

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020/2021

N°76

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mathieu PEAN

**Place de la chronothérapie dans la prise en
charge de l'insuffisance coronaire**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/12/2020

JURY

Président :

MAUPOIL Véronique, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Tours.

Membres :

BREDELOUX Pierre, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Tours.

RAJOELINA Ando, Docteur en Pharmacie, Pharmacie des Prés, Ballan-Miré.

BOURGINE Philippe, Docteur en Pharmacie, Pharmacie la Riche Soleil, La Riche.

ANNÉE : 2020-2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme
Audrey OUDIN**

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS

ALLOUCHI Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BRAND Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LANOTTE Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID Véronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

3 PROFESSEURS EMERITES

GUILLOTEAU Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
AGAFONOV Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANIER Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
AUBREY Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRIER-WILLIAMS Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY Romain	PHARMACOLOGIE

BOUDESOCQUES-DELAYE Leslie
 BOUVIN-PLEY Mélanie
 BRAIBANT Martine
 BREDELOUX Pierre
 DAVID Stéphanie
 DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise
 DELAYE Pierre-Olivier
 DENEVAULT Caroline
 DOUZIECH-EYROLLES Laurence
 DUMAS Jean-François
 GERMON Stéphanie
 GLEVAREC Gaëlle
 HERVE-AUBERT Katel
 JUSTE Matthieu
 LAJOIE Laurie
 LANOUE Arnaud
 MARC Jillian
 MARCHAIS Hervé
 OMBETTA-GOKA Jean-Edouard
 OUDIN Audrey
 PASQUALIN Côme
 PRIE Gildas
 RESPAUD Renaud
 SOUCE Martin
 TAUBER Clovis
 VELGE-ROUSSEL Florence
 VERCOUILLIE Johnny
 VERGOTE Jackie
 VIERRON Emilie
 ZHANG Bei-Li

PHARMACOGNOSIE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 PHARMACIE GALENIQUE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
 BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 BIOMOLECULES & BIOTECHNOLOGIE
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE ORAGNIQUE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 PHARMACOLOGIE
 CHIMIE ORGANIQUE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
 BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
 PHARMACOLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER Antoine

BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON Sylvie

INSERM

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC Marie-Noëlle
 Moire Nathalie

INRA
 INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN Susan

ANGLAIS

3 AHU

FOUCAULT Amélie
 FOUCAULT-FRUCHARD Laura
 MARLET Julien

HEMATOLOGIE
 PHARMACIE CLINIQUE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 18/12/20

L'étudiant M PEAN Mathieu

*Le Doyen de la Faculté Professeur
Véronique Maupoil*

Remerciements

À ma présidente de thèse, Madame Maupoil, Professeure de pharmacologie et Doyenne de la Faculté de Pharmacie de Tours.

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de venir présider cette thèse.

À mon directeur de thèse, Monsieur Bredeloux, Docteur en Pharmacie et enseignant en pharmacologie.

Pour votre disponibilité, votre écoute ainsi que votre efficacité qui m'ont permis d'accomplir ce travail.

À Monsieur Bourgine, Pharmacien titulaire à La Riche, pour me faire l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Je tenais surtout à vous remercier de m'avoir accueilli pendant mon stage de 6^{ème} année, pour votre vision du métier, vos conseils et votre partage. Je tiens également à remercier tout le reste de l'équipe (Pierre-Étienne, Fatima, Margarida) sans qui ce stage n'aurait pas été pareil.

A Madame Rajoelina, Pharmacienne adjointe à Ballan-Miré, qui me fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Merci de m'avoir aidé à m'intégrer au sein de l'équipe officinale.

A mes parents, Pour leur éducation, leur présence, leur amour. Pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études. Je ferais de mon mieux pour vous rendre fiers.

A ma grande sœur, même si tu es loin, notre complicité ne changera pas. Merci d'être là pour moi.

A mes amis d'enfance, pour leur présence depuis tout ce temps, pour tous les bons moments passés ensemble qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Ne changez rien.

A mes amis de pharma, sans qui ces 6 années n'aurait pas été pareilles.

A Agathe, pour son soutien au quotidien. Merci pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Suzie, pour tous ces moments de bonheur partagés ensemble.

Sommaire

Liste des abréviations	1
Liste des figures.....	2
Introduction	4
I. La chronobiologie	5
1. Généralités	5
1.1. Historique	5
1.2. Définitions (5)	6
1.3. Les rythmes biologiques	6
1.3.1. Définition	6
1.3.2. Paramètres caractérisant un cycle (6; 8).....	6
1.3.2.1. La période : T.....	6
1.3.2.2. Niveau moyen : M : mesor (Midline Estimating Of Rythm).....	8
1.3.2.3. Amplitude : A.....	8
1.3.2.4. Acrophase : Ø (pic ou zénith)	8
1.3.2.5. Batyphase.....	8
1.3.3. Modèle du cosinor	9
1.4. Rythmes circadiens	9
1.4.1. Composante endogène	10
1.4.1.1. Définitions et historique.....	10
1.4.1.1.1. Les noyaux suprachiasmatiques (NSC)	10
1.4.1.1.2. <i>Core</i> (cœur).....	11
1.4.1.1.3. <i>Shell</i> (coquille)	11
1.4.1.2. Fonctionnement neuronal des rythmes.....	11
1.4.1.3. Fonctionnement génétique des rythmes	13
1.4.1.4. Régulation positive.....	13
1.4.1.5. Régulation négative.....	14
1.4.2. Composante exogène	14
1.4.2.1. Définitions	14
1.4.2.2 Synchroniseurs	15
1.4.2.2.1. La lumière : le synchroniseur principal des rythmes biologiques.....	15
1.4.2.2.2. Les autres synchroniseurs de l'Homme	15
1.4.2.2.3. Perturbation des synchroniseurs.....	15
2. Chronopharmacologie	16
2.1. Chronopharmacocinétique	17
2.1.1. Absorption	17
2.1.1.1. Voie orale	17
2.1.1.2. Voie cutanée	18
2.1.1.3. Voie intraveineuse.....	19
2.1.2. Distribution	19
2.1.2.1. La liaison aux protéines plasmatiques.....	19
2.1.2.2. Perméabilité membranaire	20
2.1.3. Métabolisation	20
2.1.3.1 Activité enzymatique.....	20
2.1.3.2. Débit de perfusion hépatique	21
2.1.4. Élimination	21
2.2. Chronesthésie	23
2.2.1. Définitions.....	23
2.2.2. Paramètres influençant la chronesthésie	23
2.2.2.1. Rythmes circadiens des récepteurs.....	23
2.2.2.2. Autres paramètres influençant la chronesthésie	23
2.2.3. Applications cliniques de la chronesthésie	24
2.2.3.1. Au niveau de l'arbre bronchique.....	24
2.2.3.2. Au niveau cutané.....	24

2.2.3.3. Autre application.....	24
2.3. Chronergie (28).....	25
2.3.1. Définitions et historique	25
2.3.2. Chronotoxicité.....	25
2.3.3. Chronotolérance	25
2.3.4. Mécanismes de la chronotoxicologie.....	25
2.3.4.1. Généralités	25
2.3.4.2. Chronotoxicité hépatique.....	26
2.3.4.3. Chronotoxicité rénale.....	27
2.3.4.4. Chronotoxicité hématologique	28
2.3.4.5. Chronotoxicité gastro-intestinale.....	28
2.3.5. Conséquences pratiques de la chronotoxicité sur les études pharmacologiques	28
2.4. De la chronopharmacologie à la chronothérapie	29
II. Physiopathologie et chronopathologie de l'insuffisance coronarienne.	30
1. Rappels sur l'insuffisance coronarienne (59).....	30
1.1 Vascularisation du cœur (60).....	30
1.2. Apports en oxygène.....	33
1.2.1. L'extraction d'oxygène du sang	34
1.2.2. Le débit sanguin coronaire (DCor)	34
1.2.2.1. La pression de perfusion coronaire	34
1.2.2.2. Les résistances vasculaires coronaires	34
1.2.2.3. Régulation du débit sanguin coronaire	35
1.2.2.3.1 Autorégulation métabolique	36
1.2.2.3.2. Régulation neuro-humorale	37
1.2.2.3.3. Régulation endothéliale	38
1.3. Besoins en oxygène	38
1.3.1. La fréquence cardiaque.....	38
1.3.2. La contractilité myocardique	38
1.3.3. La tension pariétale.....	39
1.3.5. Le métabolisme de base	39
1.4. Etiologies	39
1.4.1. Origine coronarienne	39
1.4.2. Origine non coronarienne.....	41
1.5. Symptômes	41
1.5.1. Angine de poitrine / Angor.....	41
1.5.1.1. Angor stable	41
1.5.1.2. Angor vasospastique (= angor de repos ou angor de Prinzmetal)	41
1.5.1.3. Angor instable	41
1.5.2. Infarctus du myocarde	42
1.6. Facteurs de risque et prévention.....	42
1.7. Diagnostic (67).....	42
1.7.1. Electrocardiogramme (ECG).....	43
1.7.2. Test d'effort	43
1.7.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) cardiaque	44
1.7.4. Coronarographie	44
2. Chronopathologie des maladies coronariennes	45
2.1. La pression artérielle et la fréquence cardiaque	46
2.2. Fonction endothéliale vasculaire.....	47
2.3. L'agrégation plaquettaire	47
2.4. Activité thrombolytique.....	48
2.5. Variations circannuelles des événements cardiovasculaires.....	48
III. Stratégie thérapeutique et chronothérapie de l'insuffisance coronarienne.	49
1. Stratégie thérapeutique de l'insuffisance coronaire.....	49
1.2. Traitement de la crise angineuse.....	49
1.3. Traitements de fond de l'angor stable	50

1.4. Revascularisation	51
2. Chronothérapie dans l'insuffisance coronarienne	52
2.1. Antiangoreux	52
2.1.1. Les bêtabloquants	52
2.1.2. Les inhibiteurs calciques (INCa)	55
2.1.3. Les vasodilatateurs.....	59
2.1.3.1. Les dérivés nitrés.....	59
2.1.3.2. Molsidomine	61
2.1.3.3. Nicorandil	62
2.1.4. Les autres anti-angineux (Ivabradine, Trimétazidine).....	63
2.1.4.1. Ivabradine	63
2.1.4.2. Trimétazidine	64
2.2. Les antiagrégants plaquettaires.....	65
2.2.1. Acétylsalicylate de lysine	65
2.2.2. Clopidogrel	68
2.3. Les hypolypémiants	69
2.3.1. Statines	69
2.3.2. Ezetimibe	72
2.3.4. Les fibrates	73
Conclusion.....	74
Bibliographie	75

Liste des abréviations

ALAT : alanine transaminase
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
AP : phosphatases alcalines
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASAT : aspartate aminotransférases
ATP : adénosine triphosphate
AUC : aire sous la courbe
AVC : accident vasculaire cérébrale
AVP : arginine vasopressine
BAC : bacterial artificial chromosome
Bmax : nombre total de sites de liaison
Bmal1 : brain and muscle ARNT-like protein 1
Clock : Circadian Locomotor Output Cycles Caput
Cmax : concentration maximale
CO₂ : dioxyde de carbone
Cry : cryptochrome
CYP3A4 : cytochrome P450 3A4
Dcor : débit sanguin coronaire
ECG : électrocardiogramme
GABA : Acide γ-aminobutyrique
GRP : peptide libérant de la gastrine
H : heure
HAS : haute autorité de santé
HDL : lipoprotéine de haute densité
HMG-CoA : hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A
INCa : inhibiteur calcique
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
Kd : capacité de fixation des sites de liaison
LDL : lipoprotéine de basse densité
LI : libération immédiate
LM : libération modifiée
LP : libération prolongée
MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle
NAG : N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase
NO : monoxyde d'azote
NSC : noyau suprachiasmatique
O₂ : dioxygène
PA : principe actif
PAI-1 : inhibiteur de l'activateur de plasminogène 1
PAM : pression artérielle moyenne
PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion
Per : period
PPC : pression de perfusion coronaire
Tmax : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale
TRH : tractus rétino-hypothalamique
T1/2 : demi-vie
VIP : peptide intestinal vasoactif
5-HT : sérotonine

Liste des figures

Figure 1 : L'horloge florale de Carl von Linné.

Figure 2 : Illustration graphique d'un rythme hypothétique.

Figure 3 : Variations des concentrations plasmatiques du cortisol en fonction du temps

Figure 4 : Représentation schématisée des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne.

Figure 5 : Organisation simplifiée des NSC.

Figure 6 : Variations circadiennes de la sécrétion de mélatonine.

Figure 7 : Variations circadiennes de quelques rythmes biologiques.

Figure 8 : L'oscillateur central de l'horloge circadienne de mammifère

Figure 9 : Comparaison de la vidange gastrique à 08h et à 20h en fonction du temps chez 16 volontaires sains.

Figure 10 : Concentration plasmatique de carbamazépine et d'albumine en fonction du temps chez le rat

Figure 11 : Variations temporelles de la durée d'anesthésie induite par injection d'hexobarbital chez le rat et de l'activité de l'hexobarbital oxydase.

Figure 12 : Rythmes biologiques de différents paramètres physiologiques susceptible d'influencer la pharmacocinétique des médicaments.

Figure 13 : Relation entre chronocinétique, chronesthésie et chronergie.

Figure 14 : Localisation des marqueurs enzymatiques utilisés pour qualifier la néphrotoxicité du tubule proximal.

Figure 15 : Schéma des artères coronaires.

Figure 16 : Représentation du système artériel coronarien d'un cœur de porc avec les variations de la pression artériolaire moyenne, du volume sanguin intramyocardique total et de la résistance à l'écoulement du sang en fonction du type de vaisseau coronaire.

Figure 17 : Schéma des 3 couches histologiques composant une artère.

Figure 18 : Autorégulation du débit sanguin coronaire en fonction de la pression des vaisseaux coronaires dans les zones sous-endocardique (en rouge) et les zones sous-épicardiques (en jaune).

Figure 19 : Schéma d'une artère saine et d'une artère pathologique

Figure 20 : Exemples de tracés d'ECG avec situation (A) un ECG normal au repos et situation (B) un ECG d'effort avec sous-décalage du segment ST, signe d'une ischémie myocardique.

Figure 21 : IRM cardiaque avec VD (ventricule), VG (ventricule gauche), OD (oreillette droite) et OG (oreillette gauche).

Figure 22 : Coronarographie montrant une sténose (flèche) avec des artères coronaires saines.

Figure 23 : Nombre d'épisodes d'angine de poitrine sur 24 heures déterminé par Holter sur 94 sujets atteints d'insuffisance coronarienne.

Figure 24 : A : Variations circadiennes de trois processus physiologiques qui affectent la fonction cardiovasculaire (pression artérielle, fréquence cardiaque, agrégation plaquettaire)

B : Variations circadiennes de divers événements cardiovasculaires (mort cardiaque subite, AVC thrombotique, ischémie myocardique).

Figure 25 : schéma de pose d'un stent : 1. positionnement du stent, 2. dilatation, 3. L'usage du stent dilaté.

Figure 26 : schéma d'un pontage aorto-coronarien et mammo-coronarien.

Figure 27 : Mode d'action des dérivés nitrés sur les cellules musculaires lisses et interaction avec les inhibiteurs de phosphodiesterase type 5 d'après le Site du Collège National de Pharmacologie Médicale.

Figure 28 : Les différentes voies de l'activation plaquettaire et mode d'action des antiagrégants plaquettaires

Figure 29 : Mécanisme d'action des statines.

Figure 30 : Variations circadiennes de l'activité des récepteurs au LDL, de l'HMGCoA réductase et de la concentration plasmatique en cholestérol chez le rat.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples des domaines des rythmes biologiques selon la période.

Tableau 2 : Concentration des enzymes hépatique en fonction du moment d'injection du chloroforme chez le rat.

Tableau 3 : Recommandations proposées pour la prise des bêtabloquants.

Tableau 4 : Recommandations proposées pour la prise des INCa.

Tableau 5 : Recommandations proposées pour la prise des dérivés nitrés.

Tableau 6 : Recommandations proposées pour la prise du molsidomine.

Tableau 7 : Recommandations proposées pour la prise du nicorandil.

Tableau 8 : Recommandations proposées pour la prise de l'ivabradine.

Tableau 9 : Recommandations proposées pour la prise de trimétazidine.

Tableau 10 : Recommandations proposées pour la prise d 'acétylsalicylate de lysine.

Tableau 11 : Recommandations proposées pour la prise de clopidogrel.

Tableau 12 : Recommandations proposées pour la prise des statines.

Tableau 13 : Recommandations proposées pour la prise d'ézetimibe.

Tableau 14 : Recommandations proposées pour la prise des fibrates.

Introduction

Dans le quotidien du pharmacien d'officine, il est fréquent pour lui de se retrouver face à une ordonnance avec pour seule posologie une prise par jour. Face à cette situation, il est de son devoir de pouvoir donner de plus amples informations au patient, afin de lui préciser à quel moment de la journée il est préférable de prendre son médicament. Cette question fréquemment posée au pharmacien soulève l'interrogation suivante : existe-t'il des variations quant à l'efficacité ou la toxicité du médicament en fonction du moment d'administration de celui-ci dans la journée ?

Pour répondre à cette notion de temporalité dans l'étude de la pharmacologie des médicaments, une discipline scientifique en pleine essor a vu le jour : la chronopharmacologie. Cette science est une spécialité de la chronobiologie qui étudie les rythmes biologiques et ses répercussions sur l'organisme. La chronobiologie et la chronopharmacologie feront l'objet de la première partie de cette thèse.

Nous nous intéresserons ensuite à une pathologie fréquemment rencontrée au comptoir : l'insuffisance coronaire. C'est une maladie qui se traduit par des crises dont la fréquence oscille au cours de la journée, et qui peut entraîner des complications cardiovasculaires, premières causes de mortalité dans le monde. La deuxième partie étudiera donc la physiopathologie de cette maladie, ainsi que les éléments de sa chronopathologie connus à ce jour.

Enfin la troisième et dernière partie portera sur la prise en charge médicamenteuse et les éléments de chronothérapie de l'insuffisance coronaire. Cette notion désigne l'optimisation du moment de la prise des médicaments, pour permettre une meilleure efficacité et une moindre toxicité. Les recommandations proposées pour la prise des médicaments sont basées sur des sujets avec une activité diurne (entre 08h00 et 22h00) et un repos nocturne. Le but de cette partie sera de répondre concrètement à la problématique : « à quelle heure dois-je prendre mon médicament ? ».

I. La chronobiologie

1. Généralités

1.1. Historique

L'Homme, dès la préhistoire, avait conscience qu'il existait une organisation temporelle du vivant (migration du gibier, maturité des fruits...). Grâce à sa patience et à son don pour l'observation, il va par la suite jusqu'à maîtriser l'agriculture et l'élevage en utilisant son savoir en matière de cycle végétal et de reproduction animale (1).

L'observation va pas-à-pas laisser sa place à l'expérimentation, au XVIIIème siècle, un suédois du nom de Carl Von Linné va utiliser le phénomène de nyctinastie pour inventer une horloge florale (figure 1).

La nyctinastie est le mouvement (repli et ouverture) des organes des végétaux supérieurs selon la variation journalière de la lumière et des températures. L'horloge florale de Carl von Linné va donc permettre d'évaluer l'heure en fonction du cycle ouverture/fermeture de certaines plantes.



Figure 1 : L'horloge florale de Carl von Linné (2).

Au XIXème siècle un pharmacien du nom de Julien-Joseph Virey va donner naissance à la chronobiologie en expliquant que les rythmes biologiques ont un caractère « inné » et qu'il existerait des « horloges biologiques » répondant à des variations périodiques environnementales comme l'alternance jour/nuit (3). Il va même plus loin puisqu'il va décrire une variation des effets des médicaments en fonction de l'heure d'administration au cours de la journée, il est l'un des pionniers de la chronobiologie.

Au XXème siècle les découvertes et les études sur la chronobiologie se sont accélérées. En 1935 le biologiste allemand Büning va montrer l'origine génétique du rythme circadien chez les plantes (4).

En parallèle, Franz Halberg, un biologiste Roumain va fonder un laboratoire de chronobiologie à l'Université du Minnesota dans les années 1940. Il va inventer le mot « circadien » en 1959 et étudier l'influence de l'heure d'administration des médicaments. Il est considéré comme l'un des pionniers de la chronobiologie.

Un autre personnage important peut être considéré comme l'un des pères fondateurs de la chronobiologie actuelle. C'est le physiologiste français Alain Reinberg décédé en 2017. Il est l'ancien président de la société internationale de la chronobiologie qui a fondé le journal scientifique « *Chronobiology International* » en 1984 avec Michael Smolensky.

1.2. Définitions (5)

Le terme de chronobiologie peut être défini comme : « l'étude de la structure temporelle des organismes, de ses mécanismes et de ses altérations ». Le mot altération fait référence aux modifications à la fois physiologiques mais également pathologiques de cette structure temporelle.

Ces dernières années, la chronobiologie a pris une place importante en recherche, à tel point qu'elle a permis l'obtention du prix Nobel de médecine en 2017 par trois chercheurs américains. Elle se divise en plusieurs axes. L'un d'entre eux s'intéresse spécifiquement aux rythmes biologiques pouvant avoir une incidence sur l'efficacité ou la toxicité des médicaments.

1.3. Les rythmes biologiques

1.3.1. Définition

On peut définir les rythmes biologiques comme des variations périodiques de l'intensité des phénomènes biologiques dans le temps (6). Tout le vivant, peu importe sa complexité possède des rythmes biologiques. Leur fonctionnement est régulé à la fois par des facteurs endogènes c'est à dire génétique et par des facteurs exogènes. L'origine principale de ces rythmes est située dans les noyaux suprachiasmatiques parfois appelés l'horloge centrale, car ils contrôlent les horloges biologiques. L'environnement a également une influence sur les rythmes, ce sont les facteurs exogènes ou synchroniseurs dont les principaux sont l'alternance veille/sommeil ou encore jour/nuit (7).

1.3.2. Paramètres caractérisant un cycle (6; 8)

1.3.2.1. La période : T

Les répétitions des rythmes sont régulières mais elles peuvent aller de moins d'une seconde à plus d'une année. Selon leur fréquence, les rythmes biologiques sont définis par la période (τ) qui représente la durée totale d'un même cycle (9).

Si on schématise une période (figure 2), elle correspond au temps entre deux creux ou deux pics par exemple.

La période va permettre de caractériser la durée du rythme biologique : Les plus étudiés sont ceux qui s'établissent sur 24 heures, on les appelle les rythmes circadiens. Ce terme a été inventé par Franz Halberg en 1959, il vient du latin *circa* qui signifie « autour » et de *dies*, qui veut dire « jour », littéralement un cycle qui dure environ un jour.

Même si beaucoup de rythmes sont circadiens, la durée d'un cycle peut énormément varier. On retrouve ainsi des rythmes avec des périodes plus courtes et donc une fréquence plus rapide. Ils peuvent aller de la milliseconde à 20 heures, ils sont dits « ultradiens » (*ultra* = *au-delà*), il y aura alors plus d'un cycle par 24 heures (tableau 1).

Au contraire, ceux qui vont durer plus longtemps vont avoir une période plus longue et sont appelés « rythmes infradiens », ils sont compris entre 24 heures et 1 an ou plus. Ils comprennent les rythmes hebdomadaires ou circa-septidiens, mensuels ou circamensuels, annuel ou circannuels (7) (tableau 1).

Domaines	Périodes	Exemples
Rythmes ultradiens	Milliseconde < T < 20 heures	Sécrétions hormonales pulsatiles Prise de nourriture
Rythmes circadiens	20 heures ≤ T ≤ 28 heures	Cortisol plasmatique Pression sanguine Cycle éveil-sommeil
Rythmes infradiens	T > 28 heures - T ≈ jours - T ≈ 30 jours - T ≈ 1 an	Menstruation Rhinite allergique

Tableau 1 : Exemples des domaines des rythmes biologiques selon la période (10).

A noter qu'une même variable peut suivre plusieurs rythmes. Par exemple, la testostérone suit un rythme circadien avec une diminution de 30 à 40% entre le lever et la fin de journée (11). Plusieurs études montrent également que cette hormone suit un rythme circannuel avec un maximum à certaines périodes de l'année (12).

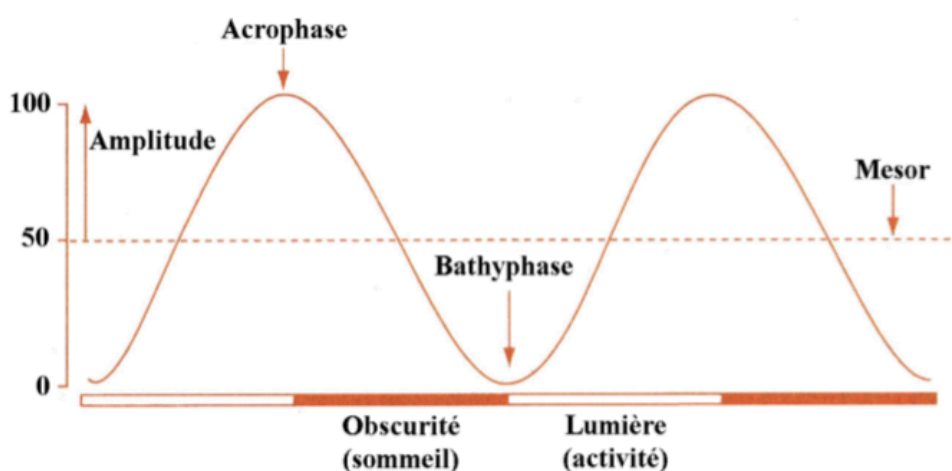


Figure 2 : Illustration graphique d'un rythme hypothétique (10).

1.3.2.2. Niveau moyen : M : mesor (Midline Estimating Of Rythm)

Le mesor signifie niveau moyen ajusté du rythme. Il peut être calculé lorsque les valeurs de la variable couvrent un cycle complet et qu'elles sont mesurées à intervalle de temps réguliers et rapprochés. Il correspond alors à la moyenne arithmétique des valeurs de la variable biologique (figure 2).

1.3.2.3. Amplitude : A

L'amplitude se définit comme étant la moitié de la différence entre la valeur la plus élevée (pic, acrophase) et la valeur la plus basse (creux, batyphase) du modèle (figure 2). Elle représente la moitié de la variabilité totale de la valeur biologique mesurée sur une période considérée.

1.3.2.4. Acrophase : \emptyset (pic ou zénith)

L'acrophase correspond à l'instant où le pic est au plus haut et la valeur biologique est maximale (Figure 2). Sa valeur sera donc exprimée en unité de temps (heure, jour, mois) ou alors en degrés d'angle ($24h = 360^\circ$).

1.3.2.5. Batyphase

A l'inverse de l'acrophase, la batyphase va être le moment où le creux et la valeur seront au plus bas. Elle est également exprimée en unité de temps ou en degrés d'angle.

Exemple : pour le cortisol, on voit que l'acrophase se situe vers 8h du matin et la batyphase vers 1h du matin (figure 3).

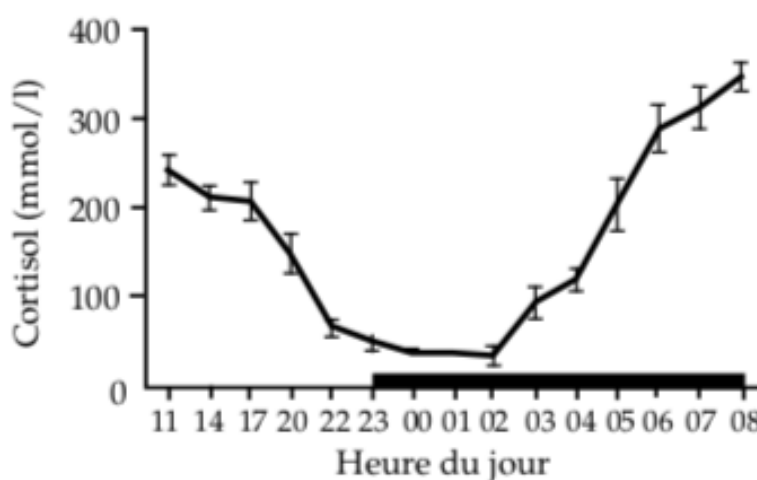


Figure 3 : Variations des concentrations plasmatiques du cortisol en fonction du temps (13).

1.3.3. Modèle du cosinor

Les différentes valeurs des rythmes sont difficilement déterminables à l'œil nu, c'est pour cela qu'il existe différentes méthodes mathématiques pour permettre de les déterminer. La plus utilisée en chronobiologie est le modèle du cosinor. C'est une méthode basée sur l'approximation d'une fonction sinusoïdale. Cette méthode a été développée au début des années 1960 par Franz Halberg et ses collègues.

Le modèle peut être écrit selon l'équation (14) :

$$X(t) = M + A \cos(\theta_t + \emptyset) + e_t$$

Où :

- $X(t)$: la valeur biologique de l'activité à l'instant t
- M : le mésor
- A : l'amplitude
- θ_t : correspond à l'angle trigonométrique à l'instant t , la période étant supposée connue, il est calculé par : $\theta_t = (2\pi \cdot t / \tau)$
- \emptyset : l'acrophase
- e_t : correspond à l'erreur relative.

