

ACADÉMIE D'ORLEANS-TOURS - UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS »

Année : 2023

N° 18

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LA CHRONOTHÉRAPIE : UN OUTIL POUR L'OPTIMISATION
DES TRAITEMENTS ANTIDIABÉTIQUES ?**

Thèse rédigée par :

DAKROUB Nasmah née le 16 août 1996 à Auxerre (89)

Présentée et soutenue publiquement le **17 avril 2023 à 16h.**

Jury :

- **Présidente du Jury** : Mme Véronique MAUPOIL, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie - Tours
- **Directeur de thèse** : Mr Pierre BREDELOUX, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie - Tours
- **Pharmacien d'officine** : Mlle Delphine BORNET - Tours
- **Pharmacien d'officine** : Mme Véronique BOITEUX, Conseil de l'ordre des pharmaciens région Centre Val de Loire – Saint-Jean-de-la-Ruelle
- **Pharmacien, Directrice de l'ANFPP (L'Association Nationale de formation professionnelle de la pharmacie)** : Mme Guillemine DUBOIS - Olivet

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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 : 17/04/2023

L'étudiant : Nasmah DAKROUB

Le Doyen de la Faculté

Pr Denys BRAND

Thèse dédiée à ma maman, Eva

REMERCIEMENTS :

À **ma mère, Eva**. Je t'aime de tout mon cœur mama, tout mon succès est dédié à toi, qui je suis aujourd'hui et qu'est-ce que je deviens demain c'est grâce à toi, ma force, mon sourire, tout est grâce à toi. Mon premier fan, tu es ma raison de vivre. Ton sourire, tes yeux et ton toucher constituent notre soleil de tous les jours malgré les jours les plus sombres. Je reste bloquée à chaque fois que je veux exprimer ce que je ressens envers toi et les mots ne ressortent pas comme je le souhaite. A la plus belle des mamans, je te remercie d'avoir été toujours à nos côtés, je te remercie de tous les efforts que t'as faits et que tu continues à faire. Je suis énormément reconnaissante que le monde t'a choisi pour être ma maman et que je sois ton premier enfant. Merci pour ton soutien et sache que tout temps passé loin de toi est un temps perdu.

À ma présidente de Jury **Mme MAUPOIL** et mon directeur de thèse **Mr BREDELOUX**, *Maitre de conférences – Faculté de pharmacie de Tours*, je tiens à vous remercier pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse et je vous remercie pour votre confiance, votre disponibilité et votre patience. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À **Mme DUBOIS**, *Pharmacienne et directrice de l'ANFPP*, je vous remercie surtout d'avoir été le pallier de secours pour ma thèse, de votre disponibilité à n'importe quel moment et de vos retours très riches en informations et connaissances. Je tiens à vous exprimer mes plus sincères reconnaissances pour le suivi tout au long de ce travail. Je suis énormément reconnaissante d'avoir eu l'occasion de faire votre connaissance.

À **Mme BOITEUX**, *Pharmacienne titulaire*, je vous remercie de vos conseils avisés et vos recommandations qui sans elles je n'aurais pas pu avancer dans ma thèse dont Mme DUBOIS. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury et ce malgré la condition actuelle particulière depuis la COVID-19.

À **Delphine**, une collègue au top, merci d'avoir accepté de participer à mon jury et juger cette thèse. Les 6 mois de stage passés avec toi étaient un grand plaisir. Ces mois m'ont donné envie de travailler davantage dans notre domaine, par les jours pleins de rires et de bons moments et surtout sur de bons conseils. Merci de ta gentillesse et de l'écoute dont tu m'as fait part. Je tiens aussi à remercier l'équipe de la pharmacie de l'étoile pour leur bon accueil, leur bonne ambiance et leurs conseils irréprochables.

Mon frère **Mohamad-Ali**, ma sœur **Sama**, l'univers m'aime beaucoup de m'avoir donné un frère et une sœur comme vous. Je vous remercie d'avoir été à mes côtés durant les jours les plus sombres, d'avoir traversé pas mal d'épreuves ensemble et ce jour de thèse aussi. Malgré toutes les difficultés, nous remontons la pente. Merci de vos encouragements, de votre patience et de votre soutien. Je n'aurais jamais souhaité avoir un autre frère ou sœur différents de vous deux. Je remercie l'univers pour mes deux blessings. Je vous aime.

À mon chéri, **Maher**, mon amour. Je te remercie du soutien quotidien indéfectible dès le premier jour, de ton enthousiasme contagieux à l'égard de mes projets comme dans la vie en générale. Merci de ta patience et de ton implication pour la résolution du moindre problème. Sans toi, ma vie est incomplète car je ne sais où va mon chemin mais je marche mieux quand ma main serre la tienne. Je t'aime.

À une personne qui est devenue ma sœur, **Nahida**. J'ai de la chance d'avoir eu la chance de te croiser, et je suis énormément reconnaissante. J'ai une citation qui me fait penser à toi : « Une meilleure amie, c'est un peu comme une sœur, une confidente qui sait vous écouter et vous conseiller pour que vous réussissiez à franchir tous les obstacles de votre quotidien ». Tout moment passé à tes côtés est plein de bons souvenirs et spécialement beaucoup de sourires. Je te remercie de m'avoir soutenu et spécialement durant ces derniers temps. En espérant que nos chemins se recroiseront. Je t'aime.

Mes deux meilleures amies, **Hiba** et **Rim**, je pense à vous tous les jours. Je vous remercie pour tous les souvenirs et les bons moments passés ensemble. Merci pour le soutien quotidien durant toutes ces années de connaissance, merci pour le sourire et pour les rires. Chacun est dans un pays maintenant mais vous êtes à jamais graver dans mon cœur.

À ma copine **Servou**, ma partenaire de voyage. Merci pour les souvenirs et les bons moments à la fac et un peu partout dans le monde.

À Mr **GUIGA** et **Maali**, merci pour la bonne humeur (pas tout le temps haha), pour votre accueil et votre amitié. Vous étiez présents durant une période assez difficile et vous m'avez ouvert la porte de votre maison. Je vous remercie et vous faite partie des blessings qu'une personne peut avoir.

À la pharmacie de **l'Avenue de France à Blois** et la pharmacie **GUIGA**, je remercie les équipes. Merci pour les bons moments et l'encouragement ainsi que l'enrichissement que j'ai eu durant toutes ces années avec vous.

À mon **grand-père, Amine**, tu nous manques. Je pense à toi tous les jours et j'espère que tu es fier de là où je suis en ce moment. Tout a changé depuis que t'es parti, en espérant que tu vas bien là-haut. Je te remercie de l'amour que tu nous as donné, notre ange gardien.

À ma **grand-mère, Souad**, merci du soutien et de l'amour avec lequel on a été submergé durant toutes ces années. Ton sourire est contagieux. Merci pour les bons plats, la bonne volonté et les bons moments. Merci pour le soutien que tu nous as accordé et donné, à nous et à maman, merci d'avoir été notre refuge et dans notre famille. Une citation qui me fait penser à toi : « une grand-mère trouve toujours les mots justes pour consoler les grands et les petits », ce qui est vrai. Je t'aime

À ma tante Najwa, mon oncle Hassan, mes cousins Sasa, Hussein, Ahmad, Luna, Mohamad, Ali, et nos amis de la campagne à qui nous tenons beaucoup de cœur et de souvenirs inoubliables. Je vous remercie. Au lycée Verdun, à tous mes profs et amis, je vous remercie pour la meilleure éducation et meilleurs souvenirs.

!! Impatiente pour le nouveau chapitre dans ma vie !!

*« Le succès est la somme de petits efforts répétés jour
après jour » - Robert COLLIER*

TABLE DE MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS :	18
LISTE DES TABLEAUX	21
LISTE DES FIGURES	22
INTRODUCTION	24

Partie I : La chronobiologie : généralités et définitions 25

1. La chronobiologie : une fenêtre dans l'amélioration de la prise en charge globale	25
1.1. Définition de la chronobiologie :	25
1.2. Historique de la chronobiologie :	25
2. Introduction aux rythmes biologiques :	27
2.1. Définition des rythmes biologiques :	27
2.2. Paramètres des rythmes biologiques :	27
2.3. L'Horloge biologique :	28
2.3.1. Les deux types d'horloge biologique :	30
2.3.1.1. L'horloge interne – centrale :	30
2.3.1.2. Horloges circadiennes périphériques :	30
2.3.2. La rythmicité de l'horloge biologique :	31
2.4. La régulation des rythmes biologiques :	33
2.4.1. Les participants dans cette régulation :	33
2.4.1.1. La synchronisation : un phénomène permanent :	33
2.4.1.1.1. Les synchroniseurs internes :	33
2.4.1.1.1.1. Température corporelle :	33
2.4.1.1.1.2. Les synchroniseurs endocriniens des hormones :	34
2.4.1.1.1.3. Facteurs génétiques :	35
2.4.1.1.1.3.1. Existence de gènes dits horloge :	35
2.4.1.1.1.3.2. Régulation de l'expression de ces gènes :	36
2.4.1.1.2. Les synchroniseurs externes :	38
2.4.1.1.2.1. Alimentation :	38
2.4.1.1.2.2. Lumière – Environnement :	39
2.4.1.1.2.3. Activité physique :	40

2.4.1.2.	Les désynchroniseurs du rythme biologique :	40
2.4.1.2.1.	Les désynchroniseurs internes :	40
2.4.1.2.2.	Les désynchroniseurs externes :	41
2.4.1.2.2.1.	La lumière :	41
2.4.1.2.2.2.	Médicaments, drogues :	43
2.4.1.2.2.3.	Voyage et Jet-lag :	43
2.4.1.2.2.4.	Travail posté :	45

Partie II : Régulation chronobiologique de la glycémie : 47

1.	Régulation biologique de la glycémie par des variables biologiques :	47
2.	Les organes impliqués dans la régulation de la glycémie :	48
2.1.	Le foie : organe régulateur de la glycémie :	48
2.2.	Le pancréas :	49
2.3.	Les muscles :	49
2.4.	Le tissu adipeux :	49
3.	La contribution des autres hormones sur la glycémie :	51
3.1.	Mélatonine :	51
3.2.	Les hormones du stress : le cortisol, adrénaline et noradrénaline :	51
3.3.	Leptine :	52
3.4.	Les hormones thyroïdiennes :	53
4.	La fluctuation de la glycémie au cours de la journée :	54
4.1.	Au réveil / à jeun :	54
4.2.	L'influence du repas : pendant et après un repas :	54
4.3.	La nuit :	55
4.4.	A l'aube :	55

Partie III : La chronopathologie du diabète : 56

1.	La chronopathologie, Définition et historique :	56
2.	Le diabète, une des principales maladies endocriniennes :	56
2.1.	Définition et historique du diabète :	56
2.2.	Les différents types de diabète qui existent :	57
2.2.1.	Diabète de type I et de type II (Tableau III) :	57

2.2.2.	Autres types de diabètes :	59
2.3.	Répartition du diabète dans le monde et en France :	60
2.3.1.	Données épidémiologiques dans le monde :	60
2.3.2.	Données épidémiologiques en France :	61
2.3.2.1.	Prévalence du diabète :	61
2.3.2.2.	Incidence du diabète :	61
2.3.2.3.	Mortalité liée au diabète :	62
2.3.2.4.	Dépenses sociales liées au diabète :	62
2.4.	Le diagnostic du diabète :	63
2.5.	La clinique et les complications liées au diabète :	64
2.5.1.	Les symptômes caractéristiques du diabète :	64
2.5.2.	Les complications liées au diabète :	64
2.5.2.1.	Les complications aiguës à court terme :	64
2.5.2.2.	Les complications à long terme :	66
2.6.	Facteurs de risque et étiologies du diabète de type II :	68
2.6.1.	Le sexe et l'âge :	68
2.6.2.	Facteurs biologiques :	69
2.6.2.1.	Les comorbidités :	69
2.6.2.1.1.	Les troubles du sommeil :	69
2.6.2.1.2.	Les troubles psychiques :	69
2.6.2.1.3.	Obésité et sédentarité :	70
2.6.2.2.	Prédisposition génétique au diabète :	70
2.6.2.3.	Influence de l'environnement sur les rythmes biologiques :	71
2.6.2.4.	Influence de la prise médicamenteuse sur l'apparition du diabète :	72
2.6.2.4.1.	Les antipsychotiques atypiques :	72
2.6.2.4.2.	Les corticoïdes :	73
2.6.2.4.3.	Les β -bloquants :	74
2.6.2.4.4.	Les statines :	75

Partie IV : La chronothérapie des antidiabétiques :	77
1. Application de la chronobiologie aux médicaments : La chronopharmacologie :	77
1.1. Historique et définition de la chronopharmacologie :	77
1.2. Chronopharmacodynamie :	77
1.3. La chronopharmacocinétique : influence du rythme biologique sur le devenir du principe actif dans l'organisme :	78
1.3.1. De la pharmacocinétique à la chronopharmacocinétique (CPk) :	78
1.3.2. Les facteurs influençant la chronopharmacocinétique :	79
1.3.3. Variation du rythme circadien et son impact sur la cinétique du médicament :	80
1.3.3.1. Absorption du médicament :	81
1.3.3.1.1. Définition de l'absorption :	81
1.3.3.1.2. Variation de l'absorption en fonction des rythmes biologiques :	82
1.3.3.2. Distribution du médicament :	84
1.3.3.2.1. Définition de la distribution du principe actif :	84
1.3.3.2.2. Variation de la distribution avec la variation du rythme biologique :	84
1.3.3.3. Métabolisme du médicament :	85
1.3.3.3.1. Définition du métabolisme du principe actif :	85
1.3.3.3.2. Variation du métabolisme du principe actif avec la variation du rythme biologique :	85
1.3.3.4. Elimination du principe actif :	86
1.3.3.4.1. Définition de l'élimination du principe actif :	86
1.3.3.4.2. Variation de l'élimination avec la variation du rythme biologique :	86
2. Quelques marqueurs de la chronopharmacologie (Figure 31) :	86
2.1. La chronoesthésie :	86
2.2. La chronotoxicité / Chronotolérance :	86
2.3. La chronergie :	87
3. La chronothérapie : un nouveau concept de soins :	87
4. Quelques exemples d'efficacité thérapeutique en fonction du moment de la journée :	88
5. Les traitements médicamenteux du diabète = les antidiabétiques et insulinothérapie :	89
5.1. L'insulinothérapie :	89
5.1.1. Historique et découverte :	89
5.1.2. Les voies et modalités d'administration :	89
5.1.3. Les types commercialisés de l'insuline :	91

5.1.4.	Le moment optimal d'administration des insulines :	93
5.1.5.	Les effets indésirables de l'insuline :	95
5.2.	Les antidiabétiques oraux :	96
5.2.1.	Définition et historique :	96
5.2.2.	Les différentes classes et molécules des ADO (Tableau X) :	97
5.2.3.	Les mécanismes d'action (Tableau XI) (Figure 36) :	98
5.2.4.	Les effets indésirables des ADOs :	101
5.2.4.1.	Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase intestinale :	101
5.2.4.2.	Les biguanides : La Metformine :	101
5.2.4.3.	Gliflozines : Inhibiteurs des SGLT-2 :	102
5.2.4.4.	Les sulfonylurées = Les sulfamides hypoglycémiantes :	103
5.2.4.5.	Les glinides – Les Méglitinides :	103
5.2.4.6.	Les gliptines :	103
5.2.4.6.1.	Les Analogues des incrétines GLP-1 :	103
5.2.4.6.2.	Les inhibiteurs de la DPP-4 :	104
5.3.	Les recommandations de l'HAS de la prise en charge du diabète de type II :	104
6.	Une optimisation des traitements antidiabétiques synchronisée avec la chronobiologie : ..	108
6.1.	Les rythmes circadiens du métabolisme du glucose :	108
6.2.	Le bon médicament au bon moment :	108
6.2.1.	Les médicaments antidiabétiques injectables : les insulines :	108
6.2.2.	Les antidiabétiques oraux :	110
6.2.2.1.	Acarbose et Miglitol :	110
6.2.2.2.	Metformine :	110
6.2.2.3.	Les Gliflozines : inhibiteurs de SGLT-2 (Tableau XV) :	111
6.2.2.4.	Les insulinosécréteurs :	111
	Les sulfamides hypoglycémiantes :	111
	La Répaglinide NOVONORM ® :	112
	Les gliptines : Sitagliptine (JANUVIA®, XELEVIA®) et Vildagliptine (GALVUS®) :	112
6.3.	Un antidiabétique injectable : Les incrétinomimétiques, analogues du GLP-1 :	113
6.4.	Adaptation posologique des ADOs en fonction des rythmes biologiques perturbés :	114
7.	Un des facteurs principaux de l'échec thérapeutique : l'inobservance :	119
7.1.	Définition de l'observance et l'inobservance :	119
7.2.	Définition de l'inobservance :	120

7.3. Les facteurs influents l'observance :.....	120
7.3.1. Le patient :.....	120
7.3.2. Le traitement inadapté :.....	121
7.3.2.1. La forme galénique :.....	121
7.3.2.2. La polymédication, le nombre et les horaires de prises :.....	121
7.3.2.3. L'implication du professionnel de santé dans le traitement :	122
7.3.2.4. Beaucoup d'effets indésirables :.....	123
 CONCLUSION GENERALE :	 124
ANNEXES	125
BIBLIOGRAPHIE	132
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT - SIGNATURES	152

LISTE DES ABREVIATIONS :

5-FU : 5-Fluorouracile

ACTH : Hormone Adrénocorticotrope

ADA : American Diabetes Association

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADO : Antidiabétique oral

ADOs : Antidiabétiques oraux

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALD : Affection de longue durée

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine de type 2

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : Aire sous la courbe – *Area under the curve*

CAO : Conservation après ouverture

CG : Cockcroft-Gault

CI : Contre-indication / Contre-indiquées

CPk : chronopharmacocinétique

CYP : Cytochrome P450

DCI : Dénomination commune internationale

DCCT : *Diabetes control and complications trial*

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DOM-TOM : Départements et territoires d'Outre-Mer

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

EC : Extracellulaire

EMA : Agence Européenne des médicaments

FDA : Food and Drug Administration - *L'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux*

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GLP-1 : Gluagon-like peptide-1

GLUT-4 : Glucose transporteur 4

HAS : Haute Autorité de la Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée = Hemoglobin A1c

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HMG-CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

HTA : Haute Tension Artérielle

IDPP-4 : Inhibiteurs du Dipeptidyl peptidase-4

IG : Index glycémique

IMC : Indice de la masse corporelle

INSERM : Institut nationale de la santé et de la recherche médicale

IRC : Insuffisance rénale chronique

LDL-cholestérol : Low density lipoprotein = Lipoprotéine de basse densité

LH : Hormone lutéinisante (Luteinizing hormone)

LM : Libération modifiée

LN : Libération normale

LP : Libération prolongée

MDRD : Modification of diet in renal disease

MODY : Maturity onset diabetes of the young

nREM1, nREM2 : Sommeil lent léger

NPH : Insuline isophane humaine

NPY/AgRP : Neuropeptide Y / Agouti related peptid

NSC : Noyaux suprachiasmatiques

OMS : Organisation mondiale de la santé

P-gp : Glycoprotéine P

PA : Principe actif

PE : Précaution d'emploi

POMC/CART : Pro-opiomélanocortine/cocain and amphetamin regulated transcript

REM : Sommeil paradoxal

RHD : Règles hygiéno-diététique

SAD : Seasonal Affective Disorder

SFD : Société Francophone du Diabète

SGLT2 : Sodium / Glucose co-transporteur 2

SH : Sulfamides hypoglycémiants

SNC : Système nerveux central

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SWS : Sommeil profond

T3 : Hormone Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

THS : Thyrotropine

TRH : Hormone thyroïdienne (Thyrotropin-releasing hormone)

TSH : Thyroïdostimuline (Thyroid stimulating hormone)

T°C : Température

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les différents gènes ainsi que leur origine, leur type et leurs fonctions (43).....	36
Tableau II : Variation de la glycémie dans les vaisseaux hépatiques (88).	48
Tableau III : Caractéristiques des diabètes de type I et II (82).	59
Tableau IV : <i>Les deux stades de la grossesse et les propriétés de la tolérance au glucose</i> (132).....	60
Tableau V : Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques (168)	73
Tableau VI : Les différents facteurs influençant les effets des rythmes biologiques sur le corps humain lors de l'administration d'un médicament (199).....	79
Tableau VII : Les facteurs influant la variation du métabolisme des médicaments au sein de l'organisme (221).....	85
Tableau VIII : Types d'insuline et leurs exemples présents sur le marché (83,238).	93
Tableau IX : Moments d'administration des insulines en fonction de la journée et du repas (242)	95
Tableau X : Tableau récapitulatif des différentes molécules disponibles dans les classes des ADO (249)	97
Tableau XI : Les différents mécanismes d'action des ADOs en fonction de leur tissus cibles (249).....	98
Tableau XII : Les durées d'action et les doses quotidiennes à recommander chez quelques antidiabétiques oraux en fonction de leur classe pharmacologique (240).....	100
Tableau XIII : Répartition de la composition conseillée d'un repas en nutriments (263)	105
Tableau XIV : Les recommandations proposées de prise de la Metformine (en monothérapie) et ses associations (223).....	111
Tableau XV : Les recommandations de prise des gliflozines en fonction des molécules (272).....	111
Tableau XVI : Les recommandations de prise de SH en fonction des molécules (223).	112
Tableau XVII : Les recommandations de prise des gliptines en fonction des molécules (223).....	113
Tableau XVIII : Les recommandations de prise des incrétinomimétiques en fonction des molécules (223).	114
Tableau XIX : Les différents stades d'insuffisance rénale chronique (IRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par deux formules, la « Modification of diet in renal disease » (MDRD) et la Clearance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (CG) (287). La formule CG n'est pas adaptée aux enfants, aux personnes âgées de plus de 75 ans, ni aux personnes trop maigres ou obèses.	114

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple d'enregistrement de l'activité locomotrice d'une souris d'activité nocturne (4). Les souris sont maintenues en condition d'alternance entre lumière et obscurité (12h de lumière et 12h d'obscurité) avant d'être placés dans une obscurité totale de 24 heures (la barre horizontale noire en bas) au moment indiqué par la flèche. Chaque ligne verticale correspond au roulage effectué par les souris et présente un rythme d'activité locomotrice diurne clair avec une dérive modérée dans les conditions d'obscurité de 24h (4). Une exposition des souris nocturnes à la lumière a démontré une conservation du rythme biologiques des oscillations circadiennes. Ces oscillations sont pourtant légèrement décalées du fait de l'exposition à la lumière. Ceci vient de démontrer la théorie de Mr d'ORTUS DE MARAIN sur l'existence d'une rythmicité chez les animaux.	26
Figure 2 : Les différents paramètres du rythme biologique (7).....	27
Figure 3 : L'organisation du système circadien (5).....	29
Figure 4 : La représentation des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (19,20).....	29
Figure 5 : Schéma d'organisation du système circadien des mammifères (7).....	31
Figure 6 : Histogramme présentant la période circadienne endogène chez l'homme (23). La période circadienne est mesurée en condition de 14 journées de 28 heures, avec une lumière inférieure à 0.5 lux, chez 52 hommes et femmes âgés entre 20 à 42 ans.	32
Figure 7 : Le cycle circadien de la température corporelle (32)	34
Figure 8 : Les différentes variables biologiques en fonction de la journée (37,44).....	36
Figure 9 : La hiérarchie moléculaire de l'horloge moléculaire circadienne chez les mammifères. Il s'agit d'une boucle de rétrocontrôle moléculaire et des boucles secondaires qui permettent les régulations transcriptionnelles et traductionnelles (40).	37
Figure 10 : Schéma de la voie rétino-hypothalamique (52).....	39
Figure 11 : <i>Effet des rythmes circadiens sur le système nerveux central et les cellules périphériques</i> (66).	42
Figure 12 : Les heures conseillées et déconseillées pour une exposition à une lumière intense lors d'un voyage (33)	44
Figure 13 : Désynchronisation des rythmes circadiens en fonction des différentes conditions (67).....	46
Figure 14 : Schéma du système d'auto-régulation de la glycémie (89).....	50
Figure 15 : Schéma récapitulatif du rôle du foie dans la régulation de la glycémie et les interconnexions avec les muscles et le tissu adipeux (89).....	50
Figure 16 : Variation circadienne des concentrations plasmatiques de la mélatonine en fonction de l'heure durant la journée (65).....	51
Figure 17 : Evolution de la glycémie en fonction du repas durant la journée chez un individu sain (79).54	
Figure 18 : <i>La variation de la glycémie au cours de la journée chez une personne en bonne santé</i> (117)55	
Figure 19 : L'évolution de la sécrétion de l'insuline en fonction de l'état physiopathologique de l'individu (126).....	58
Figure 20 : Evolution de la prévalence du diabète depuis 1980 à 2014 par région selon l'OMS (121). Nous constatons que la prévalence du diabète est en permanente augmentation depuis les années 1980.	61
Figure 21 : Le coût relié au diabète (141)	62
Figure 22 : Les symptômes en cas d'une hyperglycémie et d'une hypoglycémie (148)	65
Figure 23 : Les trois principales catégories de complications à long terme ainsi que les parties du corps concernées par ces complications (148).....	66
Figure 24 : Prévalence du diabète de type II en fonction de l'âge (156).....	68

Figure 25 : L'effet des corticoïdes sur l'insuline au niveau du foie et des muscles (179)	74
Figure 26 : Implication des rythmes biologiques dans les étapes de la pharmacocinétique (13).	78
Figure 27 : Variations circadiennes de quelques paramètres physiologiques influant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments chez l'homme (204).	80
Figure 28 : Les différentes voies d'administration des médicaments (208)	81
Figure 29 : L'étape de résorption de l'absorption par voie orale (208).	82
Figure 30 : Schéma montrant les modifications du profil pharmacocinétique selon l'heure de prise du médicament (197)	83
Figure 31 : Les concepts de la chronopharmacologie (224)	87
Figure 32 : Le concept de la chronothérapie (224).	88
Figure 33 : Les différents sites d'injections de l'insuline avec rotation (83)	90
Figure 34 : Idées de planification des sites d'injection de l'insuline en fonction de la semaine et du moment de la journée (237)	91
Figure 35 : Comparaison des effets de prise de poids en fonction du traitement choisi : intensif vs conventionnel (243)	95
Figure 36 : Les sites d'action des différents antidiabétiques oraux (248)	99
Figure 37 : <i>L'effet de la Metformine sur la glycolyse</i> (259)	102
Figure 38 : Les schémas du traitement par les différents types d'insuline (270)	109
Figure 39 : Les restrictions d'utilisation des ADO en fonction des différents stades de l'insuffisance rénale chronique estimés par le DFG (286).	119

INTRODUCTION

« A quel moment de la journée dois-je prendre mon traitement pour le diabète ? »

Il s'agit d'une question qui est souvent posée par les patients atteints de diabète lors d'une délivrance de leurs médicaments à l'officine. La prise d'un traitement antidiabétique peut se révéler comme un épisode délicat pour ces patients. Le moment de prise des médicaments antidiabétiques s'avère être un moment clé pour assurer la meilleure prise en charge du diabète. En effet, certains de ces médicaments peuvent induire des effets indésirables en cas de prise inappropriée dans le temps et entraîner un échec thérapeutique. La réponse aux questionnements des patients est souvent basée sur nos connaissances acquises pendant nos longues années d'études de pharmacie. C'est pourquoi la chronobiologie va nous permettre de développer la notion de la chronothérapie.

D'où l'idée du sujet de ma thèse intitulée : “ La chronothérapie un outil pour l'optimisation des traitements antidiabétiques ? ”

L'incidence du diabète de type II est en constante augmentation, et il est devenu un problème de santé publique majeur dans le monde entier. La prise en charge de cette maladie chronique repose sur une approche multidisciplinaire comprenant l'adoption de modes de vie sains, la surveillance régulière de la glycémie, l'optimisation de la pharmacothérapie et la prévention des complications. Parmi ces approches, la chronothérapie est une stratégie prometteuse pour améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements antidiabétiques. La chronothérapie consiste à administrer des médicaments à des moments précis de la journée en fonction des rythmes biologiques de l'organisme. Cette approche tient en compte l'horloge circadienne et ses variations dans la physiologie humaine pour optimiser l'efficacité des médicaments tout en minimisant les effets secondaires. Cette thèse mettra en évidence l'état actuel des connaissances sur la chronothérapie pour l'optimisation des traitements antidiabétiques, ainsi que ses avantages potentiels et ses limitations.

Dans cette thèse, je vais commencer par définir la chronobiologie et présenter ses différents aspects et concepts. Ensuite, j'aborderai la physiologie et la physiopathologie du diabète pour mieux comprendre les perturbations circadiennes observées chez les patients diabétiques. Enfin, je développerai la chronothérapie, une approche thérapeutique prometteuse pour optimiser la prise en charge des patients diabétiques. Plus précisément, j'examinerai les preuves scientifiques qui soutiennent l'efficacité de la chronothérapie dans le traitement du diabète et je proposerai des stratégies pratiques pour mettre en œuvre cette approche dans la pratique clinique. En outre, je créerai deux brochures synthétiques sous forme de dépliants qui donneront des informations pratiques sur les moments de prise optimaux des antidiabétiques pour les patients diabétiques.

Partie I : La chronobiologie : généralités et définitions

1. La chronobiologie : une fenêtre dans l'amélioration de la prise en charge globale

1.1. Définition de la chronobiologie :

La chronobiologie est définie par l'étude des rythmes biologiques dans le temps au sein des êtres vivants, des mécanismes qui les contrôlent et des altérations qui peuvent les perturber. Elle signifie que l'organisme humain est relié au cycle jour-nuit et à la rotation de la Terre. Ces rythmes sont contrôlés par des paramètres influencés par le temps et la génétique ancrés dans le corps humain. La connexion entre ces différents paramètres est cruciale pour la prévention, le traitement des maladies et la garantie du processus de guérison (1).

