECQUE G., BELANGER P.M.
« Mécanismes fondamentaux de la chronopharmacologie »
Sem. Hôp. Paris, 1987, 63, 3219-3225.
25. LAGARDE D.
« Décalage horaire. Mettre les pendules biologiques à l'heure. »
Concours medical, 1995, 117, 42, 3483-88.
26. LAVIGNE J.G., BELANGER P.M., DORE F.
« Temporal variations in chloroform-induced hepatotoxicity in rats .»
Toxicology, 1983, 26, 267-273.
27. LEVI F.
« Chronobiologie et cancers »
Path. Biol., 1985, 35, 6, 960-68.
28. MARSAUDON E.
« Chronobiologie et diabète»
Sem. Hôp. Paris, 1998, 74, 29-30, 1148-1154.
29. MARSAUDON E.
« La valeur des paramètres sanguins et des dosages hormonaux varie dans la journée »
La revue du praticien - médecine générale, 1998, 12, 434, 21-26.
30. MAYERUS M.
« Chronopharmacologie et chronothérapie »
Th. : Pharmacie : Nancy : 1986 ; 110.
31. MORVAN D.
« La chronopharmacologie : application à l'indométacine »
Th. : Pharmacie : Rennes : 1984 ; 55.
32. NICOLET C.
« Traitement de l'HTA »
L'officinal, 1999, 59, 14-16.

33. PORTALUPPI F.
« Time dependent effect of Isradipine on achieved hypertension on chronic renal failure »
Am. J. Hypert., 1995, 8, 719-726.
34. PROD'HOMME-MICHELET B.
« De la chronobiologie à la chronochimiothérapie anticancéreuse »
Th. : Pharmacie : Angers : 1996 ; 161.
35. RAGOT S.
« Anomalies du rythme nyctéméral de la pression artérielle. Mécanismes physiopathologiques et implications cliniques »
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, 92, 12, 1999, 1745-53.
36. REINBERG A.
« Chronopharmacologie »
Recherche, 1982, 13, 132, 478-489.
37. REINBERG A.
« Les rythmes biologiques: mode d'emploi ».- 2^{ème} Edition
Paris : Flammarion, 1997.- 170p.
38. REINBERG A.
« Les rythmes biologiques :que sais je ? »-7^{ème} édition.
Paris : Presse universitaire de France, 1997.-734p.
39. REINBERG A., LABRECQUE G., SMOLENSKY M.H.
« Chronobiologie et chronothérapie : heure optimale d'administration des médicaments »
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991.- 201p.
40. REINBERG A., TOUITOU Y., RESTOIN A.
« The genetic background of circadian and ultradian rhythms, pattern of 17 hydroxy corticosteroids : a cross twin study »
J. Endocrin., 1985, 105, 248-253.

41. RENAUD A.

« Jet lag : une Benzodiazépine peut limiter les perturbations physiologiques »

Quotidien médicale, 1989, 4357, 10.

42. RIOU S.

« La chimiothérapie chronomodulée »

Impact médecin hebdo, 1994, 34, 238-39.

43. SMOLENSKY M.H.

« Chronobiology and chronotherapeutic application to cardiovascular medicine »

Am. J. Hypert., 1996, 9, 11S-22S.

44. SMOLENSKY M.H., PORTALUPPI F., FERRARA.

« Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications : Relevance to prevention and treatment of coronary heart disease »

Am. Heart J., 1999, 137, S14-S24.

45. STIFFLER B.

« Effet de l'alcool sur le rythme de la pression artérielle »

Med. Prat., 1999, 30, 1601-9.

46. STRAKA R.J., BENSON S.R.

« Chronopharmacologic considerations when treating the patient with hypertension : a review »

J. Clin. Pharmacol., 1996, 36 :771-782.

47. SUHNER A., SCHNEIDER M. et STEFFEN R.

« Mélatonine et jet lag »

Médecine et Hygiène, 1998, 56, 2210, 1082-1086.

48. SUNDBERG S, KOHVAKKA A, GORDIN A.

« Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers »

J. Hypertens., 1988, 6, 393-396.

49. TOUITOU Y., HAUS E.
« Biologic rythms in clinical and laboratory medecine »
Springer-Verlag Berlin Herdelberg, 1992.-730p.
50. WEIBEL L.
« Les rythmes biologiques : leurs altération chez les travailleurs de nuit »
Presse médicale, 1999, 28, 5, 252-58.
51. WHITE W.B.
« A chronotherapeutic approach to the management of hypertension »
Am. J. Hypert.,1996, 9, 29S-33S.
52. WHITE W.B., BLACK H.R., WEBER M.A., ELLIOTT W.J., BRYZINSKI B. et FAROUHI T.D.
« Comparison of effects of Controlled Onset Extended Release vérapamil at bedtime and nifédipine gastrointestinal therapeutic system on arising on early morning blood pressure, heart rate, and the heart rate blood pressure product ».
Am. J. Cardiol., 1998, 81, 424-431.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté par **Bernard NGUYEN**

Sujet :

DE LA CHRONOBIOLOGIE A LA CHRONOTHERAPIE ANTI-HYPERTENSIVE (Les notions de bases de la chronobiologie et son application dans le traitement de l'hypertension artérielle).

Jury :

Président : M. Maurice HOFFMAN, Professeur

Directeur de thèse : Mme Véronique NOIREZ, Pharmacien hospitalier

Juge : M. Gabriel TROCKLE, Assistant de pharmacologie

Vu,

Nancy, le 29 décembre 2000

Le Président du jury

Le Directeur de thèse

M. Maurice HOFFMAN
Professeur

Mme Véronique NOIREZ
pharmacien hospitalier

Vu et approuvé

Nancy, le 21 / 12 / 2000

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,

Chantal FINANCE



Vu,

Nancy, le 29 DEC. 2000

Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I



Claude BURLET

N° d'identification : PHManuy 01 n° 4

DE LA CHRONOBIOLOGIE A LA CHRONOTHERAPEUTIQUE ANTI-HYPERTENSIVE
(Les notions de bases de la chronobiologie et son application dans le traitement de l'hypertension artérielle).

Thèse soutenue le 29 janvier 2001

Par **Bernard NGUYEN**

RESUME :

La chronobiologie est une science récente qui apporte une nouvelle manière de voir la médecine. La chronobiologie, grâce aux développements des moyens techniques de mesure physiologique, a contribué à faire d'importants progrès dans les connaissances tant dans le domaine de la physiologie que de la pathologie ou de la thérapeutique. Et son étude dans l'hypertension artérielle semble logique, puisqu'en France cette pathologie touche jusqu'à 20 à 30% de la population adulte, représentant ainsi un problème majeur de santé publique. L'intérêt cette thèse est de montrer les apports de cette science dans l'étude de l'HTA et l'aboutissement vers une application des résultats afin d'optimiser les interventions thérapeutiques, ceci s'effectuant en manipulant les administrations des médicaments anti-hypertensifs en fonction de la structure temporelle biologique de l'organisme de façon à augmenter les effets recherchés.

MOTS CLES : CHRONOBIOLOGIE - CHRONOPHARMACOLOGIE - CHRONOTHERAPIE -
CHRONOPATHOLOGIE - CHRONOPTIMISATION - HTA

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Véronique NOIREZ	Pharmacie hospitalière	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographie <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 - Sciences fondamentales

3 - Médicament

5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement

4 - Alimentation - Nutrition

6 - Pratique professionnelle