La méthode du cosinor a des limites, elle peut être utilisée seulement lorsque la variation temporelle est de type sinusoïdale. Il faudra que les mesures soient faites plusieurs fois sur une même période pendant au moins une période tout en ayant connaissance de sa durée. Plus les mesures seront fréquentes, plus la méthode sera précise. D'autres méthodes comme l'analyse spectrale sont également utilisées en chronobiologie (6).

1.4. Rythmes circadiens

L'origine des rythmes circadiens est endogène, c'est à dire génétique et contrôlé par des horloges biologiques centrales. Ils vont persister même en l'absence de variations rythmiques de l'environnement (lumière, température...).

Il faut tout de même un synchroniseur externe pour que les rythmes circadiens soient bien synchronisés. Le principal synchroniseur est l'alternance lumière/obscurité. Si on prend l'exemple des personnes aveugles, on remarque que la plupart d'entre elles souffrent de désynchronisme circadien du fait que les informations lumineuses ne parviennent pas à atteindre l'horloge circadienne hypothalamique. Ils peuvent alors souffrir de troubles du sommeil et de dysfonctionnements diurnes (15).

1.4.1. Composante endogène

1.4.1.1. Définitions et historique

La composante endogène des rythmes circadiens est innée, elle dépend de la génétique. Les rythmes biologiques sont décrits depuis l'antiquité mais il faut attendre l'expérience de J.J. d'Ortous de Mairan, un physicien et mathématicien français pour prouver que les rythmes ne sont pas liés uniquement à l'environnement.

Son expérience repose sur le fait qu'une espèce de mimosa, le *Mimosa pudica*, ferme et ouvre ses feuilles de manière quotidienne. J.J. d'Ortous de Mairan va alors plonger le mimosa dans une obscurité prolongée pour voir si ce phénomène dépend simplement du soleil, il va alors observer que l'alternance fermeture/ouverture des feuilles continue malgré l'obscurité. Il s'agira de la première mise en évidence d'un rythme généré par l'organisme lui-même, décrite devant l'Académie des Sciences en 1729.

Il faudra attendre le XXème siècle pour que cette théorie soit mise en évidence chez l'animal. En 1972 dans un centre de recherche à Chicago, des chercheurs vont réexaminer le rôle des projections rétiniennes centrales dans les régulations neuroendocrines. Les chercheurs ont conclu de leurs expériences que ce sont les noyaux suprachiasmatiques ou des groupes neuronaux étroitement adjacents qui participent à la production des événements rythmiques qui contrôlent la régulation hypothalamo-hypophysaire de la fonction surrénalienne (16).

1.4.1.1.1. Les noyaux suprachiasmatiques (NSC)

Les NSC sont une structure paire d'environ 1mm³, contenant approximativement 20 000 neurones (17). Ils sont situés dans l'hypothalamus antérieur, au-dessus du chiasma optique des deux côtés du troisième ventricule (figure 4). Ils sont constitués de deux parties : le core ou cœur et le shell ou la coquille.

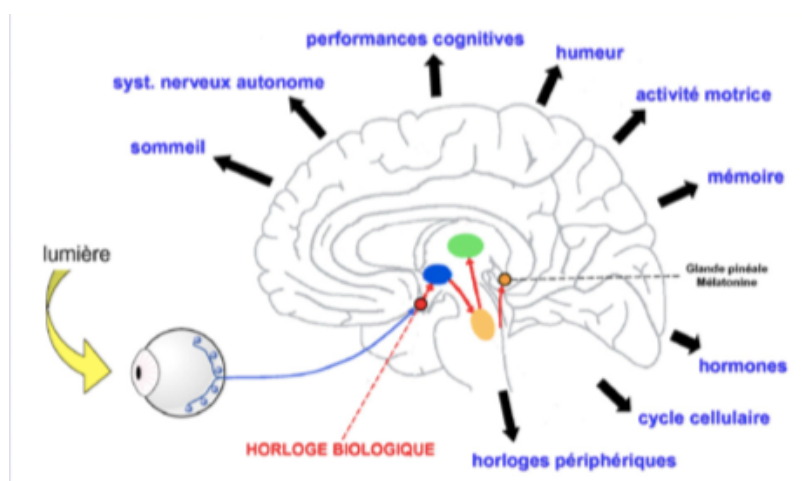


Figure 4 : Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (liste non exhaustive). Les structures indiquées en couleurs sont respectivement, en rouge : le noyau suprachiasmatique ; en bleu : l'hypothalamus ; en beige : le tronc cérébral ; en vert : le thalamus ; en orange : la glande pinéale (18).

1.4.1.1.2. *Core* (cœur)

C'est la partie ventrolatérale des NSC qui reçoit les afférences en provenance du chiasma optique (photique et non photique) (figure 5). La région ventrale est composée majoritairement de neurones contenant le peptide intestinal vasoactif (VIP). Outre sa fonction digestive qui consiste à induire une relaxation musculaire lisse de l'œsophage, de l'estomac, de la vésicule biliaire et de stimuler une sécrétion d'eau et d'électrolytes, il a une toute autre fonction ici. Le VIP va jouer un rôle dans la communication des cellules au niveau du NSC mais il est également impliqué dans la synchronisation de l'horloge centrale avec l'alternance jour/nuit. Ces rôles dans le NSC font de ce peptide un élément essentiel du mécanisme de synchronisme des rythmes circadiens chez les mammifères.

Il existe également des neurones possédant d'autres types de cellules non-VIP dans cette partie des NSC. Les plus étudiés sont les neurones produisant le peptide de libération de la gastrine (GRP) (figure 5). Comme le VIP, il possède une action sur la sphère digestive où il régule la sécrétion d'acide gastrique et la motricité entérique. Dans les NSC, il a un rôle dans la transmission de l'influx nerveux généré par la lumière à l'horloge biologique centrale permettant d'entraîner la genèse des rythmes circadiens.

1.4.1.1.3. *Shell* (coquille)

C'est la partie dorsomédiane d'où part la plupart des projections des NSC vers le reste du cerveau. Phénotypiquement la région dorsale est définie par des neurones produisant de l'arginine-vasopressine (AVP) possédant une action sur l'éveil (figure 5).

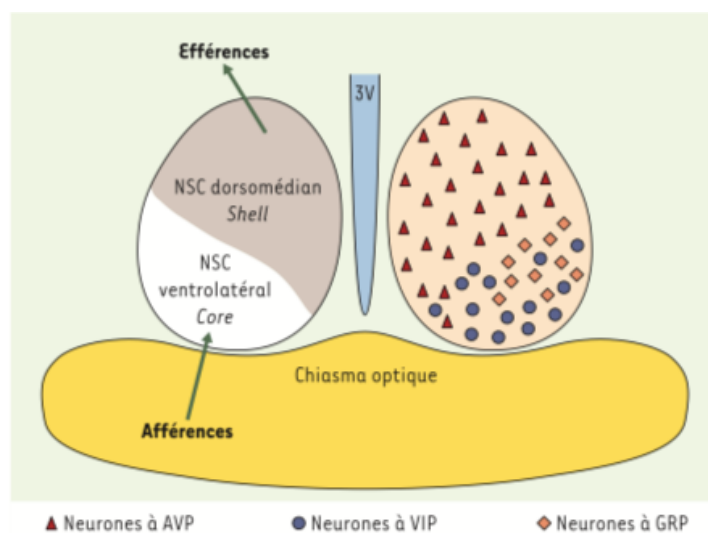


Figure 5 : Organisation simplifiée des NSC (19).

1.4.1.2. Fonctionnement neuronal des rythmes

Les neurones issus de la rétine se projettent directement vers les NSC par le biais du tractus rétino-hypothalamique qui vont se terminer principalement dans la région ventrale des NSC en établissant des contacts synaptiques à la fois avec les neurones à VIP et GRP. Les neuropeptides synthétisés dans les NSC vont connaître des variations journalières.

Les neurones à VIP et GRP à action hypnogène connaissent un pic d'activité pendant la phase nocturne. Quant aux neurones sécrétant de l'AVP à action éveillante, ils sont actifs dès l'installation de la lumière (20). Ce système permet la transmission des signaux des NSC à la glande pinéale, qui, par l'intermédiaire de la mélatonine va informer l'organisme de la survenue de la nuit.

La glande pinéale ou épiphyse est une petite glande endocrine d'environ 8mm se situant dans l'épithalamus du cerveau des vertébrés. Son nom « pinéale » vient de sa forme qui est dite en pomme de pin. Son rôle est primordial dans les rythmes biologiques car elle sécrète de la mélatonine lorsqu'elle reçoit les stimulations des NSC grâce aux neurones à VIP et GRP.

La mélatonine est une hormone, communément appelée « hormone du sommeil ». Synthétisée à partir de la sérotonine, elle joue un rôle primordial sur le cycle veille/sommeil, ce qui impacte tous les autres rythmes biologiques du corps. En temps normal, elle est seulement sécrétée la nuit avec un pic à 5 heures du matin chez l'Homme (figure 6) car la lumière entraîne une inhibition de sa sécrétion.

Les neurones des NSC possèdent de nombreux récepteurs à la mélatonine, elle va donc avoir un rôle important sur l'activité circadienne de ces noyaux. Ce système permet la synchronisation des fonctions physiologiques (thermorégulation, sécrétions hormonales ect) et comportementales (faim, soif, activité motrice ect...) de l'organisme avec l'alternance lumière/obscurité (figure 7).

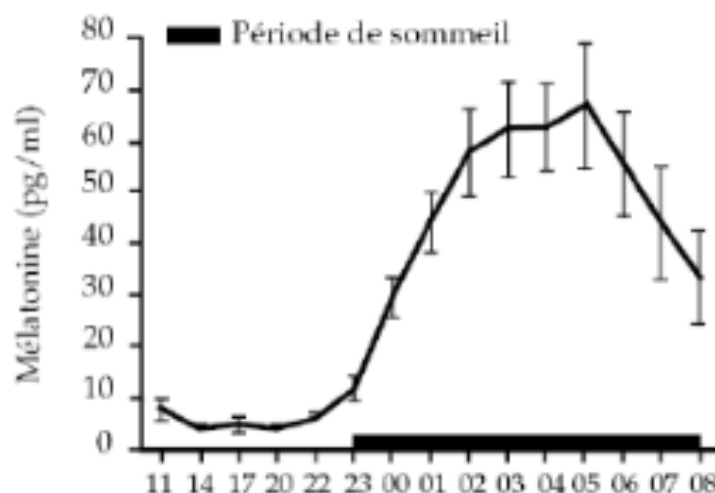


Figure 6 : Variations circadiennes de la sécrétion de mélatonine (13).

D'autres neuromédiateurs ayant une implication dans l'activité rythmique ont été identifiés : il s'agit du neuropeptide P et du GABA. La sérotonine (5-HT) issue des noyaux du Raphé médian contribue aussi de manière importante à la régulation de l'horloge biologique centrale en contrôlant les NSC (21).

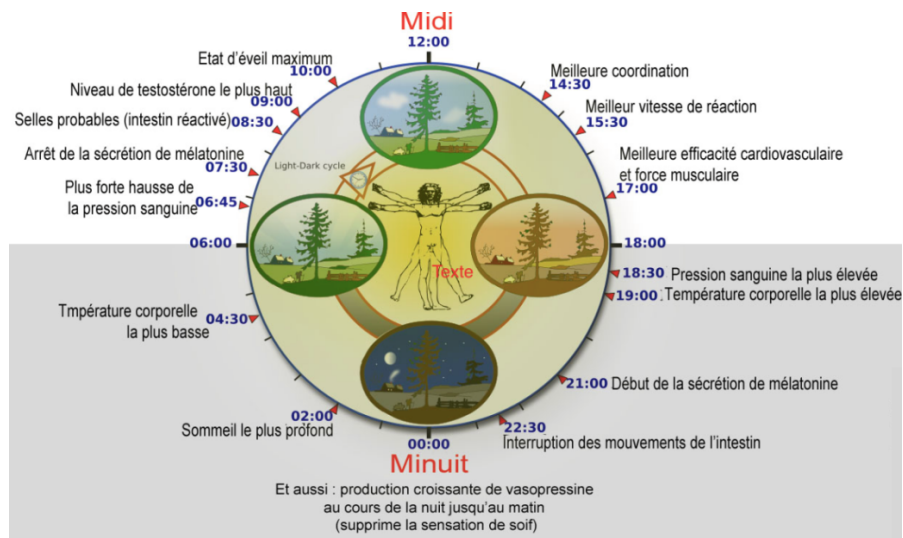


Figure 7 : Variations circadiennes de quelques rythmes biologiques (1).

1.4.1.3. Fonctionnement génétique des rythmes

Les travaux ayant abouti à la connaissance des mécanismes d'horloge circadienne chez la *Drosophila melanogaster* ont permis de découvrir les mécanismes d'horloge chez les mammifères. Ces mécanismes sont basés sur des boucles de rétroaction transcriptionnelle similaires entre les mouches et les souris, même s'il comporte plus de complexité chez les mammifères.

Chez les mammifères, le mécanisme d'horloge intracellulaire implique ainsi des boucles de rétroaction transcriptionnelle positives et négatives qui interagissent et qui entraînent des rythmes récurrents dans les niveaux d'ARN et de protéines clés de l'horloge (22). L'utilisation de la méthode BAC (bacterial artificial chromosome) de Antoch et son équipe a permis d'isoler, chez la souris, le premier gène impliqué, il s'agit du gène Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Caput).

Ce gène dans le génome d'une souris aux rythmes perturbés permet la restauration de ces rythmes de base. Après cette découverte d'autres gènes ont été identifiés comme étant à la base des rythmes biologiques, c'est le cas de Bmal1 (brain and muscle ARNT-like protein 1). Clock et Bmal1 codent les protéines BMAL1 et CLOCK qui sont des facteurs de transcription permettant l'inhibition ou l'activation d'autres gènes régulant ainsi nos horloges biologiques via des boucles de rétroactions (23).

1.4.1.4. Régulation positive

Les protéines BMAL1 et CLOCK vont ainsi s'associer afin de former un hétérodimère qui va se lier sur certaines séquences de l'ADN pour activer la transcription des gènes contrôlés par l'horloge, entre autre les gènes « period » (Per) et « cryptochrome » (Cry). Grâce à ses protéines effectrices, l'horloge centrale va générer des rythmes métaboliques qui vont avoir une action à la fois sur les cycles cellulaires mais aussi dans le fonctionnement de nombreux organes (cœur, tissu adipeux, foie...) (24) (figure 8).

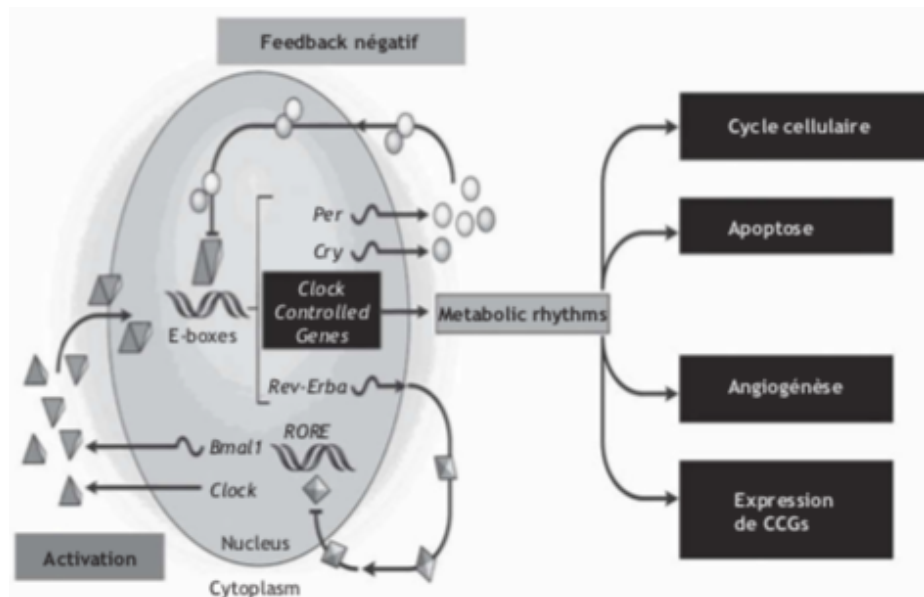


Figure 8 : L'oscillateur central de l'horloge circadienne de mammifère d'après (25).

1.4.1.5. Régulation négative

Le feedback négatif se fait lorsque les protéines oscillantes PER et CRY sont produites en quantité suffisantes pour produire des messages rythmiques. Une fois leur rôle terminé, elles vont revenir dans le noyau pour réprimer directement la transcription des gènes Clock et Bmal1 afin de stopper leur activité (figure 8).

Cette boucle centrale est interconnectée avec d'autres boucles de régulation positives et négatives impliquant des récepteurs nucléaires, tels que REV-ERB α . Ce récepteur contrôle également des gènes horloges qui participent à des boucles de rétroaction autorégulatrices secondaire.

1.4.2. Composante exogène

1.4.2.1. Définitions

Bien que les rythmes possèdent une origine endogène comme expliqué précédemment, ils vont également être influencé par l'environnement et particulièrement par l'alternance jour/nuit. Des expériences d'isolement ont été réalisées avec l'absence de repères temporels. Ce qui en ressort c'est que même dans des grottes ou des laboratoires aménagés spécialement, les rythmes circadiens vont continuer d'exister. Dans ces conditions, on s'est aperçu qu'il y avait un décalage de l'horloge biologique d'environ 12 minutes par 24 heures. On dit alors que les rythmes sont en libre cours ou « free running ».

Ainsi, pour s'adapter de façon optimale à leur environnement, les êtres vivants ont besoin de synchroniser leurs rythmes biologiques par rapport à l'alternance jour/nuit qui suit une périodicité de 24 heures. On appelle cela un synchroniseur (26).

1.4.2.2 Synchroniseurs

Les « synchroniseurs » ou « zeitgebers » ont été décrits par Halberg et peuvent être définis comme « une caractéristique de l'environnement capable d'ajuster et de calibrer les rythmes biologiques » (5).

1.4.2.2.1. La lumière : le synchroniseur principal des rythmes biologiques

Chez les mammifères le synchroniseur le plus important est l'alternance lumière-obscurité. Au fil de l'évolution, ils ont acquis une voie nerveuse basé sur ce synchroniseur. En effet, le tractus rétino-hypo-thalamique (TRH) va transmettre le signal lumineux à l'oscillateur circadien. Le TRH étant indépendant du système de la vision, il est possible pour certains aveugles, dont la rétine fonctionne en partie, de synchroniser leur système circadien avec le cycle lumière/obscurité même s'ils ne perçoivent pas l'alternance entre les deux.

Le système visuel envoie aussi des signaux via le tractus géniculo-hypothalamique (TGH). Les NSC vont intégrer la stimulation photique selon sa durée et son intensité (27).

1.4.2.2.2. Les autres synchroniseurs de l'Homme

Chez l'homme les synchroniseurs principaux vont être les cycles lumière/obscurité qui sont d'origine naturelle mais il y a aussi les synchroniseurs sociaux qui ont de plus en plus d'influence sur les rythmes biologiques de l'organisme tels que l'alternance travail/repos, bruit/silence, l'horaire des repas...

1.4.2.2.3. Perturbation des synchroniseurs

Une perturbation des synchroniseurs aura des répercussions sur l'acrophase du rythme. Une personne réalisant un long voyage avec un décalage horaires important, est susceptible d'avoir un temps d'ajustement à la modification du synchroniseur jour/nuit. Ce temps d'adaptation variera selon le rythme biologique en question, il sera d'environ 72 heures pour le rythme thermique, 7 jours pour le rythme veille/sommeil et 2 semaines pour le rythme corticosurrénalien, en notant que ces temps peuvent différer selon l'individu (20).

De nos jours, on s'aperçoit que les écrans ont une influence sur notre cycle éveil-sommeil. Le fait d'être en présence de lumière bleue le soir va faire que l'heure du coucher et d'endormissement va être retardée par rapport à l'heure habituelle. La lumière bleue des écrans va bloquer la synthèse de mélatonine ce qui va créer un décalage avec une qualité de sommeil moindre et des difficultés à l'endormissement. Ce phénomène a une grande incidence sur le sommeil des enfants et des adolescents qui sont à la fois de grands consommateurs de nouvelles technologies mais aussi la population nécessitant le plus de sommeil pour leur bon développement.

Toutes ces découvertes sur l'influence que peuvent avoir les rythmes biologiques sur le corps humain ont permis de donner naissances à de nouvelles perspectives de recherches scientifiques comme la chronopharmacologie.

2. Chronopharmacologie

La chronopharmacologie est une discipline scientifique ayant vu le jour dans les années 1970 (28). Elle vient du grec « *chronos* » qui veut dire temps, « *pharmacon* » signifiant à la fois poison mais aussi remède et « *logos* », discours, ouvrage (29). La chronopharmacologie est par définition « une spécialisation de la pharmacologie qui étudie la pharmacocinétique et la pharmacodynamie en prenant en compte le moment de prise de la substance ».

Jusqu'au début du XIX^{ème} siècle, on pensait que la pharmacothérapie reposait sur la règle de l'homéostasie. C'est à dire que les effets d'un médicament sont indépendants du moment d'administration sur 24 heures. Cette théorie fût réfutée en 1814 par Julien Joseph Virey, qui décrivit dans sa thèse les rythmes quotidiens chez l'Homme mais également leurs implications dans la santé, la maladie et le traitement de la toxicomanie. D'autres scientifiques de la fin du XVIII^{ème}, début XIX^{ème} ont travaillé sur la chronobiologie, ils ont décrit que le pouls suit des variations circadiennes et qu'il y avait des variations quotidiennes de la température corporelle. Toutes ces observations ont permis l'identification des rythmes circadiens des fonctions vitales, telles que la pression artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, la température ou encore les fonctions respiratoires, rénales et cérébrales. L'une des origines de ces rythmes sont les variations des concentrations plasmatiques de certaines substances qui présentent des rythmes circadiens : le cortisol, la mélatonine, l'ACTH, l'insuline, la sérotonine (5-HT), la rénine, l'adrénaline et la noradrénaline, le peptide natriurétique auriculaire... Mais ce n'est pas tout puisque les constituants du sang, le nombre de globules rouges et blancs, les plaquettes ou encore différentes enzymes ne sont pas constantes sur 24 heures (30).

Toutes ces variations des paramètres physiologiques sont associées à des manifestations cliniques avec une dépendance temporelle circadienne. Par exemple la survenue de crises d'asthme la nuit a été rapportée par Floyer dès 1698 ou encore le déclenchement des crises d'angine de poitrine où le nombre de crises et les anomalies de l'ECG sont plus marqués à certains moments de la journée (31). Cela démontre l'importance des rythmes biologiques dans la physiopathologie des maladies.

Afin de définir la stratégie thérapeutique optimale il faut donc prendre en compte l'influence de la structure temporelle biologique. Selon l'HAS, pour qu'un médicament soit administré en toute sécurité, il faut suivre la règle des 5B, c'est à dire qu'il faut :

- Le bon médicament
- Administré au bon patient
- A la bonne dose/concentration
- Par la bonne voie
- Au bon moment (32).

Le bon moment est un des 5 points essentiels pour la prise d'un médicament selon l'HAS, il ne faut pas le négliger.

2.1. Chronopharmacocinétique

La chronopharmacocinétique est définie comme étant l'étude des différences prévisibles sur la pharmacocinétique d'un principe actif en fonction de son moment d'administration. Selon ce moment d'administration, il pourra y avoir une variation des paramètres pharmacocinétiques en raison des rythmes circadiens du volume sanguin, des protéines sériques de la fonction hépatique et rénale (30) (figure 12)...

Les fonctions cellulaires de l'organisme varient dans le temps. L'énergie étant limitée, l'activité cellulaire est optimisée en fonction des heures. C'est pour cela que certaines fonctions vont être favorisées à certaines heures et d'autres fonctions à d'autres heures.

Pour mesurer ces variations, on va étudier les différents paramètres caractérisant la pharmacocinétique en fonction du moment de prise. Les principaux paramètres pris en compte vont être l'activité enzymatique hépatique, le taux de liaison aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du médicament et le temps pour arriver à cette concentration (T_{max}), l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique en principe actif en fonction du temps. Ensuite viendra le temps de demi-vie ($T_{1/2}$), la clairance rénale (28).

2.1.1. Absorption

Le but de cette étape pour le principe actif est de traverser les membranes biologiques pour pénétrer dans la circulation systémique. L'absorption d'un principe actif va dépendre dans un premier temps de ses caractéristiques physicochimiques, de sa galénique et de son site d'absorption.

2.1.1.1. Voie orale

Par voie orale, l'absorption des principes actifs varie en fonction :

- Des propriétés physico-chimiques de la molécule et la prise alimentaire

L'absorption d'un principe actif varie avec la prise alimentaire. Généralement la prise alimentaire va diminuer la biodisponibilité, c'est à dire que la pénétration du médicament dans l'organisme sera diminuée (33). Cela va en fait dépendre des caractéristiques physicochimiques du médicament. En augmentant le pH de la cavité gastrique, le bol alimentaire va diminuer l'absorption des acides faibles (aspirine par exemple) et favoriser celle des bases faibles (quinidine par exemple). D'autres caractéristiques comme la lipophilie de la molécule vont également avoir une incidence. Mais de manière générale, dans la plupart des cas, la prise alimentaire ralentit et diminue l'absorption.

- Le temps de vidange gastrique

Les temps de vidange gastrique du soir (20h) sont 18 À 25% plus longs que ceux du matin (08h), cette augmentation du temps de vidange le soir peut expliquer le T_{max} plus long le soir documentés pour certains principes actifs (figure 9).

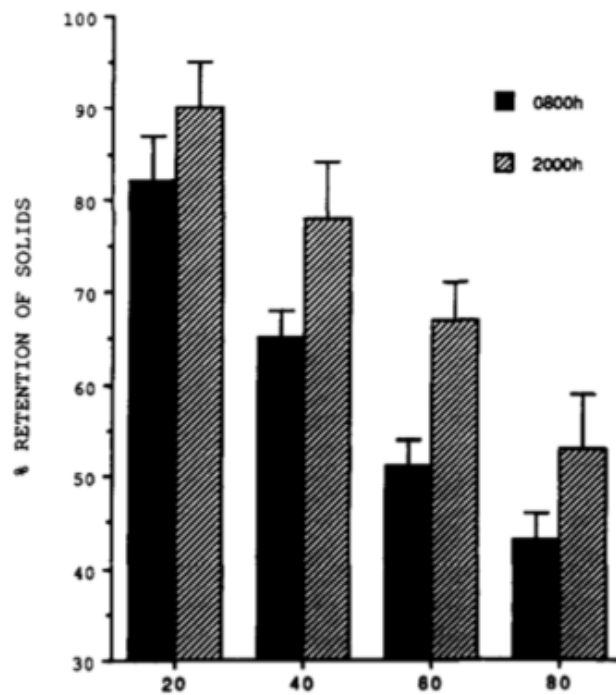


Figure 9 : Comparaison de la vidange gastrique à 08h et à 20h en fonction du temps chez 16 volontaires sains (34).

- La motricité intestinale

La motilité de l'intestin grêle serait également deux fois plus rapide en journée que le soir, c'est ce qui a été démontré par Kumar et al. en 1986 qui en ont conclu qu'il y avait une variation circadienne de la motilité intestinale (35). Ce phénomène peut aussi constituer une source de variation périodique de l'absorption des médicaments.

- Autres critères influençant l'absorption d'un médicament selon le moment de prise

La variation circadienne du pH gastrique, des sécrétions digestives ou du flux sanguin intestinal vont aussi avoir une influence sur l'absorption du principe actif. Pour les principes actifs liposolubles, il a été démontré que l'absorption de ces médicaments est plus rapide lors d'une prise matinale que lors d'une prise le soir. C'est notamment le cas du lorazépam administré après un jeûne de 7 heures et en posture couché qui présente un temps nécessaire à l'absorption de la moitié de la substance ($t_{1/2}$) 3 fois plus long après une prise le soir que lors d'une ingestion matinale (36).

2.1.1.2. Voie cutanée

Par voie cutanée, il a été démontré des variations d'absorption selon le moment de la journée où certains dispositifs transdermiques sont appliqués. Une étude menée dans les années 90 a montré que le passage de la lidocaïne et de la prilocaïne des patchs Emla® chez des enfants est plus important lorsque le dispositif est appliqué en fin d'après-midi car la perméabilité de la peau serait accrue et ainsi l'absorption serait meilleure (37).

2.1.1.3. Voie intraveineuse

Par cette voie d'administration il ne devrait pas y avoir de variations temporelles sur l'absorption puisque le principe actif arrive directement dans la circulation sanguine. Pourtant, il a été démontré des variations cinétiques temporelles à débit de perfusion constant. Par exemple pour un débit constant de perfusion de terbutaline les taux plasmatiques sont plus élevés à 23h (38) tandis que pour la vinsedine, les taux plasmatiques seraient les plus élevés à 12h (39).