La chronobiologie apporte une dimension temporelle à l'analyse des phénomènes de la biologie qui n'étaient jusqu'à présent qu'appréhendée d'un point de vue spatial et participe au schéma thérapeutique de la prise en charge des patients.

1.2. Historique de la chronobiologie :

La chronobiologie faisait partie du quotidien de l'homme préhistorique. Il avait des connaissances sur l'organisation temporelle des êtres vivants (exemple de maturité des fruits, migration du gibier, fraie des saumons, etc.) lui permettant de survivre et de se reproduire.

Les tous débuts de la chronobiologie remontent à la plus haute Antiquité, Aristote et Pline avaient remarqué la présence de variations périodiques dans la reproduction d'animaux marins.

Au XVII^{ème} siècle, Sanctorius observait un rythme mensuel de son poids corporel et de la turbidité définie par l'opacité et la qualité de ses urines. Les explorations ont continué jusqu'au début du XIX^{ème} siècle avec Autenrieth et Wilhem qui rapportaient que certains rythmes biologiques prédominent en fonction de la journée ex : le rythme cardiaque était plus lent le matin que le soir (2).

Au XVIII^{ème} siècle, l'astronome Jean Jacques d'Ortous de Marain a fait des études sur le suivi journalier de l'ouverture des feuilles de Mimosa au cours du jour et la nuit. Selon lui, les feuilles continuaient à avoir un rythme circadien même dans l'obscurité permanente (3). Cette expérience démontrait qu'un facteur autre qu'environnemental était impliqué, probablement un élément interne à la plante. Les observations de Mr de Marain constituèrent une révolution scientifique importante pour le développement de la chronobiologie.

Au fil des années, les observations des rythmes physiologiques ont évolué et sont de mieux en mieux connues. Ainsi au XX^{ème} siècle, plusieurs pionniers se sont intéressés à la chronobiologie et ont permis de mettre en évidence l'endogénicité des oscillations circadiennes chez les animaux. En effet, il a été constaté que lorsque les souris ou les rats sont placés dans des conditions lumineuses constantes (obscurité et lumière en alternance de 12 heures), le rythme d'activité locomotrice est conservé suivant un rythme circadien de 24 heures avec des valeurs élevées au cours de la nuit (4). Selon cette étude réalisée en 2004 par Mr Dardente, les animaux placés en

obscurité constante ne disposent plus de repères temporels de leur environnement et sont dits en « libre cours » (5) (Figure 1).

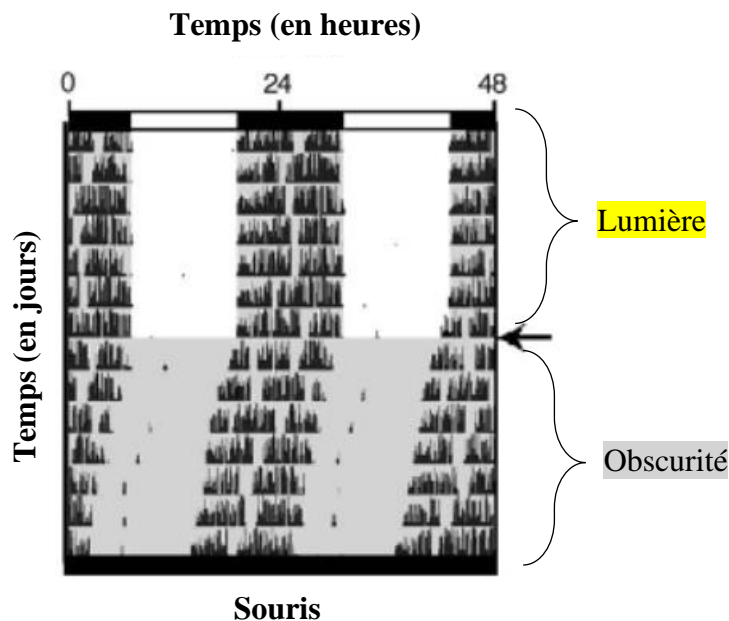


Figure 1 : Exemple d'enregistrement de l'activité locomotrice d'une souris d'activité nocturne (4). Les souris sont maintenues en condition d'alternance entre lumière et obscurité (12h de lumière et 12h d'obscurité) avant d'être placées dans une obscurité totale de 24 heures (la barre horizontale noire en bas) au moment indiqué par la flèche. Chaque ligne verticale correspond au roulage effectué par les souris et présente un rythme d'activité locomotrice diurne clair avec une dérive modérée dans les conditions d'obscurité de 24h (4). Une exposition des souris nocturnes à la lumière a démontré une conservation du rythme biologique des oscillations circadiennes. Ces oscillations sont pourtant légèrement décalées du fait de l'exposition à la lumière. Ceci vient de démontrer la théorie de Mr d'ORTUS DE MARAIN sur l'existence d'une rythmicité chez les animaux.

Le terme « **circadien** » a été proposé par Franz Halberg en 1959, un biologiste roumain considéré comme l'un des fondateurs de la **chronobiologie moderne**. Le terme « circadien » désigne les rythmes de 24 heures.

D'autres pionniers se distingueront durant ces dix dernières années, tel que Mr Erwin Bünning, un botaniste allemand qui a élucidé la notion d'horloge biologique et Mr Aschoff, Mr Alain Reinberg et Pr Touitou, celle des synchroniseurs biologiques (6).

La chronobiologie est un élément clé dans la régulation des fonctions biologiques des êtres vivants. Afin de mieux comprendre son fonctionnement, plusieurs mécanismes de régulations ont été découverts et étudiés. Il s'avère que presque toutes les fonctions de l'organisme sont soumises au rythme circadien, c'est-à-dire qu'un cycle de 24 heures est essentiellement synchronisé et imposé par la lumière. Les troubles de ce rythme peuvent avoir des conséquences à plusieurs niveaux : sur le sommeil, sur le métabolisme, le fonctionnement du système cardiovasculaire, du système immunitaire... Les avancées en chronobiologie ont valu un prix Nobel à trois généticiens américains en 2017 (3).

2. Introduction aux rythmes biologiques :

2.1. Définition des rythmes biologiques :

Le rythme biologique est défini par la variation périodique (7,8) dans le temps d'une fonction physiologique au sein d'un organisme vivant. Cette définition désigne une vaste variété de phénomènes biologiques rythmiques qui couvrent des périodes allant de quelques millisecondes à plusieurs années et se produisant à l'échelle de différents systèmes biologiques.

Les premiers organismes vivants qui sont apparus sur terre ont dû s'adapter aux cycles naturels, comme les périodes de chaud et de froid, l'alternance entre lumière et obscurité. En effet, les oscillations temporelles existent à tous les niveaux de l'évolution du vivant, des organismes unicellulaires aux organismes pluricellulaires (animal et végétal) (5).

Des variations périodiques de l'environnement telles que le cycle des marées, la rotation de la lune autour de la terre, les solstices des saisons de l'été et de l'hiver, les équinoxes¹ de l'automne et du printemps ont permis de comprendre le mécanisme de survie et de reproduction des êtres vivants (9).

Toutes ces théories et découvertes ont permis d'aboutir à la notion d'horloge circadienne.

2.2. Paramètres des rythmes biologiques :

L'homme possède un rythme endogène qui lui est propre, de période stable. La période de ce rythme, dite de « free-running » est codée sur le chromosome IV où le locus qui contient le gène « clock » a été identifié (10). L'environnement quant à lui intervient par le biais d'une horloge biologique interne. Celle-ci se règle par des synchroniseurs externes comme l'alternance jour/nuit ou les variations climatiques et assure la mise en phase du corps avec son biotope² et ce en créant une interface avec les rythmes endogènes.

Le rythme biologique est alors caractérisé par sa période, son amplitude et son acrophase (Figure 2).

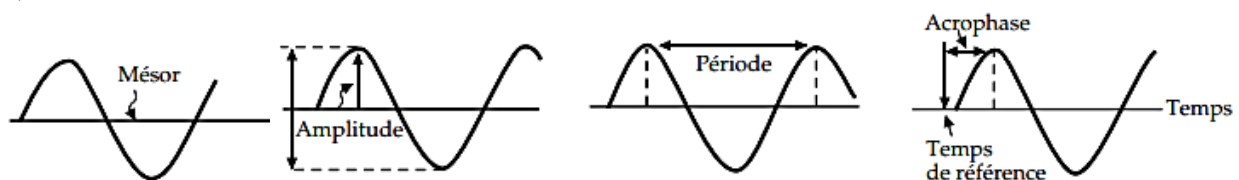


Figure 2 : Les différents paramètres du rythme biologique (7).

La période est la durée totale du cycle : elle est dite « circadienne » si elle est de 24 ± 4 heures, « nyctémérale » si elle est d'exactly 24 heures, « ultradienne » si elle est de moins de 20 heures et « infradienne » si elle est supérieure à 28 heures (Figure 2) (12,13).

¹ Correspond au moment où le soleil est à la verticale au-dessus de l'équateur de la Terre où la quantité de la lumière sur terre est de 12 heures d'environ.

² Milieu défini par des caractéristiques physiques et chimiques. (11)

Elle représente l'intervalle de temps écoulé entre deux épisodes identiques, donc la variation de ces épisodes dans le temps. Elle permet de distinguer les rythmes de haute fréquence (rythmes de l'ordre de secondes, minutes ou heures), de moyenne fréquence (rythmes de l'ordre de jours) ou de basse fréquence (rythme de l'ordre de semaines à quelques années), la **fréquence** étant l'inverse de la période.

Par la suite, l'**acrophase** désigne l'intervalle de temps séparant le sommet de la variation, d'une origine ou phase de référence, sur une période donnée. Elle est désignée aussi selon les termes de pic, phase ou zénith (Figure 2). Elle s'exprime en heures et minutes, dont minuit sera l'origine.

L'inverse de l'acrophase est la batyphase communément nommée aussi le **nadir**, représentant le creux de la variation (7).

Le Mésor (M) est l'abréviation de "midline estimating static of rhythm" correspondant (14) au niveau moyen ajusté du rythme pour une période considérée.

L'amplitude est la moitié de la variabilité totale. C'est la distance séparant le niveau ajusté du rythme pour une période donnée (**le mésor**) du pic ou creux pour la période considérée (Figure 2). Elle diminue avec l'âge et plus quand le contraste jour-nuit s'estompe, la veille sera de moins bonne qualité et la qualité du sommeil nocturne diminue (15).

2.3. L'Horloge biologique :

La rythmicité circadienne est à l'origine du concept d'horloge biologique. En effet, l'horloge biologique ou circadienne est l'élément clé dans la rythmicité d'un ensemble de fonctions biologiques et physiologiques ainsi que de leur expression tout au long des 24 heures. Les principales fonctions biologiques retenues sont la succession de l'éveil et du sommeil, la sécrétion d'hormones, la division cellulaire, le contrôle de la température corporelle, la réparation de l'ADN, etc. (7) (Figure 3).

L'organisation de ces rythmes sur un intervalle de 24h est indispensable à la vie car tous les êtres vivants étudiés, à l'exception de quelques espèces vivantes dans les fosses sous-marines possèdent un système circadien (16).

Il existe deux types d'horloge biologique :

- Une horloge principale dite centrale située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC),
- Une multitude d'horloges périphériques situés dans pratiquement tous les organes, tissus, cellules de l'organisme (dont 8 à 10% des gènes du foie et du cœur (17)).

Le système circadien des mammifères est composé d'un pacemaker : les NSC, d'un système de signalisation : la physiologie circadienne et d'horloges moléculaires présentes dans la majorité des cellules de l'organisme. Tous ces composants permettent un bon fonctionnement de la hiérarchie des rythmes biologiques (Figure 4).

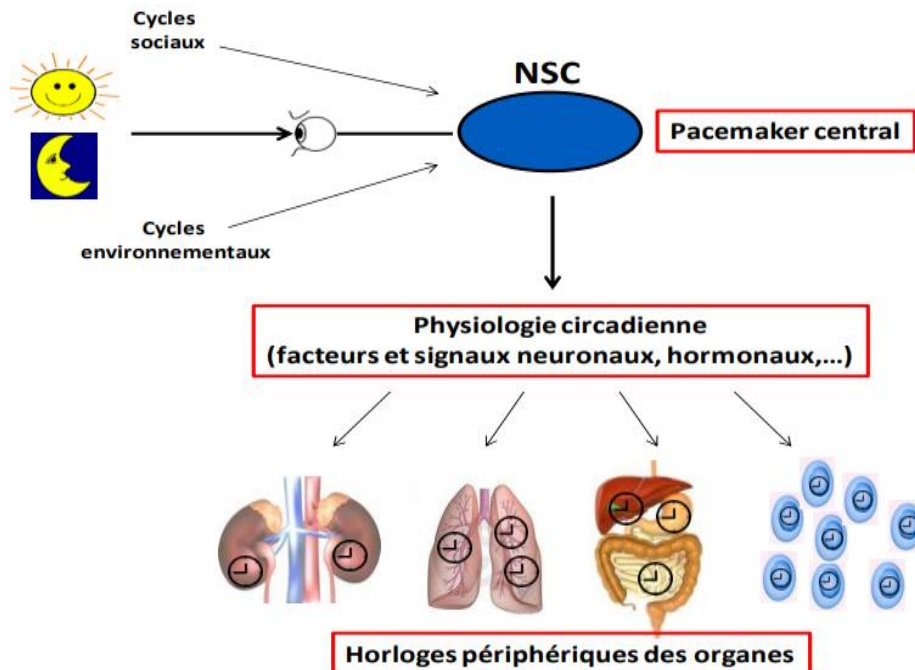


Figure 3 : L'organisation du système circadien (5)

L'activité de l'horloge biologique est caractérisée par deux propriétés principales : la rythmicité et la synchronisation. En effet, la rythmicité de l'activité est une composante endogène et dure environ 24 heures (avec possibilité d'être à 25h si privation de lumière ou être vivant aveugle). Cette activité est régulée par des boucles moléculaires d'autorégulation positive et négative reposant sur l'expression d'une dizaine à une quinzaine de gènes horloges de façon rythmique (18). La synchronisation de l'activité s'assure par les synchroniseurs externes et internes (18).

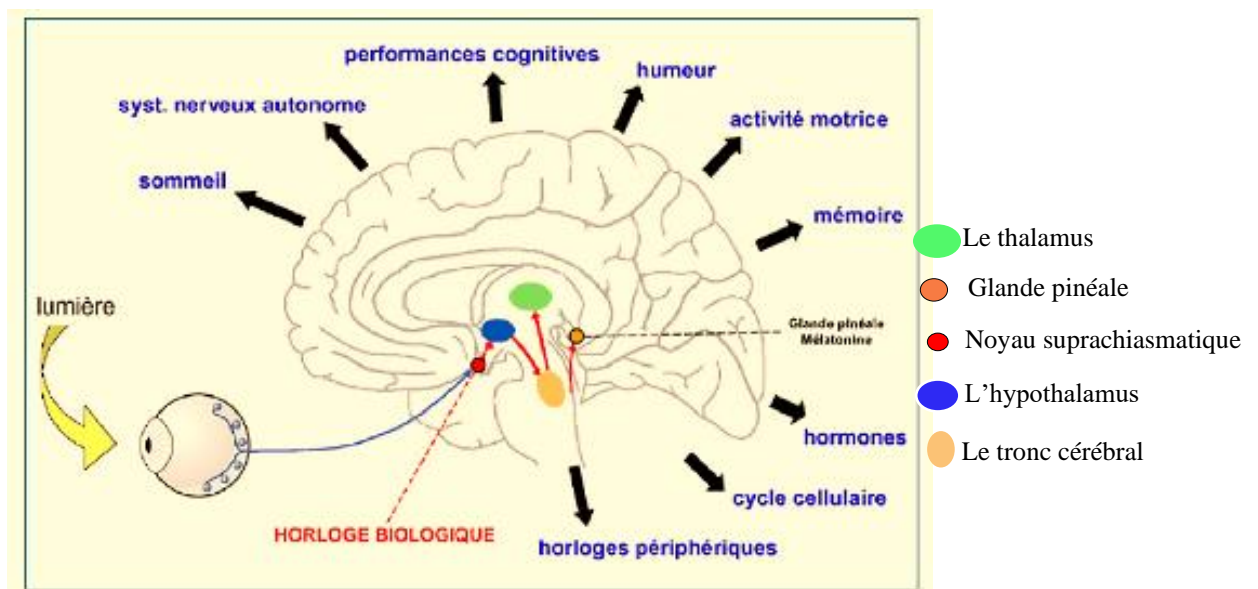


Figure 4 : La représentation des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (19,20)

La Figure 4 illustre le contrôle circadien sur les performances cognitives, le sommeil, l'humeur, l'activité motrice, certaines sécrétions hormonales et la mémoire. Pendant le jour, c'est-à-dire la veille, plusieurs fonctions sont maximales, telles que : la vigilance, les performances cognitives, la mémoire, l'efficacité musculaire, les activités gastro-intestinales, la température corporelle et la pression artérielle. A l'opposé, la sécrétion de l'hormone de mélatonine, la pression de sommeil, la relaxation musculaires doivent être maximales pendant la nuit et pendant le sommeil (18).

2.3.1. Les deux types d'horloge biologique :

2.3.1.1. L'horloge interne – centrale :

C'est suite à l'expérience réalisée au *XVIII^{ème} siècle* que l'hypothèse de l'existence d'une horloge biologique interne émerge. Le physicien et l'astronome français Dortous de Mairan réalise des expériences sur les feuilles d'une espèce de mimosa : *Mimosa pudica* et met en évidence une rythmicité chez la plante par l'ouverture et la fermeture de ses feuilles. Il observe que le mouvement des feuilles persiste et garde son rythme de 24 heures malgré l'absence du soleil (d'où l'émergence de la notion du cycle veille-sommeil) (18). Ce rythme endogène est observé chez l'animal au *XX^{ème} siècle*.

Ainsi, les noyaux suprachiasmatiques (NSC) ont été découverts en 1972 même si les rythmes biologiques sont décrits depuis l'antiquité. Il s'agit de l'élément clé de l'horloge centrale (21). Il s'agit de deux noyaux situés à la base de l'hypothalamus, au-dessus du chiasma optique (d'où leur nom) (Figure 4). Ces noyaux comptent plusieurs dizaines de milliers de neurones avec une activité électrique d'environ 23h.

Depuis les progrès scientifiques considérables, la présence d'horloge biologique est définie comme indispensable et constitue une partie intégrante de la vie de tous les organismes vivants (18).

2.3.1.2. Horloges circadiennes périphériques :

Les horloges biologiques périphériques se trouvent au niveau des organes, tissus et cellules en dehors des NSC (17).

L'horloge circadienne périphérique permet de synchroniser l'activité de l'horloge biologique interne avec le cycle de la rotation de la terre autour de son axe et ce pour une période exacte de 24 heures. Cette composante exogène ne crée pas de rythme mais est responsable de la modulation permettant une meilleure adaptation à un environnement donné (13).

Depuis sa découverte, le NSC reste la seule horloge circadienne dont les signaux de sortie (directs ou indirects via des connexions neuronales, de sécrétion d'hormones ou par la synthèse de neuropeptides) régulent la rythmicité de l'ensemble des fonctions physiologiques. La majorité des tissus périphériques (cœur, foie, intestin, poumons) possèdent un mécanisme moléculaire (via des gènes horloges) nécessaires pour l'expression d'une rythmicité, d'une activité rythmique soutenue et autonome (18,22) assurant le bon fonctionnement de l'organisme (Figure 5).

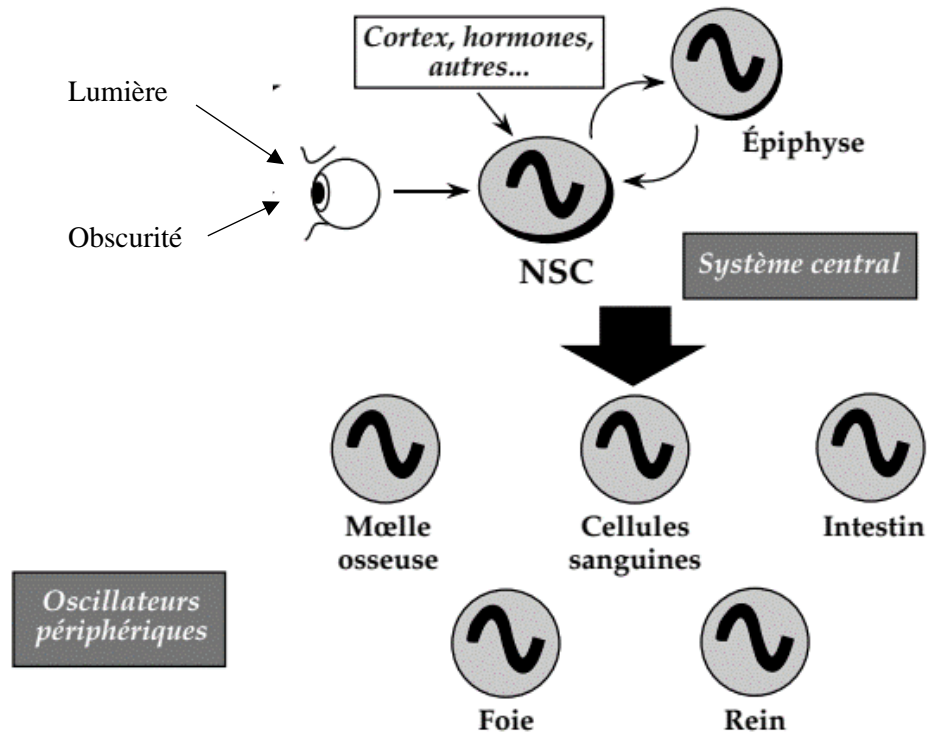


Figure 5 : Schéma d'organisation du système circadien des mammifères (7)

Le schéma de la Figure 5 montre l'importance de l'impact des signaux externes tels que la lumière et l'obscurité et des signaux internes provenant du cortex et des hormones sur le fonctionnement des organes vitaux et du système nerveux central.

2.3.2. La rythmicité de l'horloge biologique :

La première caractéristique fondamentale de l'horloge biologique est son activité rythmique. Cette activité est endogène ; C'est-à-dire que ce rythme est propre et n'est pas imposé par l'environnement. La propriété endogène de l'horloge fut observée chez l'homme au milieu du XX^{ème} siècle par la découverte de l'activité circadienne des neurones du noyau suprachiasmatique qui est sous tendue par l'expression cyclique d'une dizaine de gènes dits « de l'horloge ». Ces gènes sont responsables des rythmes d'activité biochimique et électrique des cellules avec une période proche de 24 heures chez une majorité de sujets testés (Figure 6) (16). Par exemple, au niveau de la rétine, ces gènes s'expriment dans des neurones où se situe l'horloge périphérique. Le fait d'altérer l'expression locale de ces gènes va perturber le fonctionnement de la rétine malgré un fonctionnement totalement normal des noyaux suprachiasmatiques (1).

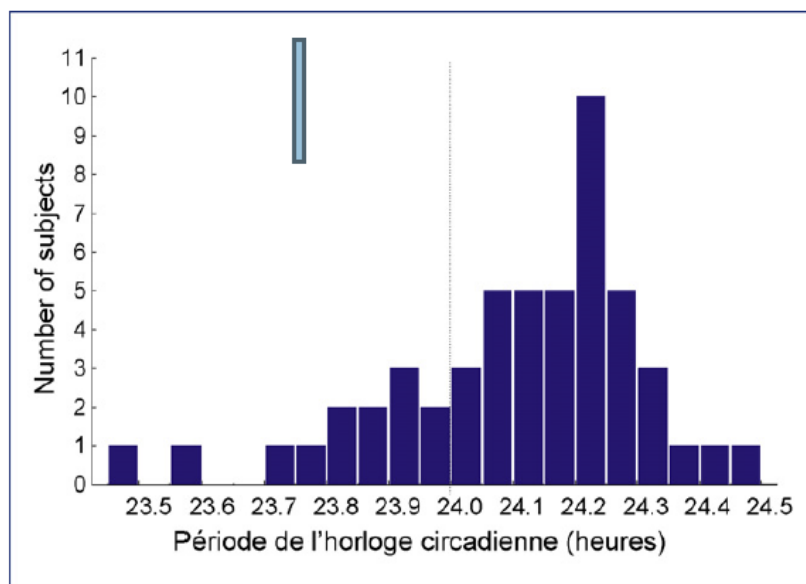


Figure 6 : Histogramme présentant la période circadienne endogène chez l'homme (23). La période circadienne est mesurée en condition de 14 journées de 28 heures, avec une lumière inférieure à 0.5 lux³, chez 52 hommes et femmes âgés entre 20 à 42 ans.

D'après la Figure 6, environ 95% de la population possède une période circadienne comprise entre 23h30 et 24h30, 75% des individus possèdent une période légèrement supérieure à 24 h et 25% de la population possède une période de moins de 24 heures. Le principal impact direct de la période dans la vie de tous les jours est le « timing ⁴ » des rythmes biologiques dans les 24 heures, c'est-à-dire leur expression au bon moment (18).

Plusieurs mécanismes moléculaires rentrent en jeu dans le fonctionnement des rythmes biologiques. En effet, le rythme des divisions cellulaires est couplé à celui de l'horloge biologique interne. Une étude réalisée par une équipe niçoise (unité INSERM 1091 : Institut National de la santé et de la recherche médicale) a travaillé *in vitro* sur des fibroblastes séparés les uns des autres avec l'utilisation de molécules fluorescentes. Grâce à ces molécules, les scientifiques ont suivi l'expression d'un gène de l'horloge biologiques et de deux marqueurs de phases du cycle cellulaire. Cette technique leur a permis de visualiser l'activité oscillante de l'horloge biologique et l'avancée des divisions cellulaires. Une conclusion s'établit : le couplage des deux phénomènes est réel et existe en permanence (25).

Depuis les premières expériences, il a été démontré que chaque cellule de l'organisme possède une horloge biologique interne régulée par plusieurs gènes. Cette horloge est resynchronisée en permanence par elle-même et s'opère via des hormones et d'autres signaux.

³ Unité de mesure de l'éclaircissement lumineux

⁴ En anglais, défini le temps correspondant aux diverses phases d'exécution d'une tâche, d'une action (24).

2.4. La régulation des rythmes biologiques :

2.4.1. Les participants dans cette régulation :

La régulation des rythmes biologiques est bien définie dans le temps et se fait par des phénomènes biologiques internes et externes. Une fois la synchronisation assurée, les organes vont calibrer, réguler et réajuster leur fonctionnement par rapport à un environnement extérieur (contrôlé par les synchroniseurs externes) ou interne (contrôlé par les synchroniseurs internes) (19,20). Ces phénomènes sont contrôlés par les synchroniseurs et désynchroniseurs (26).

2.4.1.1. La synchronisation : un phénomène permanent :

Les phénomènes de synchronisation sont la résultante de deux composantes : la première d'origine externe ou exogène tel que les facteurs de l'environnement et la deuxième d'origine interne ou endogène (26). Ces deux composantes interagissent de façon conjointe.

Les éléments périodiques qui modifient la « période » des rythmes circadiens sont définis sous le terme de synchroniseurs avec le rapport de phase qui définit le délai qui sépare un événement dans la période du rythme du synchroniseur et l'autre dans la période du rythme circadien. (27)

2.4.1.1.1. Les synchroniseurs internes :

L'horloge interne est synchronisée et resynchronisée en permanence sur un cycle de 24 heures par des agents internes (1). Nous retrouvons la température corporelle, les hormones et les facteurs génétiques.

2.4.1.1.1.1. Température corporelle :

La température (T°C) permet de diviser le rythme circadien en deux composantes. L'une endogène contrôlée par l'horloge interne située au niveau des NSC de l'hypothalamus, et l'autre exogène influencée par le style de la vie de la personne et l'environnement extérieur (18). Plusieurs facteurs participent à la régulation de la température pour garantir un fonctionnement optimal de l'organisme. En effet, le sommeil fait baisser la température, la station debout et l'activité physique l'augmentent et pendant la nuit l'immobilité la fait baisser (Figure 7). En cas de dérèglement de l'un de ces facteurs, la température corporelle est dérégulée et les rythmes biologiques sont décalés et désynchronisés (18). Nous notons une température corporelle de 37.5°C en règle générale où les réactions biochimiques marchent le mieux. La plupart de la chaleur corporelle est produite par le métabolisme du glucose dans les muscles permettant la production d'ATP. La chaleur modifiant la T°C corporelle constitue un stress pour l'organisme ce qui peut augmenter la glycémie. De plus, le corps réagit mieux à l'insuline lorsque la température corporelle est élevée (28). Dans le cas contraire, une température corporelle basse augmente la consommation d'énergie pour permettre à l'organisme de se réchauffer (29). Ces deux systèmes auront une influence sur la régulation de la glycémie.

La température corporelle varie en fonction du moment de la journée. En effet (30) :

- Entre 6h et 18 heures, il faut rajouter $+0.5^{\circ}\text{C}$ à la $T^{\circ}\text{C}$ corporelle habituelle,
- La température corporelle est plus élevée en hiver qu'en été,
- L'amplitude de variation de la température au cours de la journée chez une personne âgée est plus faible et varie entre 0.2 et 0.3°C ,
- Chez les femmes, la température est supérieure de 0.2°C par rapport aux hommes, et varie en fonction de l'activité génitale avec une augmentation supplémentaire d'environ 0.5°C en seconde partie du cycle ainsi qu'en début de la grossesse,
- L'exercice physique a tendance à augmenter la température corporelle (31),
- L'ingestion d'alcool et l'alimentation peut faire varier la température dans les deux sens.