2.1.2. Distribution

Une fois que le principe actif est parvenu dans la circulation sanguine générale, il va se lier ou non aux protéines plasmatiques. La forme libre du principe actif est la seule qui pourra passer les membranes biologiques et se distribuer dans les tissus pour exercer son effet pharmacodynamique. La forme liée quant à elle est une forme de stockage et de transport qui va se dissocier pour libérer la molécule.

Les deux principaux facteurs identifiés dans la variation temporelle de la distribution sont la liaison aux protéines plasmatiques et la perméabilité membranaire.

2.1.2.1. La liaison aux protéines plasmatiques

Il y a une variation des protéines totales, de l'albumine et d'autres protéines fortement impliquées dans le transport des principes actifs, au cours de la journée et même au cours du mois et de l'année. Ce phénomène va entraîner des variations de la fraction liée et la fraction libre (forme active) du PA en fonction du moment d'administration du médicament, ce qui va avoir une incidence sur sa distribution (5).

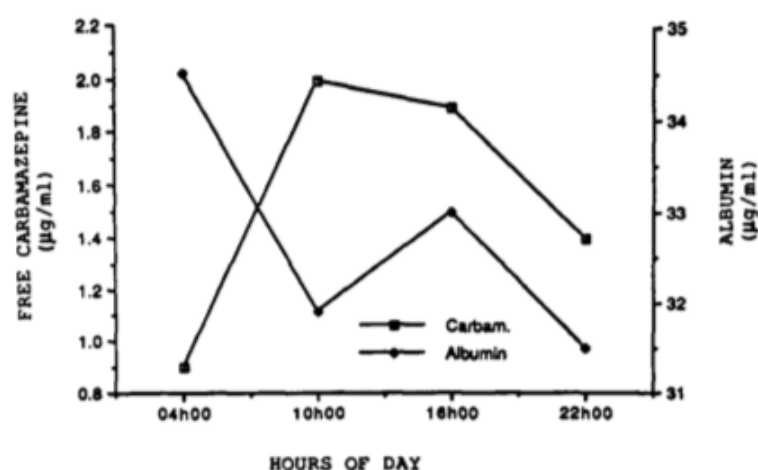


Figure 10 : Concentration plasmatique de carbamazépine et d'albumine en fonction du temps chez le rat (40).

Par exemple, lorsque la concentration en albumine est au plus faible, la fraction libre de carbamazépine est maximale (figure 10), les variations temporelles des protéines plasmatiques pourraient donc avoir une influence sur la distribution de ce principe actif.

Une autre étude menée par Angeli et al. dans les années 80 a montré que la liaison des corticostéroïdes (qu'ils soient naturels ou de synthèse) à la transcortine (protéine de liaison ayant une forte affinité pour le cortisol) suit un rythme circadien. Le cortisol est actif seulement s'il n'est pas lié à la transcortine, or, la capacité de liaison de cette molécule est à son minimum vers 08h00 et elle est au maximum aux alentours de minuit. On peut ainsi dire que la capacité de liaison du cortisol à la transcortine suit un rythme circadien qui influence l'activité du cortisol avec une activité plus faible le matin (plus de cortisol libre et donc actif) au réveil et une augmentation de l'affinité le soir et la nuit (où le cortisol sera plus facilement lié à la transcortine ce qui le rend inactif) (41).

2.1.2.2. Perméabilité membranaire

Même si la perméabilité membranaire est désignée depuis longtemps comme un des mécanismes gouvernant les horloges biologiques, peu d'études ont été faites sur ce sujet. Si on reprend l'exemple de la lidocaïne, il a été montré qu'en fonction du moment d'administration dans la journée la perméabilité du principe actif à travers les érythrocytes humain est différente. La perméabilité de la molécule est plus forte à 22h qu'à 10h (42).

2.1.3. Métabolisation

La métabolisation est la transformation du médicament par des réactions enzymatiques en métabolite. Le but étant de rendre la molécule plus hydrophile afin qu'elle soit plus facilement éliminée par l'organisme. La métabolisation des principes actifs se fait principalement par le foie. Or, plusieurs études ont montré que les enzymes hépatiques et même le débit de perfusion hépatique suivent des rythmes circadiens ayant une influence sur la métabolisation des principes actifs.

2.1.3.1 Activité enzymatique

L'activité des enzymes hépatiques va avoir une incidence sur le métabolisme du principe actif. La variation circadienne de l'activité de différentes enzymes hépatiques a été prouvée et pourrait expliquer les différences cinétiques d'une molécule administrée à différents moments de la journée. Nair et Casper ont mesuré, chez le rat, la durée de l'anesthésie par l'hexobarbital et la variation de l'activité enzymatique de l'hexobarbital oxydase, enzyme hépatique qui le dégrade. On s'aperçoit rapidement que l'activité minimale de l'enzyme est à 14 heures, période de la journée où les rats dorment le plus. Cette expérience met en évidence que le métabolisme hépatique du principe actif est soumis à des variations temporelles (figure 11) (43).

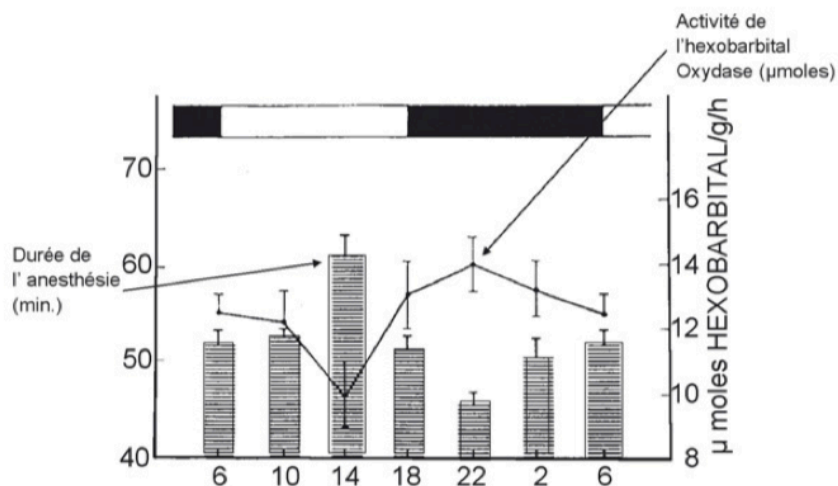


Figure 11 : Variations temporelles de la durée d'anesthésie induite par injection d'hexobarbital chez le rat et de l'activité de l'hexobarbital oxydase (43).

2.1.3.2. Débit de perfusion hépatique

Le débit de perfusion hépatique suit une variation circadienne, c'est ce qui a été montré par Lemmer et Nold en 1991 (44), en injectant du vert d'indocyanine à différents moments de la journée chez 10 hommes volontaires sains. Ils se sont rendus compte que la clairance hépatique et donc le débit de perfusion hépatique varie de manière circadienne avec un maximum le matin. Cette variation donne une partie de l'explication de la variation cinétique des principes actifs à coefficient d'extraction hépatique élevé.

2.1.4. Élimination

Le rein est le principal acteur de l'élimination des principes actifs. De nombreux facteurs vont varier au niveau de cet organe et vont avoir une influence sur l'élimination : la clairance, le débit sanguin de perfusion rénale, le pH urinaire (45)...

Il faudra également prendre en compte les propriétés physico chimiques de la molécule dans cette étape, les principes actifs hydrosolubles seront éliminés sous forme inchangée. Quant aux PA acide pH dépendants, ils seront éliminés plus rapidement le soir que le matin. Dans une étude, Reinberg et al. (46), ont montré que l'excrétion rénale d'un principe actif acide comme l'acide salicylique était plus rapide avec une administration vespérale, plutôt qu'une administration matinale. Ce phénomène s'explique par le fait que le pH urinaire suit un rythme circadien, il sera plus basique le soir et la nuit alors que l'acidité sera maximale au petit matin. L'acide salicylique sera ionisé sous de salicylate, or, les ions hydrophiles ne passent pas les membranes lipidiques par diffusion passive. Ainsi, une fois filtré par le glomérule, il y aura moins de réabsorption tubulaire et donc plus d'élimination urinaire lorsque le pH urinaire est moins acide.

Finalement, énormément de rythmes biologiques vont avoir une influence sur la chronopharmacocinétique à toutes les étapes de celle-ci (figure 12), il est donc primordial de les prendre en compte afin de pouvoir optimiser le moment de prise des principes actifs.

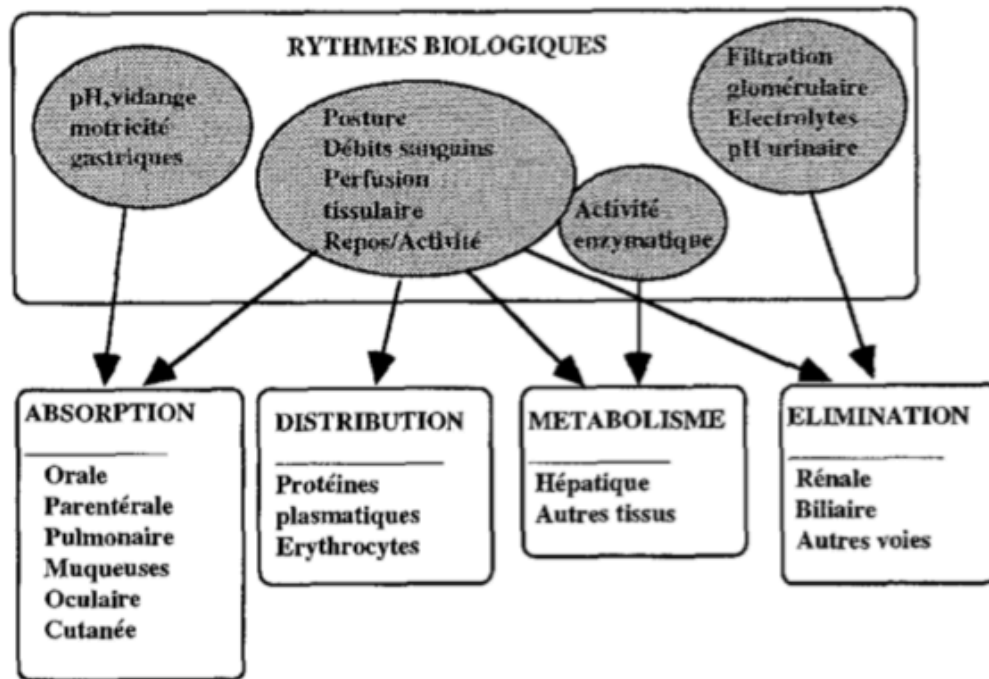


Figure 12 : Rythmes biologiques de différents paramètres physiologiques susceptible d'influencer la pharmacocinétique des médicaments (47).

S'il existe des variations périodiques prévisibles de la pharmacocinétique d'une molécule, il en est de même pour sa pharmacodynamie. Les rythmes biologiques vont avoir une influence sur les effets de la molécule, c'est la chronesthésie (figure 13).

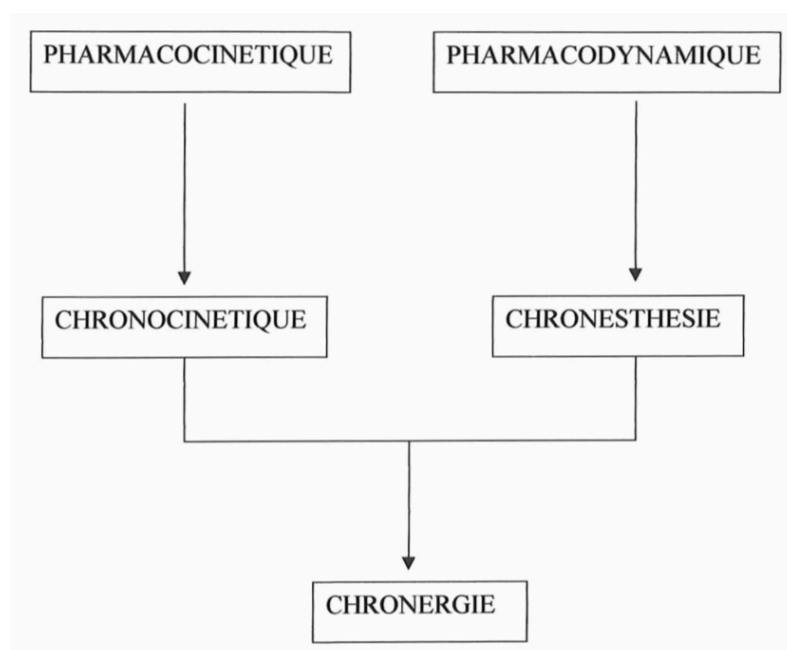


Figure 13 : Relation entre chronocinétique, chronesthésie et chronergie (28).

2.2. Chronesthésie

2.2.1. Définitions

L'origine du mot chronesthésie a été utilisée pour désigner les changements rythmiques de la sensibilité des cibles des principes actifs ne pouvant être expliqués par la chronopharmacocinétique. Ce mot sera utilisé plus tard et après de nombreuses découvertes expérimentales par Reinberg, La Brecque et Smolensky pour qualifier l'équivalent de la pharmacodynamie en chronopharmacologie. En effet, le mot chronopharmacodynamie, en plus d'être un mot assez lourd, n'apporte pas de spécification ni de précisions car les autres concepts de la chronopharmacologie (chronocinétique, chronesthésie, chronergie) prennent déjà en compte les variations des effets et du métabolisme des principes actifs dans l'organisme (figure 13) (48). Par conséquent la chronocinétique et la chronesthésie sont des concepts complémentaires.

La chronesthésie a alors été définie comme les variations prévisibles de la susceptibilité d'un système cible à un principe actif dans le temps. Une cible pouvant aller d'un récepteur à un organe entier (28).

2.2.2. Paramètres influençant la chronesthésie

Il a été prouvé que les récepteurs suivent des rythmes circadiens mais cela ne suffit pas à expliquer les variations prévisibles de la chronesthésie, d'autres mécanismes sont également en cause.

2.2.2.1. Rythmes circadiens des récepteurs

Les récepteurs suivent des rythmes circadiens. Il s'agit de variation qui concernent le nombre de sites de liaison (B_{max}) plutôt que la capacité de liaison des sites (K_d). Des rythmes circadiens statistiquement significatifs existent pour tous les récepteurs étudiés par Wirz-Justice et ses collègues dans la partie antérieure du cerveau de rat. (49) Il s'agit des récepteurs adrénergiques (α_1 , α_2 et β), dopaminergiques, sérotoninergiques (1 et 2), cholinergiques, les récepteurs opioïdiques et GABAergiques. A noter qu'il y a une variation des rythmes selon la région du cerveau, l'âge, la souche génétique de l'animal et même au sein d'une même souche il y aura des variations selon la lignée.

2.2.2.2. Autres paramètres influençant la chronesthésie

Les rythmes circadiens des récepteurs ne suffisant pas à expliquer complètement le phénomène de chronesthésie, Lemmer et al. ont poussé leurs recherches pour découvrir d'autres mécanismes.

Ainsi, si l'on prend l'exemple de l'activation d'un récepteur couplé à une protéine G_s par un agoniste, il y a production d'un second messenger qui est l'adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique). La synthèse de ce second messenger est réalisée par l'adénylate cyclase à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). Les phosphodiésterases ont quant à elle un rôle inverse et accélère la dégradation de l'AMPc.

Il existe une grande amplitude circadienne du système adénylate-cyclase-phosphodiesterase qui amplifie la variation circadienne de la réponse du PA sur son récepteur. En d'autres termes, la production des seconds messagers ainsi que leur dégradation suivent des rythmes circadiens, ce qui peut être une source de variabilité indirecte d'une réponse d'un ligand à son récepteur (50).

2.2.3. Applications cliniques de la chronesthésie

La peau et l'arbre bronchique sont deux systèmes qui se prêtent bien aux études de la chronesthésie car on peut directement quantifier la réponse après une stimulation directe.

2.2.3.1. Au niveau de l'arbre bronchique

L'inhalation de l'orciprénaline (un bronchodilatateur bêta-2 mimétique) engendre des effets différents selon le moment de la journée. Cette substance a été testée par Gaultier et al. chez des enfants asthmatiques et sains à certaines heures fixes de la journée : 07h30, 11h30, 16h30, 22h30. Ils se sont aperçus que l'effet bronchodilatateur significatif est obtenu seulement à 07h30 et 22h30, l'effet du traitement est très faible aux autres heures testées (11h30 et 16h30) (28).

Ces rythmes circadiens de l'activité bronchique ont été montrés avec d'autres substances régulant le diamètre des bronches comme par exemple l'histamine, le bromure d'ipratropium, ce qui confirme l'aspect chronesthésique de la chronopharmacologie.

2.2.3.2. Au niveau cutané

En quantifiant la réaction cutanée via la surface d'un érythème ou d'une papule survenant après l'injection de produits comme le 48/80 (un histamino-libérateur) ou d'autres allergènes chez des sujets spécifiques sensibilisés, Reinberg et al. ont mis en évidence une variabilité circadienne de la peau à ces agents avec des réactions plus ou moins importantes selon le moment de la journée (51).

Une autre étude de Reinberg a mis en évidence des rythmes circadiens grâce à la lidocaïne. Les résultats ont montré que selon l'heure de l'injection intradermique, la durée d'anesthésie n'était pas la même, elle était de l'ordre de 12 minutes entre 07h00 et 09h00 alors qu'elle dépassait les 30 minutes pour une injection autour de 15h00 en redescendant à environ 17 minutes entre 17h00 et 19h00 (52).

2.2.3.3. Autre application

Decousus et al. ont mené une étude dans laquelle l'héparine non fractionnée a été administrée par perfusion intraveineuse continue, sur 48h, à 6 patients. L'évolution du temps de céphaline activée, du temps de thrombine et du test d'inhibition du facteur Xa ont été réalisés toutes les 4h. Il s'avère que ces paramètres suivent un rythme circadien de très grande amplitude provenant de la susceptibilité des systèmes cibles car il existe une périodicité de la pharmacocinétique mais son amplitude est relativement faible et ne suffit pas à expliquer à elle seule ces variations (53).

2.3. Chronergie (28)

2.3.1. Définitions et historique

Le terme de chronergie a été introduit pour qualifier les différences rythmiques des effets des principes actifs sur l'organisme. Il correspond aux variations prévisibles dans le temps des effets du principe actif sur l'organisme entier et non plus sur une cible. Cette notion inclut plusieurs concepts de la chronopharmacologie :

- Les effets désirés (chrono-efficacité)
- Les effets non désirés (chrono-toxicité)
- La tolérance (chrono-tolérance)

La chronergie va prendre en compte la partie chronocinétique de la substance mais également la chronesthésie des systèmes cibles dans l'organisme (48).

Jusque dans les années 1960, on pensait que la toxicologie était quelque chose de régulier dans le temps, on ne prenait pas en compte ces paramètres. Or, Halberg et Haus ont montré que ce n'est pas un phénomène constant, la sensibilité et/ou la résistance de l'animal à un agent toxique suit des variations périodiques prévisibles. C'est à dire qu'il existe des rythmes circadiens de susceptibilité et de tolérance vis à vis d'un agent potentiellement toxique. Plusieurs espèces ont été étudiées et pour chacune d'entre elles, on peut définir une heure maximum de l'effet toxique d'une molécule sur 24 heures, se trouvant généralement à 12 heures de l'heure maximum de tolérance ou de minimum de toxicité.

2.3.2. Chronotoxicité

Selon Reinberg, la chronotoxicité d'un agent physique ou chimique correspond aux variations périodiques (circadiennes, circamensuelles, circanuelles...) d'un ou plusieurs de ses effets toxiques et/ou non désirés.

2.3.3. Chronotolérance

Reinberg définit la chronotolérance comme étant la résistance aux effets toxiques et/ou non désirés d'un agent physique ou chimique en fonction du moment d'administration.

2.3.4. Mécanismes de la chronotoxicologie

2.3.4.1. Généralités

Des expériences ont montré qu'une très grande variété d'agents physiques et chimiques ont une chronotoxicité. C'est à dire qu'on a pu démontrer un rythme circadien de susceptibilité et/ou de tolérance de l'organisme à certains agents.

Par exemple, ces expériences ont mis en évidence des rythmes circadiens avec les effets des stimulations auditives chez la souris. Ces sons à haute fréquence entraînent des convulsions mortelles à une intensité relativement forte chez la souris. Il a été observé un pic de susceptibilité vis-à-vis de ce phénomène vers 22 heures avec un son d'environ 110 décibels/60s. Mais les chronobiologistes ne se sont pas arrêtés là, en effet, la chronotoxicité de beaucoup d'autres agents a été prouvée, cela va des radiations thermiques ou ionisantes jusqu'aux agents chimiques. Parmi les substances chimiques étudiées, on retrouve des toxines d'agents bactériens, des extraits végétaux toxiques (strychnine, belladone, atropine, colchicine...), des neuromédiateurs comme l'histamine ou l'acétylcholine, des psychotropes (amphétamines, benzodiazépines...), des anesthésiques, antibiotiques, AINS ect... Des études portant également sur des substances susceptibles de se retrouver dans l'environnement comme les solvants industriels, les pesticides, le monoxyde de carbone ect...

Plusieurs processus, à différents niveaux sont en cause dans la chronotoxicité :

- La chronopharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination vont varier en fonction de l'heure d'administration de la molécule.
- La chronesthésie, la susceptibilité des systèmes cibles va varier au cours de la journée.
- Les effets toxiques spécifiques d'un agent vis-à-vis d'un organe ou d'une fonction.

2.3.4.2. Chronotoxicité hépatique

Les enzymes hépatiques sont un bon indice d'un signe de souffrance hépatique. Parmi elles, les transaminases sanguines, c'est à dire les ASAT (aspartate-amino-transférase) et ALAT (alanine amino-transférase) vont fortement augmenter (les valeurs vont être multipliées par 2 ou 3) lorsque les hépatocytes sont lésés. En chronobiologie, on va s'intéresser à la variation de ces indices enzymatiques sur 24 heures pour avoir des renseignements sur la chronotoxicité d'une molécule.

Une expérience de Lavigne et al. consistant à injecter du chloroforme à des rats et à suivre l'évolution des concentrations sériques en enzymes hépatiques a montré une hépatotoxicité maximale vers 21h00 et une tolérance accrue vers 09h00 (54) (tableau 2).

Injection time	Groups 6 rats/group	SGPT ^a	SGOT ^a	LDH ^a	G6Pase ^b
		Mean ± S.E.M. (Percentage difference from the corresponding saline group)			
09:00 h	Saline	45.8 ± 2.6	141.2 ± 3.7	238.0 ± 14.8	7.05 ± 0.64
	CHCl ₃	65.0 ± 12.8 (+41.9%)	224.0 ± 34.7* (+58.6%)	757.3 ± 113.4* (+218.0%)	6.38 ± 0.47 (-9.6%)
13:00 h	Saline	35.7 ± 4.1	158.0 ± 12.0	234.0 ± 13.4	7.53 ± 0.14
	CHCl ₃	69.6 ± 16.4 (+94.9%)	558.4 ± 136.7* (+253.1%)	1378.0 ± 391.0* (+488.9%)	4.78 ± 0.33* (-36.6%)
17:00 h	Saline	45.7 ± 2.9	152.2 ± 4.2	287.2 ± 16.0	5.74 ± 0.24
	CHCl ₃	105.0 ± 19.8* (+129.7%)	648.0 ± 42.2* (+325.7%)	1520.0 ± 170.9* (+429.6%)	5.02 ± 0.35 (-12.6%)
21:00 h	Saline	40.2 ± 3.0	122.4 ± 3.7	215.2 ± 29.9	6.90 ± 0.26
	CHCl ₃	126.2 ± 4.1* (+213.9%)	682.7 ± 11.6* (+457.8%)	2348.0 ± 36.6* (+992.0%)	6.86 ± 0.31 (-0.6%)
03:00 h	Saline	41.1 ± 4.1	174.6 ± 10.3	265.0 ± 20.6	5.75 ± 0.17
	CHCl ₃	104.2 ± 11.7* (+153.5%)	795.2 ± 26.2* (+355.4%)	1737.3 ± 208.9* (+555.5%)	4.86 ± 0.21* (-15.5%)

^aSerum enzyme activities: units/ml.

^bHepatic G6Pase activity: mg of inorganic phosphate/g liver.

*Significantly different ($P < 0.05$) from the corresponding saline group.

Tableau 2 : Concentration des enzymes hépatique en fonction du moment d'injection du chloroforme chez le rat (54).

2.3.4.3. Chronotoxicité rénale

Le rein est l'organe principal de l'élimination des principes actifs, il reçoit 25% du débit sanguin cardiaque. Un agent toxique mis en contact avec les reins va entraîner des lésions tubulaires. Ces lésions vont être suivies de libération d'enzymes dans les urines, on va pouvoir doser ces enzymes qualitativement et quantitativement pour savoir s'il s'agit de lésions proximales ou bien distales du tubule. Avec cette méthode il est possible de définir les rythmes circadiens de la néphrotoxicité de certaines substances.

On va s'intéresser à la diurèse, la clairance, la concentration en urée ou certaines enzymes dans les urines. Pour qu'un type d'enzymes soit considéré comme un marqueur de néphrotoxicité, il doit être trouvé en concentration élevée au niveau du parenchyme rénal et être absent ou rare dans les voies urinaire inférieures. L'enzyme doit également être un marqueur rénal pour un niveau particulier du néphron (proximal, distal...) ou un marqueur spécifique d'un organe intracellulaire. Par exemple, une augmentation de la concentration en N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase (NAG) urinaire indique une lésion lysosomiale tubulaire proximale (figure 14).

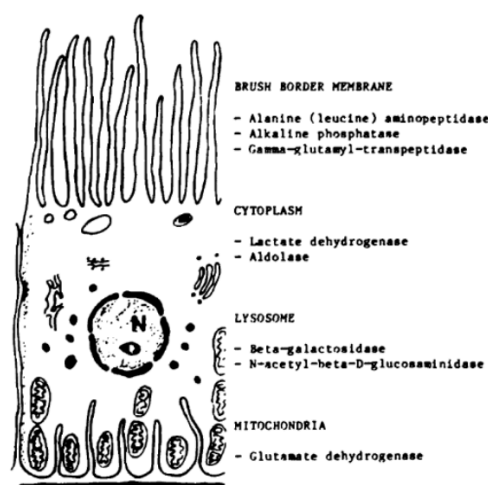


Figure 14 : Localisation des marqueurs enzymatiques utilisé pour qualifier la néphrotoxicité du tubule proximal (55).

Cal et al. ont mené des études sur la chronotoxicité rénale des métaux lourds et des antibiotiques. Ils ont trouvé que pour les antibiotiques étudiés (dibécacine, nétilmicine, gentamicine, amikacine), il existe des variations circadiennes et circannuelles de grandes amplitudes. En dosant différentes enzymes spécifiques, les phosphatases alcalines (AP), la N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase (NAG) et la gamma-glutamyl transferase (GGT), ainsi que la diurèse et la protéinurie ils se sont aperçus que la néphrotoxicité de ces antibiotiques est à son paroxysme entre la fin de période de repos du rat et le début de sa phase d'activité nocturne (55).

Le cisplatine est connu pour sa néphrotoxicité pouvant causer la mort. Hrushesky et al. ont cherché à définir la chronotoxicité de cette molécule afin qu'elle soit le mieux tolérée possible. Ils se sont servis de l'enzyme NAG qui s'est révélée être libérée dans l'urine proportionnellement au degré de dysfonctionnement rénal induit par le cisplatine. Les résultats de leurs études ont montré que chez le rat, le cisplatine avait une meilleure tolérance rénale s'il était administré à la fin de leur période d'activité plutôt qu'au début de leur période d'activité (56).

2.3.4.4. Chronotoxicité hématologique

De nombreuses études ont montré que le système immunitaire des mammifères suit des rythmes circadiens. Toutes les cellules sanguines ont été documentées chez les animaux et chez les êtres humains. Abo et Kumagai ont par exemple démontré la périodicité circadienne du nombre de lymphocytes (57).

D'autres travaux de Hrushesky et al. sur le cisplatine et l'adriamycine ont montré que selon le moment d'injection dans la journée, la cytotoxicité n'était pas la même. Pour cela, ils ont pris en compte l'heure d'administration des substances anti-cancéreuses. Ils ont remarqué que l'on pouvait retrouver une normalisation de l'hémogramme (du nombre des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes et des plaquettes) au bout d'environ 3 semaines si on donnait l'adriamycine à 06h00 et le cisplatine à 18h00. Si ces horaires ne sont pas respectés l'hématotoxicité des substances se prolongent de 1 à 2 semaines. Ce phénomène va avoir une répercussion sur les cycles du patient puisqu'avec le premier schéma on pourra recommencer un cycle au bout des 3 semaines alors qu'il faudra attendre 1 à 2 semaines de plus avec un autre schéma posologique.

2.3.4.5. Chronotoxicité gastro-intestinale

Les nausées, vomissements et les diarrhées sont les effets indésirables les plus fréquents pour tous les médicaments. Il est donc important de se demander le moment opportun pour limiter ses effets. Les chronobiologistes se sont intéressés à cette chronotoxicité grâce aux variations temporelles du pH gastrique, d'hormones comme la gastrine ou le VIP ou encore par une observation directe de l'histologie de la muqueuse gastrique ou du colon. Ils ont découvert qu'il existait des moments d'administration qui pouvaient limiter ce genre d'effets pour certaines molécules.

Par exemple, pour l'aspirine qui est une molécule très utilisée et pourvoyeuse d'ulcérations gastriques ou d'hémorragies digestives, il est important de définir le moment où ses effets indésirables sont les plus faibles. Une prise d'aspirine vespérale entraîne moins de lésions au niveau de la muqueuse gastrique par opposition à une prise matinale (58).

2.3.5. Conséquences pratiques de la chronotoxicité sur les études pharmacologiques

En prenant en compte ce phénomène de chronotoxicité, on se rend compte que certains modèles expérimentaux comportent de nombreuses erreurs pouvant avoir des conséquences dramatiques.

La dose létale 50 (DL 50) d'un agent correspond à la dose qui provoque la mort de 50% des animaux d'un lot expérimental. Lors de ces études, les scientifiques vont prendre un certain nombre de données en compte : la forme de l'agent, la voie, la durée d'administration, l'espèce, la lignée génétique, le sexe, le poids, la taille, les conditions notionnelles ect... Cette DL 50 fait partie des données requises pour l'exploitation d'une nouvelle molécule mais certains éléments pouvant entraîner des différences significatives ne sont pas pris en compte : le moment d'administration des agents (en terme de journée, mois ou même saison) ou encore la synchronisation des animaux.

En effet, la DL 50 d'un principe actif va fortement varier en fonction de l'heure d'administration. De plus, ces études sont généralement faites en journée et sur des rats ou des souris qui ne sont pas synchronisés comme les humains puisque leur période d'activité se situe la nuit. La mort est le critère d'évaluation de la toxicité mais on peut trouver des différences de 0 à 70% de survie selon le moment auquel est pris le traitement (48).

2.4. De la chronopharmacologie à la chronothérapie

La description des différents rythmes biologiques physiologiques ayant une influence sur la toxicologie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ont poussé les chercheurs à utiliser ces connaissances des variations périodiques à des fins thérapeutiques. Depuis les années 70 ils cherchent à corriger les altérations de l'organisation temporelle liées à certaines maladies. Les résultats de ces recherches ont permis de donner naissance à la chronothérapie.

La chronothérapie est le fait de choisir le meilleur moment d'administration du médicament dans la journée pour une meilleure efficacité, tolérance et une moindre toxicité en fonction des rythmes biologiques, ce qui se traduit par une amélioration de la balance bénéfice/risque (30).

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des premières causes de décès en France actuellement, la chronothérapie pourrait potentiellement éviter de nombreuses complications cardiovasculaires si le traitement est adapté et qu'il est pris au bon moment. Dans cette thèse, nous nous intéresserons à la place de la chronothérapie dans le traitement de l'insuffisance coronarienne.

II. Physiopathologie et chronopathologie de l'insuffisance coronarienne.

Selon l'OMS 17,5 millions de décès dus aux maladies cardiovasculaires ont été enregistrés en 2012 et 80% des crises cardiaques ou des AVC prématurés sont évitables. On estime que les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux resteront la première cause de mortalité avec 23,6 millions de décès d'ici 2030 d'où la nécessité d'une prise en charge optimale de ces pathologies.

1. Rappels sur l'insuffisance coronarienne (59)

Le cœur représente à lui seul, environ 11% de la consommation totale d'oxygène de l'organisme, il s'agit d'un organe essentiel du corps humain puisqu'il permet d'assurer un débit cardiaque suffisant afin de subvenir aux besoins en nutriments et en oxygène des autres organes

L'insuffisance coronarienne peut être définie comme un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène et nutriments au niveau de cœur.

Cette maladie est due à une atteinte des vaisseaux qui vascularisent le cœur : les artères coronaires. Cette atteinte est bien souvent liée à la formation de plaques athéromateuses qui vont venir obstruer plus ou moins complètement la lumière de ces vaisseaux. Cette obstruction se traduit alors par une diminution du débit sanguin coronaire à l'origine d'une ischémie myocardique entraînant ou non des douleurs (crises d'angor) pouvant aller jusqu'à la nécrose des cellules myocardiques lorsque l'obstruction est complète et irréversible : c'est l'infarctus du myocarde.

1.1 Vascularisation du cœur (60)

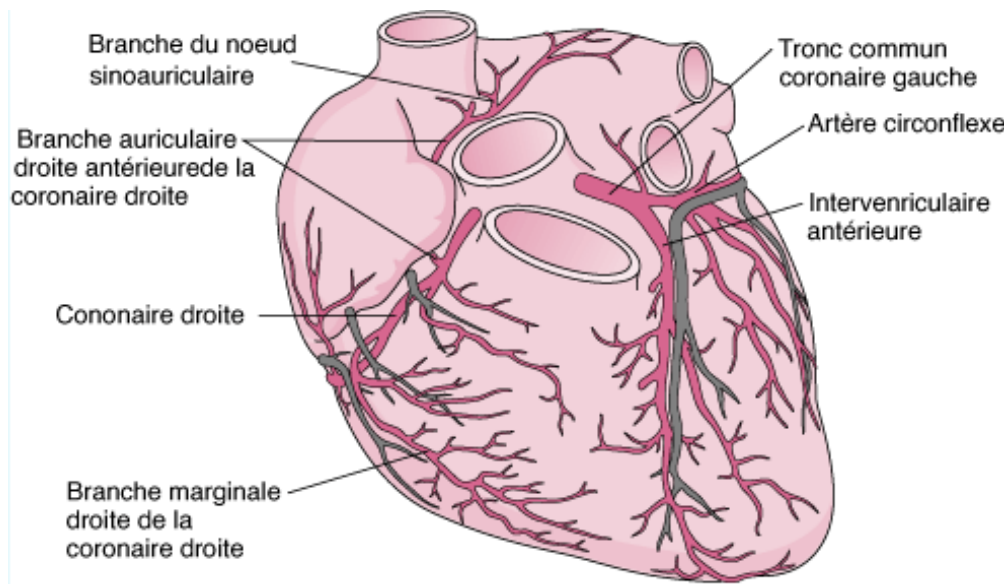


Figure 15 : Schéma des artères coronaires (61).

On dénombre deux artères coronaires principales, dont le nom vient de leur forme en couronne autour du cœur. Elles prennent toutes les deux leur origine dans l'aorte. Ce sont ces artères qui vont permettre l'irrigation du cœur et donc l'apport en nutriments et en oxygène au myocarde (figure 15).

- L'artère coronaire gauche : elle possède un tronc commun donnant naissance à l'artère interventriculaire irriguant les 2/3 de la partie supérieure du septum interventriculaire et du ventricule gauche, ainsi qu'à l'artère circonflexe qui irrigue une grosse partie du ventricule gauche (figure 15).
- L'artère coronaire droite : elle va irriguer essentiellement le ventricule droit, l'atrium droit ainsi qu'une partie du tissu nodal à l'origine du rythme cardiaque.

On qualifie de « dominante » l'artère qui va vasculariser la paroi diaphragmatique ainsi que la partie inférieure du septum interventriculaire. Dans 80% des cas on aura une dominance de l'artère coronaire droite, dans 10% des cas elle sera à gauche et dans les 10% restants c'est un partage entre les deux artères coronaires, on parle alors de circulation équilibrée.

A partir de ces artères cheminant dans l'épicarde naissent des artères en position perpendiculaires, dites « perforantes », qui vont permettre d'atteindre le réseau capillaire du myocarde.

Le retour veineux est quant à lui effectué principalement par le sinus coronaire qui va se terminer dans l'oreillette droite.

Les artères coronaires sont subdivisées en 2 compartiments : (figure 16)

- La macrocirculation qui comprend les artères épicaudiques de gros calibre (0,5-5mm). Ce sont les vaisseaux les plus touchés par l'athérosclérose, ils ont principalement un rôle de conductance.
- La microcirculation : les artères extramurales ou pré-artériolaires de calibre intermédiaire (0,1-5mm) et les artères intramurales ou artérioles (calibre inférieur 0,1mm) dites de résistances car elles représentent la plus grosse part des résistances à l'écoulement du sang dans les vaisseaux.

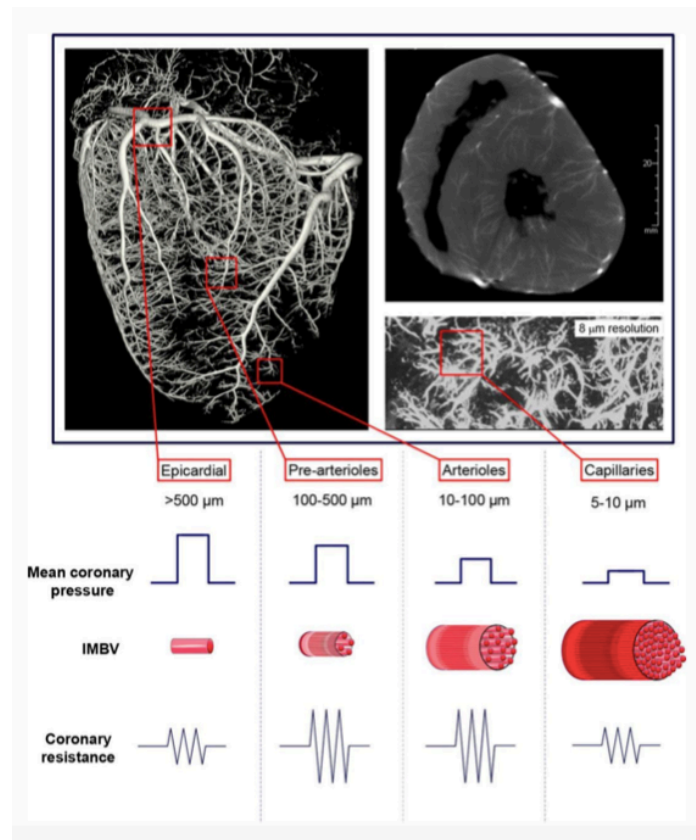


Figure 16 : Représentation du système artériel coronarien d'un cœur de porc avec les variations de la pression artériolaire moyenne (Mean coronary pressure), du volume sanguin intramyocardique total (IMBV) et de la résistance à l'écoulement du sang (coronary resistance) en fonction du type de vaisseau coronaire (62).

Les artères coronaires sont composées, depuis l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau, de 3 couches distinctes :

- L'intima, cette partie correspond à l'endothélium du vaisseau. Il s'agit d'une couche monocellulaire tapissant la paroi du vaisseau, elles sont orientées dans le sens d'écoulement du sang. L'endothélium repose sur la couche sous-endothéliale (couche de tissu conjonctif), arrive ensuite la limitante élastique interne séparant l'intima de la média.
- La média, constituée de cellules musculaire lisses dans les artères de petit et moyen calibre. Elle est également composée de collagène et d'élastine, la limitante élastique externe forme la séparation avec l'adventice.
- L'adventice, couche la plus externe du vaisseau, est constituée de fibre de collagène et d'élastine où se trouvent les terminaisons nerveuses sympathiques, elle contient également les capillaires vascularisant la paroi de l'artère (vasa vasorum) (figure 17).

Pour les artérioles, la limitante interne est très fine voire inexistante, tout comme la limitante élastique externe. Elles sont composées de 2 à 3 couches de cellules musculaires lisses ou d'une couche de cellules musculaires lisses circulaires, l'adventice est mince pour ce type de vaisseau.

Les capillaires sont constitués de cellules endothéliales reposant sur une lame basale et quelques fibres de collagène permettant les échanges gazeux et en nutriments entre le sang et les tissus.

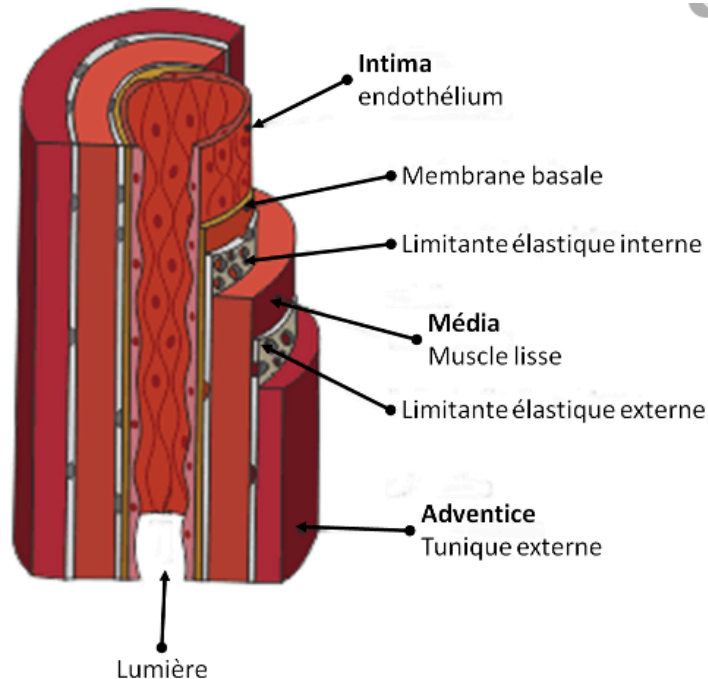


Figure 17 : Schéma des 3 couches histologiques composant une artère (63).

Les artères coronaires permettent d'acheminer l'oxygène et les nutriments indispensables au bon fonctionnement du muscle cardiaque mais ces apports sont régulés et vont dépendre de plusieurs facteurs.

1.2. Apports en oxygène

L'oxygénation du myocarde est variable au cours d'un cycle cardiaque.

Lors de la systole, la contraction du muscle cardiaque provoque l'écrasement des vaisseaux intra-pariétaux, principalement dans le ventricule gauche où la pression est la plus importante. Dans les vaisseaux sous-endocardiques qui subissent à la fois la pression intraventriculaire ainsi que la contraction des fibres musculaires adjacentes, le sang aura beaucoup plus de mal à passer que dans les vaisseaux sous-épicaux, ce qui fait de la zone sous-endocardique une zone de vulnérabilité à risque d'ischémie.

Lors de la diastole, la relaxation des fibres musculaires du cœur permet de rétablir le flux sanguin dans les vaisseaux coronaires, le sang sera alors dirigé préférentiellement vers les couches sous-endocardiques pour palier à la baisse de perfusion sanguine subie par ces vaisseaux en systole.

En plus de la variation de l'oxygénation au cours du cycle cardiaque, les apports en oxygène au niveau du myocarde sont également dépendant du débit sanguin coronaire et de l'extraction d'oxygène du sang.

1.2.1. L'extraction d'oxygène du sang

L'extraction d'oxygène du sang correspond à la différence entre le contenu artériel en oxygène et le contenu veineux en oxygène. Cette extraction tissulaire du sang à l'état basal est de 70% maximum, cette valeur n'est pas modulable. Ainsi, si les besoins augmentent, le seul moyen pour augmenter les apports en oxygène au niveau du cœur est une augmentation du débit sanguin coronaire.

1.2.2. Le débit sanguin coronaire (DCor)

Il existe une corrélation entre la consommation en oxygène du muscle cardiaque et le débit sanguin coronaire. Le débit sanguin coronaire correspond à la quantité de sang qui passe dans les vaisseaux coronaires sur un certain laps de temps (on l'exprime en ml/min). Le débit sanguin coronaire va dépendre de deux facteurs : la pression de perfusion coronaire et les résistances vasculaires coronaires.

1.2.2.1. La pression de perfusion coronaire

La perfusion coronaire permet d'alimenter le cœur en sang pour qu'il puisse bénéficier des composés chimiques nécessaires à son métabolisme. La pression de perfusion coronaire est définie comme étant la différence entre la pression diastolique aortique à sa base et celle du sinus coronaire ou du ventricule gauche en télédiastole. La mesure de la pression aortique n'étant pas réalisable en clinique, on recourt à la mesure de la pression artérielle moyenne (PAM) qui est la plus proche de la pression retrouvée au niveau de la racine aortique. Il faut soustraire la valeur de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire (PAPO) qui reflète la pression diastolique du ventricule gauche en télédiastole pour obtenir la pression de perfusion coronaire (PPC), ainsi :

$$PPC = PAM - PAPO$$

La pression de perfusion coronaire doit toujours être supérieure à 40mmHg car en dessous, les apports en oxygène ne sont pas suffisant et cela peut entraîner une ischémie du myocardique.

1.2.2.2. Les résistances vasculaires coronaires

Les résistances coronaires sont les mécanismes qui s'opposent à l'écoulement du sang dans les vaisseaux coronaires réduisant ainsi le débit sanguin coronaire. Elles résultent de la somme des résistances suivantes :

- La résistance visqueuse basale

C'est la résistance des vaisseaux coronaires à l'écoulement du sang au moment où le cœur est en diastole, la résistance est donc minime puisqu'elle dépend seulement de la viscosité du sang.

Dans les artères épicaudiques saines, cette résistance ne varie pas et à une faible incidence, moins de 10% des résistances totales (figure 16).

L'athérosclérose pouvant se développer dans ces artères peut entraîner un rétrécissement de la lumière des vaisseaux et donc une augmentation des résistances à l'écoulement du sang.

Pour une artère sténosée à plus de 50%, il y aura une chute du débit sanguin coronaire à l'effort et si la sténose atteint 90% le flux sanguin coronaire sera restreint même au repos (64).

- La résistance intrinsèque

Elle correspond au tonus artériolaire, c'est à dire au degré de contraction des artérioles et des sphincters précapillaires à l'état basal. Elle dépend de l'autorégulation métabolique et est 4 à 5 fois plus élevée que la résistance visqueuse basale (figure 17).

- La résistance extrinsèque :

Elle est liée à la pression intra- myocardique, elle se traduit par la compression du réseau coronaire. Cette résistance est très augmentée en systole mais son rôle est négligeable en diastole puisque la compression du réseau coronaire varie au cours du cycle cardiaque.

Pendant la systole, on va avoir une compression des petits vaisseaux, de plus en plus importante de l'épicaire vers l'endocarde. C'est pour cela que l'on parle de fragilité des vaisseaux de l'endocarde, ils sont écrasés lors de la systole, ce qui limite le flux sanguin de ces vaisseaux, les exposant ainsi à une possible ischémie.

Au cours du cycle cardiaque, les résistances à l'écoulement du sang dans les vaisseaux coronaires vont varier.

Lors de la diastole, il s'agit principalement de la résistance visqueuse qui représente une faible opposition au flux sanguin, permettant ainsi une bonne irrigation de l'endocarde.

Lors de la systole, les résistances vont fortement augmentées, il y aura donc des systèmes d'autorégulation afin de maintenir un flux sanguin coronaire correct permettant la bonne oxygénation du myocarde.

L'autorégulation correspond à la capacité des vaisseaux coronaires à adapter les résistances à l'écoulement du sang aux divers stimuli afin de maintenir un débit sanguin coronaire constant.

1.2.2.3. Régulation du débit sanguin coronaire

La régulation du débit coronaire se fait par plusieurs mécanismes qui permettent de maintenir une oxygénation stable du myocarde. Le débit sanguin coronaire est sous triple régulation :

- l'autorégulation métabolique qui va prendre le pas sur les autres,
- l'autorégulation par le système neuro-humoral et,
- une régulation via les facteurs endothéliaux.

Ces systèmes de régulation vont permettre de maintenir un débit sanguin coronaire stable entre 60 et 160mmHg en modifiant les résistances à l'écoulement dans les vaisseaux coronaires.

1.2.2.3.1 Autorégulation métabolique

L'autorégulation métabolique va permettre de réguler les résistances à l'écoulement du sang dans les artérioles afin qu'elles soient proportionnelles aux modifications de la pression de perfusion coronaire. Ce phénomène de régulation se fait instantanément et permet un retour en 10 à 30 secondes à un débit sanguin coronaire stable. Les mécanismes à la base de l'autorégulation métabolique ne sont pas encore élucidés mais plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer ce phénomène.

- L'adénosine jouerait un rôle important dans cette régulation. Cette substance est libérée par les cardiomyocytes lorsque la consommation d'ATP est supérieure à sa synthèse en cours (lors d'une hypoxie, une ischémie ou encore un exercice). Elle entraîne une vasodilatation rapide principalement au niveau des artères coronaires de diamètre inférieur à 100µm permettant une augmentation du flux sanguin coronaire et donc une augmentation des apports au myocarde.
- Les canaux potassiques ATP dépendant: l'ATP intracellulaire des cellules musculaires lisses va diminuer au cours d'une ischémie, ce qui va entraîner une ouverture des canaux potassiques à l'origine d'une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses. Cette hyperpolarisation empêche l'entrée de calcium dans le cytoplasme des cellules musculaires lisses ce qui permet leur relaxation et donc une vasodilatation des artères coronaires à l'origine d'une augmentation du débit coronaire.
- La PaO₂ locale a une influence sur le débit sanguin coronaire. En effet, il augmente proportionnellement à la chute de la PaO₂. L'hypoxie permet une vasodilatation des vaisseaux coronaires afin d'augmenter le débit sanguin coronaire.
- Une acidose par augmentation des lactates (par le métabolisme anaérobie) et des protons H⁺ par hypercapnie (augmentation de la PaCO₂) entraîne également une vasodilatation coronaire, dont le mécanisme n'est pas encore élucidé.

En dessous d'une pression coronaire de 40mmHg, les vaisseaux de la zone sous-endocardique seront déjà dilatés au maximum, c'est à dire que l'autorégulation sera au maximum de ses capacités. Si la pression coronaire continue de baisser le débit sanguin coronaire deviendra insuffisant ce qui exposera le cœur à un risque d'ischémie.

Les vaisseaux de la zone sous-épicaire sont, quant à eux, capables de maintenir un débit sanguin coronaire constant jusqu'à une pression de 25mmHg. Avec la chute de pression de perfusion coronaire, les artères sous-endocardiques seront donc dilatées au maximum avant les artères épicares ce qui reflète la vulnérabilité plus importante des zones sous-endocardique vis à vis d'une ischémie (figure 18).

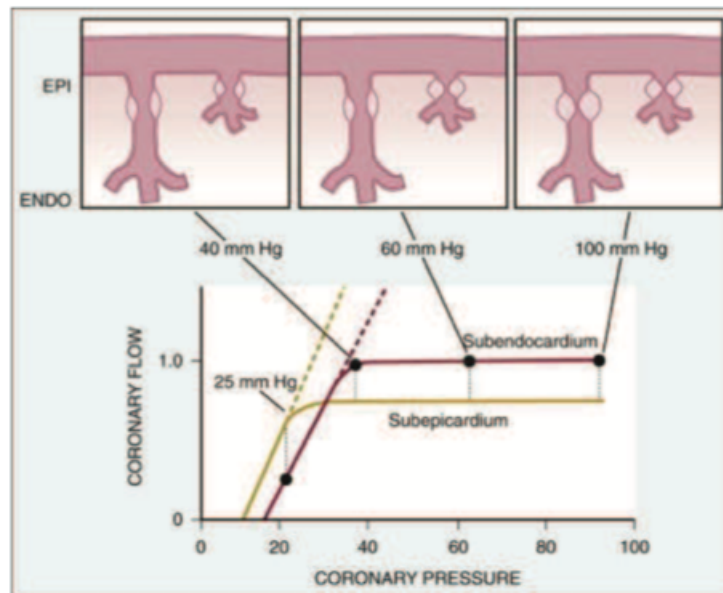


Figure 18 : Autorégulation du débit sanguin coronaire en fonction de la pression des vaisseaux coronaires dans les zones sous-endocardique (en rouge) et les zones sous-épicardiques (en jaune) (64).

C'est la notion de réserve coronaire. La réserve coronaire est le rapport entre le débit coronaire maximum sans autorégulation et le débit coronaire de base autorégulé. Cette réserve coronaire permet de maintenir un débit sanguin coronaire constant pour des variations de pressions entre 60 et 160mmHg.

1.2.2.3.2. Régulation neuro-humorale

Cette régulation se fait grâce au système orthosympathique ou adrénargique via l'adrénaline et la noradrénaline qui activent les récepteurs α et β adrénargiques. Le système sympathique en innervant les vaisseaux coronaires, permettrait ainsi une régulation et un maintien du débit sanguin coronaire.

- L'activation des récepteurs α 1-adrénargiques présent sur les cellules musculaires lisses des artères coronaires entraîne une vasoconstriction qui permet de limiter le reflux sanguin dû à la compression des vaisseaux lors de la systole. La vasoconstriction des artères épicardiques étant plus importante que la vasoconstriction des artères sous-endocardiques, le sang va se diriger des artères de l'épicarde vers l'endocarde ce qui améliore l'oxygénation des zones vulnérables.
- L'activation des récepteurs β 2-adrénargiques, présent sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux résistifs va entraîner de manière générale une vasodilatation des coronaires lorsqu'ils sont activés.

Le système nerveux sympathique va également agir indirectement sur le débit sanguin coronaire. Sa stimulation va entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque et également de la contractilité myocardique par l'activation des récepteurs β 1-adrénargiques présents sur les cellules nodales et les cardiomyocytes. Cette augmentation du travail cardiaque va augmenter le débit sanguin coronaire secondairement à l'autorégulation métabolique.

1.2.2.3.3. Régulation endothéliale

Lorsque les forces de cisaillement augmentent (pression et/ou flux sanguin), l'endothélium sain va libérer du monoxyde d'azote (NO) et de la prostacycline qui vont permettre une relaxation des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation des vaisseaux coronaires. Or, si l'endothélium est endommagé (par de l'athérosclérose par exemple), la sécrétion en NO sera diminuée et l'endothélium libèrera de l'endothéline qui elle a une action vasoconstrictrice sur les coronaires.

Pour résumer, les principales substances qui vont avoir des actions sur la vasodilatation ou la vasoconstriction des vaisseaux coronaires sont les suivantes :

- Le monoxyde d'azote, principal acteur de la vasodilatation. Il est produit par les cellules endothéliales en réponse à une augmentation du flux ou de la pression sanguine mais également par une stimulation cholinergique et/ou sérotoninergique. Le NO se lie à la guanylate cyclase dans les cellules musculaires lisses entraînant une augmentation de la production GMPc permettant une relaxation des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation. Le NO entraîne également une diminution de l'agrégation plaquettaire.
- La prostacycline est également vasodilatatrice et inhibe l'activité plaquettaire.
- L'endothéline est quant à elle vasoconstrictrice, sa sécrétion est stimulée par la thrombine, l'angiotensine II, l'adrénaline ou encore la vasopressine.
- Le thromboxane A2 est produit par les plaquettes activées, il entraîne des effets opposés à ceux de la prostacycline c'est à dire une vasoconstriction et une stimulation de l'activation de nouvelles plaquettes entraînant une augmentation de l'agrégation plaquettaire

1.3. Besoins en oxygène

Les besoins en oxygène du cœur vont dépendre de différents paramètres dont la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique ou encore la tension pariétale.

1.3.1. La fréquence cardiaque

Lors d'un effort par exemple, la fréquence cardiaque et donc le nombre de battements cardiaques par minute augmente. Par ce fait, s'il y a plus de battements par minute, le cœur aura moins de temps pour se remplir et donc le temps de diastole va diminuer. Or, la diastole est le moment où la perfusion coronaire se fait, la perfusion coronaire sera donc diminuée.

1.3.2. La contractilité myocardique

Lors d'une augmentation de la pression artérielle, la contractilité myocardique va augmenter pour que la pression du ventricule gauche soit plus grande que celle de l'aorte. C'est la post-charge, c'est à dire la pression contre laquelle le cœur doit lutter pour ouvrir les valves et permettre l'éjection du sang. Le travail cardiaque augmentera en cas de hausse de la pression artérielle pour pouvoir éjecter le volume sanguin contenu dans le ventricule gauche dans l'aorte lors de la systole. Il va y avoir un accroissement des besoins. Doubler la pression sanguine double aussi le demande en O₂.

1.3.3. La tension pariétale

La tension pariétale correspond à la tension de la paroi du ventricule gauche, selon la loi de Laplace : $\sigma = (P \times r) / 2e$ avec :

- P : La tension pariétale augmente avec la pression sanguine du ventricule gauche (P), plus elle est élevée plus la tension pariétale doit augmenter pour pouvoir éjecter le sang du ventricule gauche (rôle de la post-charge), ce qui augmente les besoins.
- r : Le rayon du ventricule gauche qui va dépendre de son volume à la fin de la diastole, c'est ce qui correspond à la pré-charge. Si on double le volume ventriculaire, le rayon augmente seulement de 25%, l'augmentation de la précharge entraîne une faible augmentation des besoins en O₂.
- e : il correspond à l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, lorsque le cœur s'hypertrophie, il va devenir plus épais et donc les besoins vont augmenter.

1.3.5. Le métabolisme de base

Le métabolisme de base correspond aux besoins énergétiques indispensable du cœur. C'est à dire l'énergie dont le cœur a besoin pour exercer sa fonction de pompe au repos pour permettre à l'organisme de survivre. Il correspond environ à 20% des besoins énergétiques totaux du myocarde et n'est pas modulable, cette dépense énergétique correspond par exemple aux échanges ioniques ou encore à l'activité électrique du cœur.