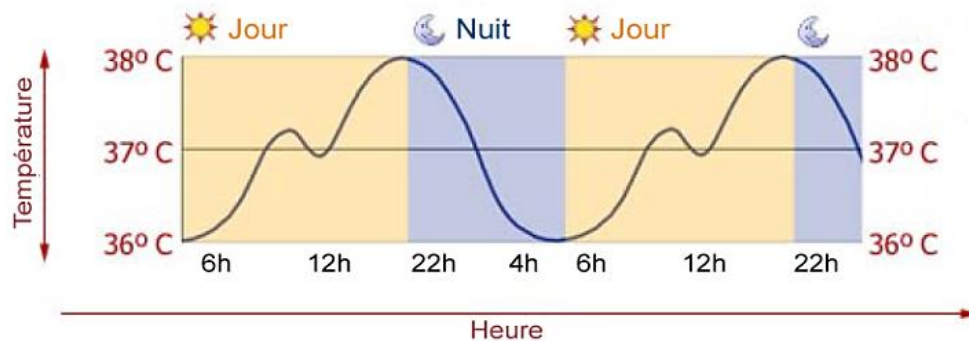


Figure 7 : Le cycle circadien de la température corporelle (32)

La courbe de variation de la température corporelle (Figure 7) peut être modifiée par un effet exogène comme les horaires d'activité et de sommeil inhabituels imposés par des horaires professionnels induisant un décalage sur le plan des rythmes biologiques. Par exemple, l'activité de nuit fait augmenter la température alors que le sommeil la fait baisser (33).

2.4.1.1.1.2. Les synchroniseurs endocriniens des hormones :

Le système endocrinien agit par l'intermédiaire de substances chimiques : les hormones. Ces hormones dérivent du cholestérol, des protides ou des acides aminés. Après leurs sécrétions, elles circulent dans le sang et diffusent jusqu'à leurs tissus cibles. Elles seront par la suite captées et reconnues par les cellules cibles via la présence de récepteurs spécifiques. Cette reconnaissance hormonale via les récepteurs explique les propriétés générales de la liaison hormonale (sélectivité, affinité, réversibilité, etc.) (34).

Plusieurs exemples d'hormones participent au bon fonctionnement de l'organisme. Nous retrouvons : les hormones hypophysaires dont l'ACTH qui stimule le cortex surrénalien, la TSH⁵ qui stimule la glande thyroïdienne (responsable de la sécrétion des hormones thyroïdiennes la T4 la thyroxine et la T3 la tri-iodo-thyronine) , la FSH⁶ et LH⁷ chez les femmes, les hormones corticosurrénales qui participe indirectement à l'action sexuelle (sécrétion de la DHEA : la

⁵ Thyro Stimulating hormone ou Thyréostimuline

⁶ Follicle stimulating hormone ou Hormone folliculostimulante

⁷ Luteinizing hormone ou Hormone Lutéo-stimulante

déhydro-épiandrosterone), les hormones génitales comme la testostérone, l'œstrogène, les hormones épiphysaires ou de la glande pinéale.

La sécrétion de ces hormones est conditionnée par une régulation permanente des rythmes biologiques. En effet, l'horloge biologique régule des fonctions physiologiques critiques pour la santé physique et psychologique telles que la température physique, le taux d'hormones, l'endormissement et le métabolisme. En cas de dérèglement de synthèse et d'action de ses hormones dus par des désalignements chroniques de l'horloge interne avec l'environnement extérieur, plusieurs système physiologiques sont impactés (35). Ceci peut se traduire par une augmentation des risques de différentes maladies (diabète, insomnie, etc.), des décalages horaires liés au mode de vie de la personne (36).

2.4.1.1.1.3. Facteurs génétiques :

L'horloge biologique est impliquée dans de nombreux aspects de la physiologie humaine. Tous les organismes multicellulaires, y compris les humains, utilisent un mécanisme similaire pour contrôler les rythmes circadiens. Une grande partie de nos gènes sont régulés par l'horloge biologique et, par conséquent, un rythme circadien soigneusement calibré adapte notre physiologie aux différentes phases de la journée (37). Des facteurs génétiques sont impliqués dans la régulation de l'horloge biologique au sein de l'organisme vivant. En effet, il s'agit des gènes d'horloge (38).

2.4.1.1.1.3.1. Existence de gènes dits horloge :

Dans la deuxième moitié du XX^e siècle, l'approche systémique a révélé la présence de mécanismes moléculaires de l'horloge. La première démonstration de l'existence d'une origine génétique date des années 1970. Un screening après mutagenèse chimique chez une *Drosophile* (*D. melanogaster*) a permis d'isoler des mutants dont le rythme de l'activité locomotrice a été supprimé, conduisant ainsi à l'identification puis le clonage du gène *Period* (*Per*) (39).

Après l'identification de ce gène, plusieurs gènes horloge ou « *clock genes* » ont été identifiés chez les rongeurs et les mammifères décrits par Mohawk et ses collègues et constituent le modèle de l'horloge moléculaire circadienne des mammifères (40).

En présence d'un cycle lumière-obscurité, la synchronisation de l'horloge circadienne localisée dans les NSC est basée sur une remise à l'heure quotidienne par des stimuli lumineux. Ainsi, les déphasages induits par la lumière sont corrélés à une activation de la transcription de deux gènes d'horloge *Per1* et *Per2* (38) (Tableau I). Une quinzaine de gènes *clock* ont une expression modulée selon l'information reçue par les cellules rétinienne, la mélatonine et d'autres facteurs synchroniseurs tel que l'activité physique et la prise alimentaire (41).

Ces gènes se localisent en grande abondance dans les NSC mais aussi dans toutes les zones cérébrales, dans le cervelet, dans la rate, l'intestin, le thymus, les testicules et les ovaires, le cœur, les muscles, le rein, et le pancréas (7). Les niveaux les plus bas d'expression de ces gènes se situent au niveau du poumon et dans le foie (42).

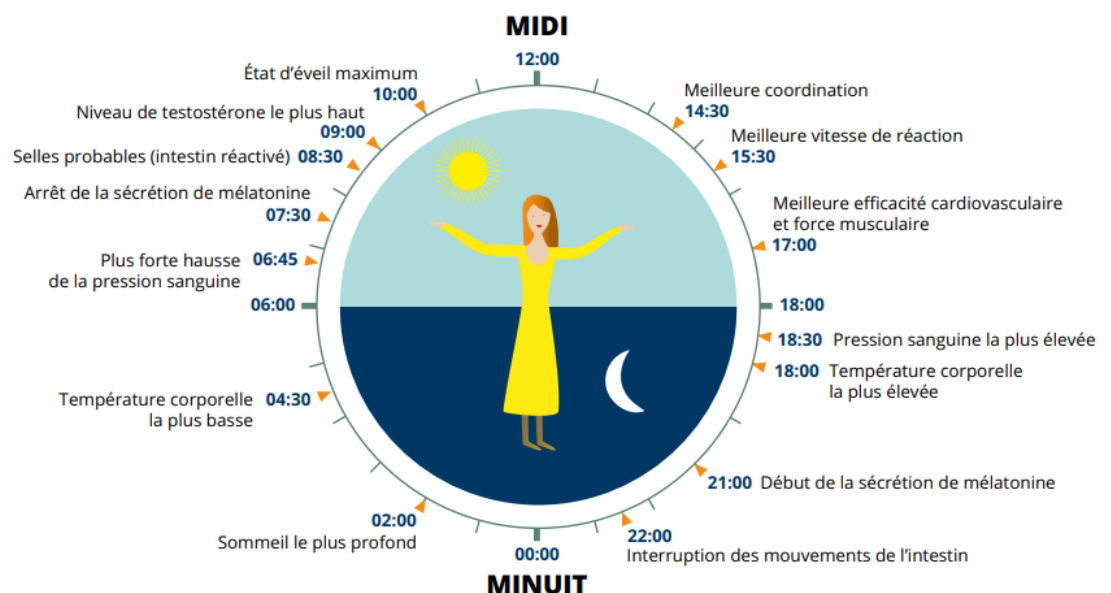
Les gènes	Origine, Type et fonction
Gène Bmal1	<ul style="list-style-type: none"> Retrouvé chez les souris, Retrouvé dans la muqueuse buccale humaine avec des pics en début de phase d'activité et en début de phase de repos permettant de démontrer l'existence de 12 heures entre les rythmes (7). Rôle de knock-out : immédiatement arythmiques en obscurité constante Insuffisant malgré sa présence dans les NSC des souris pour le sauvetage phénotypique des souris. Responsable de déficits et pathologiques
Gène Per2	<ul style="list-style-type: none"> Retrouvé chez les lignées murines des souris Phénotype semblable au gène Bmal1
Gène Clock	<ul style="list-style-type: none"> Retrouvé chez les souris hétérozygotes pour la mutation du gène clock (le seul gène du rythme circadien cloné chez l'homme (7)) Permet d'avoir une période endogène d'environ 25h.

Tableau I : Les différents gènes ainsi que leur origine, leur type et leurs fonctions (43)

2.4.1.1.3.2. Régulation de l'expression de ces gènes :

La régulation de l'expression des gènes d'horloge se fait notamment par l'alimentation et la lumière. Les restrictions alimentaires temporelles sont un puissant synchroniseur des oscillations des gènes d'horloge, non seulement dans le cortex cérébral et l'hippocampe (par la production de cortisol, d'ACTH, d'hormone de croissance (41,43) (Figure 8)) mais également dans les tissus périphériques comme le cœur, le rein, le foie et le pancréas (38). Expérimentalement, l'ablation des NSC chez l'animal permet de maintenir l'alternance entre veille et sommeil selon un rythme saccadé et désorganisé au cours de la journée (41). Ainsi, l'horloge interne travaille comme un organisateur des moments de veille et de sommeil.

Figure 8 : Les différentes variables biologiques en fonction de la journée (37,44)



La régulation principale des gènes horloge passe par des mécanismes moléculaires. D'après Mohawk l'horloge moléculaire est régulée par deux composantes principales : une composante activatrice et une autre inhibitrice.

La composante activatrice fait intervenir chez les mammifères des hétérodimères Bmal1/Clock principalement. Ces hétérodimères vont migrer dans le noyau d'une cellule et vont activer la transcription du gène *Per* en se liant à l'ADN. Au niveau cellulaire, plusieurs niveaux de contrôle cellulaire des rythmes circadiens existent (Figure 9) :

- Un contrôle transcriptionnel via des modifications de la chromatine cellulaire (méthylations, acétylations ou phosphorylations) facilitant l'action des facteurs de transcription et de l'ARN polymérase,
- Un contrôle post-transcriptionnel par l'épissage alternatif,
- Un contrôle post-traductionnel régulant divers paramètres fonctionnels comme la capacité à dimériser, l'activité transcriptionnelle, etc. (43).

Ainsi, l'hétérodimère va permettre la régulation de l'expression des gènes contrôlés par l'horloge qui à leur tour vont rythmer le métabolisme et la prolifération cellulaire.

L'autre composante régulatrice inhibitrice est formée de protéine PER et CRY qui constituent une boucle de rétrocontrôle négatif. Après la formation des hétérodimères, le complexe rentre dans le noyau de la cellule et inhibe l'activité transcriptionnelle du dimère Clock/Bmal1. Un cycle complet de cette boucle dure environ 24 h (Figure 9) (40,45).

Donc, l'horloge circadienne anticipe et adapte notre physiologie aux différentes phases de la journée. Notre horloge biologique aide à réguler les habitudes de sommeil, le comportement alimentaire, la libération d'hormones, la pression artérielle et la température corporelle.

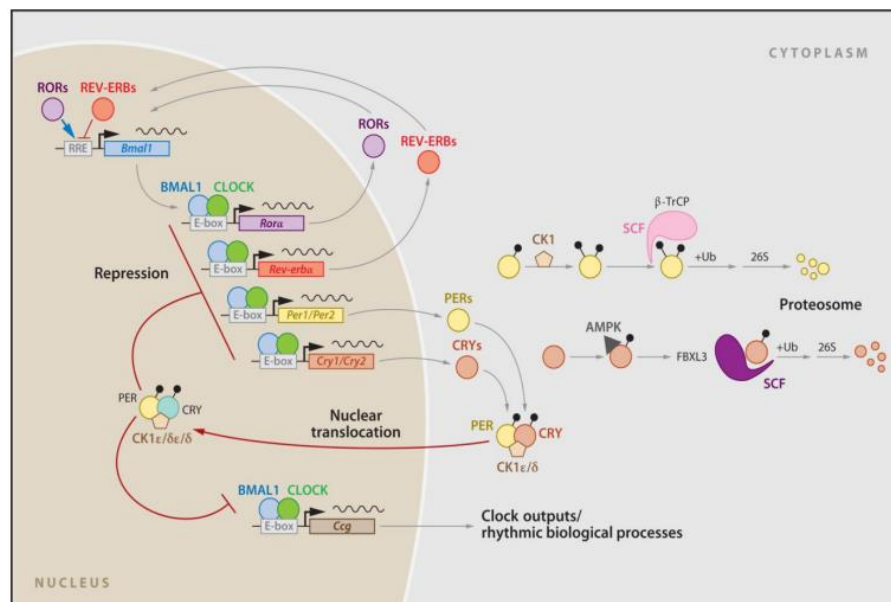


Figure 9 : La hiérarchie moléculaire de l'horloge moléculaire circadienne chez les mammifères. Il s'agit d'une boucle de rétrocontrôle moléculaire et des boucles secondaires qui permettent les régulations transcriptionnelles et traductionnelles (40).

2.4.1.1.2. Les synchroniseurs externes :

Les synchroniseurs externes sont un facteur périodique externe, physique, environnemental, chimique et parfois social. Ils assurent la régulation, le maintien et le contrôle de la période propre des rythmes circadiens (4).

2.4.1.1.2.1. Alimentation :

Le comportement alimentaire correspond à des épisodes discontinus de prise alimentaire qui suit un rythme nycthéméral⁸ dans lequel les périodes de prises alimentaires se font durant la période diurne pour l'homme en opposition à la période de jeûne pendant la nuit considérée comme période de repos. (47).

La prise alimentaire est un comportement aligné avec les rythmes internes de l'hypothalamus par l'intermédiaire de signaux tels que l'hypoglycémie et certaines hormones comme la ghréline sécrétée par l'estomac. Cette prise alimentaire est également imposée par la société avec le travail, les rythmes scolaires et des contraintes horaires ce qui peuvent contribuer à l'apparition de troubles métaboliques (47). Cet apport alimentaire agit comme un synchroniseur du comportement alimentaire avec des sécrétions d'hormones orexigènes⁹ qui dictent les heures habituelles de la prise alimentaire et conditionnent le moment de la prise alimentaire.

Malgré l'influence du système interne sur la stimulation de l'ingestion de l'alimentation, de nombreux paramètres physiologiques jouent également un rôle tels que les rythmes scolaires et professionnels, les facteurs sociaux et l'éducation. Le comportement alimentaire reste un acte volontaire de la personne et les oscillateurs périphériques peuvent être fortement influencés par les cycles d'alimentation quotidiens qui ont un effet sur la phase du noyau suprachiasmatique NSC qui régule les rythmes biologiques. Lorsque les horaires d'alimentation sont associés à une restriction calorique, les rythmes circadiens comportementaux et physiologiques et l'expression des gènes dans le NSC sont décalés et ou entraînés à l'heure des repas, donc la valeur de récompense et de motivation de la nourriture peut également être un puissant synchroniseur pour l'horloge NSC. Ainsi, le métabolisme énergétique et les propriétés motivationnelles des aliments peuvent influencer le mécanisme de l'horloge NSC (49).

Le mécanisme moléculaire de la prise alimentaire se manifeste par l'expression des gènes de l'horloge du NSC avec un effet direct ou médié indirectement par des signaux neuronaux en plus de l'influence de plusieurs sites d'oscillateurs qui seront responsables de l'anticipation de l'heure des repas (49).

⁸ Définit par l'espace de temps comprenant un jour et une nuit et correspond à un cycle biologique de 24 h. (46)

⁹ Substance capable d'augmenter l'appétit (48)

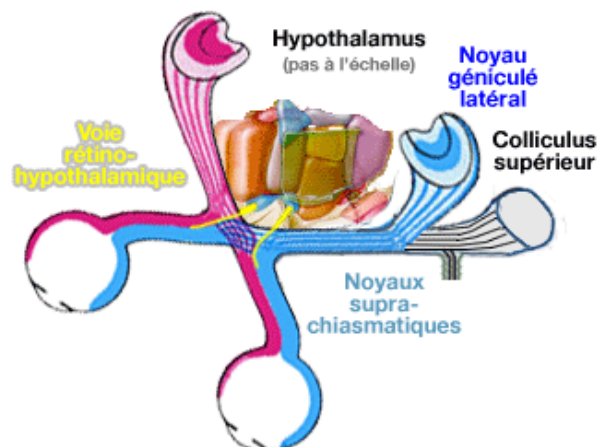
2.4.1.1.2.2. Lumière – Environnement :

Les facteurs environnementaux tel que les bruits (50), les cycles veille/sommeil, l'alternance jour-nuit, du chaud-froid et des saisons jouent un rôle important dans la modulation des rythmes biologiques sans les créer (26). Ces facteurs peuvent modifier ou pas les rythmes circadiens de température, des battements cardiaques, de la pression artérielle, les calibres des bronches. Par conséquent, tous ces facteurs influencent l'activité physique et/ou mental du corps humain et joueront un rôle dans la diminution du sommeil. En effet, l'excitation comportementale peut activer la liaison de plusieurs projections afférentes au niveau des NSC provenant de différentes parties du cerveau (telles que le système neuropeptidique Y à partir des folioles intergéniculées¹⁰) et permettra l'apport sérotoninergique (provenant du raphé du mésencéphale). Cet ensemble agit après excitation par la lumière et les facteurs environnementaux afin de permettre un bon fonctionnement des fonctions non photiques. Ceci permet de souligner l'importance de la lumière dans la régulation du reste de l'organisation du système corporel.

Le synchroniseur le plus puissant dans la régulation du cycle veille sommeil est la lumière (18,49). Elle est l'élément clé dans le contrôle du fonctionnement des NSC (27,49,52). Elle stimule un groupe de cellules ganglionnaires rétinienne photosensibles contenant le photopigment melanopsin et se projettent sur le NSC à travers le tractus rétino-hypothalamique (49) (Figure 10). La lumière permet d'avoir une sécrétion de mélatonine le soir à partir de 22 heures jusqu'à 4 h – 5 h du matin (27) pour favoriser l'endormissement, le maintien du sommeil par la suite et pendant la journée de permettre l'éveil (26). Le signal lumineux est transmis par une structure anatomique nerveuse spécialisée à l'oscillateur circadien qui est indépendante du système permettant la vision. (50). La réponse comportementale induite par une impulsion lumineuse nocturne dépend de l'état temporel de l'horloge (53).

La première démonstration de l'effet de la lumière sur le système circadien humain date de 1980 réalisée à la *Harvard Medical School* à Boston. Durant cette année, plusieurs études ont montré qu'une exposition à une lumière intense la nuit peut inhiber la sécrétion de la mélatonine (54,55). La sécrétion de mélatonine influence toutes les fonctions de l'organisme, en particulier la fonction endocrinienne de manière directe et indirecte. D'une part, il va initier la production cyclique d'hormones hypophysaires qui vont stimuler leurs organes cibles et d'une autre part l'activation des gènes à expression cyclique présents dans les tissus endocriniens. Le dérèglement de ce système entraîne une perturbation endocrinienne (56).

Figure 10 : Schéma de la voie rétino-hypothalamique (52)



¹⁰ Géniculée : connectée comme une articulation (51).

2.4.1.1.2.3. Activité physique :

L'activité physique est considérée comme un synchroniseur non photique non liée à la lumière du jour (47,57). L'augmentation de la sédentarité entraîne une dégradation de la structure de la plupart des rythmes biologiques.

Une étude a été réalisée au CHU de Caen sur 21 personnes (11 femmes et 10 hommes) ; certains pratiquent une activité physique et sportive et d'autre étant totalement sédentaires. Les caractéristiques des sujets sont les suivantes : âge supérieur à 64 ans, IMC correct et sans pathologies ni traitements médicamenteux pour permettre d'évaluer la qualité de vie par l'entraînement sportif (18,33). De nombreuses études ont mis en avant l'effet hypoglycémiant d'un effort musculaire sur le corps. En effet, une activité physique mobilise un ensemble de muscles, qui en se contractant, stimulent la dépense énergétique (58). Par conséquent, la glycémie va baisser (59) et l'efficacité de l'insuline sera augmentée avec l'amélioration de la sensibilité des tissus du corps à son action. Cet effet perdure pendant plusieurs heures après la fin de l'activité physique (60).

2.4.1.2. Les désynchroniseurs du rythme biologique :

Lorsque l'horloge biologique n'est plus en phase et ne fonctionne plus en harmonie avec les signaux extérieurs, il résulte un dysfonctionnement qui conduit à la désynchronisation du système circadien de l'organisme du fait des synchroniseurs qui ne jouent plus leur rôle de synchronisation. (61). Il existe des preuves que le désalignement circadien en raison de la lumière artificielle, du travail posté et des voyages de long trajet est commun dans la vie moderne et contribue à un large éventail de maladies humaines (62). En effet, une exposition au mauvais moment à la lumière peut décaler la phase des horloges neuronales du stimulateur cardiaque et des horloges des tissus périphériques ayant comme conséquence l'altération des performances cognitives. Des horaires de sommeil et de repas irréguliers peuvent désaligner les horloges des organes métaboliques entraînant l'obésité et le diabète.

La désynchronisation peut être externe ou interne. Quel que soit l'origine de la désynchronisation, elle se manifeste par des symptômes cliniques atypiques tels que la fatigue persistante, des troubles de l'humeur pouvant conduire à une dépression, des troubles de l'appétit, des troubles du sommeil pouvant aboutir à une insomnie chronique, etc. (63).

2.4.1.2.1. Les désynchroniseurs internes :

Les désynchronisations internes ne dépendent pas des facteurs de l'environnement (7), ils s'agit d'une désynchronisation interne conditionnée par un dysfonctionnement de l'horloge sans lien évident avec l'environnement. Ce type de désynchronisation peut être provoquée par les maladies (13) ou par une modification interne de certains rythmes des cycles de mitose cellulaire. Nous retrouvons principalement les troubles du sommeil accentués avec l'âge et le vieillissement.

Le vieillissement est un facteur de désynchronisation le plus commun. Avec l'âge, la qualité du sommeil se modifie ainsi que sa rythmicité. L'endormissement survient habituellement au bout de 30 minutes chez une personne saine et le sommeil comporte toujours des cycles d'environ 90

minutes. Avec le vieillissement, l'endormissement sera rallongé et la durée du sommeil nocturne diminue alors qu'une sieste en milieu de la journée est souvent nécessaire.

Ainsi, le sommeil chez les sujets âgés prend un aspect multiphasique, dispatché et morcelé la nuit avec une ou plusieurs siestes au cours de la journée. Une personne peu active physiquement, souvent alitée, qui sort peu et qui ne voit pas la lumière du jour aura un sommeil plus fractionné et encore plus léger (64).

Le sommeil est composé d'un sommeil lent et d'un sommeil paradoxal qui permet la récupération physique et psychique. A partir de l'âge de 20 ans, le sommeil lent et paradoxal deviennent minoritaires et plus légers expliquant l'augmentation des troubles du sommeil avec l'avancée de l'âge (41). Par conséquent, un décalage de phases s'observe altérant ainsi les fonctions de l'organisme notamment une augmentation du taux de cortisol dans le sang en dehors des périodes physiologiques. Cette augmentation sera responsable de l'augmentation de risque de développer des maladies métaboliques qui peuvent dérégler le taux de la glycémie (65).

Ceci s'explique par un désalignement entre le système circadien interne et le cycle veille sommeil environnemental. Ces troubles peuvent se développer après des déplacements à travers les fuseaux horaires, une exposition à la lumière artificielle ou à des troubles intrinsèques de la fonction de l'horloge (comme les mutations dans les gènes horloges). Ce cas est principalement retrouvé chez les personnes aveugles à la suite d'une énucléation bilatérale. Ces personnes ont une perte de la photosensibilité à la réception de la lumière au niveau du NSC et auront un système circadien de veille/sommeil libre mais désynchronisé des horaires de 24 heures. L'usage des agonistes des récepteurs de la mélatonine facilitera le réalignment des horloges internes avec le système circadien (62).

2.4.1.2.2. Les désynchroniseurs externes :

La désynchronisation est d'origine externe lorsqu'elle est uniquement liée aux facteurs environnementaux. Elle est externe quand elle dépend des modifications socio-écologiques comme le vol Trans méridiens, la lumière et le travail posté (13). En effet, nous retrouvons :

2.4.1.2.2.1. La lumière :

L'exposition à la lumière intense chez l'homme est un synchroniseur secondaire et un désynchroniseur en fonction du moment de la journée et ce en fonction du quotidien de la personne et de sa localisation (54).

L'heure de l'exposition à la lumière va déterminer la direction de l'effet sur l'horloge biologique (en avance ou en retard) (Figure 11). Cet effet est aussi accentué par l'état de santé de la personne. Chez un sujet sain, l'exposition à la lumière entre 17h et 5h du matin a pour effet de retarder l'horloge, et à l'opposé l'exposition à la lumière entre 5h et 17h a pour effet d'avancer l'horloge. Chez les individus ayant une horloge biologique avec une période de plus de 24 heures (cela représente environ 75% de la population), l'exposition à la lumière le matin est très importante pour la synchronisation de leur horloge. Au contraire chez les personnes avec une période

endogène de moins de 24h c'est la lumière reçue le soir qui permettra de retarder l'heure de leur horloge interne afin de la synchroniser (54) (Figure 11).

Des études ont démontré qu'une exposition lumineuse brève de 30 min à 1 heure chez les souris maintenues en obscurité continue, permet de décaler leur cycle activité-repos dans un sens qui dépend du moment de l'application de cette lumière. Ainsi, la phase de ce rythme avance, (c'est-à-dire plusieurs heures plus tôt que prévu) si l'exposition de la lumière se fait au milieu de la phase d'activité et au contraire, la phase est retardée de quelques heures si l'exposition lumineuse a lieu en fin de phase d'activité (7).

La capacité de la lumière à synchroniser l'horloge est responsable de l'adaptation au changement d'heure suite à un décalage horaire. Cette caractéristique est à l'origine d'un compromis entre l'activité nocturne chez le travailleur de nuit et le sommeil le jour.

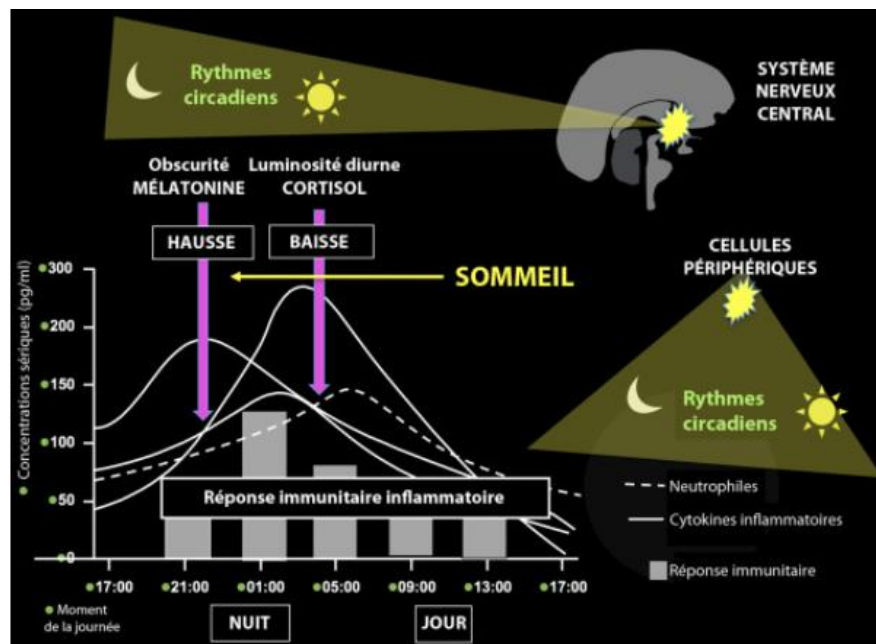


Figure 11 : Effet des rythmes circadiens sur le système nerveux central et les cellules périphériques (66).

Le cycle lumière/obscurité de 24h permet de déclencher les rythmes circadiens par le système nerveux central et les cellules périphériques. Pendant la nuit la mélatonine est sécrétée tandis que pendant la journée le cortisol est sécrété. Ces deux hormones exercent respectivement une régulation positive et négative de la réponse immunitaire inflammatoire au cours de la nuit (sommeil activé par la mélatonine et inhibé par le cortisol qui augmente la glycémie). La réponse immunitaire est modulée quant à elle par de nombreux médiateurs comme les cytokines et les cellules mononucléaires (66). Tous ces éléments vont permettre un meilleur fonctionnement des rythmes biologiques et empêchent le développement des maladies.

2.4.1.2.2.2. Médicaments, drogues :

Plusieurs médicaments tels que les somnifères, les stimulants (ex le café) ont un effet résiduel sur la vigilance et seront responsables de décalage de phase et de déphasage du rythme biologique (33). De nombreux médicaments ont été testés pour leur effets sur les rythmes circadiens (67) :

- La mélatonine administrée le matin retarde la phase des rythmes circadiens, alors que son administration le soir avance la phase. Ainsi son administration permet : 1) d'avoir une action inhibitrice de la sécrétion du cortisol facilitant par la suite le déclenchement de la phase du sommeil, 2) une avance de l'horloge circadienne et du sommeil de façon phase-dépendante chez les patients ayant un retard de phase (68).
- La vitamine B12 est capable de modifier positivement les rythmes circadiens dans divers troubles circadiens du sommeil et ce par l'avancement de la phase du rythme circadien de la mélatonine chez les personnes en bonne santé (69). Une étude a démontré qu'une perfusion de vitamine B12 chez le rat était responsable d'une diminution de l'éveil et de l'augmentation du sommeil *rapid eye movement* (REM) (sommeil dans lequel les yeux sont fermés mais restent en mouvement) et non REM après une avance de huit heures du cycle lumière-obscurité.
- Les benzodiazépines quant à elles, facilitent le réentraînement des rythmes circadiens chez le rat et des résultats contradictoires ont été publiés chez l'homme vis-à-vis de la molécule « triazolam » avec une absence d'effets sur le sommeil après un vol transméridiens de huit zones vers l'est (70).
- La caféine à libération prolongée entraîne une resynchronisation des rythmes hormonaux de façon plus rapide lors d'un vol vers l'est (71).
- La fluoxétine a été utilisée en plus d'une exposition à une lumière forte dans une étude chez 78 patients souffrant de dépression saisonnière. Cette étude a pu démontrer que cette molécule était responsable d'un effet antidépresseur et d'une avance de phase observée sur les caractéristiques du sommeil (72).

Les études sur les effets des molécules sur les rythmes biologiques lors d'un voyage ont permis de mieux comprendre l'effet des horaires sur les horloges circadiennes et leur régulation. Le voyage est donc impliqué dans la modification des rythmes biologiques.

2.4.1.2.2.3. Voyage et Jet-lag :

Le voyage avec un décalage horaire > 6h est responsable de déphasage des rythmes circadiens. Ce décalage est d'environ une heure par jour en fonction du fuseau horaire (62) et entraîne un conflit entre l'horloge interne et les agents synchroniseurs (47).

En effet, lors d'un décalage horaire de minimum 6 heures, la période de 24 heures n'est pas modifiée mais les acrophases sont susceptibles d'être changées. Par exemple, si le voyage dépasse 6 fuseaux horaires, il se produit un déphasage de 6 heures du cycle lumière-obscurité et par conséquent un décalage des sommets et des creux de l'ensemble des rythmes circadiens (Figure 12). Le corps humain va s'adapter et ajustera ses horloges à l'aide des synchroniseurs et ce après 2 à 3 jours (sachant que c'est une période qui est variable d'une personne à une autre, en fonction

de l'origine génétique contrairement à l'âge et le sexe) (33). Ce décalage horaire est associé à une fatigue (47), une altération des performances motrices et à des symptômes de malaise tel que les troubles gastro-intestinaux et des troubles de sommeil et peut accentuer les effets indésirables des médicaments (62). Nous notons ainsi, que l'horloge se resynchronise en moyenne d'environ 1 heure tous les jours (73).

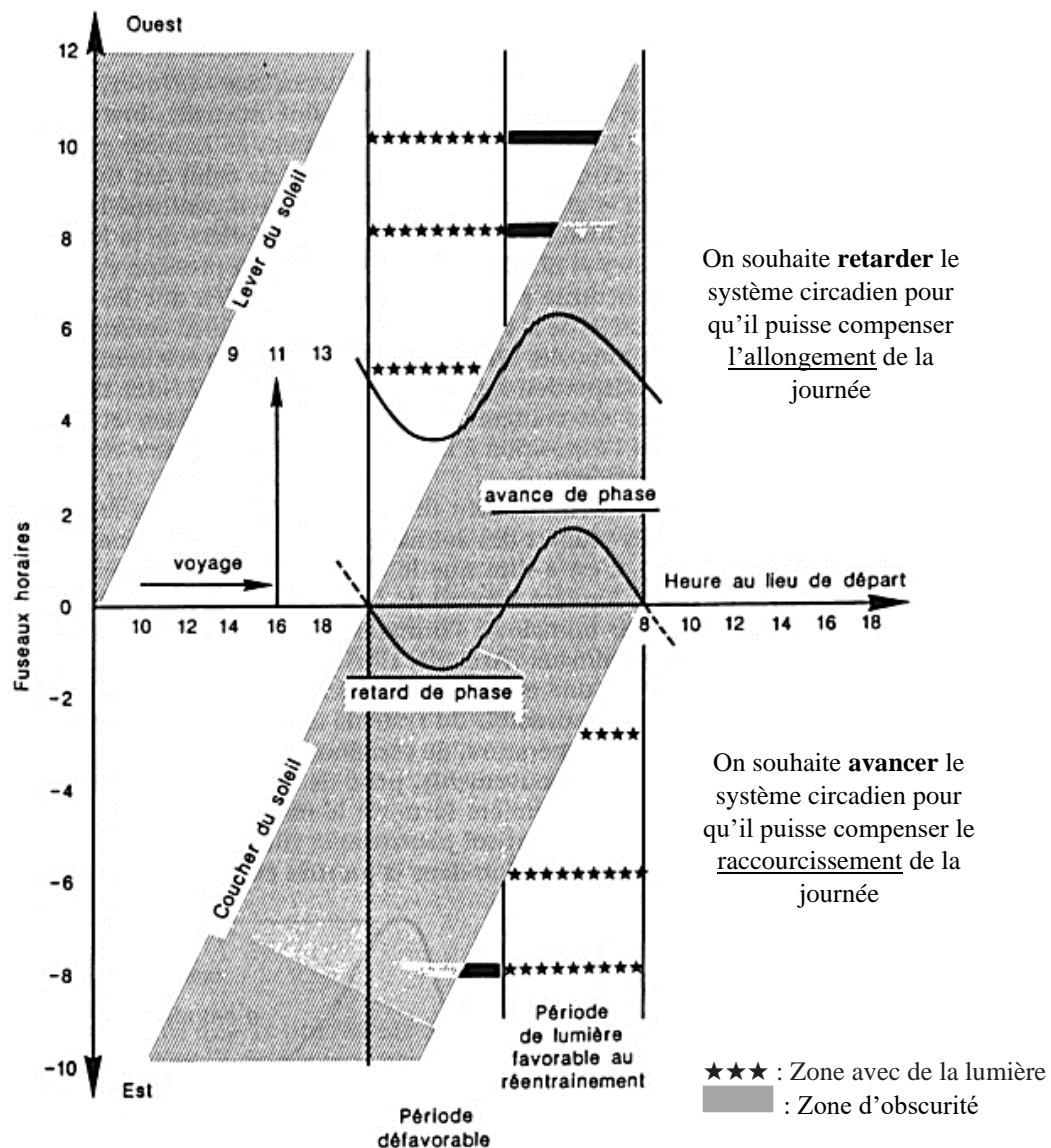


Figure 12 : Les heures conseillées et déconseillées pour une exposition à une lumière intense lors d'un voyage (33)

A partir de la ligne 0, le voyageur arrive dans un lieu ayant un décalage horaire défini à $\pm n$ heures identique à la succession lumière / obscurité. Cette figure représente une alternance de 12/12 h de lumière/obscurité. Afin d'éviter un décalage important des phases biologiques, des heures optimales d'exposition à la lumière lors d'un voyage ont été énoncées d'après la Figure 12. Ces heures dépendent des fuseaux horaires. En effet, un vol vers l'est sera synchronisé avec le coucher

du soleil et doit de préférence s'effectuer entre 10h et 16h avant le coucher du soleil ou de 8h à 18h le lendemain avec un décalage horaire plus important. Un vol vers l'ouest conditionne un voyage en fonction du lever du soleil et doit se faire de façon préférentielle entre 10h et 18h (33), il est responsable d'un retard de phase de l'horloge interne contrairement aux vols vers l'est qui provoquent une avance de phase (47).

2.4.1.2.2.4. Travail posté :

Durant les années 50 et 60, le travail posté a progressé dans plusieurs pays industrialisés, dont la France. Le pourcentage de travailleurs de nuit est passé de 20% en 1959 à 30% en 1994. La plupart de ces travailleurs sont des hommes âgés de 19 à 45 ans (74).

Le travail posté consiste à pratiquer un travail à des horaires atypiques avec des rotations à des durées variables plus ou moins courtes ou longues. En effet, à partir d'études cliniques réalisées sur 6 à 8 semaines, il apparaît que dans une population d'adultes en bonne santé, seuls un certain nombre de personnes sont capables de tolérer le travail posté et ce même après plusieurs mois. Ces personnes présentent des symptômes de fatigue, de perturbation de sommeil, des troubles métaboliques : modification de la glycémie, des troubles digestifs tels que : la dyspepsie, la gastrite, la colite et l'ulcère, de troubles psychiques tels que l'irritabilité (75).

Contrairement à la réadaptation des horloges biologiques chez les personnes en voyage et en décalage horaire, le travailleur posté ne pourra pas atteindre une resynchronisation complète car au bout de quelques jours, les horaires changent à nouveau et l'accumulation de la fatigue et le manque de sommeil vont rendre l'activité et la vie relationnelle difficile.

En effet, le travail posté est une situation chronique. Dans ce type de travail l'inversion ou les modifications importantes de la vie sociale entraîne des troubles de l'organisme connus sous le terme d'intolérance au travail posté (44,61) (Figure 13). L'envie d'une sieste après le travail posté s'accompagne par des effets indésirables d'état déplaisant et d'une incapacité transitoire à accomplir des tâches difficiles dus à l'augmentation inévitable de la somnolence (33). Les différentes conséquences du travail posté constituent un véritable problème de santé publique en raison de la dette de sommeil.

En résumé, dans les désordres circadiens du sommeil, le cycle veille sommeil est décalé par rapport au système circadien de l'individu ou par rapport à l'environnement alors que les mécanismes du sommeil ne sont pas du tout altérés. Ces désordres sont liés aux vols transméridiens (jet-lag), au travail posté, aux profils irréguliers du cycle veille-sommeil, aux syndromes de retard ou d'avance de phase, au syndrome hypernycthéméral ¹¹ observé chez l'aveugle (Figure 13).

¹¹ C'est le syndrome libre cours qui a une période endogène de 25 heures et ne peut être resynchronisés à 24 heures par les synchroniseurs de l'environnement ce qui entraîne un décalage chronique des horaires du sommeil d'une à deux heures tous les jours (67).

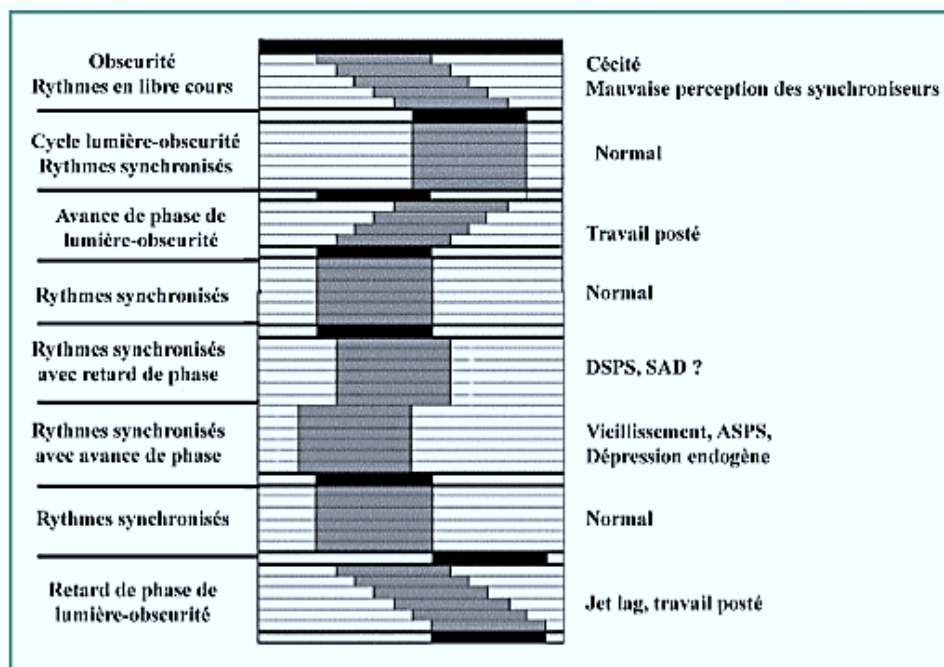


Figure 13 : Désynchronisation des rythmes circadiens en fonction des différentes conditions (67)

D'après la Figure 13, nous pouvons observer que pour un patient en bonne santé sans situations de désynchronisation contraignantes, le cycle de lumière-obscurité est normal sans décalage de phases. En cas de dépression saisonnière (hiver), les rythmes restent synchronisés mais une avance de phase peut s'observer par rapport à la situation témoin car les horaires ne sont plus les mêmes et le soleil se couche plus tôt et la journée est courte. Chez les personnes âgées, l'avance de phase est beaucoup plus prononcée que chez les personnes lors des dépressions saisonnières. En effet, ce désordre associe un début de sommeil vers 18h-22h et un réveil précoce vers 1h-3h du matin ce qui entraîne une somnolence en fin d'après-midi (67).

En conclusion, la désynchronisation qu'elle soit interne ou externe s'accompagne d'un ensemble de signes atypiques tels que la fatigue, la mauvaise humeur, des troubles dans la qualité du sommeil, des troubles de l'appétit (7). Ces troubles peuvent être corrigés en traitant la désynchronisation : administration de la lumière forte (ex durant les périodes saisonnières) ou administration de mélatonine (76).

La chronobiologie permet une meilleure connaissance de l'organisme et de son fonctionnement. Nous allons aborder la régulation chronobiologique de la glycémie qui implique plusieurs hormones et organes permettant ainsi l'ajustement de la glycémie en fonction des besoins au cours de la journée.

Partie II : Régulation chronobiologique de la glycémie :

1. Régulation biologique de la glycémie par des variables biologiques :

La régulation biologique est le concept biologique sur lequel repose la biologie. Les interactions entre la régulation et le rétrocontrôle sont très importantes dans notre quotidien et elles lient les êtres vivants les uns aux autres (77). La glycémie est une variable chronobiologique conditionnée par les hormones.

Après un repas, les glucides de l'alimentation sont transformés en glucose. Le glucose est transporté par le sang jusqu'aux cellules du corps humain. La concentration moyenne de la glycémie est de 1g/L de sang. Même si elle varie en fonction de la journée cette valeur est maintenue à ce niveau grâce à l'intervention de mécanismes régulateurs permettant le stockage et le déstockage du glucose (78,79).

Le glucose constitue la principale source d'énergie pour les cellules des êtres vivants. Ce carburant est nécessaire pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Le foie et le pancréas jouent un rôle très important dans la régulation de la glycémie. Le pancréas sécrète dans le sang des hormones qui font varier la valeur de la glycémie. Deux scénarios se présentent : après un repas copieux la glycémie augmente, le pancréas détecte sa valeur et déclenche la sécrétion de l'insuline qui sera libérée dans la circulation sanguine pour entraîner une baisse de la glycémie. D'autre part, une baisse importante de la glycémie déclenche la sécrétion et la libération du glucagon par le pancréas, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie.

L'insuline est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Il s'agit d'une hormone qui favorise la mise en réserve du glucose dans les organes de stockage du corps principalement le foie et les muscles (80) à un débit basal continu de 15 à 18 ml/minutes à l'aide d'une stimulation de la translocation à la membrane des transporteurs du glucose (GLUT) au sein des cellules musculaires squelettiques, adipocytaires et hépatiques (81). L'insuline se présente sous forme d'une molécule isolée appelée monomère qui est la forme active de la molécule. A concentration élevée et en présence de zinc, les monomères se condensent en dimères puis hexamères de six molécules. Il s'agit de la forme de stockage de l'insuline (82).

Elle permet d'assurer le transport du glucose depuis la circulation sanguine vers les muscles, le foie ou les tissus adipeux et est éliminée par voie rénale (83). Elle agit comme un synchroniseur biologique périphérique principal induisant l'expression de gènes horloges notamment au niveau hépatique assurant l'assimilation des glucides dans l'organisme (84). En effet, des repas pris à des heures régulières renforcent les oscillations des rythmes biologiques ainsi que leur bon fonctionnement (85).

L'ensemble de ces mécanismes tendent à s'opposer à la hausse excessive de la glycémie dont souffre les diabétiques. L'insuline est donc la principale hormone **hypoglycémiante** de l'organisme.

Dans le cas contraire, en cas de jeun prolongé, le pancréas détecte la baisse de la glycémie. Il se met à sécréter une autre hormone : le **glucagon** qui stimule la libération de glucose stocké dans les cellules du foie.

Le glucagon est une hormone sécrétée par les cellules α qui sont minoritaires dans les îlots pancréatiques de Langerhans. Il a une action physiologique majeure au niveau du foie pour décomposer le glycogène en glucose. Le glucagon maintient ainsi la production de glucose hépatique pendant le jeûne et augmente la production de glucose hépatique pendant le stress. (86)

La sécrétion du glucagon se fait donc, suite à une hypoglycémie pour réguler le bon fonctionnement de l'organisme afin de produire de l'énergie et est inhibée par la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques. Cette hormone suit un schéma de sécrétion répondant aux besoins de l'organisme (87).

2. Les organes impliqués dans la régulation de la glycémie :

Plusieurs organes participent à la régulation du taux du glucose dans le sang.

2.1. Le foie : organe régulateur de la glycémie :

Au XIX^e siècle, le physiologiste Claude Bernard a décrit pour la première fois l'organe responsable du stockage et de la redistribution du glucose dans l'organisme. Le foie reçoit du sang riche en nutriments en provenance des intestins via la veine cave et du sang riche en dioxygène O₂ via l'artère hépatique (88). Les hépatocytes (les cellules du foie) vont stocker le glucose en attendant de le relarguer dans le système porte (constituant la veine porte) en direction de la veine sus hépatique qui va jusqu'au cœur. A son tour, le cœur va redistribuer le glucose à tout l'organisme (89) (Tableau II). En effet, les valeurs de la glycémie varient en fonction de l'artère ou la veine dans laquelle la glycémie a été mesurée.

	Glycémie (en g/L)		
	<i>Veine porte</i>	<i>Veine sus-hépatique</i>	<i>Artère hépatique</i>
Après le repas	2.9	1.2	1
Après un jeûne de courte durée	0.4	0.9	1

Tableau II : Variation de la glycémie dans les vaisseaux hépatiques (88).

Le foie va stocker le glucose sous forme de **glycogène** et de lipides (lorsque le glucose est très abondant) au niveau des hépatocytes mais aussi au niveau des adipocytes (cellules adipeuses) (89). En cas de besoin, le foie libère le glucose dans le sang pour alimenter les cellules dépendantes du glucose. Il peut stocker environ 50 grammes de glycogène par kg de foie.

Le foie est le seul organe capable de restituer dans le sang le glucose emmagasiné dans les hépatocytes. Ce déstockage de glucose va avoir pour effet d'empêcher une hypoglycémie dangereuse d'où son implication dans la régulation biologique de la glycémie (Figure 14).

2.2. Le pancréas :

Le pancréas est l'organe clé dans la régulation de la glycémie. Il est impliqué dans le phénomène de redistribution du glucose. Il s'agit d'une glande aplatie fortement vascularisée localisée en dessous de l'estomac.

Cette glande a deux fonctions : une fonction digestive et hormonale. Elle est responsable de la sécrétion des hormones régulatrices de la glycémie : l'insuline et le glucagon. Une suppression du pancréas a de réelles conséquences sur le taux de la glycémie. En effet, en l'absence du pancréas, le taux de glycémie augmente de façon très importante et reste élevé pendant des heures (89).

Le pancréas et le foie jouent un rôle important dans le contrôle permanent de la glycémie. Ce contrôle suppose un équilibre satisfaisant entre les deux hormones antagonistes sécrétées par le pancréas et une gestion fine du stockage et déstockage du glucose dans le foie. Cet équilibre dynamique se résume par le terme d'homéostasie désignant la stabilité de la valeur de la glycémie dans l'organisme (79). Elle est obtenue grâce au système autorégulé à commande hormonale qui s'avère une authentique mécanique de précision (80) (Figure 14).

2.3. Les muscles :

Les muscles sont des organes qui utilisent et stockent le glucose. Ils constituent leurs propres réserves en glucose sous forme de glycogène et les stockent pour leur propre usage. Dans les muscles, 10 grammes de glycogène par kg de muscle peuvent être stockés (90) (Figure 15).

L'activité du métabolisme musculaire est sous contrôle circadien. En effet, l'horloge biologique permet la séparation temporelle de l'utilisation de l'énergie et ses substrats au cours de la journée. Dans le muscle, l'utilisation des glucides se fait en phase d'activité contrairement aux lipides qui se stockent en fin de période d'activité et sont oxydés au cours de la période inactive (91).

Durant un effort, le glycogène stocké par le muscle est retransformé en glucose pour être utilisé augmentant ainsi son utilisation lors d'une activité physique accrue. Lorsque l'effort se prolonge, l'épuisement du glycogène musculaire entraîne une diminution progressive de la part du glucose qui en est issu, et l'augmentation de la part de glucose apporté par le sang. Les performances optimales des muscles ont été observées entre 16 et 18 heures chez l'homme selon le chronotype de la personne (92). Ce paramètre de performance conditionné est fonction de l'heure du coucher, du temps de sommeil et de l'heure de réveil. L'heure du coucher permet un classement en trois groupes : tôt, intermédiaire et tard. Par conséquent, l'heure à laquelle est effectué un exercice influence et modifie le métabolisme du muscle squelettique, et donc le métabolisme général.

2.4. Le tissu adipeux :

Le tissu adipeux constitue un compartiment de stockage de triglycérides. Les triglycérides sont essentiellement produits dans le foie à partir du glucose en fonction de la glycémie (90). Ce compartiment est responsable de phénomènes de lipolyse : la réaction de dégradation des lipides en acides gras afin de fournir de l'énergie (93). Cette transformation est à l'origine de la fabrication de glucose de façon indirecte (Figure 14,15).

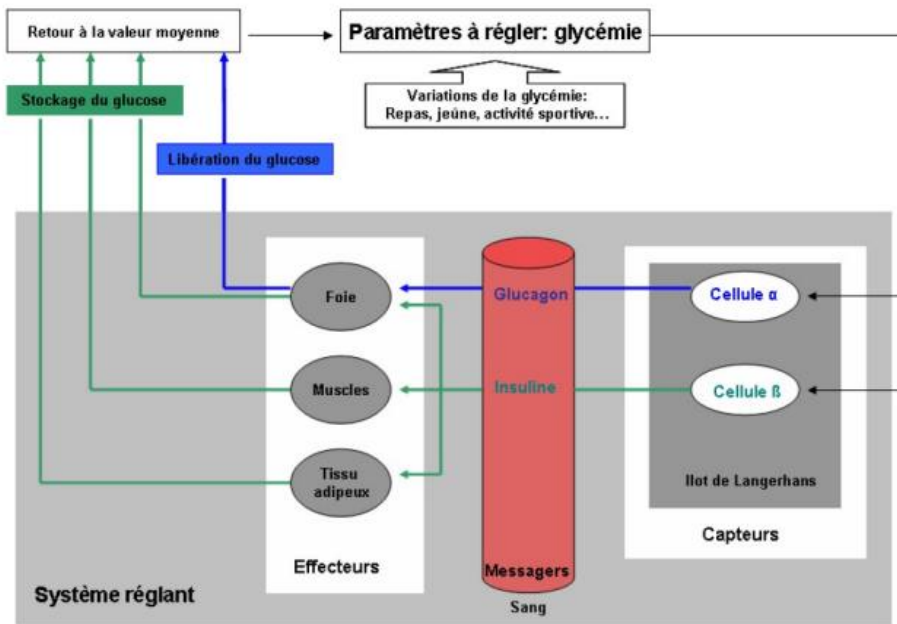


Figure 14 : Schéma du système d'auto-régulation de la glycémie (89).

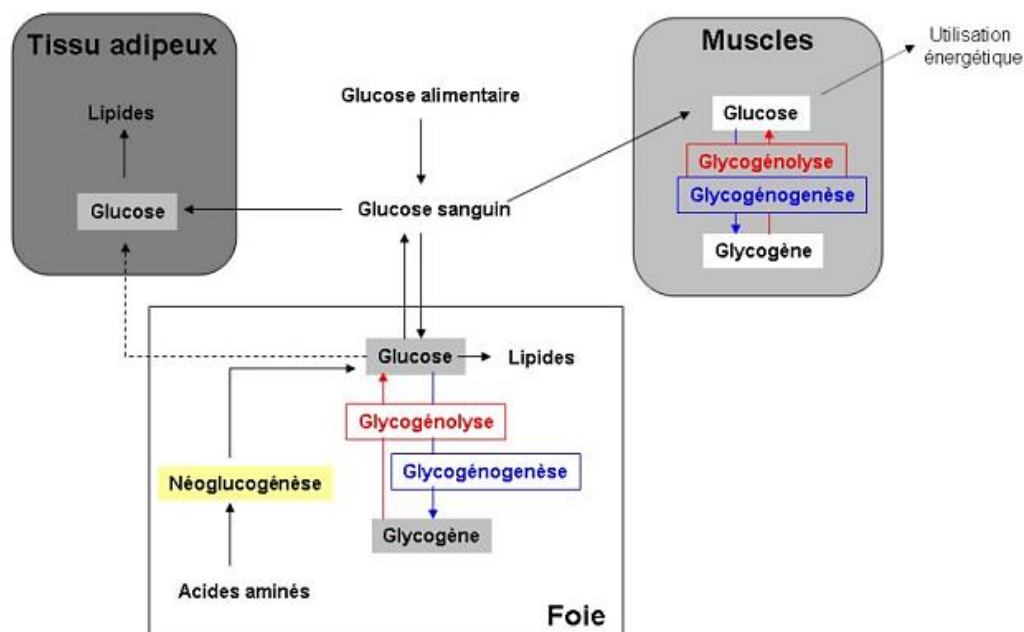


Figure 15 : Schéma récapitulatif du rôle du foie dans la régulation de la glycémie et les interconnexions avec les muscles et le tissu adipeux (89).

La Figure 15 détaille le devenir du glucose alimentaire dans le corps. En effet, après la prise alimentaire, le glucose est absorbé par la circulation sanguine depuis les intestins et peut être réacheminé au niveau du muscle qui va l'utiliser ou vers le foie qui pourra le stocker et le transformer en lipides. Si les apports de glucose sont excédentaires par rapport aux besoins le tissu adipeux peut stocker le glucose et les transformer en lipides (89).

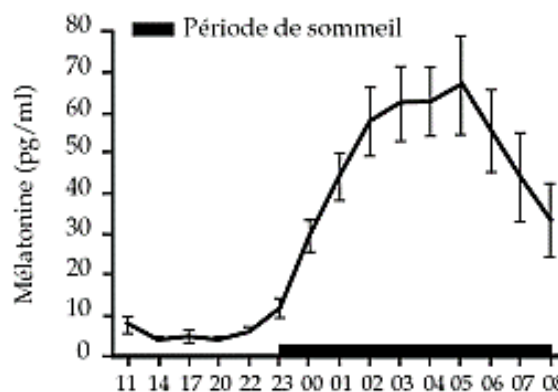
3. La contribution des autres hormones sur la glycémie :

3.1. Mélatonine :

La mélatonine est aussi appelée « hormone de l'endormissement ». En effet, sa sécrétion contribue à la sensation de fatigue. Elle entraîne une diminution de la durée d'endormissement et une amélioration de la qualité du sommeil. C'est un chronobiotique, c'est à dire que la mélatonine modifie les rythmes biologiques en favorisant le rephasage de l'ensemble du système circadien et le repositionnement des sécrétions endogènes (65). Son action chronobiotique de la mélatonine passe par des récepteurs à la mélatonine MT2 des noyaux suprachiasmatiques. Elle n'est pas considérée comme un hypnotique car elle n'induit pas le sommeil. Cependant, une fois sécrétée dans le corps elle permet l'initiation d'un certain nombre d'évènements conduisant dans les deux à trois heures à l'ouverture d'une « porte du sommeil ».

La mélatonine est sécrétée entre 23h et 8h du matin avec un pic de sécrétion à 4h-5h du matin (Figure 16).

Figure 16 : Variation circadienne des concentrations plasmatiques de la mélatonine en fonction de l'heure durant la journée (65).



En 2012, des études montrent une corrélation entre certains allèles du gène d'un récepteur cellulaire de la mélatonine : le récepteur MT2, une glycémie à jeun élevée et une augmentation du risque de survenue de diabète de type II. Ce récepteur a été retrouvé dans la rétine, le nerf optique, une partie du cerveau et dans les cellules pancréatiques synthétisant l'insuline (94). Une mutation au niveau de ce récepteur induit une activité constitutive de ce dernier en l'absence de son ligand (95) ce qui est à l'origine d'une dérégulation de la glycémie et de la sécrétion de l'insuline. En effet, l'altération de ces rythmes suite à une modification du récepteur de la mélatonine peut générer une atteinte progressive du métabolisme (96) et induire un diabète de type II (97).

3.2. Les hormones du stress : le cortisol, adrénaline et noradrénaline :

Le **cortisol** est appelé hormone du stress. Il s'agit d'un glucocorticoïde qui est sécrété par les glandes corticosurrénales ; il permet d'augmenter la glycémie par le biais de la néoglucogenèse (stimulation de la production de nouvelles molécules de glucose par le corps humain) et inhibe certaines réponses immunitaires. Le cortisol régule aussi le métabolisme des lipides, protéines et glucides et agit sur le rythme circadien (98).

La sécrétion du cortisol est régulée de façon rythmique. En effet, en se basant sur un rythme nyctéméral inhibé par la lumière, la sécrétion du cortisol entraîne une déplétion de mélatonine

permettant au corps de sortir des phases de sommeil. Grâce à la lumière, l'horloge interne sera alors resynchronisée en fonction de l'environnement. Après la chute du taux de mélatonine, un effet de levée de la répression sur l'axe neuroendocrinien a lieu ce qui permettra à l'hormone adrénocorticotrope ACTH d'être libérée avant d'aller agir sur le cortex des glandes surrénales. L'ACTH aura pour effet la synthèse et la libération du cortisol amenant un pic entre 7h et 8h du matin.

La sécrétion du cortisol vers 7h du matin permet d'induire une augmentation de la glycémie chez le sujet, ce qui va permettre le rétablissement d'une normoglycémie à l'aide de l'insuline et de l'adrénaline (87). Le cortisol va avoir un effet hyperglycémiant indirect en privilégiant les effets du glucagon et des catécholamines et s'oppose à la captation périphérique du glucose en empêchant le passage transmembranaire du glucose. Ceci aura comme effet d'augmenter la glycémie (87). En effet, en situation de stress, le corps humain réagit en sécrétant plusieurs hormones de stress : les catécholamines (adrénaline, noradrénaline), le cortisol, le glucagon et les hormones de croissance. Ces hormones vont provoquer une augmentation de la glycémie et fournir au corps l'énergie nécessaire pour réagir physiquement (en cas de fuite ou de combat) au facteur de stress.