1.4. Etiologies

L'insuffisance coronaire survient suite à une augmentation des besoins avec ou sans diminution des apports en oxygène au niveau du cœur. C'est à dire, lorsque les besoins en oxygène et en nutriments du myocarde ne sont plus assurés par l'apport sanguin des coronaires. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, il peut être directement la conséquence d'une anomalie des vaisseaux coronaires qui diminue le débit sanguin car il y a une sténose de ces vaisseaux mais ce n'est pas la seule étiologie possible.

1.4.1. Origine coronarienne

La principale cause d'insuffisance coronaire est l'athérosclérose. Des plaques d'athérosclérose vont obstruer la lumière des artères coronaires de gros et moyen calibre et donc empêcher le sang de circuler normalement, c'est le cas le plus fréquent.

L'athérome débute par la formation d'une strie lipidique, c'est à dire par un simple dépôt de LDL cholestérol entre l'intima et la media, sans conséquence pour le flux sanguin.

Avec le temps, les LDL vont s'oxyder entraînant une inflammation de la paroi interne du vaisseau. Il y aura alors recrutement de monocytes et de macrophages au niveau de la lésion, qui vont se gorger de LDL oxydés sans réussir à les éliminer. Ces cellules vont ensuite mourir localement par apoptose et s'accumuler dans la plaque d'athérosclérose qui va grossir petit à petit.

Pour contrer ce mécanisme, les cellules musculaires lisses de la média vont migrer vers la plaque puis proliférer par la présence de facteur de croissance afin d'essayer d'isoler l'amas cellulaire inflammatoire, en formant une chape fibreuse avec des fibres de collagène autour du centre lipidique. L'ensemble va devenir de plus en plus rigide et stable, sans risque de rupture mais peut plus ou moins obstruer la lumière du vaisseau. Cette obstruction des vaisseaux coronaires entraîne une diminution du débit sanguin compromettant l'oxygénation des tissus irrigués par ces artères malades.

Dans certaines conditions, les macrophages vont digérer le collagène fabriqué par les cellules musculaires lisses via des protéases, à l'origine d'un risque de rupture de la plaque. S'il y a une fissure, les plaquettes vont venir s'agréger aux débris cellulaires de la plaque pour former un thrombus qui peut obstruer complètement la lumière d'un vaisseau et entraîner un infarctus du myocarde (figure 19).

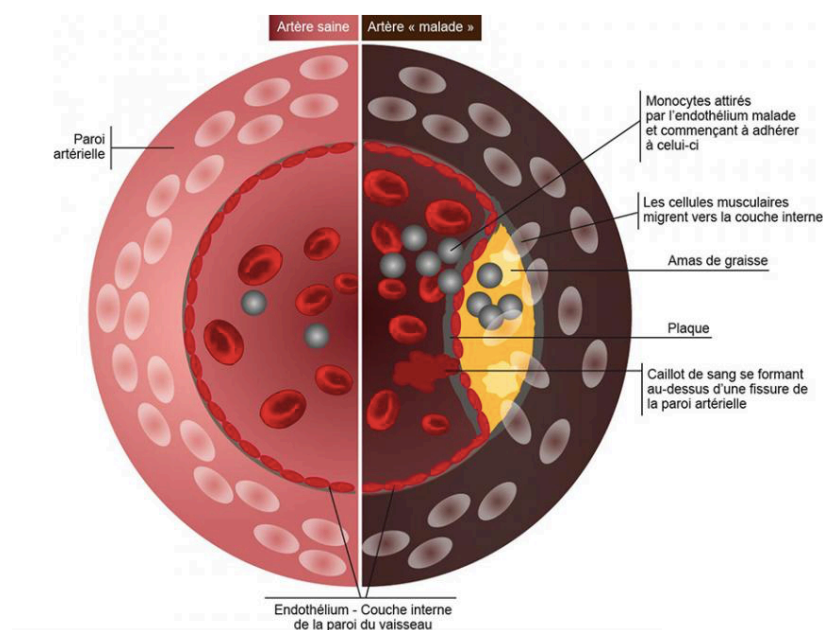


Figure 19 : Schéma d'une artère saine et d'une artère pathologique. (65)

Moins fréquemment l'insuffisance coronaire peut être due à des vasospasmes des artères coronaires. Le mécanisme en cause n'est à ce jour pas élucidé mais l'angor vasospastique ou de Prinzmetal peut concerner aussi bien des artères saines que des artères pathologiques. Il existe cependant des hypothèses sur le mécanisme physiopathologique : une hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires avec une hypercontractilité, un dysfonctionnement endothélial avec diminution des effets du NO, de sa biodisponibilité ou encore de sa production.

1.4.2. Origine non coronarienne

D'autres mécanismes peuvent être à l'origine d'une insuffisance coronaire :

- Une augmentation des besoins du cœur dont l'origine peut être l'hypertension ou encore de la tachycardie par exemple.
- Une diminution des apports, à cause d'une anémie ou d'une hypoxie.
- Plus rarement un obstacle à la sortie du ventricule qui va s'opposer à l'éjection du sang (une sténose aortique par exemple) (61).

1.5. Symptômes

Les symptômes de l'insuffisance coronarienne vont varier en fonction du type d'angor mais également en fonction de la gravité de la pathologie. Ils vont varier à la fois par leur intensité mais également par leur durée.

1.5.1. Angine de poitrine / Angor

C'est une ischémie brève et réversible qui entraîne une douleur rétro-sternale ou thoracique gauche avec une sensation de compression, comme dans un étau. Cette douleur irradie vers les épaules, les cervicales, les bras et la mâchoire.

1.5.1.1. Angor stable

Une crise d'angor stable apparaît le plus souvent à l'effort en présence de facteurs favorisant comme le froid, le vent ou encore la digestion. La durée d'une crise est brève, moins de 20 minutes et va disparaître à la fin de l'effort ou va céder après une prise de dérivés nitrés. C'est la forme la plus courante de l'angor mais ce n'est pas la seule à provoquer ces symptômes.

1.5.1.2. Angor vasospastique (= angor de repos ou angor de Prinzmetal)

Dans ce type d'angor, les mêmes symptômes apparaissent au repos et le plus souvent pendant la deuxième partie de la nuit. Les symptômes sont entraînés par des spasmes sur une artère saine ou pathologique. Ce type d'angor est plus présent chez les jeunes femmes avec peu de risques cardiovasculaires.

Ces deux premières formes d'angor, malgré les symptômes, ne sont pas les plus graves. Les crises peuvent perdurer au-delà de 15-20 minutes ce qui peut être un signe d'une instabilité de la pathologie.

1.5.1.3. Angor instable

Il s'agit d'une aggravation d'un angor stable. Les crises deviennent plus longues et plus fréquentes avec des douleurs plus importantes. De plus, les traitements utilisés pour soulager la crise (dérivés nitrés) vont avoir plus de mal à soulager les symptômes, il faudra en prendre plus pour les calmer. Ce type d'angor est associé à un risque important d'infarctus du myocarde.

1.5.2. Infarctus du myocarde

C'est une nécrose ischémique du myocarde avec une étendue dépassant 2cm² provoquée par une occlusion totale d'une artère coronaire. L'obstruction de l'artère va entraîner une privation d'oxygène des cellules cardiaques et *in fine* la mort de ces cellules. En moyenne, on compte 80 000 infarctus du myocarde par an en France dont 10% des victimes décèdent dans l'heure et 15% dans l'année suivante.

Les signes avant-coureurs d'un infarctus vont être ceux de l'angor avec éventuellement des vertiges, nausées, sueurs, voire un malaise. A savoir que dans 1 cas sur 4 les symptômes sont atypiques, particulièrement chez les personnes âgées qui vont ressentir ou non des douleurs à d'autres endroits (66).

Le développement de l'angor peut être en partie limité par des mesures permettant de lutter contre les facteurs de risque de développement de cette pathologie.

1.6. Facteurs de risque et prévention

Les facteurs de risque de l'insuffisance coronaire sont les mêmes que ceux de l'athérosclérose, à savoir :

- Dyslipidémie avec un taux trop élevé de lipoprotéines de basse densité (LDL) ou un taux trop bas en lipoprotéines de haute densité (HDL)
- Hypertension artérielle (HTA)
- Diabète de type 2
- Obésité
- Sédentarité
- Tabagisme
- Taux de protéines C réactives élevés (indiquant une inflammation de la plaque d'athérome et donc un possible futur événement d'ischémie)

De plus, il faut ajouter à cela des prédispositions génétiques, l'âge (après 55 ans), et le sexe (plus fréquent chez les hommes).

Quant à la prévention de ces maladies, elle repose sur le fait d'éviter la formation de plaques d'athéromes et passe par l'application des mesures suivantes :

- Sevrage tabagique
- Perte de poids
- Exercice physique régulier
- Modification de l'alimentation pour augmenter les HLD et diminuer les LDL en diminuant la prise d'acide gras saturés.
- Contrôle de l'HTA en respectant les objectifs tensionnels et en limitant les aliments salés par exemple.
- Contrôle du diabète de type 2

1.7. Diagnostic (67)

Le diagnostic de l'angor repose tout d'abord sur les symptômes, c'est à dire lorsque le patient est confronté à des douleurs thoraciques caractéristiques déclenchées par l'effort et soulagées au repos. D'autres examens complémentaires seront nécessaires pour poser le diagnostic car ces douleurs peuvent avoir une autre étiologie, à savoir, l'anxiété, des crises de panique, des reflux gastro-œsophagiens ou encore une autre pathologie cardiaque.

1.7.1. Electrocardiogramme (ECG)

L'ECG est un examen non invasif et indolore permettant d'avoir une représentation de l'activité électrique du cœur via des électrodes posées à la surface du corps. Il permet de mettre en évidence des anomalies cardiaques et notamment au niveau des coronaires.

Si un patient présente des symptômes typiques de l'angor, il sera nécessaire de pratiquer un ECG. L'ECG pourra présenter des modifications caractéristiques d'une souffrance myocardique s'il est pratiqué durant une crise d'angor (sous-décalage du segment ST, élévation du segment ST...) (figure 20), ce qui est délicat en clinique puisque l'angor disparaît rapidement. Au repos, l'ECG sera normal chez 30% des patients présentant des antécédents d'angor et dans 70% des cas, l'ECG montre des antécédents d'infarctus, d'hypertrophie cardiaque ou encore des anomalies du segment ST. L'ECG peut également être pratiqué en ambulatoire pendant au moins 24 heures (Holter) pour augmenter la probabilité de détecter de potentielles anomalies. L'ECG ne permet pas de poser le diagnostic à lui seul, d'autres examens seront nécessaires.

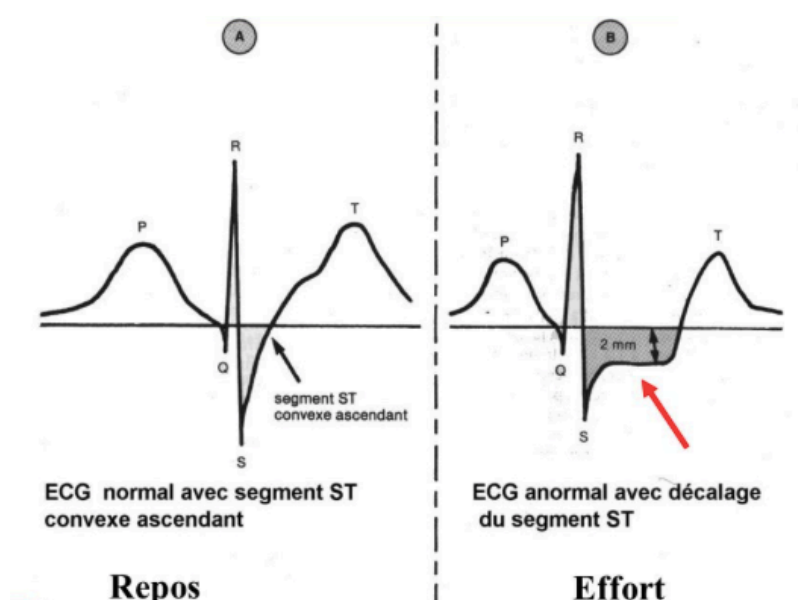


Figure 20 : Exemples de tracés d'ECG avec situation (A) un ECG normal au repos et situation (B) un ECG d'effort avec sous-décalage du segment ST, signe d'une ischémie myocardique (68).

1.7.2. Test d'effort

Le test d'effort se réalise sur un vélo ou un tapis roulant en augmentant l'intensité physique au fil de l'examen pendant 10 à 30 minutes. Il permet de confirmer le diagnostic et déterminer l'aptitude à l'effort. Lors de ce test, un ECG est pratiqué en parallèle afin de voir si un effort physique entraîne une anomalie sur l'ECG et des douleurs thoraciques pouvant témoigner d'une obstruction des artères coronaires. Ce test présente une spécificité de 70% et une sensibilité de 90%, ce qui ne permet pas d'écarter tous les faux négatifs et tous les faux positifs. Des tests d'imageries complémentaires permettront d'évaluer l'état des vaisseaux coronaires.

1.7.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) cardiaque

Cet examen repose sur l'excitation des noyaux des atomes d'hydrogène par résonnance magnétique ce qui permet d'obtenir des images dynamiques de hautes résolutions sans que le patient ne soit exposé à des rayons X. Cela permet de visualiser avec précision les artères coronaires et ainsi déterminer les zones myocardiques pathologiques (figure 21).

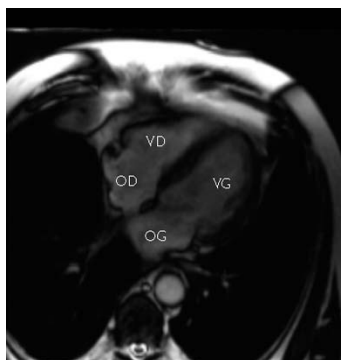


Figure 21 : IRM cardiaque avec VD (ventricule), VG (ventricule gauche), OD (oreillette droite) et OG (oreillette gauche) (69).

1.7.4. Coronarographie

C'est un examen invasif qui permet de visualiser la lumière des artères coronaires par radiographie grâce à un produit de contraste en faisant passer une sonde jusque dans les coronaires (figure 22). La sonde passe par voie artérielle (radiale, humérale, fémorale) pour remonter jusqu'aux orifices coronaires. Ce test permet de localiser et d'évaluer la gravité des lésions des coronaires (nombre, type, siège...). A la suite de cet examen, une revascularisation du myocarde sera envisagée ou non par des pontages ou alors par des stents actifs ou passifs.

Comme dit précédemment les conditions climatiques ou encore la digestion peuvent avoir une incidence sur l'apparition des crises d'angor, on peut alors émettre l'hypothèse que les rythmes biologiques jouent un rôle sur la survenue des crises d'angor. En effet, il existe des éléments de chronopathologie dans les maladies coronariennes.



Figure 22 : Coronarographie montrant une sténose (flèche) avec des artères coronaires saines (70).

2. Chronopathologie des maladies coronariennes

Des études épidémiologiques ont révélé une variation circadienne de la survenue de nombreuses affections cardiovasculaires comme les infarctus du myocarde ou encore les crises d'angor. Un risque trois fois plus élevé est observé entre 06h00 et 12h00, un autre pic de moindre intensité est observé le soir, avant le coucher (figure 23) (71; 72; 73). Ce n'est pas un hasard, cette rythmicité dépend des variations circadiennes des processus biologiques qui vont influencer l'écart entre la disponibilité et le besoin en oxygène du myocarde, et toutes présentent des changements temporels prévisibles. Sur le plan quantitatif, les variations circadiennes (24 h) sont les plus importantes, bien que des périodicités de 7 jours, d'un an et ultradiennes (c'est-à-dire moins de 24 h) soient également bien connues.

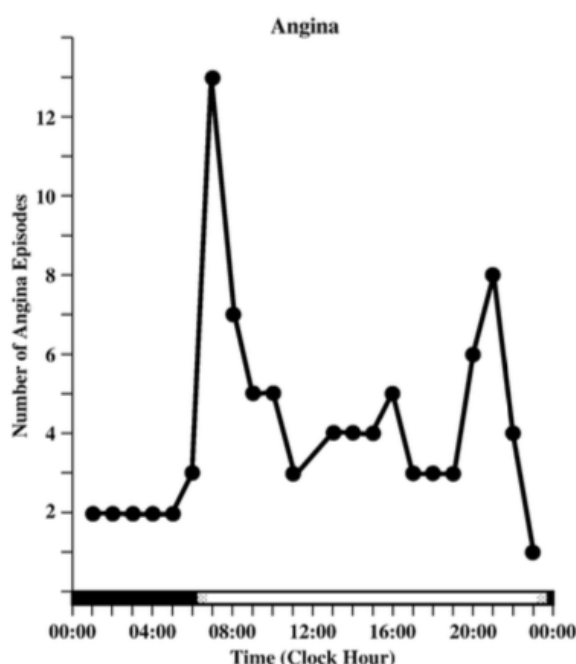


Figure 23 : Nombre d'épisode d'angine de poitrine sur 24 heures déterminé par Holter sur 94 sujets atteints d'insuffisance coronarienne (74).

En ce qui concerne l'angor de Prinzmetal, une étude a été menée par Kuriowa chez 58 patients a montré que les troubles culminent la nuit et le matin avec un creux le midi (75). Ce phénomène a été confirmée par Yasue et al. avec un test d'effort chez 13 malades souffrant d'angor de Prinzmetal. L'ECG comportait des altérations chez tous les malades le matin et seulement pour 1 malade l'après-midi (76). Ces résultats montre qu'il existe un rythme diurne de la réponse à l'exercice.

Plusieurs facteurs ont une influence sur le risque accru d'évènements cardiovasculaires le matin en augmentant la demande en oxygène du myocarde ou en diminuant les apports. Il peut s'agir de l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la sécrétion de certaines catécholamines, de la viscosité du sang ou encore de la variation de la fonction endothéliale (figure 24) (77).

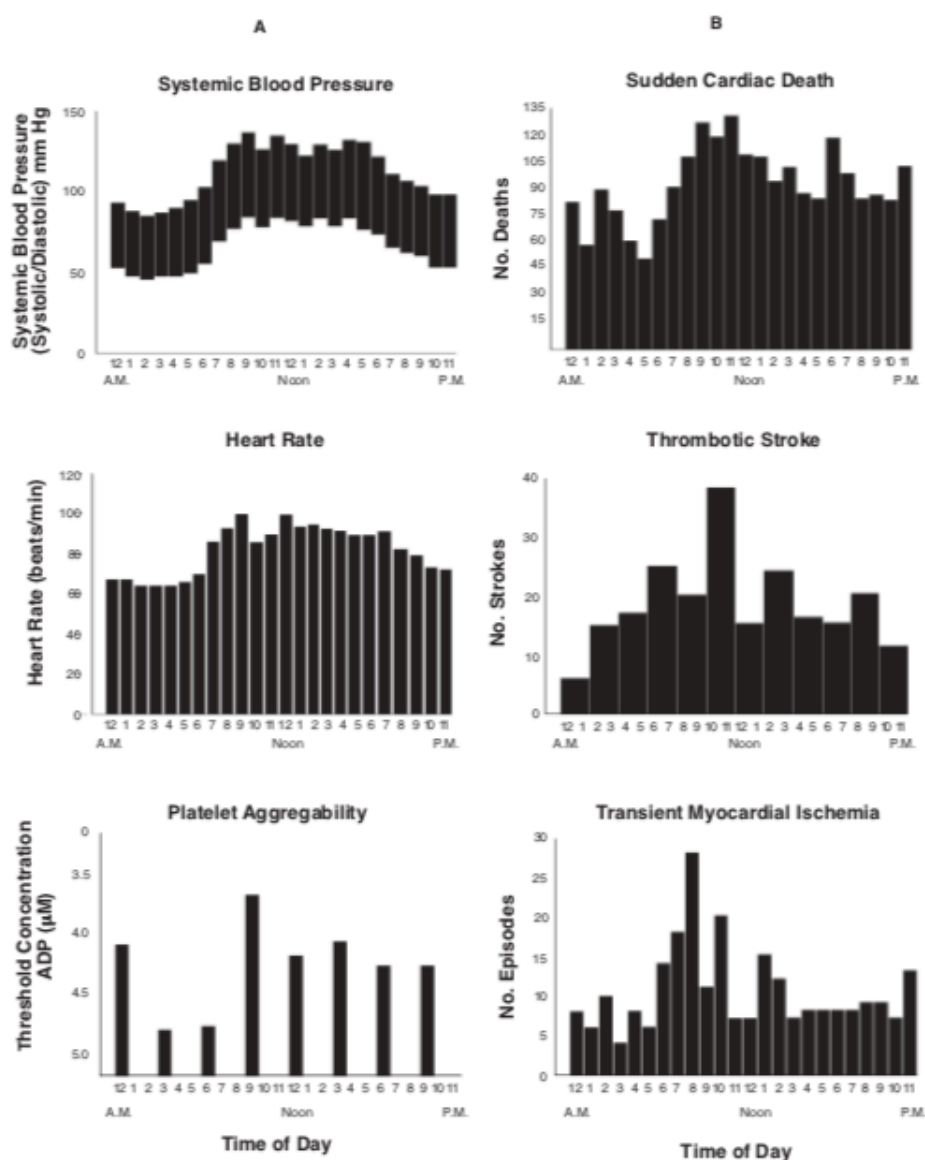


Figure 24 : A : Variations circadiennes de trois processus physiologiques qui affectent la fonction cardiovasculaire (pression artérielle, fréquence cardiaque, agrégation plaquettaire)
 B : Variations circadiennes de divers évènements cardiovasculaires (mort cardiaque subite, AVC thrombotique, ischémie myocardique) (77).

2.1. La pression artérielle et la fréquence cardiaque

Dès le début du XVII^{ème} siècle, des variations circadiennes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont été décrites. Ces études faisaient part d'une augmentation rapide au réveil par rapport au reste de la journée. Par la suite, des chercheurs tel que Lemmer ont détaillé les variations circadiennes de diverses fonctions physiologiques ayant une incidence sur la pression artérielle (78). L'apparition d'appareils tel que la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) a permis de démontrer que la pression artérielle dépend de l'heure de la journée. Elle est maximale le matin au lever, elle va ensuite redescendre en début d'après-midi, remonter en fin de journée et enfin redescendre de 10 à 20% dans la nuit avec un minimum vers 2 heures du matin (figure 24).

Les valeurs plus élevées le jour que la nuit des pressions artérielles systolique et diastolique dépendent en grande partie de l'activité du système nerveux autonome et de la variation des sécrétions d'adrénaline, noradrénaline, de l'activité de la rénine, de l'aldostérone ect...

Le système nerveux autonome a une influence sur le système cardiovasculaire et suit un rythme circadien en lien avec l'activité veille-sommeil des individus.

La pression artérielle nocturne est plus basse que la pression artérielle diurne car il y a une baisse du tonus sympathique et une augmentation de l'activité parasympathique pendant le sommeil. En effet, L'activation du système parasympathique, entraîne une réduction de la fréquence et une légère diminution de la contractilité cardiaque.

Le système sympathique entraîne quant à lui des effets opposés. Il augmente la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique et entraîne une vasoconstriction périphérique, ce qui entraîne au final une augmentation de la pression artérielle. Le matin, l'activité du système sympathique augmente ce qui se traduit par un pic de libération, d'adrénaline et de noradrénaline. Associés à un pic de libération du cortisol ces évènements coïncident avec l'augmentation des évènements cardiovasculaires aigus observés le matin (71; 73; 77).

En effet, puisque la pression artérielle est plus forte le matin, les besoins du cœur vont augmenter ainsi que le risque de potentielles crises d'angor. Par ailleurs, les plaques d'athéromes seront plus vulnérables vis à vis d'une potentielle rupture, ce phénomène étant à la base des évènements cardiovasculaires aigus (73).

2.2. Fonction endothéliale vasculaire

L'endothélium vasculaire a une activité anti-athérosclérotique et régule le diamètre vasculaire via la production de monoxyde d'azote. Or, comme expliqué précédemment, s'il est endommagé, il deviendra dysfonctionnel et donc le risque cardiovasculaire sera accru. De plus, son activité suit un rythme circadien avec une baisse de la production de monoxyde d'azote le matin, entraînant une moins bonne vasodilatation des vaisseaux ce qui contribue à la diminution du débit coronaire et à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire. Ceci engendre un accroissement du risque cardiovasculaire à ce moment de la journée (79).

2.3. L'agrégation plaquettaire

La capacité de l'organisme à former des caillots peut sauver d'une hémorragie mais elle peut aussi entraîner des thrombus à la base d'accidents cardiovasculaires. La coagulation sanguine varie au cours de la journée et elle connaît une acrophase le matin. Ce phénomène s'expliquerait en partie parce que l'agrégation plaquettaire et les marqueurs d'activation de la surface plaquettaire connaissent un pic d'activité au petit matin. C'est le cas de la glycoprotéine GPIIb-IIIa située à la surface des plaquettes permettant l'agrégation plaquettaire via le fibrinogène. Cette glycoprotéine possède un pic d'activité matinale entre 06h00 et 12h00, ce qui traduit une activité plus intense de l'agrégation plaquettaire le matin. Ce phénomène contribue au risque accru d'évènements cardiovasculaires au petit matin (79; 80) (figure 24).

2.4. Activité thrombolytique

Des études ont montré que pendant la matinée il y a une augmentation du niveau d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) qui entraîne l'inhibition de la fibrinolyse plasmatique, le mécanisme physiologique de lyse des caillots sanguins. L'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène, favorisant la thrombolyse, est diminuée le matin et accrue le soir. Cela veut dire qu'en plus d'avoir une activité plaquettaire plus intense le matin, l'activité thrombolytique est réduite dans ce même temps. Il y a donc un surrisque de thrombose le matin (81).

On peut donc supposer que l'évolution a favorisé l'augmentation de la coagulation le matin pour pouvoir palier au risque de blessure après le réveil et lors de la reprise d'activité, sauf que, pour les personnes ayant une vulnérabilité cardiovasculaire, cette augmentation est liée à un risque d'infarctus du myocarde également plus élevé.

2.5. Variations circannuelles des évènements cardiovasculaires

Il existe des variations circadiennes dans les évènements cardiovasculaires mais il y a également une notion de saisonnalité dans ces manifestations. Il existerait des périodes de l'année plus propices à la survenue d'infarctus, le pic annuel se situerait en hiver et la batyphase en juillet selon l'étude menée par Manfredini et al. (82) sur 64 191 patients ayant subi un infarctus du myocarde. Les raisons de ces variations ne sont à ce jour pas élucidées mais les causes les plus probables seraient en lien avec l'exposition au froid entraînant une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et donc un accroissement des besoins du cœur. D'autres phénomènes comme les infections respiratoires ou encore les variations des concentrations en particules fines sont également étudiées.

Finalement, beaucoup de rythmes circadiens vont influencer le pic matinal d'évènements cardiovasculaires. Cette hausse n'est pas due au hasard, on peut légitimement se demander s'il n'est pas possible d'adapter le moment de prise des médicaments afin qu'ils soient plus efficaces pendant ce pic matinal pour éviter ces accidents, c'est le but de la chronothérapie.

III. Stratégie thérapeutique et chronothérapie de l'insuffisance coronarienne.

1. Stratégie thérapeutique de l'insuffisance coronaire

La prise en charge de l'insuffisance coronaire est indispensable pour plusieurs raisons, tout d'abord pour maintenir ou améliorer le confort de vie du patient, c'est à dire réduire au maximum la survenue de crises d'angor symptomatiques et permettre une amélioration de la résistance à l'effort. Le but de la prise en charge est également de prévenir les complications de l'insuffisance coronaire (infarctus du myocarde) afin de réduire la mortalité. Tous les patients angineux doivent à la fois bénéficier d'un traitement médicamenteux adapté pour traiter et prévenir la survenue de crises d'angor mais il ne faudra pas négliger la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires associés (comme l'hypertension ou une hypercholestérolémie par exemple).

1.2. Traitement de la crise angineuse

La prise en charge de la crise d'angor stable se fait tout d'abord par l'arrêt de l'effort physique, généralement un retour au repos permet une diminution rapide des symptômes.

Quant au traitement médicamenteux de la crise, il repose sur une classe thérapeutique de choix qui est celle des dérivés nitrés. La molécule utilisée est la trinitrine, elle s'administre par voie sublinguale (Natispray®) ce qui permet une absorption instantanée et évite un effet de premier passage hépatique afin d'obtenir un délai d'action très rapide (la concentration maximale est atteinte en moins de 5 minutes).

En cas de crise, le patient devra s'administrer une pulvérisation sous la langue, à renouveler une ou deux fois dans les 2 à 3 minutes suivantes si nécessaire. Si les douleurs ne cèdent pas 5 minutes après la dernière prise de trinitrine, il sera nécessaire de contacter le 15 afin d'éviter ou limiter la taille de l'un infarctus du myocarde. Ce médicament doit être pris en position assise car son effet vasodilatateur peut entraîner des hypotensions brutales.

Pour anticiper et éviter le déclenchement d'une crise, la trinitrine peut être également administrée en prévention à très court terme avant les situations à risque (effort physique important ou encore une exposition brutale au froid).