L'adrénaline est sécrétée par la médullosurrénale. La **noradrénaline**, est un neuromédiateur stocké dans les granules de sécrétion situés dans les terminaisons nerveuses sympathiques périphériques (99). Ce sont 2 catécholamines. Elles agissent sur les récepteurs α et β adrénergiques. Les deux effets majeurs résultants de leur activation sont l'augmentation de la pression artérielle et l'hyperglycémie.

En réponse à l'épuisement et au stress, l'activation du système sympathique fait augmenter la glycémie par la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline (100,101). Les pics d'adrénaline se situent en début de matinée en réponse à une hypoglycémie corrélée à la sécrétion de cortisol (87). La hausse de la glycémie peut perdurer si le taux d'insuline disponible est insuffisant voire nul (102).

3.3. Leptine :

La leptine est une protéine sécrétée par les adipocytes dans le tissu adipeux blanc, le placenta et les cellules épithéliales mammaires chez la femme enceinte. Les concentrations de la leptine varient au cours du nyctémère selon un rythme inverse de celui de l'ACTH et du cortisol, avec un pic vers minuit et un minimum en début de l'après-midi (103).

En effet, les taux de leptine circulante reflètent principalement la quantité d'énergie stockée dans les graisses et les changements secondaires aigus de l'apport calorique (104). Par conséquent, en réponse au jeûne, les niveaux de leptine varient avec tout changement de masse adipeuse (105). Une augmentation de la masse grasse permet la stimulation de la synthèse de la leptine afin d'inhiber la prise alimentaire d'une part et d'une autre part la stimulation des mises en réserve énergétique. Dans le cas inverse, une diminution de la masse grasse permet de réduire la sécrétion de la leptine et la sensation de faim apparaît. Cette diminution sera associée à une réduction des dépenses énergétiques (105).

La synthèse de cette hormone est régulée par de nombreux facteurs stimulants : la suralimentation, l'insuline, les glucocorticoïdes et est inhibée par le jeûne, l'AMPc et les antagonistes des récepteurs adrénergiques. Sa sécrétion se fait de façon pulsatile suivant un rythme circadien inverse de celui de l'ACTH et du cortisol avec un pic après minuit et un minimum en début de l'après-midi (106).

Un des principaux rôles de la leptine est la régulation de l'homéostasie énergétique ainsi que le contrôle du poids corporel. La leptine exerce des effets immédiats en agissant sur le cerveau pour réguler l'appétit en activant un circuit neuronal comprenant des neuropeptides anorexigènes (c'est-à-dire diminuant l'appétit) et orexigènes (c'est-à-dire stimulant l'appétit).

Les patients présentant un déficit congénital en leptine dû à des mutations du gène de la leptine ou une résistance extrême à la leptine suite à une mutation du récepteur sont obèses en raison d'une hyperphagie marquée (107,108).

L'action de la leptine est liée à l'action des autres hormones. En effet, les récepteurs de cette hormone sont localisés dans les poumons, les îlots de Langerhans du pancréas et dans les reins. L'insuline augmente la sécrétion de la leptine tandis que la leptine inhibe indirectement la sécrétion de l'insuline induite par le glucose alimentaire. La leptine circulante en excès chez le sujet obèse peut participer à une hyperglycémie. Cette hyperglycémie peut être la cause d'une insulino-résistance en réduisant la sécrétion de l'insuline. Chez les sujets avec un IMC correcte, obèses ou diabétiques, la leptine ne varie pas en période post-prandiale et n'agit sur pas la sécrétion aiguë de l'insuline mais une hyperinsulinisme provoque une augmentation de la sécrétion de leptine (109).

3.4. Les hormones thyroïdiennes :

L'hormone thyroïdienne est nécessaire pour le développement normal ainsi que la régulation du métabolisme chez l'adulte. Elle est sécrétée par la glande thyroïde et existe sous deux formes : l'hormone T3 (tri-iodo-thyronine) et T4 (la thyroxine : la forme active de l'hormone thyroïdienne). L'activation de l'hormone T3 se fait par l'intermédiaire de la 5'-déiodinase de type 2 D2 exprimée dans l'hypothalamus, la graisse blanche, le tissu adipeux brun et le muscle squelettique ; elle est nécessaire à la régulation de la température corporelle.

La sécrétion de l'hormone thyroïdienne est rythmique. La glande thyroïdienne est régulée par la libération de l'hormone thyroïdienne (TRH) et de la thyroïdostimuline (TSH) (110). En effet, la TSH est sécrétée selon un rythme circadien avec un pic nocturne vers 2 heures du matin et un nadir (un minimum) dans l'après-midi (111).

Les hormones thyroïdiennes régulent de nombreuses fonctions vitales de l'organisme, plus particulièrement le métabolisme du cholestérol et des glucides (110). En effet, ces hormones potentialisent les effets des récepteurs β -adrénergiques sur le métabolisme du glucose. Ainsi, elles accéléreront la dégradation du glycogène et participeront à la biosynthèse du glucose par la néoglucogenèse.

Avec l'âge, la thyroïde rétrécit et descend dans le cou. Ceci peut être une des raisons du dérèglement des rythmes biologiques et du bon fonctionnement de la glande thyroïdienne. Des

hyperthyroïdies et hypothyroïdies peuvent apparaître en fonction du taux d'hormone présent dans la circulation sanguine et sont en relation avec le diabète de type I et de type II également (112).

4. La fluctuation de la glycémie au cours de la journée :

4.1. Au réveil / à jeun :

A jeun ou au moment du réveil, le taux de glucose dans le sang est très bas. Le pancréas va détecter cette diminution de la glycémie et va stimuler la libération du glucagon dans le sang qui va venir se fixer sur ses récepteurs au niveau des cellules hépatiques uniquement. Cette hormone va favoriser la sortie du glucose hors du foie et des tissus adipeux ; La glycémie va augmenter afin d'éviter les hypoglycémies qui peuvent dégrader l'état physique des personnes causant des vertiges, des chutes, des confusions, une baisse de pression artérielle et voire l'état de coma (90).

4.2. L'influence du repas : pendant et après un repas :

Chez un sujet sain, dès le début de la prise alimentaire, la glycémie s'élève en quelques minutes mais ne dépasse pas 1.4 g/L de sang au maximum 30 minutes après (Figure 17). Cette glycémie revient autour d'une valeur de 1 g/L en moins de deux heures. Une fois les aliments passés dans l'intestin, les glucides sont digérés et absorbés vers le sang. Le foie cesse de produire du glucose endogène et commence à synthétiser du glycogène ; Les muscles et les tissus adipeux quant à eux vont stocker le glucose. Cette réaction coordonnée de l'organisme fait suite à un pic d'insuline survenant en quelques minutes, suivie d'une longue période de sécrétion de cette hormone jusqu'au retour à la normale de la glycémie. La sécrétion du glucagon sera alors bloquée (113).

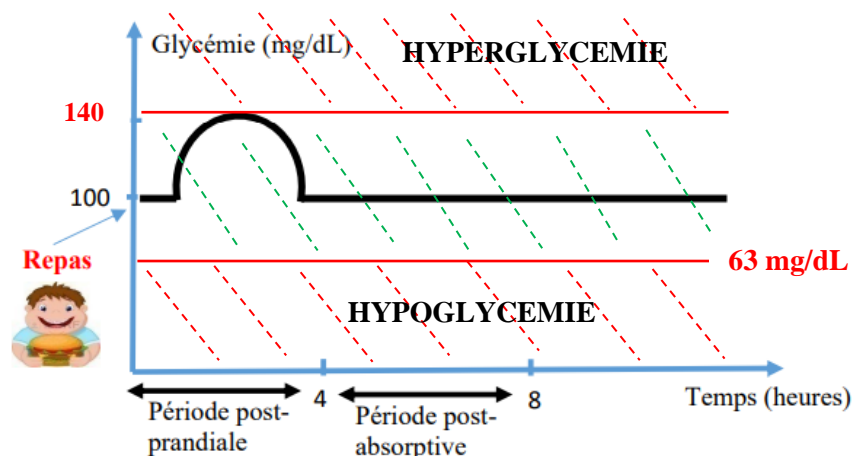


Figure 17 : Evolution de la glycémie en fonction du repas durant la journée chez un individu sain (79)

Pour rappel, c'est le pancréas qui détecte l'augmentation de la glycémie et va libérer l'insuline dans le sang de façon basale (Figure 18). L'insuline se fixe sur les cellules cibles : cellules hépatiques, musculaires et adipeuses afin de favoriser l'entrée du glucose dans ces compartiments. Par la suite, en cas d'excès de glucose dans la circulation sanguine, l'insuline va stimuler le stockage dans le foie, les muscles et les tissus adipeux du glucose participant ainsi à la diminution

du taux de glucose dans le sang (90). L'absorption intestinale des glucides se poursuit malgré la diminution de la glycémie (113).

4.3. La nuit :

Un repas trop copieux, une alimentation tardive ainsi qu'une activité physique importante pratiquée tard le soir, peuvent influencer le taux de glucose sanguin au cours de la nuit. L'expression de gènes horloges responsables de la synthèse de protéines nécessaires à la prise en charge des nutriments se fait de façon rythmique. Le pic de synthèse de ces protéines a lieu la nuit. Tous ces mécanismes participent à la régulation de la glycémie pour garantir une glycémie inférieure à 1.2 g/L le lendemain matin à jeun. (114).

4.4. A l'aube :

A l'aube, la production des hormones de croissance augmente, ainsi que le taux de cortisol et d'adrénaline, ce qui provoque une libération de glucose par le foie. La glycémie va augmenter. Ce phénomène est accentué chez les patients diabétiques de type I et est présent chez 50 à 70% de ces patients (114).

« Le phénomène de l'aube » est caractérisé par une production accrue d'hormones qui commence vers 2h – 3h avant l'heure habituelle du réveil entraînant une augmentation de la glycémie à jeun. Sans l'action de l'insuline pour réguler cette augmentation de la glycémie, la glycémie à jeun sera élevée tôt le matin (115,116).

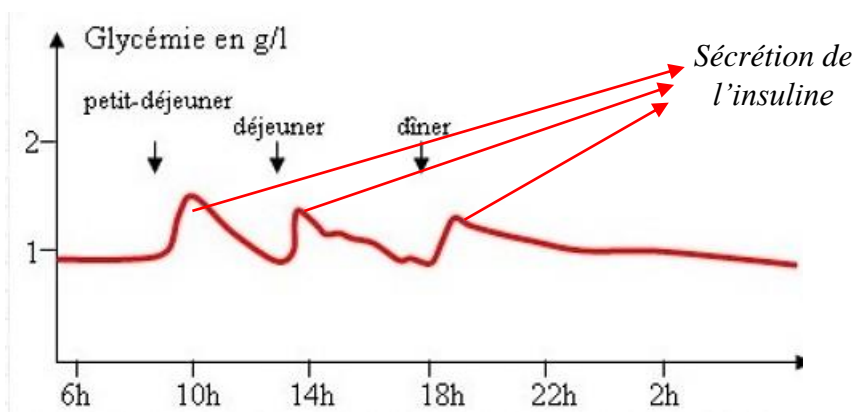


Figure 18 : La variation de la glycémie au cours de la journée chez une personne en bonne santé (117)

Une dérégulation de la glycémie est à l'origine d'une des principales maladies endocriniennes : le diabète. Dans la partie suivante, nous allons détailler la chronopathologie des différents types de diabète ainsi que leurs complications et leurs facteurs de risques, pour qu'au final nous puissions nous concentrer sur le diabète de type II.

Partie III : La chronopathologie du diabète :

1. La chronopathologie, Définition et historique :

La chronopathologie est une branche de la chronobiologie. Elle consiste en l'étude des perturbations de l'organisation temporelle liée à un processus pathologique (13). Elle étudie les troubles fonctionnels des organes et les maladies en relation avec le rythme de jour-nuit. Ainsi, l'altération de l'organisation temporelle de l'organisme peut être soit le résultat soit la cause d'un processus pathologique.

Cette notion de chronopathologie permet de reconnaître les caractéristiques dépendantes du temps pouvant être d'une grande importance dans le diagnostic et le traitement d'une maladie. En effet, les perturbations génétiques du rythme circadien sont le résultat de mutations de gènes de l'horloge responsables de la genèse des rythmes circadiens cellulaires (118).

Dans le cas des pathologies endocriniennes, la rythmicité circadienne altérée des gènes de l'horloge est associée à un dysfonctionnement métabolique, principalement au diabète de type II. Par conséquent, le cycle transcriptionnel des gènes dits horloge *Bmal2*, *Clock* (Tableau I) et *Per3* sera modifié dans les muscles squelettiques des individus atteints de diabète de type II. Ce phénomène touche principalement les gènes *Bmal2* et *Per3*. En effet, lorsque le gène *Bmal2* connu sous le nom du gène *Arntl2* est inactivé, la coordination de la sécrétion d'insuline avec le cycle veille sommeil est perturbée, ainsi le rythme pancréatique est dérégulé ce qui peut déclencher le diabète (119).

L'insulinorésistance est l'un des troubles métaboliques résultant de la perturbation des rythmes biologiques. Les causes de ces perturbations sont multiples : le travail posté, les jet-lags, l'exposition nocturne à la lumière, les troubles du sommeil, le surpoids et aussi la prise alimentaire à des heures inadaptées non en phase avec les horloges périphériques. L'horloge circadienne du pancréas est modifiée dans le cas d'une insulinorésistance. En effet, bien que la sécrétion d'insuline soit dépendante de l'apport alimentaire, elle présente également une sécrétion basale selon un rythme circadien. Cette rythmicité est garantie par les gènes d'horloge cités et retrouvé dans les cellules β -pancréatiques. Ces cellules jouent un rôle capital dans l'homéostasie du glucose.

Une dérégulation de cette rythmicité, est un facteur favorisant une insulinorésistance et donc un potentiel risque de développer des maladies métaboliques (120).

2. Le diabète, une des principales maladies endocriniennes :

2.1. Définition et historique du diabète :

Le diabète est une maladie chronique grave qui se déclenche lorsque le pancréas ne produit plus ou pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est plus capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (121). Le diabète a été identifié pour la première fois en 4000 avant J-C en Chine. En 1500 avant J-C, un papyrus égyptien a décrit des symptômes similaires à ceux du diabète : soif intense et amaigrissement. Au fil des siècles et des avancées des recherches médicales, des expérimentations ont été réalisées pour comprendre cette maladie.

Quelques dates ont été retenues (122):

- 1869 : découverte des îlots de Langerhans par un étudiant allemand Paul Langerhans,
- 1889 : découverte du lien établi entre le pancréas et le diabète par les allemands Oskar Minkowski et Josef Von Mering,

L'origine de cette maladie est complexe, mais les rythmes veille/sommeil perturbés dus au travail posté, les troubles du sommeil et le décalage horaire social sont associés à l'obésité, au diabète de type II et aux comorbidités associées.

Un dérèglement dans tous ces facteurs sera à l'origine d'une hyperglycémie courante non maîtrisée, qui peut au fil du temps provoquer de graves lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, nerveuses et rénales (121).

2.2. Les différents types de diabète qui existent :

Il existe trois grands types de diabète : le diabète de type I, le diabète de type II et le diabète gestationnel. D'autres types de diabètes existent aussi mais nous allons nous intéresser à ces trois types de diabète pour pouvoir par la suite détailler d'avantage le diabète de type II. Ces différents types de diabète permettent de démontrer que lors d'une modification des rythmes biologiques et physiologiques chez une personne, le risque de développer un diabète est présent, mais le type de diabète développé sera différent en fonction de la génétique et parfois survient de façon idiopathique.

2.2.1. Diabète de type I et de type II (Tableau III) :

Le **diabète de type I** survient préférentiellement pendant l'enfance ou l'adolescence. Il s'agit du diabète le plus rare (5 à 10% des cas) avec des signes cliniques souvent intenses.

C'est la conséquence d'une carence presque totale en insuline, provoquée par la destruction sélective, progressive et irréversible des cellules insulino-sécrétrices : les cellules β -pancréatiques des îlots de Langerhans. Les symptômes commencent à apparaître lorsque 80 à 90% des cellules ont été détruites : on parle alors d'insulinopénie absolue (82,123). Les symptômes correspondent à une polyphagie, une polyurie, une polydipsie et à un amaigrissement rapide malgré un appétit qui reste présent.

Après l'apparition des symptômes, la révélation de la maladie est soudaine et brutale. En l'absence de glucose pour alimenter les organes vitaux (tels que le cerveau et le cœur), l'organisme a recours à la lipolyse : il utilise les graisses stockées pour produire des substances énergétiques : les corps cétoniques.

Une accumulation de ces substances énergétiques dans le sang s'avère toxique pour l'organisme. Il s'agit de l'acidocétose diabétique qui se manifeste par différents symptômes tels que des douleurs abdominales. L'acidocétose diabétique peut conduire au coma au stade avancé de la maladie diabétique (124).

Le **diabète de type II** est une affection métabolique qui se caractérise quant à lui par une déficience soit de l'action de l'insuline (insulinorésistance) ou d'un déficit de la sécrétion d'insuline (insulinosécrétion) par les cellules endocriniennes, ou les deux. Il se définit par une glycémie supérieure à 1.26 g/L après un jeûne de 8 heures et ce mesuré à deux reprises (125).

En effet, chez un patient atteint de diabète de type II l'élévation de la glycémie induira une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas qui seront en fonctionnement permanent pour la produire et la sécréter afin de diminuer la glycémie. Au fil du temps, un épuisement de ces cellules s'installe ce qui induira une diminution de la sécrétion d'insuline donc une insulinopénie. Cette insulinopénie est précédée d'une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus, car les récepteurs à l'insuline présents sur les cellules cibles sont désensibilisés (Figure 19).

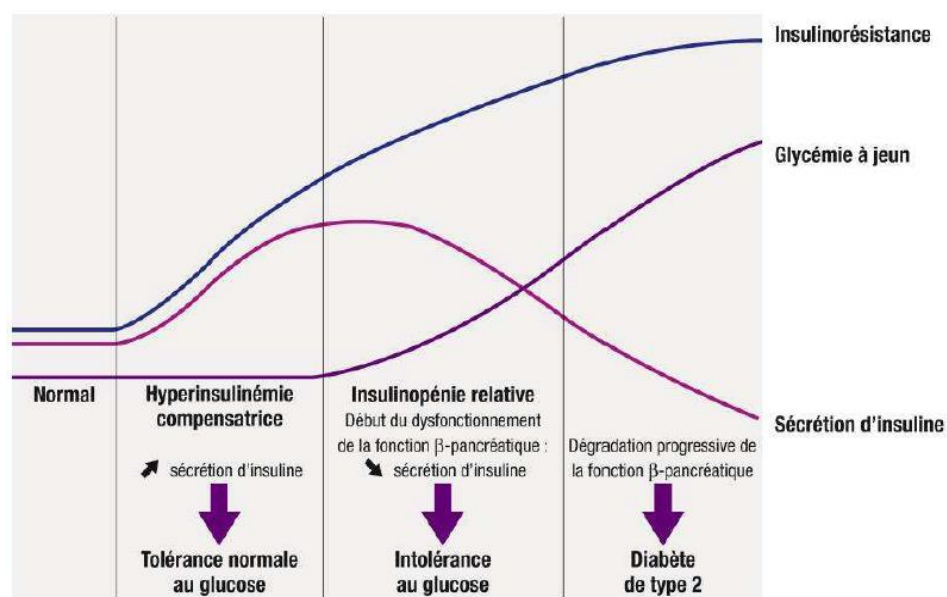


Figure 19 : L'évolution de la sécrétion de l'insuline en fonction de l'état physiopathologique de l'individu (126)

Le diabète de type II est une maladie d'apparition tardive, la sécrétion d'insuline se fait normalement au début de la maladie en cas d'augmentation de la glycémie.

	Diabète de type I	Diabète de type II
Antécédents familiaux de même type de diabète	Rares	Fréquents (plus à risque de développer un diabète de type II quand présence d'un terrain à risque)
Dénomination	Insulino-dépendant	Non insulino-dépendant
Age de survenue	Avant 35 ans	Après 35 ans

Le début	Brutal et rapide	Insidieux ¹² et lent
Symptomatologie	Bruyante	Souvent absente
Corpulence	Normale ou maigre	Surcharge pondérale, obésité
Valeur de l'hyperglycémie au diagnostic	> 3g/L	< 2g/L
Cétose¹³	+/- présente	+/- absente
Principale cause de mortalité	Insuffisance rénale (IR)	Maladies cardio-vasculaires
Etiologie	Facteurs environnementaux et immunologiques	Facteurs génétiques et nutritionnel
Fréquence	5-10% des patients diabétiques	90% des patients diabétiques

Tableau III : *Caractéristiques des diabètes de type I et II (82).*

En résumé (Tableau III), le diabète de type II est plus fréquent que le diabète de type I. Il a un démarrage assez lent, sur des individus de plus de 35 ans présentant des facteurs de risques génétiques et nutritionnels et souvent avec des taux d'hyperglycémie inférieur à 2 g/L.

2.2.2. Autres types de diabètes :

Le **diabète gestationnel** se définit comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, diagnostiqué ou débutant pour la première fois pendant la grossesse (82). Il se développe chez les femmes de plus de 30 ans, en surpoids (IMC > 25 kg/m² dans la majorité du cas) et ayant des antécédents personnels ou familiaux de diabète (129) .

Le terme de diabète gestationnel recouvre deux entités différentes (130) (Tableau VI) :

- Le diabète apparu au cours de la grossesse au cours du deuxième trimestre et disparaissant dans le post partum. Cette entité est à l'origine d'une probabilité forte d'apparition du diabète de type II plus tard dans la vie.
- Le diabète préexistant à la grossesse (en grande majorité de type II) découvert pendant la grossesse et qui persiste après l'accouchement.

Un dépistage est réalisé systématiquement entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Ce dépistage est obligatoire même pour les femmes ne présentant pas de terrain à risque (131).

¹² Dont l'apparence bénigne masque au début la gravité réelle (127).

¹³ Etat pathologique dû à l'accumulation dans l'organisme de corps cétoniques, substances produites lors de la dégradation des graisses (128).

Au cours de la grossesse, deux stades importants sont observés (Tableau IV) :

<p>Pendant le 1^e et 2^e trimestre</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Le fœtus a une demande énergétique faible, ❖ Stockage maternel de réserves énergétiques au niveau des tissus adipeux, ❖ Augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus adipeux grâce aux hormones placentaires (œstrogènes, et progestérones), <p>Ce qui induit une glycémie plus basse pendant la nuit et le réveil et dérègle le rythme biologique.</p>
<p>Pendant le 3^e trimestre</p>	<p>Une augmentation de la disponibilité du glucose à ce stade pour assurer les besoins foetoplacentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Une insulino-résistance (favorisée par les hormones placentaires et élévation des taux de cortisol et de leptine maternels) ❖ L'insulino-résistance sera compensée par une augmentation de la sécrétion de l'insuline, ce qui traduit la diffusion du glucose à travers le placenta par diffusion facilitée et la stimulation de la sécrétion d'insuline par le fœtus. Ce phénomène sera responsable d'une macrosomie.

Tableau IV : Les deux stades de la grossesse et les propriétés de la tolérance au glucose (132)

Le diabète MODY ou *Maturity Onset Diabetes of the Young* en anglais, est une forme héréditaire de diabète non insulino-dépendant monogénique transmis selon un mode autosomique et dominant. Il est diagnostiqué généralement avant l'âge de 25 ans. Il représente 2 à 5% des diabètes et est souvent confondu avec le diabète de type I ou le diabète de type II. Ce diabète se caractérise par un dysfonctionnement des cellules β du fait des mutations de différents gènes et spécialement du gène codant la glucokinase qui participe à la glycolyse du glucose qui rentre dans les cellules β pancréatiques (133).

2.3. Répartition du diabète dans le monde et en France :

2.3.1. Données épidémiologiques dans le monde :

En 2012, le diabète a fait 2.2 millions de morts dans le monde (121). En 2014, 422 millions de personnes étaient diabétiques soit 8.5% des patients adultes âgés de plus de 18 ans. Selon la FID (fédération internationale du diabète) ce chiffre a atteint 463 millions d'adultes âgés entre 20-79 ans en 2019 et 537 millions d'adultes en 2021 (134). Ce chiffre devrait atteindre 700 millions d'individus en 2045 selon les estimations (135) (Figure 20). Cette augmentation de la prévalence du diabète est liée à l'accroissement démographique, à l'augmentation de l'âge moyen de la population, etc.

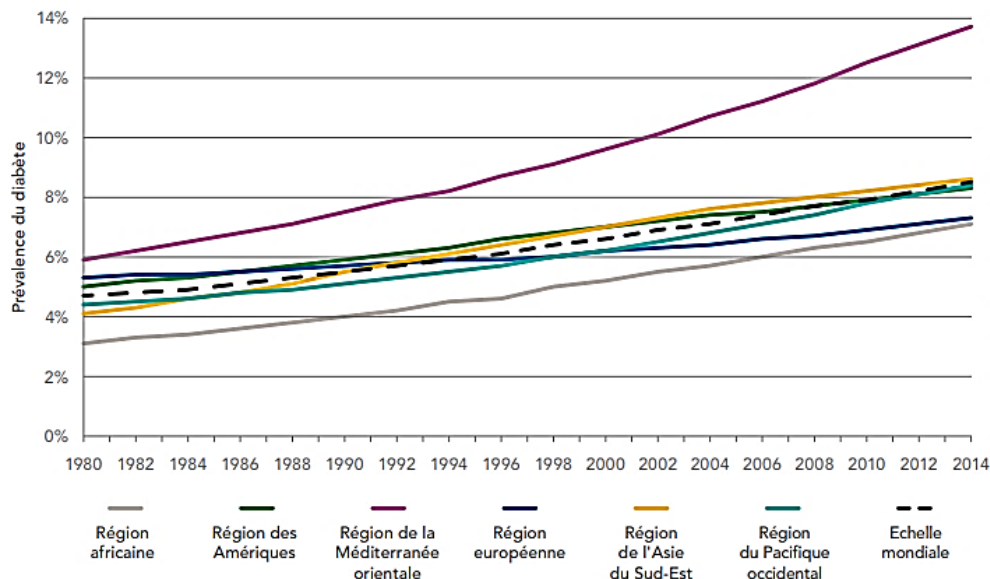


Figure 20: Evolution de la prévalence du diabète depuis 1980 à 2014 par région selon l'OMS (121). Nous constatons que la prévalence du diabète est en permanente augmentation depuis les années 1980.

2.3.2. Données épidémiologiques en France :

2.3.2.1. Prévalence du diabète :

Le diabète fait partie des maladies chroniques les plus répandues en France. Le diabète de type II est le plus fréquent et représente 92% des patients atteints de diabète. Sa fréquence en France augmente avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques.

En 2019, près de 4 millions de personnes sont identifiées diabétiques par l'assurance maladie. La prévalence du diabète traité est de 5.3% de la population en 2020 soit 3.5 millions de personnes (135). Malgré les progrès scientifiques, la fréquence des personnes non diagnostiquées parmi les adultes âgés de 18 à 74 ans a atteint 1.7% et 9.9% des patients prédiabétiques n'étaient pas diagnostiqués en 2020 (136).

2.3.2.2. Incidence du diabète :

Entre 2012 et 2017, l'incidence du diabète de type II chez les personnes âgées de 45 ans et plus a diminué de 10.7 à 9.6 cas pour 1000 personnes-années chez les hommes et de 7.1 à 6.1 cas par 1000 personnes-années chez les femmes.

Cependant, la survenue du diabète de type I chez l'enfant a augmenté et a atteint 19.5 cas pour 100 000 sur la période de 2015 à 2017. Les taux d'incidence les plus élevées se trouvent dans les régions de la Martinique, l'Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur. A l'inverse, la Guyane, la Guadeloupe – la Réunion et la Nouvelle-Aquitaine ont souligné les taux d'incidence les plus bas (137).

2.3.2.3. Mortalité liée au diabète :

Le taux de mortalité liée au diabète est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Ce taux correspond au nombre de personnes décédées rapporté à la population pendant une période donnée. Le diabète reste rarement la cause directe du décès mais il y participe indirectement via les complications qu'il entraîne.

En effet, parmi l'ensemble des certificats de décès des personnes résidents en France en 2006, 2.2% des certificats avaient comme cause principale le diabète et 6.1% de ces certificats impliquaient une participation indirecte du diabète (138).

Le taux brut de la mortalité liée au diabète est estimé à 51 personnes par 100 000 habitants en 2006 avec un âge moyen de décès à 78 ans et une espérance de vie plus élevée chez les femmes que chez les hommes (81 ans vs 75 ans). De plus, le suivi de la mortalité des personnes diabétiques traitées et âgées en moyenne de 64 ans a montré que 15% des personnes diabétiques décèdent dans les 5 ans après le diagnostic à un âge moyen de 74 ans pour les hommes et 80 ans pour les femmes, ce qui fait une mortalité dans cette population supérieure de 1.4 fois par rapport à la population non diabétique (125).

2.3.2.4. Dépenses sociales liées au diabète :

Une personne diabétique représente un coût de 4500 €/an pour la sécurité sociale (134,139). Il représente ainsi 15% des dépenses de santé en France. Une augmentation de la prise en charge est prévue d'ici 4 ans du fait de l'aspect chronique de cette maladie mais aussi des complications qu'elle entraîne. De plus, les principales dépenses du diabète sont liées à l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments plus chers dont le coût varie de 55 à 163 euros par mois, du dépistage mais aussi de la prise en charge des complications et de ses hospitalisations (Figure 21) (140).

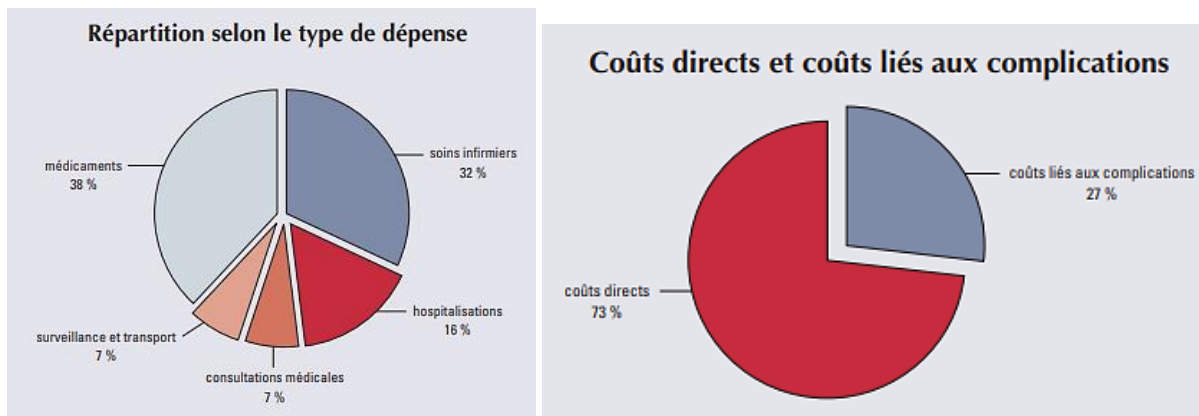


Figure 21 : Le coût relié au diabète (141)

Le diabète constitue une maladie chronique reconnue comme affection de longue durée (ALD). Les examens et les soins en rapport avec cette pathologie sont pris en charge à 100%. Tout cela rajoute un coût supplémentaire à la sécurité sociale.

2.4. Le diagnostic du diabète :

Jusqu'au XVI^{ème} siècle, le diagnostic du diabète repose sur le goût sucré de l'urine.

Au XVI^{ème} siècle, un médecin anglais, Thomas WILLIS, rapporte à son tour le goût sucré des urines des diabétiques. De plus, le résidu obtenu après chauffage des urines est lui aussi sucré. En 1683, un médecin suisse mentionne l'origine pancréatique du diabète après une pancréatectomie chez un chien qui a présenté les mêmes symptômes de soif intense et d'urines abondantes. A la fin du XVIII^{ème} siècle la présence de sucre dans le sang et les urines et l'existence de deux types de diabète (le diabète de type I et de de type II) sont validés.

A partir du XIX^{ème} siècle, Claude Bernard montre que le sucre est stocké dans le foie sous forme de glycogène suspectant ainsi une origine hépatique du diabète. Il a fallu attendre Mr Paul Langerhans en 1869, pour définir l'origine du diabète dans les cellules pancréatiques qui porteront son nom. Ce n'est que plus tard, en 1889 et au début du XX^{ème} siècle, que l'insuline fut découverte permettant un meilleur diagnostic du diabète (122).

Ainsi, un diagnostic de diabète est confirmé quand le taux d'hémoglobine glyquée mesuré sur 3 mois (HbA1c) est supérieur à 6.5%. Ce taux permet de refléter le stock de glucose dans le sang durant les 3 mois précédents l'analyse sanguine. Il peut dépendre de l'âge de la personne, de son état pathologique et physique. En effet, plus l'âge est important plus le pourcentage peut être important sans dépasser les 9% chez les personnes âgées, polymédiquées et polypathologiques et dépendantes d'une autre personne pour assurer les fonctions les plus basiques (142).

En plus de l'HbA1c, le diagnostic de diabète est établi grâce à une prise de sang réalisée après 8 heures de jeûne. Cette prise de sang va permettre de mesurer la glycémie. Le diagnostic sera posé lorsque :

- La glycémie est supérieure à 2 g/L en présence de symptômes à n'importe quel moment de la journée ;
- La glycémie mesurée à jeun est supérieure ou égale à 1.26 g/L à deux reprises en l'absence de symptômes (143).

Après la confirmation du diagnostic de diabète, reste à définir le type de diabète en plus des examens complémentaires à réaliser. La présence d'auto-anticorps attaquant les cellules β -pancréatiques, l'âge jeune du patient ainsi que son IMC faible sont en faveur d'un diabète de type I. Dans le cas contraire, le diagnostic de diabète de type II sera posé lorsque le patient a un IMC important et a 40 ans et plus.

Les examens supplémentaires à réaliser sont un bilan urinaire à la recherche d'une atteinte rénale, un examen neurologique et un examen ophtalmologique principalement.

2.5. La clinique et les complications liées au diabète :

2.5.1. Les symptômes caractéristiques du diabète :

La manifestation des symptômes des deux types de diabète dépend de l'âge du patient et de la précocité d'apparition des symptômes. Les symptômes du diabète de type I se déclarent de façon brutale en quelques jours à quelques semaines chez les sujets jeunes (142,143) tandis que les symptômes du diabète de type II se déclarent de façon silencieuse pendant plusieurs années chez les sujets de plus de 40 ans et rarement chez les jeunes (144).

Les symptômes de ces deux types de diabète sont communs. Nous retrouvons :

- Une soif excessive, une polydipsie ;
- Une vision floue ;
- Une énurésie¹⁴ nocturne ;
- Des mictions importantes et fréquentes : une polyurie ;
- Un manque d'énergie, une asthénie, fatigue ;
- Un amaigrissement, une soudaine perte de poids ;
- Une sensation constante de faim ;

Si le diabète n'est pas traité, d'autres signes apparaissent (143):

- Des nausées et des vomissements,
- Une perte d'appétit accentuée,
- Une somnolence,
- Un parfum fruité de l'haleine et une odeur anormale des urines dus à la production de substances issues de la dégradation des graisses dans l'organisme qui sont les corps cétoniques.

2.5.2. Les complications liées au diabète :

Le diabète peut entraîner des complications qui peuvent toucher différents organes tels que le cerveau, le cœur, les yeux, les reins et les nerfs (146). Il existe deux types de complications : des complications aiguës à court terme et des complications à long terme.

2.5.2.1. Les complications aiguës à court terme :

Ce sont des complications qui se déclenchent de manière soudaine et sont potentiellement fatales. Elles peuvent être évitées si elles sont traitées rapidement. Elles surviennent suite à une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Pour rappel, l'**hyperglycémie** se définit par une glycémie supérieure ou égale à 1.26 g/L de sang à jeun. Les principales complications d'une hyperglycémie sont l'acidocétose diabétique et l'hyperosmolarité.

¹⁴ Emission involontaire et inconsciente d'urine généralement nocturne (145).

L'acidocétose diabétique survient lorsque les corps cétoniques sont présents en concentration importante dans le sang et tendent à s'accumuler au sein de ce compartiment. Ils sont produits en cas de déficit de glucose dans le corps. Le corps utilise alors les lipides pour obtenir de l'énergie et va produire des corps cétoniques, considérés comme un poison. Le plus souvent, il s'agit d'une urgence vitale. L'acidocétose se manifeste par une difficulté à respirer, une respiration rapide ou un souffle court avec une haleine fruitée, des vomissements et des nausées, des cétones détectés dans les urines ou le sang du fait d'une glycémie élevée (146).

L'hyperosmolarité est une situation d'urgence également rencontrée chez les personnes âgées dont la glycémie est très élevée. Les comorbidités associées au diabète telles qu'une pneumonie, une infection urinaire ou autre type d'infection déclenchent un état d'hyperosmolarité. Cet état se manifeste par les symptômes classiques du diabète tels que les mictions fréquentes, une soif extrême, de la fièvre et des troubles de la vision. Par conséquent, elle sera à l'origine d'une déshydratation grave, des convulsions, d'un coma voire la mort (Figure 22).

L'hypoglycémie quant à elle se définit par une glycémie inférieure à 0.6 g/L de sang à jeun. Elle survient principalement à l'occasion d'une défaillance hépatique.

L'hypoglycémie cible le cerveau de façon privilégiée car il est incapable de synthétiser et de stocker le glucose. En cas d'hypoglycémie sévère, la production d'ATP (de l'énergie) va diminuer et chuter brutalement. Ce phénomène va permettre d'utiliser le stock de glycogène des cellules gliales, suggérant la possibilité d'un rôle spécifique des réserves en glycogène dans le maintien transitoire du métabolisme cérébral au cours d'une hypoglycémie. Les principales complications en cas d'une hypoglycémie sont des crises convulsives dont peut entraîner des événements assez délétères pour le fonctionnement cérébral, parfois irréversibles ou un coma (147) (Figure 22).



Figure 22 : Les symptômes en cas d'une hyperglycémie et d'une hypoglycémie (148)

2.5.2.2. Les complications à long terme :

Ces complications à long terme se produisent lorsque la glycémie n'est pas bien contrôlée et reste élevée pendant une période assez prolongée ; Elles seront à l'origine de macroangiopathies et de microangiopathies.

En effet, une **microangiopathie** est une atteinte des petits vaisseaux se situant au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) et l'atteinte des vaisseaux des pieds et des mains constituant une complication caractéristique de l'hyperglycémie chronique (Figure 23). L'apparition de cette forme de complication est dépendante de la durée du diabète et de la qualité du contrôle glycémique, c'est-à-dire plus la valeur de l'HbA1c est haute plus le risque d'apparition de ces types de complications est important (149). La **macroangiopathie** quant à elle est due à la sclérose des vaisseaux (athérosclérose) secondaire à un dépôt interne dans les vaisseaux. Ce dépôt représente la plaque d'athérome qui entraîne un rétrécissement de la lumière des artères au sein des gros vaisseaux, tels que les artères des jambes, du cœur, et du cou (150).

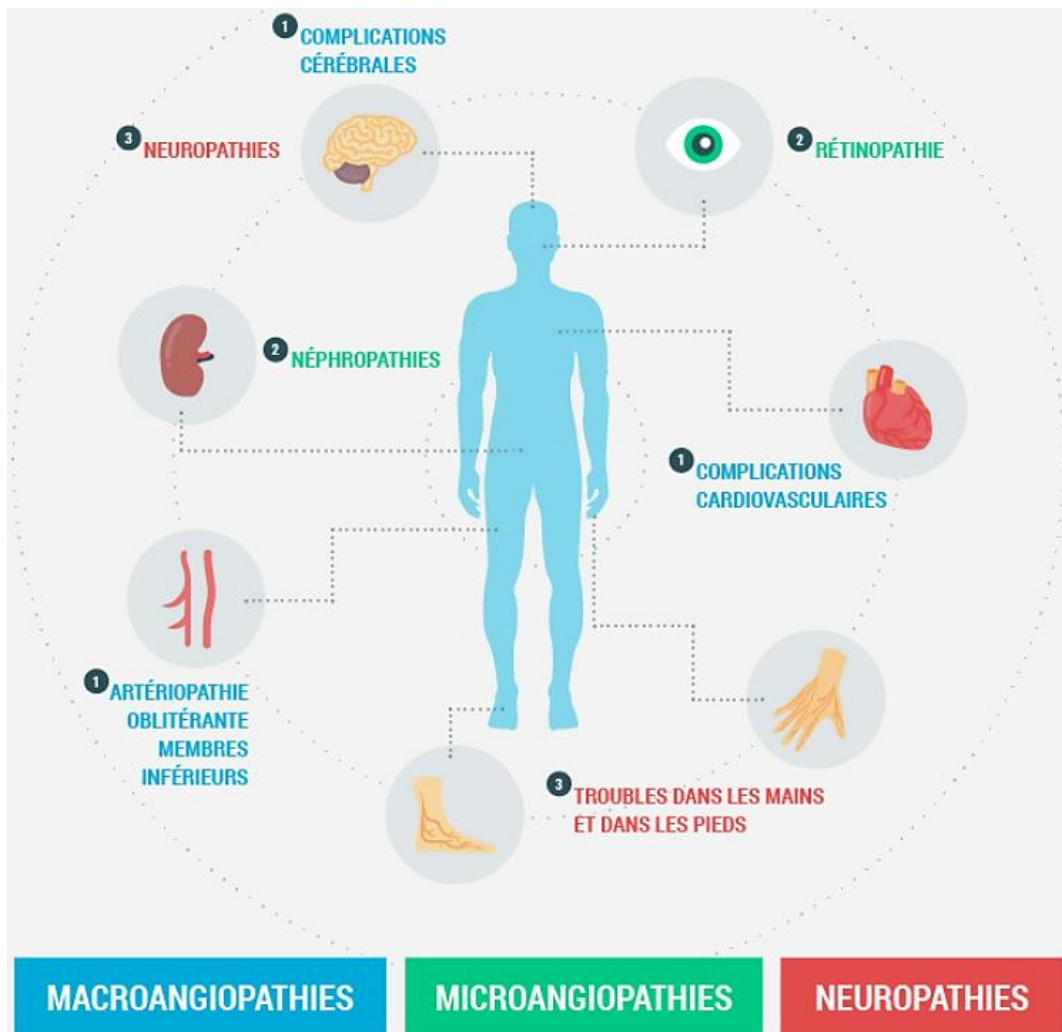


Figure 23 : Les trois principales catégories de complications à long terme ainsi que les parties du corps concernées par ces complications (148).

La glycation des protéines est à l'origine de ces complications. Elle a été décrite pour la première fois par MAILLARD (151). En effet, les réactions de glycation consistent en une réaction non enzymatique de fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines. Les produits de glycation agissent au niveau cellulaire en modifiant la fonctionnalité et la structure des protéines et aussi la reconnaissance par leurs récepteurs, déclenchant ainsi les voies de signalisation qui participent au développement d'un stress oxydatif et d'un état pro-inflammatoire. Ce processus touche principalement l'hémoglobine ; il est à l'origine du développement de l'HbA1c (152).

Les complications à long terme se caractérisent par le développement des maladies cardiovasculaires, neuropathiques, néphrologiques, oculaires et augmentent la sensibilité aux infections.

La prévalence des **complications cardiovasculaires** atteint 20% après 65 ans (153). Il s'agit de macroangiopathies (Figure 23). Nous retrouvons : un risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronaire, d'accident vasculaire cérébral (risque augmenté de 2 à 5 fois dans le diabète et plus chez les femmes que les hommes (153) avec un risque 1.6 fois plus élevé chez un diabétique (148)), un risque d'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et d'insuffisance cardiaque congestive. L'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et les taux de cholestérol élevés sont des facteurs qui augmentent les risques de maladies cardiovasculaires (146).

Des **complications neurologiques** peuvent se déclarer à la suite d'une glycémie restée élevée pendant longtemps. Cette hyperglycémie peut endommager tous les nerfs du corps. La forme de neuropathie la plus courante est la neuropathie périphérique qui affecte principalement les nerfs sensoriels des pieds. Sa prévalence serait d'environ 50% chez les diabétiques de plus de 65 ans (153). Cela peut entraîner des douleurs, des picotements et une perte de sensation au niveau des pieds. Dans le cas du pied diabétique, les blessures peuvent passer inaperçues et entraînent des infections graves, des ulcères et peuvent nécessiter dans certains cas des amputations résultant d'une ulcération ou une destruction du tissu du pied et ce par une mauvaise circulation sanguine dans les jambes en conséquence d'une détérioration des petits vaisseaux sanguins (Figure 23). Il s'agit d'une microangiopathie (154,155).

Les neuropathies sont responsables de 20 000 hospitalisations par an, soit 5 fois plus que la population diabétique et près de 7750 amputations en 2013 (148).

De plus, le diabète est l'une des principales causes de **maladie rénale** chronique. Cette maladie est causée par l'endommagement des petits vaisseaux sanguins des reins entraînant un mauvais fonctionnement des reins, voire l'arrêt total de leurs fonctionnements (146) et s'agit de la 1^{ère} cause de dialyse en France. Le risque de développer une néphropathie est 9 fois plus élevé pour un diabétique (148) (Figure 23).

En plus d'une néphropathie, le diabète entraîne des complications au niveau oculaire, **les rétinopathies**. C'est la 4^e cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans touchant un diabétique de type II sur 2. Cette rétinopathie résulte de la détérioration des vaisseaux sanguins de la rétine parfois irréversible due à des glycémies élevées sur une période donnée. Elle

peut altérer la vue ou même entraîner la cécité. Les principales rétinopathies présentes sont les hémorragies du vitré, le décollement rétinien, le glaucome néovasculaire, la cécité, etc. (153)

En outre, les personnes atteintes de diabète présentent un risque plus élevé de développer une **inflammation** des gencives, autrement dit la parodontite que les personnes saines. La parodontite peut entraîner la perte des dents par un surdéveloppement des caries dans la bouche (146).

Enfin, ces personnes ont une sensibilité accrue aux **infections** bactériennes, virales et mycologiques. Le diabète apparaît comme un élément prédisposant à la survenue de septicémie. Plusieurs études ont démontré que le diabète était impliqué dans 11 et 30% des septicémies tout type de diabète confondu. L'altération de l'immunité résulte de la déformabilité du polynucléaire et des potentiels d'oxydo-réduction chez les sujets diabétiques lors d'une hypoglycémie. En effet, un état de 36 heures de normo glycémie est responsable d'une activité bactéricide et phagocytaire normale (155).

2.6. Facteurs de risque et étiologies du diabète de type II :

Les facteurs de risque de développer un diabète de type II sont l'âge et le sexe, les facteurs biologiques et les facteurs médicamenteux.

2.6.1. Le sexe et l'âge :

Les hommes sont plus vulnérables au diabète de type II que les femmes (137). En France, le diabète touche plus fréquemment les hommes que les femmes. En effet, en 2020, un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans étaient diabétiques.

Plus la personne est âgée plus elle a un risque de développer un diabète. La prévalence du diabète augmente à partir de 45 ans dans les deux sexes (Figure 24). Un pic de prévalence est observé chez les hommes entre 70 et 85 ans et entre 75 et 85 ans chez les femmes.

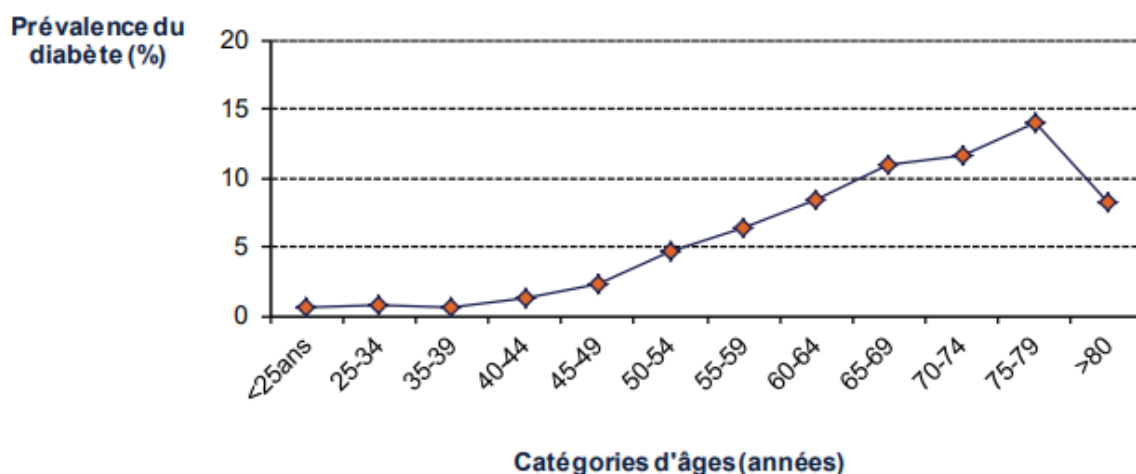


Figure 24 : Prévalence du diabète de type II en fonction de l'âge (156)

2.6.2. Facteurs biologiques :

2.6.2.1. Les comorbidités :

Les comorbidités augmentant le risque de diabète de type II sont (125,153) : une hypertension artérielle HTA (pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et / ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg) ; une dyslipidémie ; un tabagisme chronique ; un antécédent de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et un antécédent d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou une grossesse avec un retard de croissance intra-utérin ;

2.6.2.1.1. Les troubles du sommeil :

Le sommeil perturbé peut participer au développement du diabète et vice-versa ; le diabète peut être une cause de l'altération du sommeil. En effet, certaines insomnies sont liées à des troubles de la régulation glycémique (notamment en cas d'hypoglycémie nocturnes, fréquentes chez les diabétiques de type I). Les changements rapides du niveau de glucose pendant la nuit, l'envie fréquente d'uriner, les douleurs musculosquelettiques peuvent provoquer des réveils nocturnes obligeant les personnes à se lever plusieurs fois la nuit, perturbant ainsi le sommeil et les rythmes biologiques (41,157).

2.6.2.1.2. Les troubles psychiques :

Les personnes diabétiques ont un risque de 30% plus élevé que le reste de la population de présenter des symptômes de dépression ; environ 10% vivent une dépression grave. Ce mécanisme passe par l'implication de l'insuline sur la sécrétion de dopamine dans le cerveau. La dopamine est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans la motivation, l'attention et l'activité motrice. Donc, la perturbation des signaux de l'insuline dans le cerveau est liée au dysfonctionnement de la dopamine. De plus, la protéine kinase Akt est impliquée dans la schizophrénie, le diabète et l'obésité lorsqu'elle est en carence. En effet, une baisse de concentration sanguine de cette protéine est responsable de l'augmentation des niveaux des hormones de stress (cortisol, noradrénaline) au niveau du cortex préfrontal et de la diminution du transport de la dopamine qui sera recaptée par le transporteur de la noradrénaline et transformée en noradrénaline. Ce processus sera à l'origine des déficits du comportement (158).

En effet, les personnes atteintes de diabète sont plus touchées par les troubles psychiques tels que l'angoisse, la dépression et la fatigue nerveuse que les personnes saines non diabétiques. Ces personnes sont moins enclines à suivre les conseils de prévention de la maladie tels que l'adoption d'une alimentation équilibrée ou la pratique d'une activité physique régulière (159). De plus, une prise alimentaire sucrée augmente l'absorption des acides aminés dont le tryptophane (un précurseur de la sérotonine) par l'implication de l'insuline. Chez les personnes souffrant d'insulinopénie dans le cas de diabète, l'absorption du tryptophane est réduite et augmente leur risque de développer une dépression (87) et une personne dépressive encourt un risque de plus de 60% de générer un diabète de type II au cours de sa vie (160).

Chez les adolescents et les enfants avec un diabète de type I, l'HbA1c est plus élevée chez ces enfants ayant un diagnostic de troubles psychiatriques et s'accroît lorsque le statut socio-économique est bas. D'après une étude réalisée dans une unité de diabétologie pédiatrique par des auto-questionnaires (161), un suivi de 5 ans a permis d'identifier que plus de 42% des jeunes présentant au moins un trouble psychiatrique auront une HbA1c moyenne élevée et seront plus à risque de développer un diabète.

En conclusion, la présence du diabète et des troubles psychiatriques augmente le risque de développement des complications au long terme.

2.6.2.1.3. Obésité et sédentarité :

Un surpoids avec un indice corporel supérieur à 28 kg/m² est un facteur de risque de développement de diabète. En effet, les valeurs moyennes d'indice de masse corporelle (IMC) sont plus élevées chez les diabétiques que chez les patients non diabétiques.

La prévalence du diabète est 2.5 fois plus élevée chez les hommes en surpoids et 3 fois plus élevée chez les femmes en surpoids. Elle est 5.5 fois plus importante chez les hommes obèses et 6 fois plus élevée chez les femmes obèses.

L'obésité peut venir d'un manque d'activité physique se caractérisant par le terme de sédentarité. La sédentarité est un facteur de risque sur lequel nous pouvons agir en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose (138).

2.6.2.2. Prédisposition génétique au diabète :

Il existe une prédisposition génétique pour le diabète. La transmission génétique de cette maladie est rare, de l'ordre de 2 à 3% mais la prédisposition génétique est beaucoup plus élevée. En effet, si un des deux parents de l'enfant souffre de diabète, il y a 40% de chance que la descendance soit prédisposée à cette maladie chronique. Si les deux parents sont diabétiques, la prédisposition passe à 70%.

Dans les formes communes, 10% des patients ont des antécédents familiaux de diabète de type I. Par conséquent, le risque d'avoir un enfant né d'une mère atteinte de diabète est de 3% et d'un père atteint de 6%. De plus, il existe un partage de facteurs de prédisposition avec d'autres maladies auto-immunes (162) ; Par contre, pour le diabète de type II, l'hérabilité de ce type de diabète est de 30 à 70% avec une prévalence élevée observée dans certaines ethnies.

Le risque de développement du diabète est donc accentué par deux facteurs : un facteur génétique et un facteur environnemental. Le facteur génétique de développement de diabète est corrélé à l'hygiène et vie et à l'environnement chez la personne à risque. Une étude portant sur l'homologie entre les jumeaux monozygotes a démontré que le risque de développer un diabète est de 50 à 80% chez l'un si l'autre possédait les gènes à risque (163).

2.6.2.3. Influence de l'environnement sur les rythmes biologiques :

La prévalence du diabète de type II dépend aussi de l'origine géographique et des modifications des modes de vie. Elle est plus faible dans les populations caucasiennes. Les femmes d'origine maghrébine vivant en France ont un risque de développer un diabète de type II deux fois supérieur à celui des femmes d'origine française (138).

Le choix du lieu de vie pour les femmes immigrées est influencé par des raisons politiques, économiques et communautaires. Par exemple, le fait de vivre dans un quartier populaire avec d'autres personnes parlant la même langue, s'accompagne d'une convivialité favorisant une qualité de vie supérieure avec une alimentation et un régime alimentaire meilleurs. Les femmes privées d'un voisinage amical, ne sortent pas de chez elles limitant leurs rencontres au cercle familial. Pour les femmes au foyer, le quotidien s'articule autour de la préparation des repas avec d'autres petites tâches domestiques. Les modifications culinaires introduites au sein de l'espace domestique sont fortement dépendantes de l'organisation familiale et de l'histoire migratoire. Les femmes forgent leurs habitudes alimentaires en France toujours en regard des préférences de leur famille (164).

Malgré le diagnostic du diabète chez ces femmes et l'encouragement à la mise en place des modifications dans les pratiques alimentaires, une rupture s'établit dans la logique alimentaire de façon brutale ; ces personnes ne pouvant plus manger comme les autres, elles n'ont « plus le droit » à l'alimentation habituelle dès lors le diabète est à l'origine d'un conflit de normes et d'une menace identitaire (165).

Il est démontré que de nombreuses maladies ou dérèglements des fonctions biologiques sont connectées au cycle circadien. Par exemple, la glycémie et la sécrétion d'insuline sont régulées par des horloges circadiennes. D'ailleurs, des patients qui présentent des perturbations de leurs horloges biologiques vont également présenter des niveaux de glucose et d'insuline déréglés.

En dehors du diabète de type II, l'environnement participe au développement du diabète de type I par la modification des rythmes circadiens associés. Les études de suivi des enfants à risque depuis la naissance ont permis de tracer l'histoire naturelle de la maladie. En effet, les autoanticorps apparaissent chez les sujets avec un pic entre 2 et 3 ans suggérant un déclenchement précoce de la maladie contre une apparition des autoanticorps tardivement chez les sujets qui développent la maladie à un âge tardif. Ce phénomène permet de tirer des hypothèses sur l'hétérogénéité de la maladie et l'implication des facteurs environnementaux influant les rythmes biologiques. La consommation de nourriture inadaptée, l'exposition à des agents infectieux et toxiques, l'inflammation et le stress ont un impact direct sur la conformation tridimensionnelle de l'ADN et des histones (162).

2.6.2.4. Influence de la prise médicamenteuse sur l'apparition du diabète :

Les rythmes biologiques conditionnent une meilleure assimilation et efficacité des médicaments en fonction de l'heure de la prise de ce dernier. Cet effet est mutuel, car les médicaments peuvent aussi modifier les rythmes biologiques pour traiter une maladie mais peuvent en induire une autre. Nous prendrons l'exemple des antipsychotiques atypiques (de deuxième génération), des corticoïdes, des β -bloquants et des statines qui sont impliqués dans l'apparition du diabète.

2.6.2.4.1. Les antipsychotiques atypiques :

Les antipsychotiques atypiques tels que la quétiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole, la rispéridone, la ziprasidone, l'amisulpride et la clozapine (166) sont utilisés pour traiter la schizophrénie. Ils présentent moins d'effets extrapyramidaux¹⁵ que les antipsychotiques conventionnels, mais un risque accru de prise de poids et de diabète. L'effet bénéfique de ces molécules est le rétablissement de l'ordre dans les rythmes biologiques perturbés par la schizophrénie ; à contrario sont perturbés d'autres rythmes biologiques, spécialement endocriniens impliqués dans l'apparition du diabète. Le risque de développer un diabète est différent en fonction des molécules (168) (Tableau V). En effet, d'après une revue scientifique de 83 articles analysant le gain de poids après 10 semaines de traitement, il apparaît une certaine hétérogénéité en fonction des antipsychotiques de deuxième génération utilisés. Les antipsychotiques seront à l'origine d'un diabète de type II de façon directe et indirecte par la prise de poids (169). Le gain de poids le plus important est observé avec la clozapine et l'olanzapine ; il est modérée avec la rispéridone, léger avec l'amisulpride et négligeable pour la quétiapine et la ziprasidone (170). Le mécanisme sera à la fois central passant par le contrôle de l'appétit et périphérique passant par le métabolisme des lipides et du glucose contrôlé par le facteur de transcription SREBP1¹⁶ (169). Ce phénomène sera à l'origine de la dérégulation de l'homéostasie des tissus adipeux (172). Ainsi, les antipsychotiques participent à la diminution de la lipogenèse dans le foie et les tissus adipeux, la différenciation et l'hyperplasie des adipocytes, puis la sécrétion de substances pro-inflammatoires participant au développement de la résistance à l'insuline. Par conséquent, plus la prise de poids est importante sous traitement, plus la résistance à l'insuline augmente et plus le risque de diabète sera important (173). Ce mécanisme passe par le blocage des récepteurs α -1 adrénergiques, H1 histaminergiques, muscariniques et sérotoninergiques 5HT 2A-2C qui augmentent l'appétit tandis que le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et α -2 adrénergique la diminue accentuant les troubles du comportements alimentaires d'une part par la consommation d'aliments sucrés et riches en calories, l'attirance irrésistible pour les sucreries et la perte de la sensation de satiété (174,175) et d'autre part, la survenue de rares cas de décompensations métaboliques aiguës avec une acidocétose sévère et pancréatite (169).