La trinitrine est un donneur de monoxyde d'azote qui est un vasodilatateur puissant, elle va avoir plusieurs actions différentes : une diminution de la post-charge et de la pré-charge permettant une diminution des besoins en oxygène du myocarde tandis que la vasodilatation des coronaires permet une augmentation des apports au cœur, ce qui fait des dérivés nitrés la classe thérapeutique de première intention pour traiter les crises d'angor.

Si les dérivés nitrés permettent de traiter les crises, il sera également nécessaire de mettre en place un traitement de fond afin de prévenir l'apparition de ces crises douloureuses.

1.3. Traitements de fond de l'angor stable

Les médicaments utilisés dans le traitement de fond de l'angor stable sont des médicaments anti-angineux mais d'autres classes adjuvantes sont également prescrites en complément pour prévenir ou réduire les risques d'ischémie et les facteurs de risque cardiovasculaires.

- Les anti-angineux : sont des molécules qui vont avoir pour but de diminuer et de prévenir les crises d'angor.

Les bêtabloquants sont les médicaments prescrits en première intention lors d'un diagnostic d'insuffisance coronaire. Ils permettent de réduire la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Par ce processus ils vont diminuer les besoins du cœur et donc avoir une action anti-angineuse.

S'il y a une contre-indication aux bêtabloquants ou des symptômes persistants, On peut aussi utiliser les inhibiteurs calciques ayant un tropisme cardiaque (diltiazem, vérapamil, certaines dihydropyridines), ces molécules vont dilater les artères coronaires et donc augmenter le débit sanguin cardiaque afin d'augmenter les apports en oxygène du cœur, elles vont aussi diminuer la fréquence cardiaque et donc réduire ses besoins.

Des dérivés nitrés à longue durée d'action peuvent aussi être ajoutés si l'angor est insuffisamment contrôlé. Ces dérivés nitrés ont le même mécanisme d'action que ceux qui permettent de traiter la crise mais ils vont avoir une action prolongée dans le temps. Ils peuvent être administrés par voie transdermique ou bien par voie orale. Une tolérance et donc une inefficacité du traitement peut survenir si les concentrations plasmatiques sont constantes dans le temps, une interruption du traitement de 8 à 12h par jour est nécessaire pour ces molécules afin qu'elles restent efficaces. D'autres vasodilatateurs existent pour traiter l'angor, il s'agit du molsidomine et du nicorandil.

Si cela reste insuffisant d'autres molécules anti-angineuses peuvent être utilisées en dernière intention :

- Ivabradine, elle va réduire la fréquence cardiaque et donc les besoins du myocarde.
- Trimétazidine, le mécanisme de cette molécule n'est pas encore totalement élucidé. Elle permet une préservation du métabolisme énergétique des cellules exposées à l'hypoxie ou l'ischémie pour maintenir les taux d'ATP intracellulaires. Elle est utilisée chez les patients non contrôlés avec les molécules citées précédemment.

Les autres traitements adjuvants permettant de limiter le risque cardiovasculaire dû à l'insuffisance coronarienne sont les antiagrégants plaquettaires et les hypolipémiants.

- Les antiagrégants plaquettaires, ils permettent une inhibition de l'agrégation plaquettaire pour prévenir le risque de thrombose chez les patients présentant de l'athérosclérose.

L'aspirine à faible dose (entre 75 et 300mg) est la molécule utilisée en première intention dans l'insuffisance coronaire mais le clopidogrel peut être également utilisé si le patient présente une contre-indication à l'aspirine.

- Les hypolipémiants : ces traitements adjuvants permettent la réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les patients qui présentent une insuffisance coronarienne d'origine athéroscléreuse avec des taux de LDL-cholestérol normal ou élevé.

Les molécules les plus utilisées sont les statines. En cas d'intolérance ou de contre-indication, la mise en place d'un traitement par ezetimibe ou par des fibrates pourra être envisagée par le médecin.

Une revascularisation par un acte chirurgical peut également être réalisée afin d'améliorer le débit sanguin coronaire et prévenir le risque d'ischémie.

1.4. Revascularisation

Lorsque l'angor persiste malgré la prise en charge médicamenteuse entraînant une gêne dans la vie quotidienne du patient, une prise en charge chirurgicale peut être envisagée. Plusieurs types d'interventions existent :

- L'angioplastie coronaire : elle consiste à dilater une artère coronaire obstruée grâce à un ballon gonflable, cette technique se pratique lors d'une coronarographie. Grâce à cette technique le vaisseau coronaire retrouve un diamètre normal car la plaque d'athérosclérose se retrouve plaquée contre la paroi du vaisseau. Généralement, l'angioplastie coronaire est complétée par la mise en place d'un stent qui se déploie lorsque le ballonnet est gonflé pour éviter la récurrence d'une sténose (figure 25).

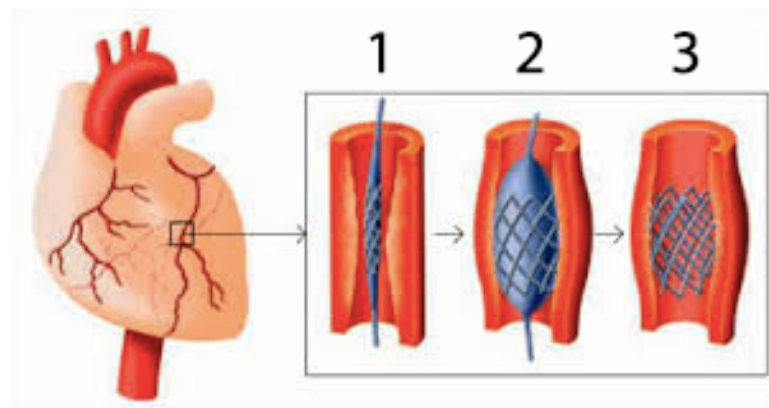


Figure 25 : schéma de pose d'un stent : 1. positionnement du stent, 2. dilatation, 3. largage du stent dilaté (70).

- Pontage coronarien : le but étant de créer de nouveaux vaisseaux pour contourner les vaisseaux obstrués au niveau du cœur (pontages). Il existe deux types de pontage (figure 26) :
 - o Le pontage artériel : c'est actuellement la méthode la plus utilisée. On utilise l'artère mammaire, la connexion en amont est gardée et on va utiliser l'artère pour la relier à une partie en aval de la zone coronaire obstruée.

- Le pontage veineux : pour cette méthode, un nouveau vaisseau est créé à partir d'un segment d'une veine superficielle de la jambe (veine saphène). Le greffon est ensuite relié à l'aorte et après la zone coronaire obstruée en aval.

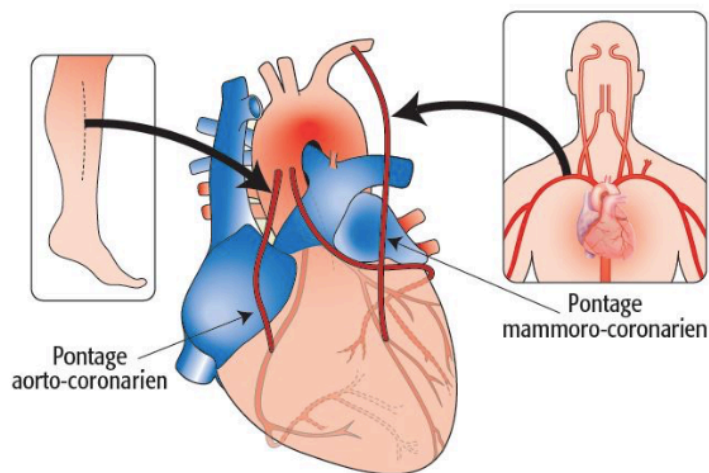


Figure 26 : schéma d'un pontage aorto-coronarien et mammoro-coronarien (70).

La stratégie thérapeutique déjà en place dans l'insuffisance coronaire pourrait être optimisée en prenant en compte les éléments de chronothérapie des molécules utilisées dans cette pathologie.

2. Chronothérapie dans l'insuffisance coronarienne

2.1. Antiangoreux

2.1.1. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants permettent une réduction des besoins du cœur en oxygène, en réduisant la fréquence cardiaque et la pression artérielle à l'effort. Ils diminuent le risque de récurrence de l'infarctus du myocarde. Ils sont systématiquement prescrits chez les patients souffrant d'angor stable sauf contre-indication (diabète mal équilibré, asthme, maladie de Raynaud, bloc auriculo-ventriculaire). Les effets indésirables principaux de cette classe de médicament sont une bradycardie, des hypotensions orthostatiques, des troubles digestifs, de l'asthénie, une sensation de pieds et de mains froides, des troubles du sommeil et des troubles de l'érection. L'initiation du traitement se fera par titration afin de limiter la survenue de ces effets indésirables.

Pharmacologie

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques. Ils vont inhiber les effets des catécholamines endogènes (noradrénaline et adrénaline) qui permettent l'activation de ces récepteurs. Les molécules ayant l'AMM dans l'angor sont l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le céliprolol, le métoprolol, le propranolol, le nadolol et enfin le pindolol.

Ils vont agir en bloquant les récepteurs β_1 -adrénergiques au niveau :

- Du cœur
 - Cellules nodales :
 - Effet chronotrope négatif : la fréquence cardiaque diminue
 - Effet dromotrope négatif : la vitesse de conduction intracardiaque diminue
 - Cardiomyocytes :
 - Effet inotrope négatif : la force de contraction diminue
 - Effet bathmotrope négatif : l'excitabilité des cardiomyocytes diminue
- Du rein : diminution de la sécrétion de rénine dans la circulation sanguine et donc de l'activité du système rénine angiotensine, entraînant à la fois une vasodilatation des vaisseaux et une baisse d'activité du système sympathique.

Les principes actifs de cette famille vont se distinguer par leur sélectivité à l'égard des récepteurs bêta 1 et bêta 2-adrénergiques, leur activité sympathomimétique intrinsèque mais également par leur solubilité. Il existe des β -bloquants hydrosolubles et d'autres liposolubles, ce qui va avoir une incidence sur la pharmacocinétique.

Les bêtabloquants liposolubles sont le propranolol, le pindolol, le bétaxolol et le métoprolol :

- Bonne absorption par voie orale
- Métabolisme hépatique : fortement métabolisés
- Passage de la barrière hémato-encéphalique
- Elimination hépatique ($1/2$ vie courte)

Les bêtabloquants hydrosolubles sont l'aténolol, le céliprolol et le nadolol :

- Moins bonne absorption
- Métabolisme hépatique : faiblement métabolisés
- Pas de passage de la BHE
- Elimination rénale ($1/2$ vie plus longue)

L'acébutolol a quant à lui un profil de solubilité intermédiaire.

Chronothérapie

La chronothérapie des bêtabloquants est étudiée depuis déjà un certain temps. En 1988, Langner et Lemmer réalisent déjà des travaux avec le propranolol, qu'ils administrent quotidiennement à 80mg chez 4 patients en changeant le moment de prise à une semaine d'intervalles, avec comme horaires de prise 8h, 14h, 20h ou 02h. Avec une administration à 08h, les concentrations plasmatiques en propranolol sont plus élevées, le temps pour l'obtention de la C_{max} (concentration maximale) est plus court et l'AUC (aire sous la courbe) est plus grande ce qui veut dire que l'absorption du propranolol est plus rapide et plus complète avec une administration matinale. Ils ont montré qu'il y avait des modifications circadiennes significatives de la concentration maximale de propranolol avec un maximum à 08h et un minimum à 02h (83).

Une étude japonaise datant de 1993 a également montré que la concentration maximale du propranolol (20mg) était significativement supérieure après une prise à 9h plutôt qu'une prise à 21h et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (Tmax) était également inférieur avec une prise matinale. Ainsi, une prise matinale de propranolol entraîne un Tmax plus court et une Cmax plus élevée qu'une prise le soir. L'aténolol (50mg) qui a un profil hydrophile présente des différences de Cmax et de Tmax qui ne sont pas significatives selon le moment de prise (84).

Ce qui ressort de toutes ces études, c'est que selon le profil et les caractéristiques physicochimiques de la molécule, la chronopharmacocinétique des bêtabloquants ne sera pas la même. L'absorption des bêtabloquants liposolubles tel que le propranolol est plus rapide et plus complète lorsqu'ils sont administrés au début de la période d'activité du sujet. Ces variations sont beaucoup plus minimes voire inexistantes avec les bêtabloquants ayant un profil plus hydrosoluble (28).

Pour l'instant les hypothèses concernant les mécanismes pouvant être responsables de ces variations cinétiques des molécules lipophiles pourraient être liées à une vidange gastrique plus rapide et une perfusion gastro-intestinale plus importante le matin que le soir. Ces deux mécanismes pourraient être l'origine des valeurs des Cmax plus élevées et des valeurs Tmax plus courtes après l'ingestion orale des médicaments à libération immédiate le matin (31).

Au niveau des effets, lors de leur étude, Langner et Lemmer (83) ont remarqué que, après l'administration à 02h, la bradycardie entraînée par le propranolol était de faible intensité dans les 6 premières heures suivant la prise. Cependant, 2 heures après le début d'activité des volontaires sains, lorsque le tonus sympathique augmente à nouveau, l'effet bradycardisant est augmenté. La relation entre les effets maximaux du médicament et la concentration maximale coïncide seulement pour les prises de 8h et 14h. Pour les prises à 20h et 2h, les effets maximaux étaient retardés par rapport à la concentration maximale. Ainsi, la chronopharmacocinétique du propranolol n'est pas la seule raison des variations quotidiennes des effets du médicament. Le rythme circadien du tonus sympathique semble avoir une incidence sur le blocage des adrénorécepteurs ce qui conduit à des effets plus prononcés dans la période d'activité humaine (le jour), lorsque le tonus sympathique est élevé.

Conclusion

A ce jour aucune étude de chronopharmacologie comparant les effets des bêtabloquants sur les événements ischémiques après l'administration à différents moments de la journée n'a été réalisée. Les bêtabloquants semblent réduire efficacement les événements ischémiques à tout moment de la journée, même si on peut supposer un effet accru des bêtabloquants lipophile avec une prise le matin. Le moment de prise des bêtabloquants n'est pas classe dépendant, il va plutôt dépendre des caractéristiques physico-chimiques des molécules et de l'état clinique des patients souffrant d'angor (28; 31).

Molécules	Indication et Posologie	Recommandations proposées
Acébutolol	400 à 800mg selon l'état clinique ou l'ECG	1 à 2 prises par jour le matin et/ou soir
Aténolol	50 à 100mg, la dose peut être répartie en 2 prises par jour selon les résultats cliniques	1 à 2 prises le matin et/ou soir
Betaxolol	20 mg en 1 prise par jour	1 prise par jour le matin
Métoprolol	50 à 100mg en 1 à 2 prises par jour selon l'état clinique	1 prise le matin ou 1 prise matin et soir pendant les repas (car augmente la biodisponibilité)
Propranolol	160mg en 2 prises ou 160mg LP	1 prise matin et soir pour les formes LI ou 1 prise le matin pour les formes LP
Nadolol	80 mg par jour, 1/2 vie de 16 à 24 heures avec un effet pendant 40 heures	1 prise le matin
Pindolol	15mg par jour en 1 prise	1 prise par jour

Tableau 3 : Recommandations proposées pour la prise des bêtabloquants.

2.1.2. Les inhibiteurs calciques (INCa)

Les inhibiteurs calciques permettent une dilatation des artères coronaires ce qui va permettre d'augmenter les apports en oxygène au cœur. Certains d'entre eux permettent également de baisser la fréquence cardiaque et donc les besoins en oxygène du cœur. Ils sont prescrits chez les personnes ne pouvant pas prendre de bêtabloquants du fait d'une contre-indication ou d'effets indésirables trop importants. Ils peuvent également être associés aux bêtabloquants lorsqu'ils ne sont pas suffisants pour contrôler l'angine de poitrine. Les principaux effets indésirables de ces molécules sont des céphalées, des bouffées vasomotrices ou encore des œdèmes des membres inférieurs. Les INCa indiqués dans l'angor sont l'amlodipine, la félodipine, la nifédipine, le diltiazem et le vérapamil.

Pharmacologie

Les INCa sont des bloqueurs des canaux calciques de type L présent au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des cellules cardiaques (cardiomyocytes et cellules nodales).

Les INCa utilisés dans l'insuffisance coronaire peuvent avoir une action sélective cardiaque ou à la fois cardiaque et vasculaire. Ils vont donc agir à différents niveaux.

- Effets vasculaires :

○ Coronaires :

Ils entraînent une diminution des résistances vasculaires coronaires et augmentent le débit sanguin coronaire ce qui permet une augmentation des apports en O₂ au cœur. A noter que chez certains patients souffrant d'une maladie coronarienne, il existe en cas de vasodilatation intense et rapide un risque de « vol coronaire ». Le sang va être détourné vers les artères coronaires saines plutôt que vers les artères sténosées ayant une capacité de dilatation moindre, à cause d'une vasodilatation périphérique importante entraînant une stimulation du système nerveux sympathique et donc du baroréflexe (augmentation du travail du cœur car il y a une tachycardie). Ce phénomène peut accentuer le manque d'apport en oxygène vers les artères coronaires pathologiques, entraînant une exacerbation des crises d'angor. Des molécules à libération retardée sont commercialisées pour faire face à ce phénomène.

○ Périphériques :

Il y a une vasodilatation périphérique entraînée par une diminution du tonus artériel. La diminution des résistances vasculaires périphériques entraîne une diminution de la pression artérielle et donc de la post-charge. Par conséquent ce phénomène diminue indirectement la consommation myocardique en O₂.

- Effets cardiaques :

Ces effets sont plus marqués pour le vérapamil et le diltiazem. Il y aura à la fois une diminution de la contraction des cardiomyocytes (effet inotrope négatif), une baisse de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) et de la vitesse de conduction intracardiaque par action sur les cellules nodales.

Les INCa sont bien absorbés mais possèdent un effet de premier de passage hépatique marqué se traduisant par une biodisponibilité moyenne. Ils ont des $\frac{1}{2}$ vies assez différentes, certains sont disponibles sous forme à libération prolongée ce qui permet de lisser les concentrations plasmatiques. Ils sont plus ou moins métabolisés par le CYP3A4 ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses importantes. De plus le vérapamil et le diltiazem sont des inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut entraîner des surdosages des principes actifs métabolisés par ce cytochrome.

Chronothérapie

Amlodipine

Une étude datant de 1998 menée par Nold et al. chez douze patients hypertendus légers à modérés avec une prise quotidienne d'amlodipine 5mg le matin à 08h00 ou à 20h00 n'a pas montré de différence significative. Ce qui ressort de cette étude c'est que peu importe si la prise d'amlodipine a lieu le matin ou le soir, dans les deux cas, il y aura une baisse de la pression artérielle diurne sans pour autant accroître la chute nocturne de la pression artérielle. L'avantage c'est qu'une prise nocturne comme matinale permet de réduire le pic matinal de la pression artérielle ce qui permet de réduire le risque cardiovasculaire le matin (85).

Cela avait déjà été prouvé par Mendgen et al. en 1993 avec le même type d'étude chez 20 patients hypertendus avec une prise d'amlodipine 5mg, le soir ou le matin sur des périodes de 4 semaines. Il en est ressorti que la prise le matin ou le soir n'influence pas l'efficacité du contrôle de la pression artérielle sur 24 heures (86).

Une autre étude menée en Chine en 2003 sur 64 patients souffrant d'hypertension légère à modérée par Qui et al. ne va pas dans ce sens. Dans cette étude, la pression artérielle était plus élevée en journée et la nuit lorsque la prise était réalisée le soir plutôt que prise le matin (87).

Enfin l'étude de Khodadoust et al. datant de 2017 menée seulement sur 6 patients semble aller dans une autre direction. La prise le soir entraîne un Tmax plus court et une Cmax plus importante tant chez les sujets hypertendus que normotendus. De plus, la pression artérielle circadienne et la fréquence cardiaque étaient mieux contrôlées avec une prise le soir (88).

En conclusion, que ce soit une administration le soir ou le matin, l'amlodipine semble efficace tout au long de la journée.

Nifédipine

Les équipes d'Hermida et al. ont étudié l'efficacité de la nifédipine LP sur 238 patients souffrant d'hypertension. La nifédipine réduit efficacement la pression artérielle mais dans une mesure nettement plus importante après administration au coucher. Point important, dans le cadre de l'angor, le traitement au coucher semble avoir une meilleure efficacité sur le contrôle du pic de la pression artérielle le matin pouvant entraîner des complications cardiovasculaires. Une autre étude d'Hermida sur 180 patients sous nifédipine le matin ou le soir a permis de mettre en évidence que la prise le soir permet une réduction importante de la survenue d'œdème et des autres effets indésirables. Une administration le soir de nifédipine contrairement à ce qui est recommandé sur la notice semblerait plus bénéfique pour le patient qu'une administration le matin (89; 90; 91).

Diltiazem

Des formes à libération prolongée de diltiazem sont actuellement disponibles sur le marché, il semblerait que la prise d'un comprimé de forme LP le soir soit la plus appropriée. Une étude américaine menée par Sista et al. met en évidence que la prise le soir de diltiazem LP présenterait une biodisponibilité supérieure de 17 à 22% par rapport à l'administration du matin. De plus, l'horaire du soir a également permis d'obtenir des taux plasmatiques de diltiazem plus de deux fois supérieurs aux heures critiques du matin, lorsque la pression artérielle et l'incidence des événements cardiovasculaires sont les plus élevées (92).

Verapamil

Une étude de Jespersen et son équipe concernant la forme à libération prolongée du verapamil montre que lorsque le médicament est administré à 22h plutôt qu'à 08h, une biodisponibilité plus importante et une demi-vie plus longue sont notables. La conclusion est que ces variations peuvent être dues à une réduction du flux sanguin hépatique nocturne ou à une variation circadienne du métabolisme microsomal hépatique.

De plus du point de vue cardiologique, l'administration le soir permettrait d'avoir une meilleure concentration plasmatique de vérapamil le matin c'est à dire lorsque les spasmes coronariens et le risque d'infarctus sont les plus fréquents (93).

Cela ne pourrait pas être le cas pour les formes à libération immédiate où une étude anglaise de Hla a montré que la concentration maximale moyenne du vérapamil était plus forte avec une administration entre 8h et 12h qu'à un autre moment de la journée. Cette étude a été réalisée avec une prise unique de 80mg de vérapamil par jour. Toutefois une prise vers 12h ne permettrait pas une concentration optimale au petit matin, c'est pour cela que le verapamil à libération immédiate nécessitera une prise pluriquotidienne (94).

Conclusion

Les formes LP des INCa semblent toutes avoir une efficacité accrue avec une prise vespérale et cela pourrait même limiter les effets indésirables de certains d'entre eux. Pour les formes classiques nécessitant une seule prise par jour, le soir semble le moment à privilégier, même si celle-ci nécessite un contrôle tensionnel afin d'éviter les hypotensions nocturnes. Pour la félodipine ayant une $\frac{1}{2}$ vie de 25 heures et des concentrations plasmatiques se maintenant pendant 24 heures dans l'intervalle thérapeutique, il ne semble pas y avoir de moment à privilégier, simplement, il faudra éviter de prendre ce médicament avec un repas riche en graisse car cela augmentera sa vitesse d'absorption.

Molécules	Posologie	Recommandations proposées
Amlodipine	5 à 10mg par jour.	1 prise le soir
Nifédipine	30 à 60mg	1 prise le soir
Diltiazem	Forme LI : 60 mg 3 à 4 fois par jour, jusqu'à 360mg par jour.	1 matin, midi et soir selon la réponse clinique
	Forme LP : 90mg à 120mg 2 fois par jour ou 200 à 300mg une fois par jour	1 prise matin et soir pour les formes nécessitant 2 prises par jour et 1 prise le soir si 1 prise par jour
Verapamil	Forme LI : 120mg deux fois par jour	1 prise matin et soir
	Forme LP : 120mg deux fois par jour à 480mg par jour	1 prise matin et soir pour les formes nécessitant 2 prises par jour et 1 prise le soir si 1 prise par jour
Felodipine	5 à 10mg par jour	1 prise par jour à heure fixe à distance d'un repas riche en graisse et en sucre.

Tableau 4 : Recommandations proposées pour la prise des INCa.

2.1.3. Les vasodilatateurs

2.1.3.1. Les dérivés nitrés

Les dérivés nitrés d'action immédiate ne seront pas traités ici puisqu'ils se prennent uniquement en cas de crise ou en prévention lors d'une situation à risque. Les dérivés nitrés d'action prolongée vont permettre quant à eux de prévenir les crises d'angor. Ils existent soit sous forme de gélules (isosorbide) ou de dispositifs transdermiques (trinitrine). Ils sont généralement associés avec les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques. Du fait de la vasodilatation qu'ils engendrent, ces molécules peuvent entraîner des céphalées et des hypotensions orthostatiques ou encore des nausées et des vomissements mais elles sont généralement bien tolérées

Pharmacologie

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote. Dans les cellules musculaires lisses vasculaires, le NO va stimuler la formation de GMP cyclique ce qui entraîne une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires. Cela se traduit par :

- Une vasodilatation veineuse permettant une diminution du retour veineux cardiaque et donc de la précharge cardiaque.
- Une vasodilatation coronaire qui permet une meilleure perfusion coronaire vers les zones sous endocardiques qui sont particulièrement exposées à l'ischémie
- Une action antispastique au niveau coronaire
- Une vasodilatation artériolaire périphérique réduisant les résistances périphériques et donc la postcharge cardiaque (figure 27).

Ces actions permettent à la fois une diminution des besoins du cœur et une augmentation des apports en oxygène de celui-ci.

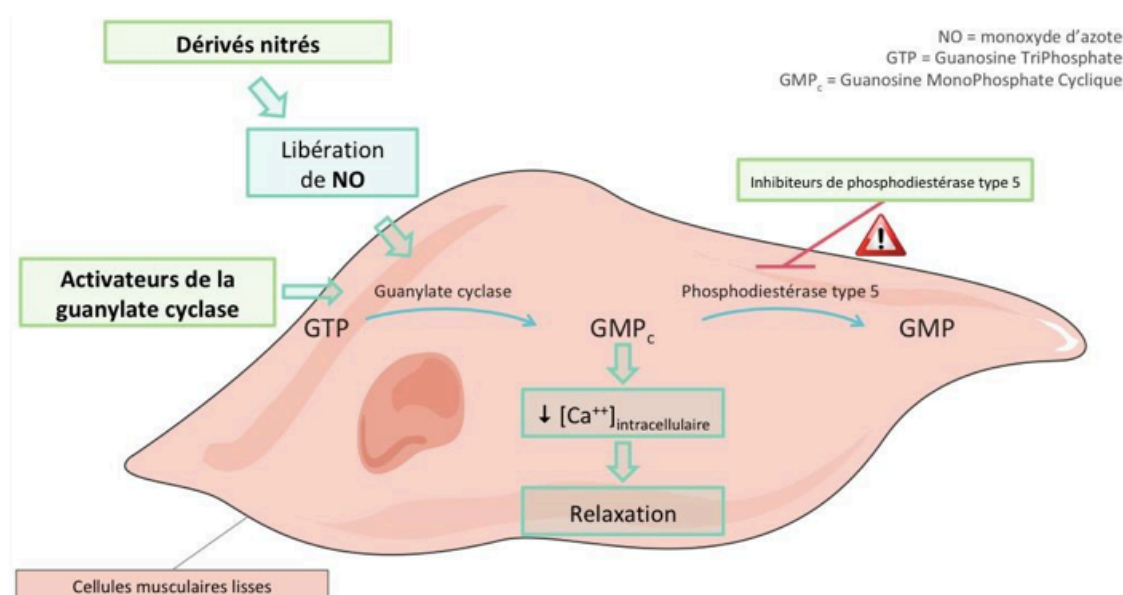


Figure 27 : Mode d'action des dérivés nitrés sur les cellules musculaires lisses et interaction avec les inhibiteurs de phosphodiesterase type 5 (95).

Les dérivés nitrés ne doivent pas être administrés en continu. En effet, lors d'une prise continue, il y a un phénomène de tolérance qui se développe à l'origine d'une diminution de l'amplitude des effets du traitement. Il est donc nécessaire de mettre en place des fenêtres thérapeutiques. C'est à dire qu'il faudra un intervalle libre, sans prise de dérivés nitrés pendant 8 à 12 heures, d'où l'association avec les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques pour obtenir une couverture thérapeutique efficace.

Chronothérapie

En 1979, une étude a été menée sur 13 patients atteints d'angor de Prinzmetal, ils ont effectué des tests d'effort sur tapis roulant le matin et de nouveau l'après-midi. La première chose à noter est que des anomalies d'ECG et des crises sont survenues chez tous les patients le matin mais seulement chez deux patients l'après-midi. L'administration de dérivés nitrés (trinitrate de glycérol) a empêché les crises et a eu un effet dilatateur sur les vaisseaux coronaires plus important lorsqu'ils ont été administrés le matin plutôt que l'après-midi, les auteurs ont démontré une augmentation de la vasodilatation des grandes artères coronaires induite par le médicament lorsqu'il est pris le matin mais pas l'après-midi. (76)

L'équipe de Lemmer n'a pas trouvé de différence chronopharmacologique significative quant à l'administration de la forme retard d'isosorbide le matin ou le soir. Par contre, la diminution de la pression artérielle systolique induite par le dinitrate d'isosorbide (forme à libération immédiate) était plus prononcée après l'administration de la dose de nuit à 20 heures même si la biodisponibilité (AUC) était plus faible avec cette horaire de prise qu'avec une prise le matin à 8 heures (31).