¹⁵ Il s'agit d'effets indésirables représentés par un ensemble de manifestations physiques et psychiques réversibles à l'arrêt progressif du traitement. Ils comprennent : la dystonie, l'akathisie et le syndrome parkinsonien et des dyskinésies (167) .

¹⁶ Sterol regulatory element-binding protein-1: principalement exprimée dans la rate et l'intestin participant à l'activation transcriptionnelle des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse par l'environnement glucidique dans le foie (171)

A ce point de vue, la sensibilité à l'insuline mesurée sous traitement par ces antipsychotiques est différente. Elle est la plus détériorée avec la clozapine (Tableau V), intermédiaire avec l'olanzapine et la mieux conservée avec la rispéridone (176). En effet, une étude a démontré que lors d'un suivi de soixante mois dans un groupe de 82 patients schizophrènes sous clozapine, il apparaît que 50% parmi eux développent une glycémie supérieure à 1.4 g/l et 65% une des sujets une glycémie supérieure à 1.26 g/l (177). Ceci passe par l'action de ces antipsychotiques sur l'insuline et la leptine principalement modulant le métabolisme (168)

Médicaments	Gain de poids	Risque de diabète
Clozapine	+++	+
Olanzapine	+++	+
Rispéridone	++	+/-
Quétiapine	++	+/-
Aripiprazole	+/-	-
Ziprasidone	+/-	-
Amisulpride	+/-	-

Tableau V : Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques (168)

2.6.2.4.2. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont des médicaments qui traitent efficacement les maladies inflammatoires chroniques mais ils ont beaucoup d'effets indésirables. Parmi ces effets indésirables, nous retrouvons l'augmentation de la glycémie et un risque de diabète dit cortico-induit surtout en cas de traitement chronique et prolongé > 10 jours.

D'après une étude réalisée sur 100 722 adultes dont 17% traités par des corticoïdes intramusculaires, oraux ou intra-articulaires et 10% par des corticoïdes inhalés ou nasaux, 8.1% ont déclaré un diabète après cinq ans de suivi. L'augmentation du risque de développer un diabète varie selon les maladies inflammatoires traitées et était associé à la prise de corticoïdes qui augmentait à chaque palier de 5mg de corticoïdes (178).

Le développement d'une insulino-résistance et l'absence d'une augmentation de l'insulinosécrétion sont des facteurs clés dans la physiopathologie du diabète induit ou aggravé par les corticoïdes. En effet, les diabètes observés dans un contexte de corticothérapie ont de nombreux points communs avec le diabète de type II ou le diabète gestationnel. Au niveau du foie, l'insulino-résistance atténue le freinage de la production hépatique de glucose à jeun et en post prandial par l'insuline. Le flux hépatique de glucose exagéré à jeun et non freiné lors du repas est responsable d'une hyperglycémie accompagnée d'une exagération de la lipolyse adipocytaire et de la protéolyse. Ces réactions entraînent une disponibilité accrue en substrats de la néoglucogenèse. L'insuline intervient ensuite pour inhiber la transcription de ces substrats afin de limiter l'augmentation de la néoglucogenèse induite par les corticoïdes. Ainsi, sur le long terme, une utilisation trop importante

de corticoïdes va induire une insulino-résistance (une diminution de la translocation de GLUT4) favorisant le développement du diabète (Figure 25) (179).

Sur les deux principales molécules étudiées : la prednisolone et la dexaméthasone, il est montré que la prednisolone à 30 mg par jour pendant 15 jours (180) ou la dexaméthasone à 15 mg par jour sur 3 jours (181) peuvent altérer la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose chez les sujets sains. Une étude réalisée sur les îlots normaux de Langerhans chez les souris (182) démontre que la dexaméthasone provoque des effets délétères directs et doses dépendantes sur la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, les sulfamides hypoglycémiantes ou par l'arginine. De plus, les cellules intestinales sécrétant le GLP-1 expriment des récepteurs aux corticoïdes. La prise de prednisolone 37.5 mg pendant 12 jours induit (183) une réduction de la sécrétion de la GLP-1 par la réduction de l'expression et l'activité des canaux potassiques nécessaire à l'exocytose des vésicules contenant ce peptide (183). Ceci a comme conséquence une hyperglycémie favorisant le développement de diabète au long cours.

Nous estimons que le taux de diabète cortico-induit peut atteindre 18.6% et celui des dysglycémies définies par une glycémie supérieure à 2 g/L à jeun sans diabète, un taux de 32.3% (184).

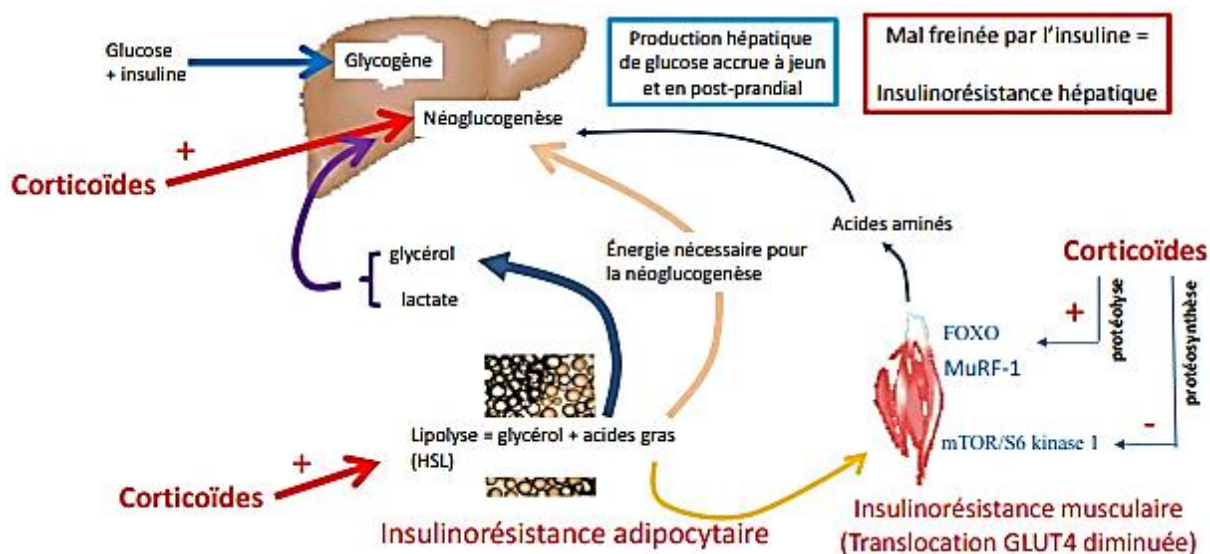


Figure 25 : L'effet des corticoïdes sur l'insuline au niveau du foie et des muscles (179)

2.6.2.4.3. Les β -bloquants :

Les β -bloquants agissent indirectement sur la glycémie. Plusieurs études ont observé une augmentation du risque de diabète sous traitement par β -bloquants. Une première étude prospective réalisée chez 12 550 adultes non diabétiques mais sous β -bloquants, âgés de 45 à 64 ans, suivis pendant 3 à 6 ans mentionne une augmentation du risque de diabète de 28%, comparativement aux autres traitements hypotenseurs après ajustement pour le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, l'ethnie, l'adiposité, les antécédents familiaux de diabète et le niveau d'activité

physique (185). L'étude LIFE (*Losartan intervention for End-point reduction*) démontre que l'utilisation d'un antagoniste du récepteur à l'Angiotensine de type 2 (ARA2), le losartan chez des personnes de 55 à 80 ans par rapport à l'utilisation d'un β -bloquant ; l'aténolol, permettait d'éviter de façon significative le risque de diabète. Une utilisation d'aténolol augmente significativement le risque de diabète de 25% après un suivi moyen de 4.8 années (186).

Plusieurs mécanismes sont mis en évidence pour expliquer l'effet diabétogène des β -bloquants. Certains β -bloquants (comme le propranolol) induisent une diminution significative de la sensibilité à l'insuline en bloquant les récepteurs β_2 -adrénergiques (187). Cette baisse de sensibilité s'accompagne d'une diminution de l'oxydation du glucose et de la thermogenèse (188). Ceci s'explique par la réduction du flux sanguin musculaire qui rend le glucose moins disponible pour le muscle et les fibres musculaires de type I très insulinosensibles et diminue l'effet stimulateur des catécholamines sur la thermogenèse et la consommation d'énergie (189).

Deux types de β -bloquants existent :

- Les β -bloquants β_1 -sélectifs,
- Les β -bloquants non sélectifs.

En plus d'une implication dans le risque de diabète, les β -bloquants non sélectifs diminuent la glycolyse et la néoglucogenèse hépatique. Ils empêchent l'augmentation du débit cardiaque provoquée normalement par l'hypoglycémie qui participe à la sauvegarde des apports en glucose au cerveau. Par conséquent, les β -bloquants peuvent aggraver la neuroglucopénie par l'inhibition de la sécrétion de glucagon et masquent les symptômes d'une hypoglycémie du fait du blocage des récepteurs β -adrénergiques (190). Le blocage de l'effet β -adrénergique démasque l'effet α -adrénergique et la stimulation parasympathique responsables d'une poussée hypertensive et d'une bradycardie (191). Cet effet est moins souligné avec les β -bloquants β_1 -sélectifs qui doivent être utilisés de façon préférentielle chez les diabétiques hypertendus ou coronariens.

2.6.2.4.4. Les statines :

Le risque de survenue d'un diabète sous traitement par statines est associé à l'âge, une glycémie basale supérieure à 1 g/L, un IMC supérieur à 30, la présence d'une hypertension artérielle, un taux de triglycérides supérieur à 1.5 g/L (192) et à l'importance de la réduction du LDL cholestérol en fonction de l'effet hypocholestérolémiant de la statine utilisée. En effet, le risque de diabète est plus élevé avec les statines les plus puissantes (atorvastatine et la rosuvastatine) (192). Au cours d'une étude NAVIGATOR, il a été observé une augmentation de survenue de diabète de 32% chez les sujets recevant un traitement par statines sur une durée moyenne de 4 ans (193,194).

Chez les sujets n'ayant aucun de ces quatre facteurs, le risque de survenue de diabète sous statine est inférieur à 2%, alors que chez ceux ayant les quatre facteurs le risque est supérieur à 25%.

Les mécanismes responsables du diabète induit sous statines sont mal précisés. Une diminution des isoprénoïdes¹⁷ secondaire à l'inhibition de l'HMGCoA réductase est suspectée de modifier le

¹⁷ Produits issus par la transformation des HMG-CoA réductase par deux types de voies métaboliques : la voie mévalonate et la voie désoxy-D-xylulose-5 phosphate (195).

métabolisme glucidique. La réduction de ces substrats réduit l'expression du transporteur au glucose GLUT-4 dans les adipocytes (196). Par ailleurs, l'inhibition de l'HMGCoA réductase s'accompagne d'une diminution du coenzyme Q10 susceptible de réduire la concentration d'ATP dans les cellules pancréatiques et ainsi diminuer la sécrétion d'insuline et la diminution de la sensibilité à l'insuline par la diminution plasmatique de l'adiponectine (une adipokine qui augmente la sensibilité à l'insuline) (196). Ce phénomène est observé avec la rosuvastatine.

Tous ces facteurs contribuent à une meilleure connaissance de l'origine des conséquences des symptômes du diabète, permettant d'adapter au mieux le traitement. A partir de ces données, nous allons aborder la chronothérapie en sa définition et origine, et application au diabète en particulier le diabète de type II. Pour concrétiser ce travail, nous proposerons une brochure avec les conseils d'optimisation des traitements du diabète et les règles hygiéno-diététiques qui vont avec.

Partie IV : La chronothérapie des antidiabétiques :

1. Application de la chronobiologie aux médicaments : La chronopharmacologie :

1.1. Historique et définition de la chronopharmacologie :

En 1979, Reinberg démontre que la réponse d'un organisme à un médicament dépend de l'heure de son administration. En effet, les effets bénéfiques et indésirables d'un médicament varient selon le moment de l'administration, en fonction de la journée, de l'heure et même du mois de son administration (197,198).

Le terme de chronopharmacologie est introduit par Halberg durant les années 1960 et par Reinberg durant les années 1970 après la révision des études de Halberg. La chronopharmacologie ne consiste pas seulement en l'étude des variations de l'activité, de la toxicité et de la cinétique des médicaments selon leur moment d'administration mais consiste aussi en l'étude de potentielles altérations de la structure temporelle de l'organisme recevant ce médicament.

La chronopharmacologie se divise en deux aspects complémentaires : la chronopharmacodynamie et la chronopharmacocinétique qui étudie le devenir du principe actif dans le corps humain en fonction du moment de son administration. En effet, l'intensité et la durée de l'effet thérapeutique (pharmacologique) nécessite une concentration suffisante du principe actif pendant un temps suffisant au niveau de sa cible (son site d'action) (199).

1.2. Chronopharmacodynamie :

C'est la variation temporelle du mode d'action des principes actifs des médicaments. En effet, les principes actifs peuvent être séparés en deux groupes selon leur mécanisme d'action.

- Certains principes actifs n'ont pas de cible moléculaire et agissent uniquement grâce à leurs propriétés physico-chimiques. C'est le cas des anti-acides, des diurétiques et des laxatifs osmotiques, par exemple. (199)
- La plupart des autres principes actifs ont une activité en se fixant sur des cibles moléculaires bien caractérisées telles que des récepteurs, des protéines impliquées dans le transport des ions ou des enzymes ; c'est le cas des opioïdes, des benzodiazépines, de l'insuline, des antidépresseurs, des antagonistes des récepteurs alpha et β adrénergiques, des œstrogènes, etc.

Pour ce second groupe de principe actif, les différences de réponses au principe actif observées en fonction de l'heure de leur administration pourraient s'expliquer par la variation de la densité de leur cible moléculaire au cours de la journée, du mois ou même de l'année.

1.3. La chronopharmacocinétique : influence du rythme biologique sur le devenir du principe actif dans l'organisme :

1.3.1. De la pharmacocinétique à la chronopharmacocinétique (CPk) :

La pharmacocinétique d'un principe actif est modifiée par plusieurs facteurs, notamment physiologiques (âge, sexe...), pharmacologiques (interactions médicamenteuses), pathologiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique) ou encore environnementaux (le tabac, l'alimentation, l'alcool).

Lorsqu'un médicament est administré, la durée et l'intensité de son effet thérapeutique dépend de la concentration du principe actif présent dans l'organisme et son type d'interaction avec sa cible. Cette concentration dépend principalement de différents paramètres pharmacocinétiques qui caractérisent les étapes d'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination du principe actif. La vitesse de ces différents paramètres est déterminée par les propriétés physico-chimiques du principe actif, ainsi que par les facteurs biologiques de l'organisme (13).

Les rythmes biologiques participent à la pharmacocinétique. Ils peuvent interférer avec les différentes étapes du devenir du principe actif dans l'organisme. Il s'agit de la notion de chronopharmacocinétique (CPK) ou chronocinétique (Figure 26).

La CPk consiste en l'étude du changement temporel dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un principe actif. Elle décrit l'influence du moment de l'administration sur les paramètres mathématiques qui sont liés à différents stades de la chronocinétique. Tous ces paramètres sont propres à chaque principe actif et sont indispensables pour optimiser leur moment de prise (13).

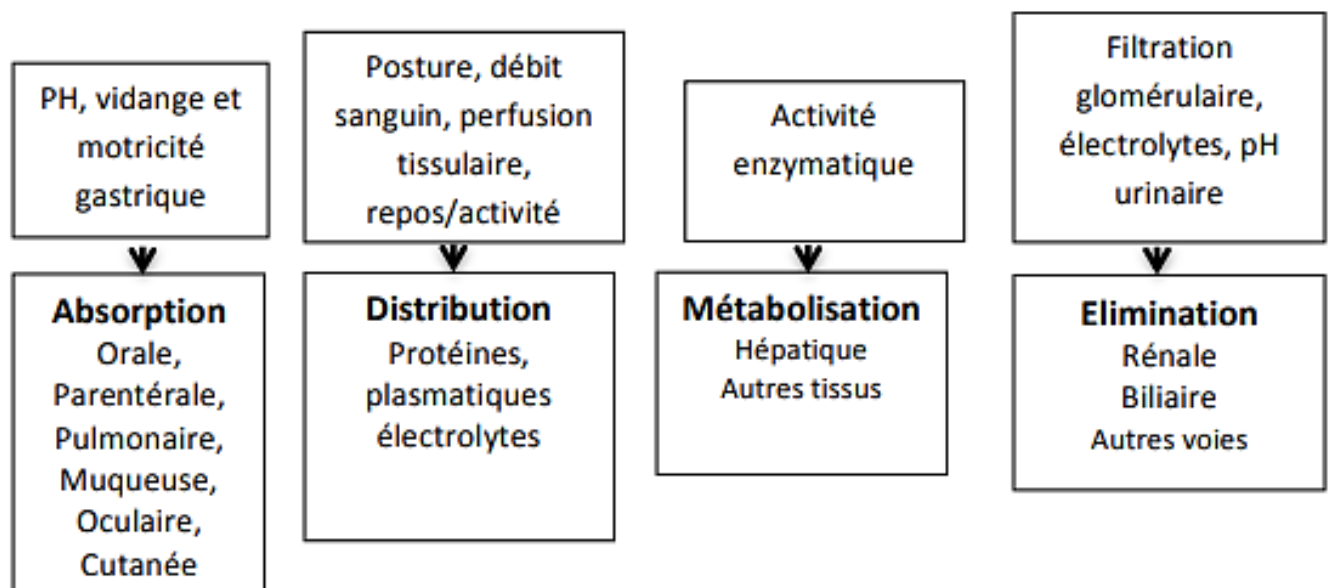


Figure 26 : Implication des rythmes biologiques dans les étapes de la pharmacocinétique (13).

1.3.2. Les facteurs influençant la chronopharmacocinétique :

Afin d'élaborer le profil chronopharmacocinétique d'une molécule, différentes études ont ciblé des moments bien définis pendant l'échelle des 24h. Les variations circadiennes du profil pharmacocinétique de la molécule vont déterminer le moment optimal pour administrer le médicament au cours de la journée et ce afin d'améliorer son efficacité et sa tolérance (50). Plusieurs facteurs contrôlent le bon fonctionnement du rythme biologique, nous retrouvons (Tableau VI) :

Facteurs	Effets
L'âge	Altération des rythmes biologiques au cours du vieillissement d'où l'importance de les prendre en considération lors des études pharmacologiques de développement des médicaments.
Le sexe	<p>Le moment d'administration optimal d'un médicament a mis en évidence une différence pharmacologique due au sexe de l'individu.</p> <p>Les rythmes biologiques sont différents en fonction du sexe la nuit avec un rythme circannuel différent entre femme et homme (200). Les études estiment que le rythme circadien des femmes est plus rapide de 6 minutes et est 2.5 fois plus susceptibles d'être de moins de 24 heures que les hommes (201).</p> <p>De plus, les femmes sont rarement représentées dans les essais cliniques dus à leurs fluctuations hormonales liées au cycle menstruel et au risque de grossesse et d'exposition du fœtus ; la plupart des médicaments prescrits sont aux mêmes doses pour les femmes et les hommes. Or, selon des recherches réalisées et publiées dans <i>Biology of sex differences</i> (202) sur 86 médicaments, 76 présentent des valeurs pharmacocinétiques plus élevées chez les femmes que chez les hommes signifiant que la concentration sanguine des principes actifs chez les femmes est plus importante et leur élimination est beaucoup plus lente. Les effets indésirables dans 90% des cas sont plus graves et plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (203).</p>
L'alimentation	Elle peut participer à la modification de la pharmacocinétique et notamment de la biodisponibilité des principes actifs dans le corps humain et ce dans les deux sens : positivement et négativement.
La lumière	L'alternance entre obscurité et lumière est l'un des plus puissants synchroniseurs permettant la régulation des rythmes biologiques afin d'assurer leur bon fonctionnement. Des rythmes biologiques synchronisés permettent une meilleure absorption et efficacité des principes actifs.
Le stress	Le stress augmente le taux de cortisol dans la circulation sanguine. Le cortisol est une hormone excitante qui dérègle le fonctionnement physiologique de l'organisme, avec comme conséquence la modification de l'action du principe actif.

Tableau VI : Les différents facteurs influençant les effets des rythmes biologiques sur le corps humain lors de l'administration d'un médicament (199).

1.3.3. Variation du rythme circadien et son impact sur la cinétique du médicament :

L'heure d'administration du médicament est cruciale pour l'étude du devenir du principe actif dans l'organisme (50). Certains principes actifs ont une marge thérapeutique étroite d'où la nécessité de monitorer de plus près le moment d'administration de ces derniers car il y a un lien entre l'effet pharmacologique et le taux de principes actifs présent dans le sang (199).

A chaque étape de la cinétique du principe actif, des variations temporelles peuvent apparaître. En effet, une prise alimentaire, une modification du pH gastro-intestinal ou la vidange gastrique peuvent être à l'origine d'une fluctuation dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des principe actif (13) du fait d'une variation des fonctions physiologiques en fonction de la journée (Figure 27) :

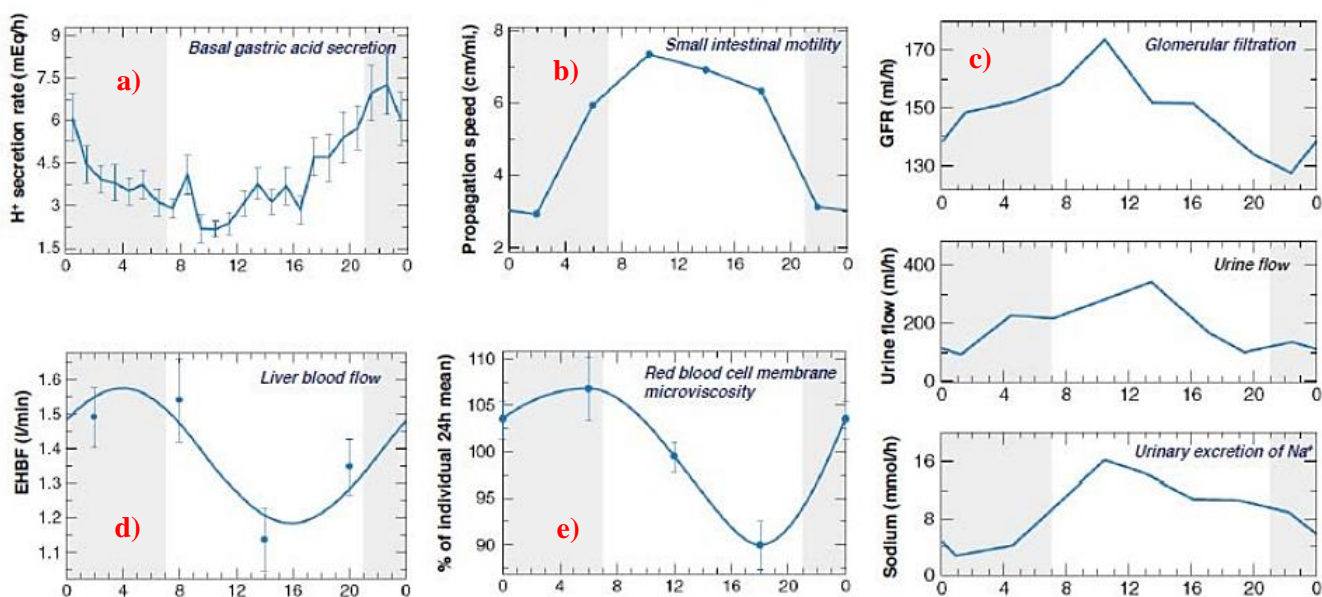


Figure 27 : Variations circadiennes de quelques paramètres physiologiques influant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments chez l'homme (204).

- La sécrétion basale de l'acide gastrique se fait toute la journée avec une sécrétion maximale vers minuit. Donc, les principes actifs sensibles à l'acidité ne doivent pas être administrés vers cette heure sinon il y aura un risque d'inefficacité ;
- La vitesse de la motilité intestinale est maximale entre 9h et 14h. Une accélération de la motilité intestinale facilite l'élimination plus rapide des principes actifs permettant de diminuer leur efficacité (205) ;
- La filtration glomérulaire est maximale entre 10h et 12h et minimale vers minuit. Cette fonction biologique participe principalement à l'élimination des principes actifs ;
- Le débit sanguin hépatique évolue en sinusoïdale tout au long de la journée, nous retrouvons un débit sanguin beaucoup plus important à 4 heures du matin et un minimum vers 16 heures. Une modification du débit sanguin hépatique peut modifier la performance du foie à métaboliser les principes actifs ;

- e) La microviscosité de la membrane des globules rouges est régulée de façon sinusoïdale au cours de la journée. En effet, elle est maximale vers 6 heures du matin et minimale vers 18h.

1.3.3.1. Absorption du médicament :

1.3.3.1.1. Définition de l'absorption :

C'est la première étape du devenir du principe actif dans l'organisme. Elle correspond au passage du principe actif depuis son site d'administration dans la circulation sanguine générale à la sortie du cœur gauche (206) en passant à travers des barrières biologiques (50,207). Il existe plusieurs voies d'administration systémique ou générale (Figure 28) :

- Les voies parentérales. Le principe actif rejoint la circulation générale directement ou en passant au travers de la paroi des capillaires, nous distinguons : les voies intra-veineuse et intra-artérielle et les voies sous cutanée et intra musculaire,
- Les voies transmuqueuses (voie nasale, voie buccale ou sublinguale) ou transdermique,
- La voie orale (per os) : le principe actif rejoint la circulation générale en passant au travers de la barrière digestive par le système porte et il subit donc un effet de premier passage obligé par le foie,
- La voie rectale.

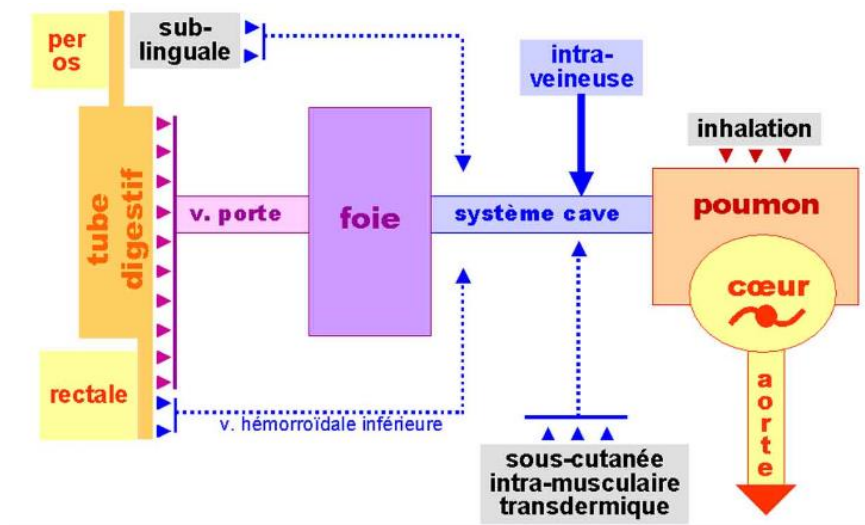


Figure 28 : Les différentes voies d'administration des médicaments (208)

Le choix de la voie d'administration dépend de l'indication et de l'objectif thérapeutique (limitation des effets systémiques ou rapidité des effets), des propriétés physico-chimiques, des possibilités d'administration chez le malade, de la taille des molécules (facilité à passer les barrières capillaires ou digestives, résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives) et des processus d'élimination de ces principes actifs (élimination rénale ou hépatique après biotransformation).

Pour être absorbé, le principe actif doit être mis en solution afin de pouvoir franchir les membranes. Deux étapes se distinguent :

- Une étape de dissolution ou de libération correspondant à la désintégration de la forme pharmaceutique solide (comprimé, gélule, dragée, etc.) en une forme résorbable par l'organisme.
- Une étape de résorption qui fait suite à l'étape de libération (Figure 29).

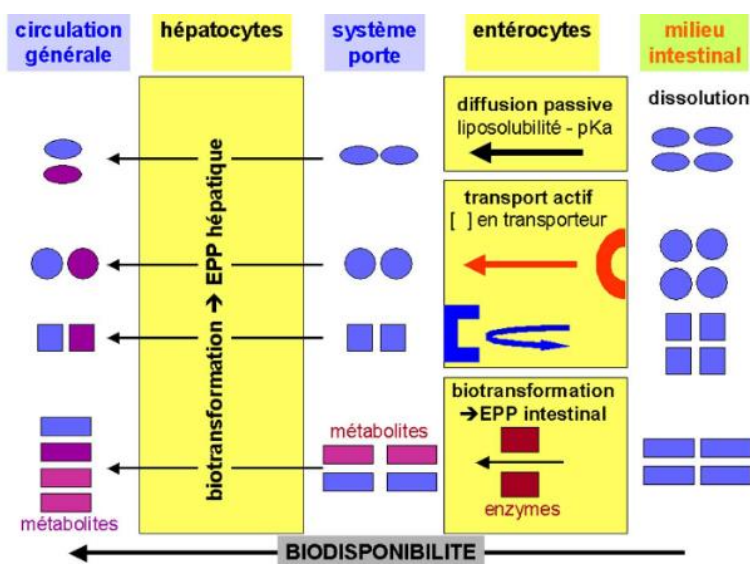


Figure 29 : L'étape de résorption de l'absorption par voie orale (208).

1.3.3.1.2. Variation de l'absorption en fonction des rythmes biologiques :

Lorsqu'un médicament est administré par voie orale, son absorption à travers l'appareil digestif est un processus complexe qui comporte plusieurs phases. La structure chimique du médicament joue un rôle important dans son absorption, car les médicaments lipophiles sont absorbés plus rapidement que les médicaments hydrosolubles (209). En outre, l'absorption du médicament peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la vidange gastrique, les sécrétions biliaires et les contractions intestinales (50). Par conséquent, l'absorption d'un médicament administré par voie orale peut être variable et dépendante de plusieurs facteurs.