Conclusion

Malgré ces différences de chronopharmacologie, l'intervalle libre va avoir une influence sur la prise de ces médicaments afin d'éviter un échappement thérapeutique. Ce qui va réellement être pris en compte, ce sont les moments de crise des patients, les patients souffrant d'angor nocturne tireront profit d'un traitement la nuit avec un intervalle libre le jour et inversement si le patient a plutôt tendance à faire des crises en journée ou à l'effort.

Molécules	Posologie	Recommandations proposées
Trinitrine	5 à 15mg/24h avec les dispositifs transdermiques	Selon si angor diurne ou nocturne appliquer le patch le matin au réveil ou le soir au coucher en respectant 8 heures d'intervalle libre
Isosorbide dinitrate	20 mg 2 à 3 fois par jour	1 prise 3 fois par jour en respectant 12 heures d'intervalle libre (exemple 8h, 12h, 20h)

Tableau 5 : Recommandations proposées pour la prise des dérivés nitrés.

2.1.3.2. Molsidomine

Cette molécule est indiquée en prévention de la crise angineuse sous toutes ses formes. Il existe actuellement 2 dosages de molsidomine commercialisés en France. A 2mg, il est utilisé dans le traitement préventif de la crise angineuse sous toutes ces formes. A 4mg, il est utilisé dans l'angor sévère, rebelle aux posologies usuelles. Les posologies sont également variables selon le type d'angor. Pour l'angor d'effort, il est recommandé de prendre ½ à 1 comprimé de 2mg 3 fois par jour et pour l'angor de repos ou angor d'effort sévère, 1 comprimé 4 fois par jour. Quant à la dose de 4 mg, il est recommandé 3 à 4 comprimés par jour dans l'angor instable rebelle ou sévère. La posologie quotidienne est répartie et ajustée en fonction de l'efficacité observée et du rythme d'activité du patient.

Pharmacologie

Le molsidomine est une molécule de la famille des sydnonimines, c'est un donneur de NO qui va stimuler la formation de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses vasculaires, il en résulte une diminution des taux de calcium intracellulaire et un relâchement vasculaire. L'absorption intestinale est rapide et complète avec une action au bout de 20 minutes et une Cmax atteinte en 30 à 60 minutes, la ½ vie de la molsidomine non transformée varie entre 1 et 2 heures, celle de ses métabolites actifs entre 4 et 5 heures et 90% de l'élimination se fait par voie urinaire.

Chronothérapie

La ½ vie courte de cette molécule implique des schémas posologiques avec des prises pluriquotidiennes ne laissant pas beaucoup de place à une potentielle optimisation chronopharmacologique. Toutefois Messin et son équipe ont comparé l'efficacité de 2 formulations à libération prolongée, à savoir 8mg 2 fois par jour et 16mg 1 fois par jour. Les deux formulations ont significativement amélioré les paramètres des tests d'effort par rapport au placebo avec une réduction des crises angineuses, la formulation à 16mg a permis une meilleure couverture sur la journée contre l'ischémie myocardique que la formulation à 8mg (96).

Même si une forme à 16mg une fois par jour faciliterait le schéma posologique et aiderait à une meilleure observance du patient, il serait tout de même intéressant de comparer cette forme au schéma posologique actuel en terme d'efficacité.

Conclusion

Le dosage et l'horaire d'administration sont à adapter en fonction de la gravité de l'angor et en fonction du rythme d'activité du patient.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Molsidomine	Angor d'effort : 3 à 6mg	½ à 1 comprimé matin, midi et soir à adapter selon le patient
	Angor de repos et sévère : 8mg à 16mg	1 comprimé 4 fois par jour à adapter selon le patient

Tableau 6 : Recommandations proposées pour la prise du molsidomine.

2.1.3.3. Nicorandil

Le nicorandil est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlé ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (bêtabloquant, antagonistes calciques). La posologie usuelle est de 10 à 20mg deux fois par jour, jusqu'à 40mg deux fois par jour si besoin.

Pharmacologie

Le nicorandil est un vasodilatateur entraînant une relaxation des muscles vasculaires toniques lisses à la fois au niveau veineux et artériel. Il permet d'activer les canaux potassiques, ce qui induit une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires permettant un effet myorelaxant sur les artères et une réduction de la post-charge. Il a également un effet relaxant sur le système veineux à la base de l'augmentation de la capacité vasculaire associée à la diminution de la précharge. Après absorption orale, le nicorandil est rapidement absorbé avec une Cmax obtenue entre 30 et 60 minutes après administration. Il est ensuite métabolisé au niveau hépatique et éliminé par voie urinaire avec une phase rapide avec une $t_{1/2}$ vie d'environ 1 heure, représentant 96% de l'exposition plasmatique et une phase d'élimination lente survenant 12 heures après l'administration de la dose orale de 20mg 2 fois par jour.

Chronothérapie

Le profil chronopharmacologique du nicorandil n'a pas encore été étudié. Les effets cliniques souhaités de cette molécule persistent pendant environ 12 heures, d'où la nécessité d'une prise biquotidienne (97). Même si des études ont été réalisées pour des comprimés de nicorandil à libération prolongée avec une prise par jour, la meilleure option à l'heure actuelle reste une prise le matin et le soir indépendamment de la prise d'aliments (98).

Conclusion

La posologie du nicorandil est 10 à 20mg en deux prises par jour pendant ou en dehors des repas. Cette posologie peut être réduite à 5mg deux fois par jour chez les patients sujets aux céphalées.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Nicorandil	5 à 20mg deux fois par jour	1 prise matin et soir pendant ou en dehors des repas

Tableau 7 : Recommandations proposées pour la prise du nicorandil.

2.1.4. Les autres anti-angineux (Ivabradine, Trimétazidine)

2.1.4.1. Ivabradine

L'ivabradine est une molécule utilisée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chez l'adulte coronarien ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 battements par minute. Elle est utilisée en 2^{ème} intention lorsque le patient présente une contre-indication au bêtabloquant ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquant.

La posologie initiale ne doit pas dépasser 5mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Si après 1 mois de traitement le patient reste symptomatique et que la dose initiale est bien tolérée avec une fréquence cardiaque supérieure à 60 battements par minute, la posologie peut être revue à la hausse sans dépasser 7,5mg deux fois par jour. Ce traitement ne doit pas être poursuivi si les symptômes ne s'améliorent pas après 3 mois de traitement.

Les effets indésirables principaux vont être de la bradycardie, des céphalées, des vertiges ou encore des troubles de la vision.

Pharmacologie

L'ivabradine agit par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f, qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. Cela entraîne une réduction spécifique et dose dépendante de la fréquence cardiaque permettant une réduction du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde sans modifier la conduction intracardiaque, la contractilité et la repolarisation ventriculaire.

L'absorption de l'ivabradine est rapide puisque le pic de concentration plasmatique est obtenu après 1 heure environ à jeun, la molécule est métabolisée par le CYP3A4 et est éliminée avec une demi-vie plasmatique principale de 2 heures (70-75% de l'AUC et une demi-vie effective de 11 heures).

Chronothérapie

La posologie de l'ivabradine est de 2,5 à 7,5mg deux fois par jour ce qui laisse peu de place pour des adaptations posologiques. De plus, à l'heure actuelle, il n'y a pas d'études chronothérapeutique réalisée pour cette molécule. Afin de limiter la variabilité interindividuelle, il est recommandé d'administrer l'ivabradine pendant le repas. Les aliments vont permettre de retarder l'absorption d'environ 1 heure et vont permettre une augmentation de l'exposition plasmatique de 20 à 30% (99).

Conclusion

En l'absence d'études, il est recommandé de prendre l'ivabradine 2 fois par jour pendant les repas afin de limiter les variations interindividuelles de l'absorption de la molécule.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Ivabradine	2,5 à 7,5mg deux fois par jour	1 prise matin et soir pendant les repas

Tableau 8 : Recommandations proposées pour la prise de l'ivabradine.

2.1.4.2. Trimétazidine

La trimétazidine est indiquée en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine stable insuffisamment contrôlés, ou présentant une intolérance aux traitements antiangineux de première intention. Il est recommandé de prendre un comprimé de trimétazidine 20mg trois fois par jour au moment des repas ou un comprimé de trimétazidine 35mg à libération modifiée matin et soir au moment des repas. C'est une molécule de 2^{ème} intention car on dénombre beaucoup d'effets indésirables avec cette molécule, notamment une mauvaise tolérance digestive, des céphalées et vertiges, une asthénie avec une potentielle hypotension orthostatique. De plus ces effets indésirables neurologiques ont renforcé la surveillance des patients traités par trimétazidine.

Pharmacologie

La trimétazidine permet de préserver les taux intracellulaire d'ATP et donc le métabolisme énergétique face à une cellule exposée à une hypoxie voir à l'ischémie. Elle assure le maintien de l'homéostasie cellulaire.

L'absorption est rapide avec un pic plasmatique environ 2 heures après l'ingestion. L'élimination se fait principalement par voie urinaire et la demie vie d'élimination est en moyenne de 6 heures.

Chronothérapie

Ozbay et al. ont réalisé une étude portant sur les interactions potentielles entre la trimétazidine et la nourriture, ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les paramètres pharmacocinétiques d'une prise à jeun ou pendant un repas (100). Une autre formulation de la trimétazidine est en cours de développement avec une seule prise quotidienne en libération modifiée à 80mg, ce qui pourrait être un réel bénéfice au point de vue observance par rapport aux 3 prises quotidiennes à 20mg (101). A ce jour le profil chronopharmacologique de la trimétazidine n'a pas été étudié.

Conclusion

La trimétazidine suivant sa forme galénique est à administrer trois fois par jour pour la forme en libération immédiate (LI) à 20mg et deux fois par jour pour la forme à libération modifiée (LM) à 35mg. Les aliments n'ayant pas d'influence sur sa pharmacocinétique, il est recommandé de prendre cette molécule au cours des repas pour une meilleure tolérance digestive.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Trimétazidine	20mg, 3 fois par jour pour la forme LI	1 comprimé matin, midi et soir pendant les repas
	35mg, 2 fois par jour pour la forme LM	1 comprimé matin et soir pendant les repas

Tableau 9 : Recommandations proposées pour la prise de trimétazidine.

2.2. Les antiagrégants plaquettaires

2.2.1. Acétylsalicylate de lysine

Cette molécule est utilisée à faible dose dans la prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patient à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée. Cette molécule peut entraîner des allergies, des saignements aussi bien du nez que des gencives voire même digestifs.

Pharmacologie

A faible dose l'acétylsalicylate de lysine est un antiagrégant plaquettaire qui agit en inhibant l'activation des plaquettes : il bloque l'acétylation de la cyclo-oxygénase ce qui inhibe la synthèse du thromboxane A₂, substance activatrice, physiologiquement libérée par les plaquettes et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses (figure 28).

Des doses répétées de 20 à 330mg d'acétylsalicylate de lysine entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95%. Si on augmente la posologie à plus de 330mg, l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique. C'est pour cela que le dosage maximum dans cette indication est de 300mg, il n'y a pas d'intérêt à augmenter la posologie.

L'acétylsalicylate de lysine est rapidement absorbé sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal. Il sera ensuite hydrolysé dans le plasma en acide salicylique avec une concentration maximale atteinte en 30 à 40 minutes selon si le sujet est à jeun ou non. Les salicylates plasmatiques sont en majeure partie liés aux protéines plasmatiques et vont être conjugués et hydroxylés au niveau hépatique en métabolites actifs, l'élimination sera rénale.

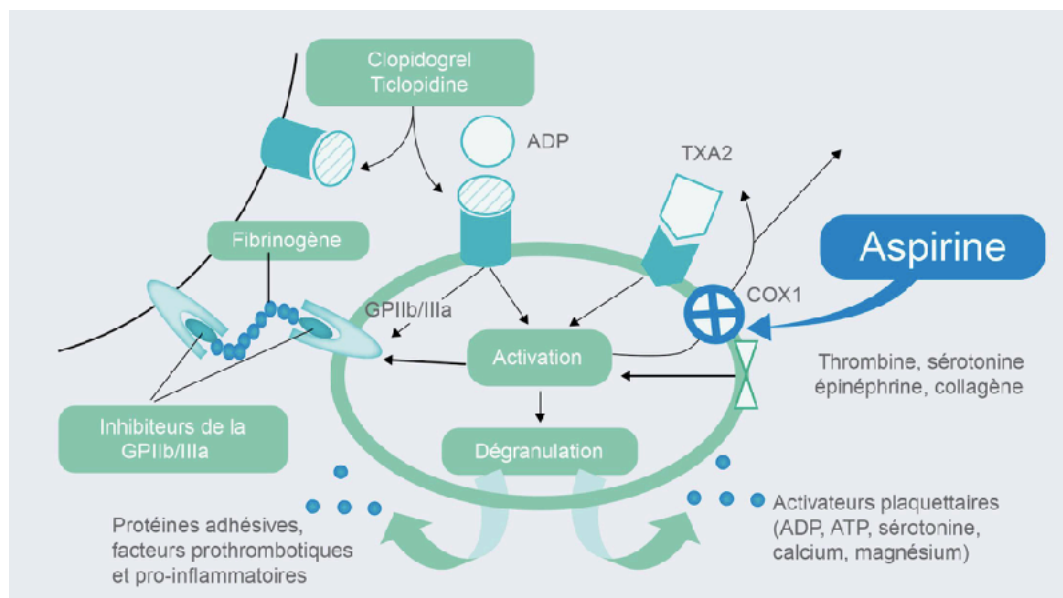


Figure 28 : Les différentes voies de l'activation plaquettaire et mode d'action des antiagrégants plaquettaires. (102)

Chronothérapie

On pensait que l'acide acétylsalicylique en inhibant la synthèse des prostaglandines, pouvait être à l'origine d'une hypertension artérielle (103). En effet, certaines prostaglandines ont un effet vasodilatateur au niveau rénal permettant de maintenir la perfusion rénale et la filtration glomérulaire, elles ont également une incidence sur la régulation de la rétention hydrosodée. Cependant des études ont montré que l'acide acétylsalicylique n'augmentait pas la pression artérielle et même qu'il pouvait la diminuer s'il est pris le soir avant le coucher (104; 105). En partant de ces études, l'équipe de chercheurs menée par Snoep (106) ont cherché à savoir par quel mécanisme l'acide acétylsalicylique pouvait faire baisser la pression artérielle avec une prise le soir plutôt que le matin (en mesurant les niveaux d'activité de la rénine, de l'aldostérone plasmatique ainsi que l'excrétion du cortisol et des catécholamines dans les urines). Toutefois, les résultats de cette étude et celle de Bonten (107) n'ont pas montré de différence significative sur la baisse de la pression artérielle entre une prise le soir plutôt que le matin.

Etant donné le rôle important des plaquettes dans le développement d'évènements cardiovasculaires aigus, une réduction de l'activité matinale des plaquettes pourrait prévenir le risque de thrombose artérielle pendant les heures les plus à risques (108).

Les plaquettes ne disposant pas de l'ADN nécessaire pour renouveler les stocks de cyclooxygénase-1, l'enzyme est donc inhibée pendant toute la durée de vie de la plaquette (soit 7 à 10 jours). Cependant l'aspirine nécessite une prise quotidienne car de nouvelles plaquettes non inhibées et capable de produire du thromboxane A2 sont libérées chaque jour à un taux de 10% (27). A noter que des études ont montré qu'il fallait que 95% des plaquettes soient inhibées pour obtenir une inhibition de l'agrégation plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, en dessous de ce seuil les nouvelles plaquettes générées libéreront assez de thromboxane A2 pour rétablir l'agrégation plaquettaire (109).

Si on reprend ces informations, cela signifie que 90% des plaquettes sont inhibées 24 heures après la prise d'acétylsalicylate de lysine. Sachant que la plupart des patients prennent l'aspirine le matin ou le midi, cela signifie qu'il y a seulement 90% des plaquettes inhibées lors des heures où la fréquence des accidents cardiovasculaires est au plus haut (6h-12h). Ce fait est confirmé par une étude qui montre que l'agrégation plaquettaire est insuffisamment inhibée 24 heures après l'ingestion de la molécule chez environ 25% des patients (110). Tobias Bonten et son équipe ont montré qu'une prise vespérale d'acétylsalicylate pouvait réduire l'activité plaquettaire plus efficacement pendant les heures à risque et donc avoir une meilleure efficacité qu'une prise à un autre moment de la journée (73; 107).

L'acétylsalicylate de lysine est également à l'origine de lésions de la muqueuse gastrique. Une étude a prouvé qu'il existait des variabilités circadiennes pour la tolérance gastrique de l'aspirine chez le rat (111).

En partant de ce fait, une étude avec un résultat surprenant a été menée par Moore et Goo en 1987, ils ont remarqué que la prise d'aspirine le soir entraînait moins de lésions gastriques que le matin alors que le taux de sécrétion acide est plus fort le soir. Ils suggèrent alors que la résistance des muqueuses est plus élevée le soir et donc qu'il y aurait une variation circadienne de la résistance de la muqueuse gastrique (58).

Conclusion

Il semblerait qu'il soit préférable d'administrer l'acétylsalicylate de lysine à dose antiagrégante le soir pendant le repas pour 3 raisons :

- L'acétylsalicylate de lysine pourrait entraîner une baisse de la pression artérielle ce qui pourrait être bénéfique pour les patient ayant une pathologie cardiovasculaire.
- La prise le soir serait moins préjudiciable pour les muqueuses gastriques que la prise en journée.
- Enfin, l'argument le plus avéré serait que la prise le soir permettrait de réduire l'activité plaquettaire aux heures à risque (6-12h) par rapport à une prise le matin ou le midi.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Acétylsalicylate de lysine	Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire : 75 à 300mg par jour	1 prise le soir pendant le repas.

Tableau 10 : Recommandations proposées pour la prise d 'acétylsalicylate de lysine.

En cas de contre-indication à l'acétylsalicylate de lysine (allergie par exemple), un autre antiagrégant plaquettaire sera prescrit, il s'agit du clopidogrel.

2.2.2. Clopidogrel

Le clopidogrel est un autre anti-agrégant plaquettaire ayant un mécanisme d'action différent de celui de l'acétylsalicylate de lysine. Il bloque l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate. Comme l'acétylsalicylate de lysine l'effet indésirable principal est le risque hémorragique.

Pharmacologie

Le clopidogrel est une prodrogue qui doit être métabolisée par le cytochrome P450 pour que son métabolite actif inhibe l'agrégation plaquettaire. Ce métabolite va inhiber de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et donc le complexe GPIIb-IIIa ce qui va inhiber l'agrégation plaquettaire (figure 28).

Cette fixation est irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur vie (7 à 10 jours). L'administration répétée de 75mg par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire à partir du 1^{er} jour, elle augmente progressivement avec un plateau entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour en obtenant un taux moyen d'inhibition de 40% à 60%.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes du clopidogrel sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Après administration, la $\frac{1}{2}$ vie du clopidogrel est d'environ 6 heures avec une élimination à la fois dans les selles et les urines.

Chronothérapie

Il n'existe à ce jour pas d'étude montrant l'efficacité du clopidogrel en fonction du moment de prise dans la journée. Une étude de Kozinski et al. de 2011 réalisée chez 59 patients a mis en évidence une variabilité circadienne du clopidogrel avec une inhibition plaquettaire plus faible en milieu de matinée vers 10 heures, moment de la journée où le risque d'accident cardiovasculaire est au plus haut (112).

Conclusion

A ce jour, il n'existe pas de preuve que le passage de la prise de clopidogrel du matin au soir serait plus efficace pour surmonter l'hyper-réactivité plaquettaire du matin et il n'existe pas de données sur les avantages du fractionnement de la dose quotidienne (113).

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Clopidogrel	Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire : 75mg/j	1 prise par jour à heure fixe

Tableau 11 : Recommandations proposées pour la prise de clopidogrel.

Les statines vont par ce procédé entraîner une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol à l'origine d'une sur-expression des récepteurs au LDL permettant une capture de LDL par les hépatocytes. Ceci qui se traduit par une baisse de LDL et une augmentation modeste des HDL plasmatiques (le bon cholestérol). De plus, les statines diminuent l'inflammation et le stress oxydatif en régulant l'activité de NO synthases endothéliales. Tous ces phénomènes vont participer à l'amélioration des fonctions endothéliales et stabiliser la plaque d'athérome (figure 29).

Ces molécules peuvent entraîner des effets indésirables bénins tels que des troubles digestifs, des crampes mais également des effets indésirables plus importants comme une hépatotoxicité et des effets toxiques sur les muscles pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse.

Chaque molécule possède ses propres propriétés pharmacocinétiques, toutefois il est à noter que :

- La biodisponibilité de la pravastatine, fluvastatine et de l'atorvastatine peut être modifiée par la prise alimentaire sans pour autant avoir de répercussion évidente sur la baisse des taux de LDL-cholestérol.
- Les $\frac{1}{2}$ vies sont courtes, environ 2 heures sauf pour l'atorvastatine et la rosuvastatine (entre 15 et 20 heures)
- L'atorvastatine et la simvastatine sont fortement métabolisées par le CYP3A4, ce qui nécessite une surveillance particulière des interactions médicamenteuses
- Les statines sont éliminées principalement par voie biliaire.

Chronothérapie

L'activité des statines est en étroite relation avec celle de l'HMGCoA réductase, il faut donc prendre en considération son activité qui suit un rythme circadien. Beaucoup d'études ont mis en évidence une activité maximale de l'HMGCoA réductase pendant la phase nocturne, lorsque la prise alimentaire est au plus bas (figure 30) (115; 116).

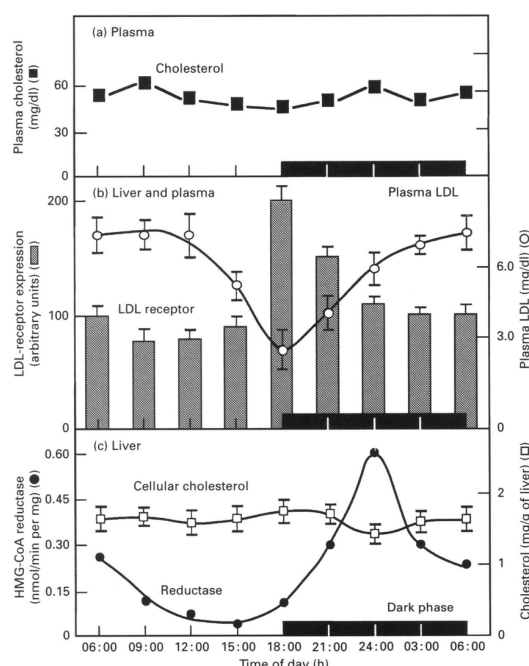


Figure 30 : Variations circadiennes de l'activité des récepteurs au LDL, de l'HMGCoA réductase et de la concentration plasmatique en cholestérol chez le rat (117).

En prenant en compte l'activité nocturne maximale de l'HMGCoA réductase et la courte $\frac{1}{2}$ vie des molécules, les recommandations de la notice étaient de prendre ces molécules le soir afin de limiter la synthèse nocturne de cholestérol. Plusieurs études ont confirmé que pour les statines ayant une $\frac{1}{2}$ courte (simvastatine, pravastatine), il était préférable de les prendre le soir au coucher afin d'optimiser l'efficacité du traitement. C'est notamment le cas de l'étude de Wallace et al. portant sur la simvastatine. Dans cette étude menée chez 57 patients, une différence statistiquement significative avec une augmentation du taux de LDL-C et de cholestérol a été observée chez les patients qui sont passés de l'administration de simvastatine du soir au matin (118).

Ces résultats sont en accord avec une étude plus ancienne de Saito et al. (119) et Lund et al. (120) montrant une réduction plus importante des LDL circulant avec une prise de simvastatine le soir plutôt que la journée. Des résultats similaires ont été retrouvés pour la pravastatine dans une étude menée chez le lapin, même si cela reste encore à prouver chez l'Homme (121).

Pour les autres molécules, il n'y a pas d'importance, tant que celles-ci sont prises au même moment de la journée. Pour la fluvastatine en libération prolongée, les études menées sur la molécule ne montrent pas de différences significatives entre une prise le matin ou le soir (122).

Des études sur l'atorvastatine menées par Ozaydin et al. (123) et Plakogiannis et al. (124) n'ont pas montré de différences significatives selon le moment de l'administration, sûrement du fait que la $\frac{1}{2}$ vie de cette molécule est longue. Il en est de même pour la rosuvastatine (125).

Conclusion

Pour les statines ayant une $\frac{1}{2}$ vie courte, il est préférable de les prendre le soir au coucher (simvastatine, pravastatine) pour limiter l'activité maximale nocturne de l'HMGCoA reductase. En ce qui concerne les autres statines aux $\frac{1}{2}$ vies plus longues (rosuvastatine, atorvastatine) ou avec des formes galéniques à libération prolongée (fluvastatine LP), les études ne montrant pas de différences significatives, elles peuvent être prises à n'importe quel moment de la journée à partir du moment où elles sont prises tous les jours au même moment.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Simvastatine Pravastatine	Prévention cardiovasculaire : 1 prise par jour	1 prise le soir
Fluvastatine	Prévention cardiovasculaire : forme LI	1 prise le soir
	Prévention cardiovasculaire : forme LP	1 prise tous les jours au même moment de la journée
Atorvastatine Rosuvastatine	Prévention cardiovasculaire : 1 prise par jour	1 prise tous les jours au même moment de la journée

Tableau 12 : Recommandations proposées pour la prise des statines.

2.3.2. Ezetimibe

L'ézetimibe est une molécule assez récente puisqu'elle a été commercialisée à partir de 2003 dans la spécialité Ezetrol®. On la retrouve également en association avec la simvastatine dans la spécialité Inegy® avec différents dosages de simvastatine mais un dosage constant d'ézetimibe à 10mg. Cette molécule est indiquée pour réduire le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire aiguë en complément d'un traitement en cours par statine ou lors de l'initiation concomitante d'une statine.

Pharmacologie

La cible moléculaire de l'ézetimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui permet normalement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. L'ézetimibe va permettre de diminuer l'absorption du cholestérol ce qui va diminuer les apports de cholestérol intestinal vers le foie. Les statines diminuant la synthèse hépatique du cholestérol, on dit que ces 2 molécules avec leurs 2 modes d'actions différentes sont complémentaires. L'ézetimibe va permettre une diminution des LDL et des triglycérides (TG) et une augmentation du HDL cholestérol.

La Cmax est atteinte en 4 à 12 heures pour l'ézetimibe et en 1 à 2h pour son métabolite actif. L'administration concomitante de l'ézetimibe avec un repas (qu'il soit riche en graisse ou non) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézetimibe. La $\frac{1}{2}$ vie de l'ézetimibe et de son métabolite actif est d'environ 22 heures.

Chronothérapie

Kosoglou et al. (126) ont confirmé par une étude datant de 2005 les recommandations de l'ézetimibe seul, à savoir qu'il peut être pris à n'importe quel moment de la journée en dehors ou pendant le repas. L'ézetimibe étant associé à la simvastatine dans la spécialité Inegy® et cela dans le même comprimé (avec une recommandation de prise le soir dans la notice), il est intéressant de savoir si l'heure de prise de ce médicament a une influence sur son efficacité ou sa toxicité. C'est ce qui a été cherché par Yoon et son équipe en 2011, sur 171 patients, (87 dans le groupe d'administration le matin et 84 le soir), ils n'ont pas trouvé de différence significative entre une administration de l'association ézetimibe/simvastatine le matin ou le soir en ce qui concerne la baisse de LDL-C et la fréquence des évènements indésirables après 6 semaines de traitement.

Conclusion

L'ézetimibe seul peut être pris à n'importe quel moment de la journée, pendant ou en dehors d'un repas. Pour l'association ézetimibe/simvastatine il ne semble pas non plus y avoir de moment à privilégier dans la journée mais au vu du peu d'études sur le sujet, le mieux reste tout de même une prise vespérale comme il est indiqué sur la notice du médicament.

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Ezetimibe seul	Prévention cardiovasculaire : 1 prise par jour	1 prise par jour, pendant ou en dehors des repas
Ezetimibe/Simvastatine		1 prise le soir, pendant ou en dehors des repas

Tableau 13 : Recommandations proposées pour la prise d'ézetimibe.

2.3.4. Les fibrates

Les fibrates sont d'abord des médicaments hypotriglycéridémiants mais ils possèdent également un effet hypocholestérolémiant modéré. Ils peuvent être utilisés dans l'insuffisance coronaire en dernière intention lorsque les statines ne sont pas tolérées ou contre-indiquées. Les molécules pouvant être utilisées sont le fénofibrate et le gemfibrozil et éventuellement le ciprofibrate ou le bezofibrate.

Pharmacologie

Les fibrates sont des activateurs du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alpha (PPAR α) ce qui augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en TG par activation de la lipoprotéine lipase. Ainsi les fibrates entraînent également la clairance du LDL cholestérol fréquemment augmentés chez les patients à risque de maladie coronaire et ils permettent une augmentation de HDL-C de 10 à 30%. Ce sont des molécules fortement métabolisées avec une élimination urinaire. Le fénofibrate est une prodrogue métabolisé rapidement en acide fénofibrique actif. Quant au gemfibrozil, c'est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C9 ce qui peut entraîner un certain nombre d'interactions médicamenteuses.

Chronothérapie

En ce qui concerne le bézafibrate à libération prolongée, l'importance de la réduction du cholestérol total est indépendante du temps de dosage même s'il semblerait qu'une prise matinale permettrait une augmentation supérieure des HDLc (127).

Pour le fénofibrate, il semble qu'il n'y ait pas de différence significative sur la baisse de cholestérol que la prise se fasse le matin ou le soir (128).

Conclusion

Sur le peu d'études menées, il ne semble pas y avoir d'influence du moment de la prise sur l'activité de ces molécules. Une prise juste avant ou pendant les repas améliorerait tout de même la tolérance et la biodisponibilité (129).

Molécule	Posologie	Recommandations proposées
Fibrates	Prévention cardiovasculaire : 1 prise par jour	1 prise juste avant ou pendant le repas

Tableau 14 : Recommandations proposées pour la prise des fibrates.

Conclusion

Les travaux sur la chronobiologie et la chronothérapie connus à ce jour traduisent toute l'importance de la notion de temporalité dans la prise quotidienne des médicaments, pour qu'ils soient à la fois le plus efficace et le moins nuisible possible. De manière générale, la chronothérapie offre une possibilité supplémentaire pour optimiser individuellement la prise en charge médicamenteuse de demain.

En ce qui concerne l'insuffisance coronaire, la chronothérapie dans cette pathologie pourrait potentiellement permettre d'espacer et diminuer l'intensité des crises, voire même d'en limiter les complications, pouvant dans le pire des cas, conduire à la mort du patient.

Pour le traitement de fond, des adaptations du moment de prise sont réalisables, en prenant notamment les bêtabloquants lipophiles le matin (propranolol, nadolol, pindolol, betaxolol) et les INCa le soir afin d'augmenter l'efficacité et diminuer la survenue des effets indésirables (les oedèmes entraînés par les INCa par exemple). Cependant, ces médicaments abaissent la tension, il est donc nécessaire de prendre en compte le profil du patient pour éviter un risque d'hypotension.

Certains traitements comme l'isosorbide, le molsidomine, le nicorandil ou encore la trimétazidine nécessitent des prises pluriquotidiennes, il est donc difficile de modifier le schéma de prise pour ces molécules. Il en est de même pour la trinitrine qui nécessite un intervalle libre d'au moins 8 heures sur 24 heures.

Pour ce qui est des traitements adjuvants, des adaptations chronothérapeutiques pourraient être envisagées, comme avec l'acétylsalicylate de lysine par exemple. En effet, pour cette molécule rencontrée quotidiennement au comptoir, les recherches actuelles tendent à dire qu'une prise le soir permettrait une meilleure efficacité au petit matin (pendant les heures à risque) alors que cette molécule est généralement prescrite le midi ou bien sans spécifier le moment de prise. Quant aux statines, il est connu depuis un certain temps qu'une prise vespérale est à privilégier puisqu'elles bloquent une enzyme ayant une activité maximale nocturne. Cependant, pour les statines ayant une longue $\frac{1}{2}$ vie (atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine LP), le moment de prise importe peu sur l'efficacité du traitement.

Ainsi, si le pharmacien d'officine possède ces connaissances, il sera en capacité de transmettre certaines informations quant au moment optimal de la prise des médicaments au patient. Toutefois, sur le profil du patient, le pharmacien reste limité aux informations obtenues au comptoir, il serait donc nécessaire d'avoir une coordination avec les médecins et les autres professionnels de santé, pour avoir une prise en charge individualisée et optimisée du patient.

Même si de nombreuses publications existent, les connaissances concernant la chronothérapie de beaucoup de principes actifs sont encore limitées. La chronothérapie reste une discipline scientifique récente mais au vu des nombreuses publications ces dernières années, il ne fait nul doute que son intérêt est primordial.

Bibliographie

1. Smolensky, M., Lamberg, L. *The Body Clock Guide to Better Health : How to Use Your Body's Natural Clock to Fight Illness and Achieve Maximum Health*. 1ère éd. New York (Etats-Unis): Henry Holt and Company; 2000.
2. Linnaeus, C., Von Linne, C. *Philosophia Botanica*. 1ère éd. Oxford (Royaume-Uni): Oxford University Press; 2003.
3. Pierre, J. J.-J. Virey, fondateur de la chronobiologie : Alain E. Reinberg, Hadas Lewy, «Julien- Joseph Virey et la naissance de la chronobiologie». *Rev Hist Pharm*. 2001;330:257-58.
4. Bonner, J., Bünning, E. *Proceedings of the American Philosophical Society*. *Am Philos Soc* 1994; 138(2): 318-20.
5. Labrecque, G., Bélanger, P.M. Biological rhythms in the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. *Pharmacol Ther*. 1991;52(1):95-107.
6. Bourdon, L., Buguet, A. Bases de la chronobiologie : les rythmes nyctéméraux. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27:5-10.
7. Bogdan, A., Touitou, Y. Rythmes biologiques, nutrition et métabolisme. *Rev Francoph des Lab*. 2001;334:59-63.
8. Bruguerolle, B. Rythmes biologiques et médicaments : une source de variabilité souvent négligée en pharmacologie. *Ann Pharm Fr*. 2008;66(3):185-190.
9. Reinberg, A., Smolensky, M.H., Labrecque, G. New aspects in chronopharmacology. *Annu Rev Chronopharmacol*. 1986:3-26.
10. Labrecque, G., Labrecque, M. *Chronopharmacologie: rythmes biologiques et administration des médicaments*. 1ère éd. Montréal (Canada) : Les Presses de l'Université de Montréal; 2003.
11. Guignard, M.M., Pesquies, P.C., Merino, D.B., Reinberg, A. Circadian rhythms in plasma levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, 4-androstenedione, testosterone and dihydrotestosterone of healthy young men. *Eur J of Endocrinol*. 1980;94(4):536-545.
12. Lac, G., Chamoux, A. Les rythmes circannuels du cortisol et de la testostérone interfèrent-ils avec les variations de ces hormones liées à d'autres événements ? *Ann Endocrinol*. 2006;67(1):60-63.
13. Challéat, S. (Page consultée le 15/08/2020). Les impacts sanitaires de la lumière artificielle nocturne - Un état des lieux des connaissances et des hypothèses, [en ligne]. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00980019/>.
14. Refinetti, R., Cornélissen, G., Halberg, F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res*. 2007;38(4):275-325.
15. Lockley, S.W., Arendt, J., Skene, D.J. Visual impairment and circadian rhythm disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3):301-14.
16. Moore, R.Y., Eichler, V.B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 1972;42(1):201-6.
17. Gronfier, C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Med Som*. 2009;6(1):3-11.
18. Mignot, E., Taheri, S., Nishino, S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci*. 2002;5:1071-5.
19. Dardente, H., Cermakian, N. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée. *Med Sci*. 2005;21(1):66-72.
20. Duflo, F., Guyot, R., Chassard, D. Chronobiologie en anesthésie-réanimation. *Prat Anesth Reanim*. 2005;9(1):15-22.
21. Bosler, O., Girardet, C., Franc, J.L., Becquet, D., François-Bellan, A.M. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals. *Front Neuroendocrinol*. 2015;38:50-64.

22. Reppert, S.M., Weaver, D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935-41.
23. Antoch, M.P., Song, E.J., Chang, A.M., Vitaterna, M.H., Zhao, Y., Wilsbacher, L.D., Takahashi, J.S. Functional Identification of the Mouse Circadian Clock Gene by Transgenic BAC Rescue. *Cell*. 1997;89(4):655-67. .
24. Crane, B.R. Biochemistry. Nature's intricate clockwork. *Science*. 2012; 337(6091): 165-6.
25. Hastings, M.H. Circadian clockwork : two loops are better than one. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(2):143-6.
26. Czeisler, C.A. Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker *Science*. 1999;284(5423):2177-81.
27. Cerskus, A.L., Ali, M., Davies, B.J., McDonald, J.D. Possible significance of small numbers of functional platelets in a population of aspirin-treated platelets in vitro and in vivo. *Thrombosis Res*. 1980;18(3-4):389-97.
28. Reinberg, A. *Chronobiologie médicale, chronothérapie*. 2ème éd. Paris (France): Flammarion Médecine-Sciences; 2003.
29. Uzan, A. Quel avenir pour la pharmacologie dans la recherche thérapeutique ? *Ann Pharm Fr*. 2005;63(4):269-83.
30. Lemmer, B., Labrecque, G. Chronopharmacology and Chronotherapeutics: Definitions and Concepts. *Chronobiol Int*. 1987;4(3):319-29.
31. Lemmer, B. The chronopharmacology of cardiovascular medications. *Biol Rhythm Res*. 2007;38(3):247-58.
32. Haute Autorité de Santé. (Page consulté le 30/08/2020). Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments, [en ligne]. <https://www.has-sante.fr>.
33. Brugerolle, B. Chronopharmacocinétique des médicaments. *Rev Francoph Lab*. 1998;306:53-58.
34. Goo, R. H., Moore, J. G., Greenberg, E., Alazraki, N. P. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology*. 1987;93(3):515-8.
35. Kumar, D., Wingate, D., Ruckebusch, Y. Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex. *Gastroenterology*. 1986;91(4):926-30.
36. Brugerolle, B., Bouvenot, G., Bartolin, R., Descottes, C. Temporal variations of lorazepam pharmacokinetics. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther Toxicol*. 1985;23(7):352-4.
37. Brugerolle, B., Giafre, E., Prat, M. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: the example of lidocaine in children and in rats. *Chronobiol Int*. 1991;8(4):277-82.
38. Philip-Joet, F., Brugerolle, B., Lagier, F., Pierson, F., Reynaud, M., Leonardelli, M., Orlando, J.P., Vervloet, D., Arnaud, A. Effects of a constant dose rate of terbutaline on circadian peak expiratory flow, heart rate and systolic arterial pressure in patients with asthma exacerbation. *Respiration*. 1992;59(4):197-200.
39. Focan, C., Doalto, L., Mazy, V., Levi, F., Brugerolle, B., Rhamani, R., Hecquet, B., Cano, J.P. Vindésine en perfusion continue de 48 heures (suivie de cisplatine) dans le cancer pulmonaire avancé. Données chronopharmacocinétiques et efficacité clinique. *Bull Cancer*. 1989;76:909-12.
40. Brugerolle, B., Valli, M., Jadot, G., Bouyard, L., Bouyard P. Circadian effect on carbamazepine kinetics in the rat. *Europ J Drug Metab Pharmacokin*. 1981;6(3):189-93.
41. Angeli, A., Frajria, R., De Paoli, R., Fonzo, D., Ceresa, F. Diurnal variation of prednisolone binding to serum corticosteroid-binding globulin in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;23(1):47-53.
42. Brugerolle, B. Temporal variations in tissular and plasma protein binding of drugs with special references to their erythrocyte penetration as mechanisms involved in

- chronopharmacological effects. In: Vandendriessche T, Guisset JL, Petiau De Vries GM, et al., editors. *Membranes and circadian rhythms*. Heidelberg (Allemagne): Springer-Verlag; 1996:159–67.
43. Nair, V., Casper, R. The influence of light on daily rhythm in hepatic drug metabolizing enzymes in rat. *Life Sci.* 1969;8(23):1291-8.
 44. Lemmer, B., Nold, G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *B J Clin Pharmacol.* 1991;32(5):624-9.
 45. Cambar J., Cal J.C., Tranchot J., Renal excretion: rhythms in physiology and pathology, in: Touitou Y., Haus E. editors. *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*, Springer-Verlag, Paris, 1992:470-482.
 46. Reinberg, A., Clench, J., Ghata, J., Halberg, F., Abulker, C., Dupont, J., Zagula-Mally, Z. Rythmes circadiens des paramètres de l'excrétion urinaire du salicylate (chronopharmacocinétique) chez l'homme adulte sain. *CR Acad Sci.* 1975;280:1697-1700.
 47. Bruguerolle, B. Chronopharmacocinétique des médicaments. *Rev Francoph Lab.* 1998;306:53-8.
 48. Reinberg, A. Concepts in Chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992;32(1):51-66.
 49. Wirz-Justice, A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol.* 1987;29(3):219-59.
 50. Lemmer, B., Bärmeier, H., Schmidt, S., Lang, P.H. On the Daily Variation in the Beta-Receptor -Adenylate Cyclase -c Amp -Phosphodiesterase System in rat Forebrain. *Chronobiol Int.* 1987;4(4):469-75.
 51. Reinberg, A., Zagula-Mally, Z., Ghata, J., & Halberg, F. Circadian reactivity rhythm of human skin to house dust, penicillin, and histamine. *J Allergy.* 1969;44(5):292-306.
 52. Reinberg, A., Reinberg, M.A. Circadian changes of the duration of action of local anaesthetic agents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1977;297(2):149-52.
 53. Decousus, H. A., Croze, M., Levi, F. A., Perpoint, B. M., Jaubert, J. G. Circadian changes in the anti coagulant effect of heparine infused at a constant rate. *Br Med J.* 1985;290(6465):341-4.
 54. Lavigne, J. G., Belanger, P. M., Dore, F., & Labrecque, G. Temporal variations in chloroform-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology.* 1983;26(3-4):267-73.
 55. Cal, J.C., Dorian, C., Cambar, J. Circadian and circannual changes in nephrotoxic effects of heavy metals and antibiotics. *Annu Rev Pharmacol.* 1986;2:143-76.
 56. Hrushesky, W.J.M. The clinical application of chronobiology to oncology. *Am J Anat.* 1983;168(4):519-42.
 57. Abo, T., Kumagai, K. Studies of surface immunoglobulins on human B lymphocytes. III. Physiological variations of SIg+ cells in peripheral blood. *Clin Exp Immunol.* 1978;33(3):441-52.
 58. Moore, J.G., Goo, R.H. Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. *Chronobiol Int.* 1987;4(1):111-6.
 59. Chassot, P.G. (page consultée le 17/05/2020). *Précis d'anesthésie cardiaque 5*, [en ligne]. <https://www.pac5.ch/fr>.
 60. Garcier, J. M., Trogrlic, S., Boyer, L., Crochet, P. D. Anatomie du cœur et des artères coronaires. *J Radiol.* 2004;85:1758-63.
 61. Sweis, R.N., Jivan, A. *Revue générale des coronaropathies*. MSD manuals. 2018.
 62. Feher, A., A.J., Sinusas; Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(8).

63. Aboyans, V., Abraham, P., Beregi J.P., Delasalle, M.A., Delsart, P., Emmerich J., Ferrini, M., Gamondes, D.; Le Faucheur, A.; Le Hello, C., Messas, E., Mounier-Vehier, C., Sevestre, M.A., Stephan, D., Kownator, S. Physiologie de la circulation artérielle. EMC Cardiologie. 2011;6(2):1-9.
64. Adjedj, J. Circulation coronaire : Principes et méthodes de mesure invasive du flux coronaire segmentaire en pratique clinique. Thèse Sci : Université Paris-Est. 2017;2017PESC0006.
65. Inserm. (page consultée le 30/08/2020). Comprendre l'athérosclérose, une altération de la paroi des artères, [en ligne]. <https://www.inserm.fr>.
66. Inserm. (page consultée le 18/08/2020). Infarctus du myocarde, quand le cœur est privé d'oxygène, [en ligne]. <https://www.inserm.fr>.
67. Sweis, R.N., Jivan, A. (page consultée le 17/05/2020) Angor, MSD manuals, [en ligne]. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/coronaropathie/angor>.
68. Romanens, M. Apports et limites de l'ECG d'effort dans la pratique médicale quotidienne : un «update». Rev Med Suisse. 2006 et 2(56).
69. Monney, P., N. Stalder, Clair, M., Vogt, P., Schwitter, J., Meijboom E.J., Bouchardy J. IRM cardiaque dans le suivi des cardiopathies congénitales à l'âge adulte. Rev Med Suisse. 2011 et 7:1194-9.
70. Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville. (page consultée le 27/10/20). Les pontages coronaires, [en ligne]. <https://www.chr-metz-thionville.fr>.
71. Pepine, C.J. Circadian Variations in Myocardial Ischemia. JAMA. 1991;265(3):386-90.
72. Siegel, D., Black, D.M., Seeley, D.G., & Hulley, S.B. Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. Am J Cardiol . 1992;69(4):344-7.
73. Buurma, M., Van Diemen, J., Thijs, A., Numans, M., Bonten, T. Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. Front Cardiovasc Med. 2019;6:84.
74. Portaluppi, F., Lemmer, B. Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59(9-10):952–65.
75. Kuriowa, A. Symptomatology of variant angina. Jpn Circ J. 1978 et 42:459-60.
76. Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K., Tanaka, S. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. Circulation. 1979;59(5):938-48.
77. Cooke-Ariel, H. Circadian variations in cardiovascular function and their relation to the occurrence and timing of cardiac events. Am J Health Syst Pharm. 1998; 55 Suppl 3:S5-1.
78. Lemmer, B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease from mice and man. Pharmacol Ther. 2006;111(3):629-51.
79. Thosar, S.S., Butler, M.P., Shea, S.A. Role of the circadian system in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2018;128(6):2157-67.
80. Sibbing, D., Gross, L., Aradi, D. Prevention of cardiovascular events with antiplatelet treatment: does time of intake matter for aspirin and ADP receptor blockers? Thromb Haemost. 2016;115(1):3-6.
81. Takeda, N., Maemura, K. Circadian clock and vascular disease. Hypertens Res. 2010;33(7):645-51.
82. Manfredini, R., Manfredini, F., Boari, B., Bergami, E., Mari, E., Gamberini, S., Gallerani, M. Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. Am J Emerg Med. 2009;27(9):1097-103.
83. Langner, B., Lemmer, B. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1988;33(6):619-24.

84. Shiga, T., Fujimura, A., Tateishi, T., Ohashi, K., Ebihara, A. Differences of chronopharmacokinetic profiles between propranolol and atenolol in hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol.* 1993;33(8):756-61.
85. Nold, G., Strobel, G., Lemmer, B. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 1998;3(1):17-25.
86. Mengden, T., Binswanger, B., Spuhler, T., Weisser, B., Vetter, W. The use of self-measured blood pressure determinations in assessing dynamics of drug compliance in a study with amlodipine once a day, morning versus evening. *J Hypertens.* 1993;11(12):1403-11.
87. Qiu, Y.G., Chen, J.Z.; Zhu, J.H., Yao, X.Y. Differential effects of morning or evening dosing of amlodipine on circadian blood pressure and heart rate. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(4):335-41.
88. Khodadoust, S., Nasri Ashrafi, I., Vanaja Satheesh, K., Kumar, C., Hs, S., S, C. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(6):520-6.
89. Hermida, R. C., Calvo, C., Ayala, D. E., López, J. E., Rodríguez, M., Chayán, L., Fernández, J. R. Dose- And Administration Time-Dependent Effects Of Nifedipine GITS On Ambulatory Blood Pressure In Hypertensive Subjects. *Chronobiol Int.* 2007;24(3):471-93.
90. Hermida, R.C., Ayala, D.E., Mojón, A., Alonso, I., Fernández, J.R. Reduction of morning blood pressure surge after treatment with nifedipine GITS at bedtime, but not upon awakening, in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2009;14(4):152-9.
91. Hermida, R.C., Ayala, D.E., Mojon, A., Fernandez, J.R. Chronotherapy With Nifedipine GITS in Hypertensive Patients: Improved Efficacy and Safety With Bedtime Dosing. *A J Hypertens.* 2009;21(8):948-54.
92. Sista, S., Lai, J.C., Eradiri, O., Albert, K.S. Pharmacokinetics of a novel diltiazem HCl extended-release tablet formulation for evening administration. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(10):1149-57.
93. Jespersen, C.M., Frederiksen, M., Hansen, J. Fischer; Klitgaard, N.A., Sørsum, C. Circadian variation in the pharmacokinetics of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(6):613-5.
94. Hla, K.K., Latham, A.N., Henry, J.A. Influence of time of administration on verapamil pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;51(4):366-70.
95. Collège National de Pharmacologie Médicale (page consultée le 22/09/2020). Dérivés nitrés et apparentés, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org>.
96. Messin, R., Opolski, G., Fenyvesi, T., Carreer-Bruhwyler, F., Dubois, C., Famaey, J.P., Géczy, J. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):79-89.
97. Tarkin, J.M., Kaski, J. C. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol.* 2018;13(1):23–28.
98. Reddy, K. R., Mutalik, S., & Reddy, S. Once-daily sustained-release matrix tablets of nicorandil: Formulation and in vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2003;4(4):480–8.
99. Kaski, J.C., Gloekler, S., Ferrari, R., Fox, K., Lévy, B.I., Komajda, M., Camici, P.G. Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles. *Open Heart.* 2018;5(1).
100. Ozbay, L., Unal, D.O., Erol, D. Food Effect on Bioavailability of Modified-Release Trimetazidine Tablets. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(10):1535-9.

101. Pozdnyakov, Y.M. Clinical Acceptability Of Trimetazidine Modified-Release 80 mg Once Daily Versus Trimetazidine Modified-Release 35 mg Twice Daily In Stable Angina Pectoris. *Cardiol Ther.* 2018;7(1):61-70.
102. Allali, Y., Montalescot, G., Collet, J.P. Quelle dose d'aspirine dans le syndrome coronaire aigu ? *MT Cardio.* 2007;3(5):370-9.
103. Johnson, A.G., Nguyen, T.V., Day, R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):289-300.
104. Hermida, R.C., Fernandez, J.R., Ayala, D.E., Iglesias, M., Halberg, F. Time-dependent effects of ASA administration on blood pressure in healthy subjects. *Chronobiologia.* 1994;21(3-4):201-13.
105. Hermida, R.C., Ayala, D.E., Calvo, C., Lopez, J.E. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):975-83.
106. Snoep, J.D., Hovens, M.M., Pasha, S.M., Frolich, M., Pijl, H., Tamsma, J.T., Huisman, M.V. Time-dependent effects of low-dose aspirin on plasma renin activity, aldosterone, cortisol, and catecholamines. *Hypertension.* 2009;54(5):1136-42.
107. Bonten T.N., Saris A., Van Oostrom M.J., Snoep J.D., Rosendaal F.R., Zwaginga J., Eikenboom J., Van Der Meer P.F., Van Der Bom J.G. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomised cross-over trial. *Thromb Haemost.* 2014;12(6):1209-18.
108. Muller, J.E., Tofler, G.H., Stone, P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation.* 1989;79(4):733-43.
109. Reilly, I.A., FitzGerald, G.A. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood.* 1987;69(1):180-6.
110. Henry, P., Vermillet, A., Boval, B., Guyetand, C., Petroni, T., J.G. Dillinger. 24-hour time- dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):336-44.
111. Olson, C.E., Soll, A.H., Guth, P.H. Circadian variation of susceptibility to gastric mucosal injury by acidified aspirin or absolute ethanol in the rat. *Gastroenterology.* 1986;91(5):1192-7.
112. Kozinski, M., Bielis, L., Wisniewska-Szmyt, J., Boinska, J., Stolarek, W., Marciniak, A., Kubica, J. Diurnal variation in platelet inhibition by clopidogrel. *Platelets.* 2011;22(8):579-87.
113. Aradi, D., Sibbing, D., & Gross, L. Prevention of cardiovascular events with antiplatelet treatment: does time of intake matter for aspirin and ADP receptor blockers? *Thromb Haemost.* 2016;115(1):3-6.
114. Nalbone, G., Bernot, D., Peiretti, F., Alessi, M.C., & Juhan-Vague, I. Les statines en thérapeutique cardiovasculaire. *Med Sci.* 2002;18(12):1257-65.
115. Higgins, M., Kawachi, T., Rudney, H. The mechanism of the diurnal variation of hepatic HMG-CoA reductase activity in the rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 1971;45(1):138-44.
116. Schroor, M., Sennels, H., Fahrenkrug, J., Jørgensen, H., Plat, J., Mensink, R.. Diurnal Variation of Markers for Cholesterol Synthesis, Cholesterol Absorption, and Bile Acid Synthesis: A Systematic Review and the Bispebjerg Study of Diurnal Variations. *Nutrients.* 2019;11(7):1439.
117. Balasubramaniam, S., Szanto, A., Roach, P.D. Circadian rhythm in hepatic low-density-lipoprotein (LDL)-receptor expression and plasma LDL levels. *Biochem J.* 1994;298(1):39-43.
118. Wallace, A. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;327(7418):788.

119. Saito, Y., Yoshida, S., Nakaya, N., Hata, Y., & Goto, Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1991;11(4):816-26.
120. Lund, T. M., Torsvik, H., Falch, D., Christophersen, B. jør., Skårdal, R., Gullestad, L. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;90(7):784-6.
121. Kamal, S. Effects of single-dose morning and evening administration of pravastatin on antioxidant markers in cholesterol-fed rabbits. *J Exp Pharmacol.* 2011;3:51-8.
122. Fauler G., Abletshauser C., Erwa W., Löser R., Witschital K., März W. Time-of-intake (morning versus evening) of extended-release fluvastatin in hyperlipemic patients is without influence on the pharmacodynamics (mevalonic acid excretion) and pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(6):328-34.
123. Ozaydin, M., Dede, O., Dogan, A., Aslan, S. M., Altinbas, A., Ozturk, M., Turker, Y. Effects of Morning Versus Evening Intake of Atorvastatin on Major Cardiac Event and Restenosis Rates in Patients Undergoing First Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):44-7.
124. Plakogiannis, R. Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(23):2491-4.
125. Martin, P.D., Mitchell, P.D., Schneck, D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(5):472-7.
126. Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonas, A.O., Paolini, J.F., Bergman, A.J., Alton, K.B. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):467-94.
127. Zhu, L.L., Zhou, Q., Yan, X.F., Zeng, S. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2008;62(10):1560-71.
128. Hanefeld, M. Timing of intake of lipid lowering drugs: Is that of importance? *Klin Wochenschr.* 1989;67(9):511-2.
129. Yun, H.Y., Joo Lee, E., Youn Chung, S., Choi, S.O., Kee Kim, H., Kwon, J.T., Kwon, K.I. The Effects of Food on the Bioavailability of Fenofibrate Administered Orally in Healthy Volunteers via Sustained-Release Capsule. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(4):425-32.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné PEAN Mathieu

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN


N° Étudiant : 21303674 N° Thèse :

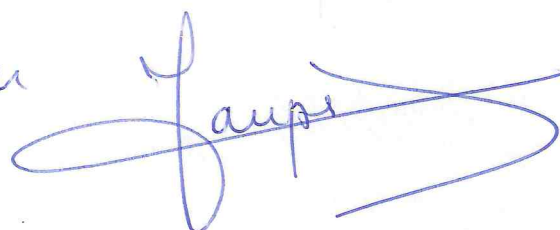
Nom et Prénom : PEAN Mathieu

Sujet : Place de la chronothérapie dans la prise en charge de
l'insuffisance coronaire.

Tours, le : 18/12/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

P. Bredeloux 

Le Doyen 

TITRE DE LA THÈSE

Place de la chronothérapie dans la prise en charge de l'insuffisance coronaire.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les maladies cardiovasculaires sont actuellement la première cause de mortalité dans le monde. Partant de ce fait, il est légitime de se poser la question de savoir s'il serait possible d'en limiter les complications en optimisant leur prise en charge. Dans sa pratique quotidienne, le pharmacien d'officine est perpétuellement confronté à la question suivante de la part des patients : « quand dois-je prendre mon médicament ? ». Ainsi, la chronobiologie pourrait être l'une des clés de l'optimisation thérapeutique des maladies coronaires. En prenant les médicaments au bon moment, il est possible d'augmenter leur efficacité mais également d'en diminuer les effets indésirables. La première partie de ce travail traite des éléments généraux de la chronobiologie et la chronopharmacologie pour ensuite les appliquer à l'insuffisance coronaire. Dans une seconde partie, nous décrirons donc les principaux éléments concernant la chronopathologie de cette maladie. Enfin, la dernière partie de ce travail portera sur les éléments de chronothérapie disponibles à l'heure actuelle concernant les classes thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de l'insuffisance coronarienne. L'objectif étant de proposer des recommandations d'utilisation sur le bon moment de prise des médicaments, pour aider le pharmacien dans son conseil afin d'améliorer la prise en charge de ses patients.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY
Chronothérapie, insuffisance coronaire, angor, chronobiologie, chronopharmacologie, thèse.

JURY

PRÉSIDENT :

MAUPOIL Véronique, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Tours.

MEMBRES :

BREDELOUX Pierre, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Tours.

RAJOELINA Ando, Docteur en Pharmacie, Pharmacie des Prés, Ballan-Miré.

BOURGINE Philippe, Docteur en Pharmacie, Pharmacie la Riche Soleil, La Riche.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : salle des actes le 18/12/2020