En effet, les variations circadiennes de la vidange gastrique jouent un rôle important dans la chronocinétique des PA. La durée de la vidange gastrique est plus courte le matin (vers 8 heures) (50) (Figure 27) vis-à-vis des aliments solides contrairement aux aliments liquides pour lesquels la vidange gastrique reste inchangée et augmente en fin d'après-midi. La concentration en ions H^+ (protons acides) dans le liquide gastrique est faible le matin et augmente en fin d'après-midi jusqu'en début de nuit, en raison de l'augmentation du tonus du système parasympathique en soirée stimulant ainsi la sécrétion d'acide par le biais de son neurotransmetteur l'acétylcholine agissant sur les récepteurs muscariniques des cellules pariétales de l'estomac (120). Ceci correspond respectivement à une faible acidité le matin et une forte acidité le soir (Figure 27). Par conséquent,

plus la vidange gastrique est lente, plus les T_{max}^{18} de certains principes actifs augmentent (211). Ce phénomène est aussi observé en cas d'un repas riche en calories où la vidange gastrique sera ralentie (dont la moyenne est d'environ de 150 kcal/h) (212,213).

Après l'estomac, certains PA passent dans l'intestin grêle, où ils sont absorbés par les microvillosités intestinale et transportés par des transporteurs codés dans le cas d'un transport actif dont la concentration varie en fonction de la journée. Les sécrétions biliaires dans le tractus gastro-intestinal quant à elles, favorisent la solubilisation des principes actifs insolubles permettant l'augmentation de leur absorption, donc de leur efficacité, mais aussi de leurs potentiels effets indésirables ou de surdosage (209). Toutes ces fonctions sont régulées par les contractions rythmiques répétées de l'intestin (moins actives le soir) et peuvent expliquer les variations pharmacocinétiques des PA en fonction de l'heure de l'administration du médicament (214) pendant la journée (Figure 30).

Outre la structure chimique du médicament et les facteurs liés à l'appareil digestif, d'autres facteurs peuvent affecter la vitesse d'absorption des principes actifs. La circulation sanguine (199), la structure des membranes cellulaires et la forme pharmaceutique sont tous des éléments qui peuvent influencer la biodisponibilité d'un médicament. Par exemple, la solubilité du principe actif dans la forme pharmaceutique et la voie d'administration choisie peuvent avoir un impact significatif sur la vitesse d'absorption. Les différentes formes pharmaceutiques, telles que les capsules, les comprimés, les gélules, effervescents ou les lyocs peuvent également jouer un rôle dans l'absorption du médicament. Il est donc important de tenir compte de ces facteurs lors de la conception d'un médicament et de sa forme pharmaceutique afin d'optimiser son efficacité thérapeutique. *Un cas particulier : les pansements cutanés tels que le patch EMLA® où les PA sont mieux absorbés si la pose a été faite en fin d'après-midi vers 15h* (215).

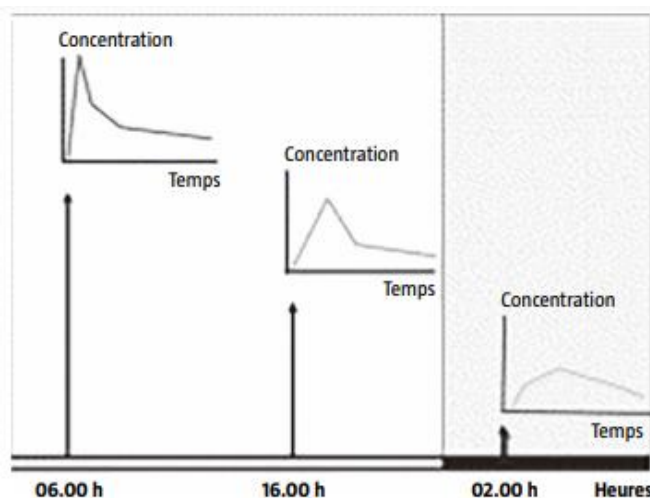


Figure 30 : Schéma montrant les modifications du profil pharmacocinétique selon l'heure de prise du médicament (197)

¹⁸ Il s'agit du temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{max} . Un petit T_{max} signifie une absorption rapide et complète entraînant une C_{max} élevée et un T_{max} grand peut indiquer une résorption plus étalé du PA dans le tube digestif (210).

Selon le schéma de la Figure 30, la concentration maximale d'un principe actif diffère en fonction de l'heure de l'administration et peut être avancée ou décalée en fonction des rythmes biologiques. Ces variations des concentrations en fonction de la journée dépendent des fonctions physiologiques.

1.3.3.2. Distribution du médicament :

1.3.3.2.1. Définition de la distribution du principe actif :

La distribution du principe actif se traduit par le transport de ce dernier dans le compartiment sanguin puis sa diffusion dans les tissus (216). C'est la deuxième étape du devenir du principe actif dans l'organisme.

1.3.3.2.2. Variation de la distribution avec la variation du rythme biologique

Une fois le PA dans la circulation sanguine, il est distribué par voie sanguine aux différents organes et/ou cellules cibles en traversant un certain nombre de membranes cellulaires (120). Cette distribution est assurée par des protéines plasmatiques telles que l'albumine. Seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques (qui ont un très fort poids moléculaire) peut diffuser à travers les membranes et les tissus et constitue la forme active du principe actif, d'où l'importance de l'implication des protéines plasmatiques tout au long du processus de la cinétique du principe actif.

Beaucoup de facteurs influencent la liaison aux protéines plasmatiques tel que : le pH, la température, les propriétés physicochimiques du principe actif, la concentration plasmatique de la protéine plasmatique impliquée et chacun de ces facteurs est modifié en fonction des variations temporelles (199). Il existe des protéines plasmatiques qui ont une concentration sanguine maximale au cours de la nuit (*telles que les protéines plasmatiques l'albumine et l' α -glycoprotéine acide (217) qui lient la carbamazépine*) tandis que d'autres auront une concentration sanguine maximale le matin (*telles que les protéines qui lient l'acide valproïque entre 2h et 6h du matin*). De plus, la vitesse de pénétration d'un principe actif dans un tissu dépend du débit sanguin irriguant le tissu, de la répartition du PA entre le sang et le tissu et du volume tissulaire (218).

Il est cliniquement prouvé que les variations temporelles de la concentration plasmatique des protéines plasmatiques liés aux modifications temporelles de la perméabilité des barrières biologiques comme la barrière hémato-encéphalique (211) participe à la modification de l'action des PA soit en diminuant leur efficacité ou en l'augmentant.

1.3.3.3. Métabolisme du médicament :

1.3.3.3.1. Définition du métabolisme du principe actif :

Il s'agit de l'étape suivant la distribution. Durant cette étape, les substances administrées subissent des modifications chimiques dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites actifs et/ou inactifs. La principale fonction du métabolisme est de rendre hydrosoluble les principes actifs lipophiles afin de favoriser leur élimination ; les molécules lipophiles passent les membranes pendant les phases d'absorption et de distribution mais cet état chimique ne leur permet pas d'être éliminé par voie rénale sous forme inchangée.

Il existe deux types de réactions de biotransformation : réaction de phase I ou de fonctionnalisation (par les cytochrome P450) et réaction de la phase II ou de conjugaison (219).

1.3.3.3.2. Variation du métabolisme du principe actif avec la variation du rythme biologique :

Les variations chronobiologiques peuvent modifier la phase de métabolisme du principe actif (197,220). Différents facteurs sont susceptibles d'affecter le métabolisme des PA. Nous retrouvons l'induction enzymatique, l'inhibition enzymatique, les variations génétiques du métabolisme et l'âge de la personne (Tableau VII). La variation du métabolisme d'un principe actif peut être également liée aux variations des rythmes biologiques (221).

L'induction enzymatique	Certains polluants et PA augmentent l'activité des enzymes métabolisant les principes actifs. Un inducteur enzymatique accroît la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou de plusieurs formes de cytochromes CYP.
L'inhibition enzymatique	L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car il s'agit d'un processus qui agit dès que la concentration en inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le principe actif au niveau de l'enzyme. Les inhibiteurs enzymatiques sont responsables d'une inhibition du métabolisme du principe actif. Cet effet d'inhibition est à l'origine d'une augmentation de la concentration du principe actif et de la durée de son effet thérapeutique avec un risque de toxicité accrue ou éventuellement une diminution de son effet thérapeutique suite à une diminution de la formation de ses métabolites actifs.
L'âge	Le foie est l'organe principal dans l'étape du métabolisme du principe actif. Chez les personnes âgées, les rythmes biologiques sont modifiés ainsi que la masse hépatique et le débit sanguin hépatique. Par conséquent, le foie ne suit plus le même rythme biologique et se retrouve en dysfonctionnement partiel. Ainsi, le métabolisme hépatique des principes actifs peut chuter conduisant à une biodisponibilité accrue d'où l'importance de diminuer les doses des médicaments prescrits (222).

Tableau VII : Les facteurs influant la variation du métabolisme des médicaments au sein de l'organisme (221)

1.3.3.4. Elimination du principe actif :

1.3.3.4.1. Définition de l'élimination du principe actif :

Il s'agit de l'étape ultime de la cinétique du médicament. Le PA a déjà été absorbé, distribué et métabolisé au sein du corps et sera prêt à quitter le corps pour être éliminé. L'élimination se fait principalement par deux voies : rénale et biliaire (120).

1.3.3.4.2. Variation de l'élimination avec la variation du rythme biologique

Le rein suit un rythme circadien pour assurer ses différentes fonctions : filtration glomérulaire, circulation sanguine rénale, pH urinaire, résorption tubulaire, etc. Par exemple *l'amphétamine* est éliminée par le rein de façon maximale au tout début de la journée en fonction du pH urinaire. Comme dans les étapes précédentes de la cinétique du principe actif, les propriétés physico-chimiques des principes actifs jouent un rôle très important car plus les propriétés sont favorables à une ionisation du principe actif plus il sera facilement éliminé : les principes actifs acides sont ainsi éliminés plus rapidement le soir que le matin (209).

Cette fonction reste dépendante de l'état fonctionnel des organes responsables de l'élimination des principes actifs (les reins et les vésicules biliaires) qui ont des fonctions qui varient en fonction du moment de la journée. Cette variabilité de performance et de l'état fonctionnel des organes joue un rôle important dans la durée de l'effet du principe actif et sur ses éventuels effets indésirables (120).

2. Quelques marqueurs de la chronopharmacologie (Figure 31) :

2.1. La chronoesthésie :

La chronoesthésie se concentre sur la perception et la régulation des rythmes biologiques, tels que les rythmes circadiens présents dans divers processus physiologiques. Cette discipline étudie les variations rythmiques et la réceptivité d'un système donné (tels que des récepteurs spécifiques, des cellules, des tissus ou des organes) à un médicament en fonction du moment où il est administré. Il s'agit d'un aspect important de la chronopharmacodynamie.

Grâce à la chronoesthésie, nous avons une meilleure compréhension des rythmes biologiques et des interactions que les médicaments peuvent avoir avec eux. Les variations temporelles de l'activité des récepteurs sont en effet liées à la quantité de sites de fixation et à l'affinité du principe actif pour un site donné en fonction de la journée (223).

2.2. La chronotoxicité / Chronotolérance :

La chronotoxicité se définit par l'étude des variations périodiques d'un ou de plusieurs effets toxiques d'une molécule donnée. La chronotoxicité s'intéresse le plus souvent à la détermination de la toxicité aiguë en fonction du moment d'administration d'un médicament (223).

La chronotolérance reflète la variation de la résistance d'un organisme vis-à-vis des effets indésirables déclarés d'une molécule donnée en fonction de son moment d'administration.

2.3. La chronergie :

La chronergie correspond aux variations prévisibles dans le temps des effets du médicament sur l'organisme. Il peut s'agir des effets désirés (chrono-efficacité) ou des effets indésirables non désirés (chronotoxicité). Ce marqueur prend en compte la chronocinétique du médicament et la chronesthésie des systèmes cibles de l'organisme (13) (Figure 31).

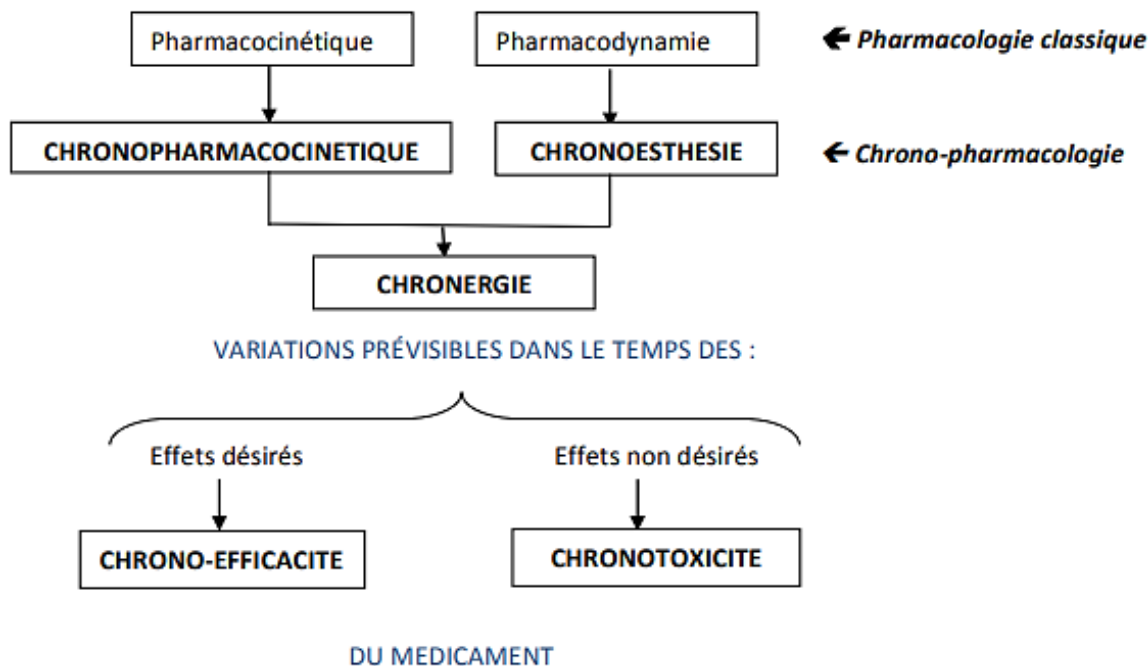


Figure 31 : Les concepts de la chronopharmacologie (224)

3. La chronothérapie : un nouveau concept de soins :

La chronothérapie est une démarche médicale utilisée depuis 1971. Elle permet d'administrer un médicament en fonction des heures de la journée pour augmenter ses effets thérapeutiques tout en réduisant ses effets indésirables. Il s'agit d'une nouvelle science se basant sur la validation expérimentale des heures optimales d'administration d'une molécule thérapeutique chimique ou d'un agent thérapeutique physique. Cette démarche prend en compte les données chronobiologiques, chronopathologiques ainsi que les résultats des études de chronotoxicité et de chronopharmacocinétique (Figure 32) ; la chronothérapie a pour but de restaurer l'organisation temporelle d'un individu lorsqu'elle a été altérée par une maladie (50), en respectant la structure temporelle de l'organisme, pour adapter les modes et temps d'administration du médicament qui traite cette maladie.

Le terme de chronothérapie est employé et démontré pour la première fois sur une espèce diurne : la mouche drosophile avec plus de 25 000 gènes impliqués dans la réponse au médicament (225).

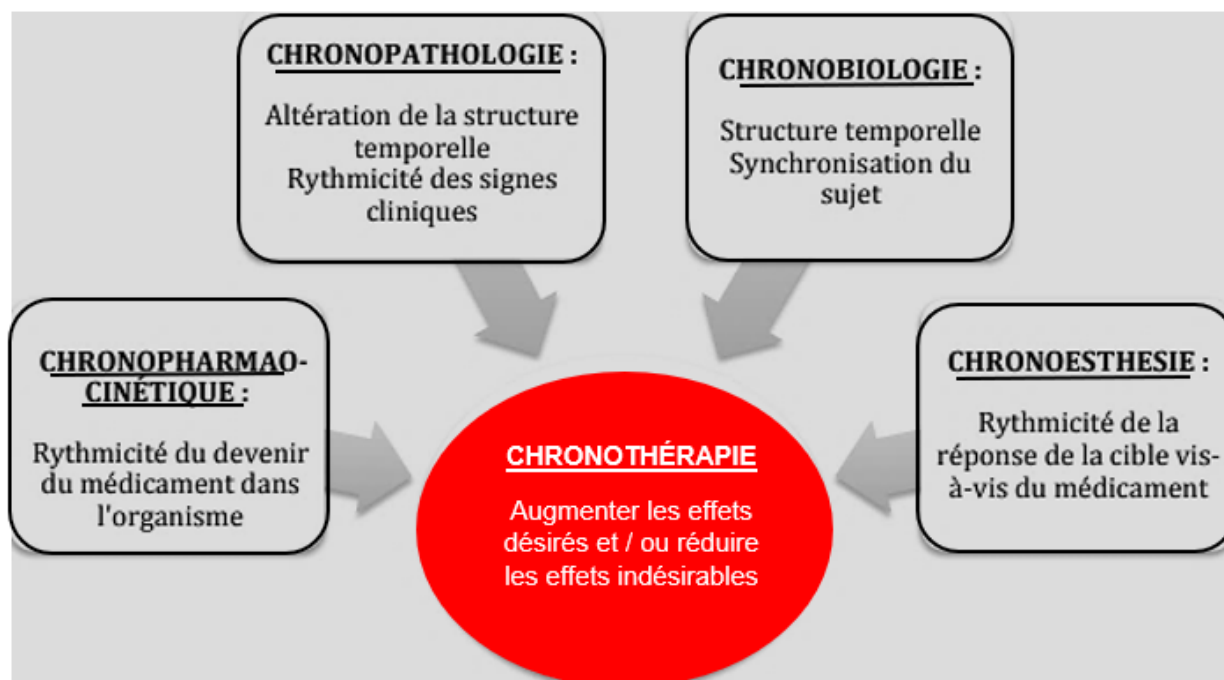


Figure 32 : Le concept de la chronothérapie (224).

4. Quelques exemples d'efficacité thérapeutique en fonction du moment de la journée :

Selon l'INSERM ¹⁹, le rythme biologique de 24h influence l'expression des deux tiers des gènes, dont 82% codant des protéines ciblées par des principes actifs. Nous pouvons voir que (227) :

- Un anticancéreux : tel que le 5-Fluorouracile 5-FU est cinq fois moins toxique en cas de perfusion nocturne autour de 4 heures du matin plutôt qu'à 16 heures car les cellules cancéreuses ne sont pas sensibles au rythme circadien contrairement aux cellules saines ;
- Certains antihypertenseurs : abaissent la pression artérielle sans perte d'efficacité pendant les heures actives de la journée suite à une administration nocturne ;
- Les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, citalopram, etc.) se prennent de préférence le matin car ils risquent d'empêcher l'endormissement. Dans le cas du citalopram, cette prise matinale permet d'augmenter l'efficacité du traitement suite à la liaison de cette molécule sur sa cible durant les premières heures de la journée d'où l'importance d'adapter les doses pour éviter les surdosages (228) ;
- Les anxiolytiques de type benzodiazépines doivent à leur tour être pris le soir ;
- Les corticoïdes miment l'action du cortisol plasmatique produit par les glandes surrénales suivant un rythme circadien avec un pic en fin de nuit (entre 6h et 8h du matin). Une meilleure absorption des corticoïdes est obtenue à ce moment-là. De plus, une prise de corticoïde le soir peut perturber l'architecture du sommeil car le cortisol est un excitant qui peut inhiber la sécrétion de la mélatonine, l'hormone du sommeil (229).

¹⁹ Institut National de la santé et de la Recherche : le seul organisme public français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et sur la santé des populations (226).

- Les statines inhibent l'HMG CoA-réductase qui catalyse la synthèse hépatique du cholestérol. La fonctionnalité de l'enzyme étant plus importante le soir, les effets de certaines statines sont donc renforcés lorsqu'elles sont administrées le soir (230) ;
- Les anesthésiques locaux utilisés par les dentistes possèdent une durée d'action deux fois plus longue vers 15h qu'en début de matinée, d'où l'utilisation préférentielle des anesthésiques locaux l'après-midi chez les personnes assez sensible à la douleur (231).

5. Les traitements médicamenteux du diabète = les antidiabétiques et insulinothérapie :

5.1. L'insulinothérapie :

5.1.1. Historique et découverte :

La découverte de l'insuline en 1921 a joué un rôle crucial dans la lutte contre le diabète de type I (84). Avant cela, les patients atteints de cette maladie n'avaient que trois à quatre ans à vivre en suivant un régime alimentaires strict (232).

Le médecin belge Jean PIRART a établi le premier lien entre le bon contrôle de la glycémie et la prévention des complications. Dans des études menées en 1947 et 1973, il a montré que les patients ayant un contrôle insuffisant de leur diabète étaient plus susceptibles de développer des complications (233). Le professeur roumain Nicolas Paulesco a également contribué à la compréhension de l'action de l'insuline en démontrant les effets d'une injection d'un extrait pancréatique (la pancréine) sur la glycémie (234). Enfin, la découverte de l'insuline par Mr Frederick Grant Banting a permis le développement des médicaments antidiabétiques injectables efficaces (84).

5.1.2. Les voies et modalités d'administration :

Il existe deux voies d'administration possibles pour l'insuline exogène (83) :

- ***Par voie intraveineuse*** : à action hypoglycémiant rapide en 5 minutes avec une durée d'action inférieure à une heure. Seules les insulines humaines rapides (INSUMAN RAPID®) ou analogues ultrarapides (NOVORAPID ®, Insuline ultrarapide HUG, HUMALOG®, APIDRA®) sont injectables par cette voie. C'est une voie d'injection utilisée pour les situations d'urgence peu utilisée au quotidien du patient diabétique.
- ***Par voie sous-cutané*** : action entre 5 minutes et 2 heures avec un effet variable selon la forme galénique. Toutes les insulines sont injectables par voie sous cutanée.
- ***Par voie intra-péritonéale*** : pour la pompe d'insuline.

L'injection sous cutanée peut se faire à l'aide de plusieurs dispositifs (235) :

- Stylo à insuline rechargeable avec une cartouche d'insuline, une aiguille,
- Stylo prérempli une aiguille,
- Seringue à insuline avec une aiguille sertie,
- Pompe à insuline constituée d'un cathéter, d'un réservoir, d'une tubulure selon le modèle, d'un stylo prérempli, d'une cartouche ou d'un flacon d'insuline, ainsi que d'une aiguille.

Avant chaque administration, il est très important de vérifier régulièrement la date de péremption indiquée sur l'étiquette de l'insuline. Les flacons, cartouches ou stylos d'insuline non entamés se conservent au frigo, dans le bac à légumes ou le haut de la porte, tandis que les flacons, cartouches ou stylos d'insuline entamés se gardent en dehors du frigo à l'abri de la chaleur (pas plus de 25°C) et du soleil et ce maximum pour un mois pour la plupart et parfois 2 mois (83) (42 jours pour l'insuline détémir et l'insuline glargine TOUJEO® ; 56 jours pour l'insuline dégludec (236)) (Tableau VIII).

Une bonne administration de l'insuline passe par la variation des sites d'injection (Figure 33). Nous retrouvons, la paroi abdominale, la partie antéro-latérale des cuisses, la partie supérieure du bras (le biceps) et les fesses (partie musculaire).

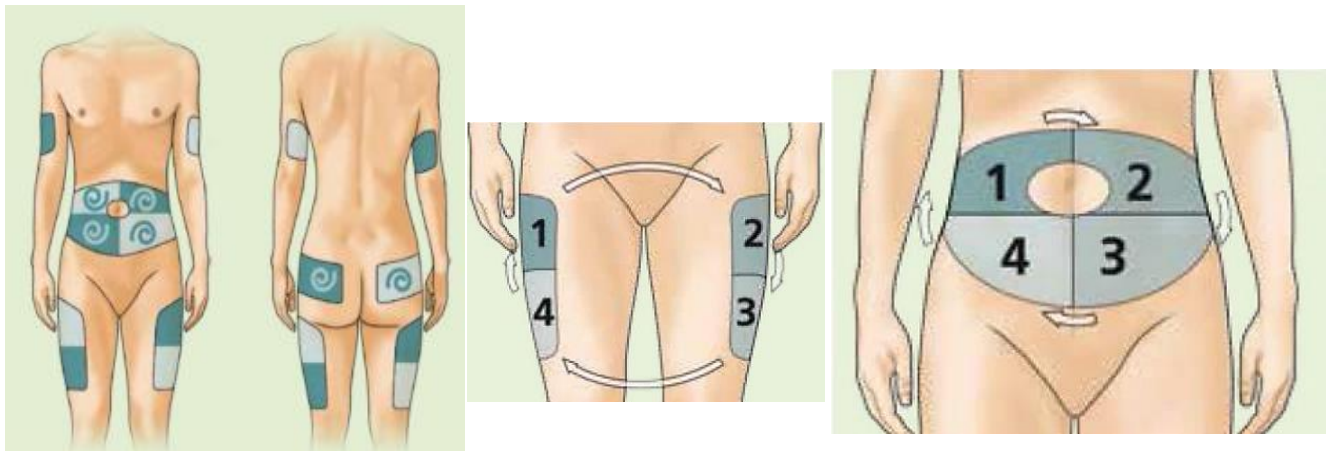


Figure 33 : Les différents sites d'injections de l'insuline avec rotation (83)

Il est recommandé de faire une rotation structurée des points d'injection (Figure 34) à l'intérieur d'une même région anatomique en laissant un espace d'environ 1 à 2 cm l'un de l'autre (largeur d'un doigt) et éviter l'injection à moins de 2 à 3 cm du nombril.

Il est préférable de diviser la zone anatomique en quatre quadrants et faire la rotation des points d'injection dans un même quadrant pendant une semaine et puis d'adapter la rotation des sites.

Afin de faciliter les injections d'insuline et d'éviter la douleur (236) :

- Choisir des aiguilles courtes (4, 5 ou 6 mm) de préférence pour éviter les risques d'injections intramusculaires et les douleurs,
- Garder la médication entamée à température ambiante,
- Utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection afin d'éviter les risques d'infection,
- Eviter de pratiquer les injections dans les racines des poils, les grains de beauté, les cicatrices et toute autre anomalie ou excroissance de la peau,
- Après désinfection avec de l'alcool, attendre que l'alcool sèche pour injecter l'insuline,
- Il faut insérer l'aiguille dans la peau avec un mouvement rapide et fluide, puis injecter le médicament lentement et de façon uniforme.

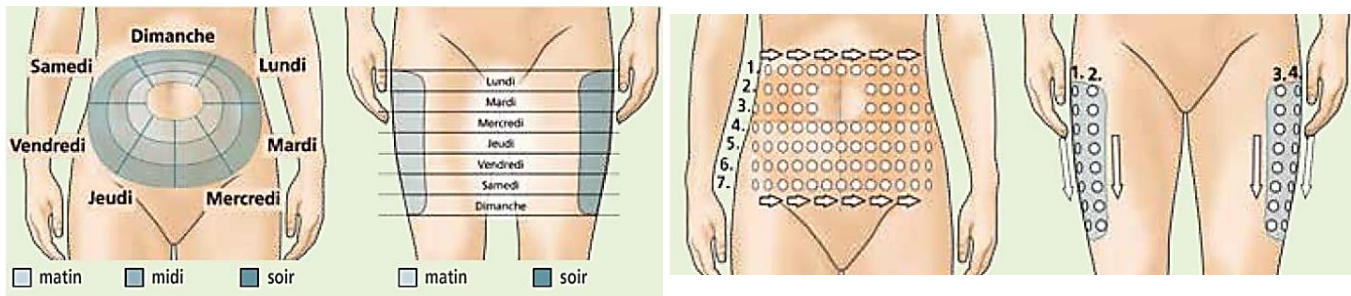


Figure 34 : Idées de planification des sites d'injection de l'insuline en fonction de la semaine et du moment de la journée (237)

5.1.3. Les types commercialisés de l'insuline :

L'insuline a été obtenue pour la première fois à Baltimore en 1925 par cristallisation en présence de zinc (84).

Plusieurs types d'insuline existent et sont utilisées de manière différente. Nous retrouvons (238) :

- L'insuline à action rapide : elle commence à agir environ 15 minutes après l'injection et atteint son pic plasmatique en une heure environ et continue à agir pendant 2 à 4 heures après l'injection
- L'insuline régulière ou à courte durée d'action : elle commence à agir 30 minutes après l'injection et atteint son pic plasmatique entre 2 et 3 heures après l'injection et continue à agir pendant environ 3 à 6 heures.
- L'insuline à action intermédiaire : elle commence à agir 2 à 4 heures après l'injection et atteint son pic environ 4 à 12 heures plus tard et ce pendant environ 12 à 18 heures.
- L'insuline à action prolongée : c'est l'insuline la plus souvent utilisée en association à l'insuline à action rapide ou à courte durée d'action. Elle commence à agir plusieurs heures après l'injection et permet de réduire les taux de glycémie jusqu'à 24 heures.
- L'insuline à action ultra longue : elle commence à agir en 6 heures, mais contrairement aux autres insulines, il n'y a pas de pic plasmatique et son effet dure environ 36 heures, parfois plus.

Il existe donc deux grandes classes d'insuline (Tableau VIII) dont les conservations après ouverture (CAO) sont différentes :

- ➔ L'insuline humaine : issue du génie génétique obtenue par l'insertion d'un gène codant les chaînes A et B de l'insuline humaine dans l'ADN de bactéries (*E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*). Ex : l'INSULATARD® (Insuline à action intermédiaire)
- ➔ Les analogues de l'insuline humaine : issus du génie génétique où un ou plusieurs acides aminés de la protéine d'origine sont remplacés, en vue de modifier la solubilité et la cinétique de l'insuline. Ex : l'insuline lispro (HUMALOG® Lilly) qui est une insuline à action ultra rapide (83).

Types d'insuline	Composition	Début d'action	Exemples
		Durée d'action	
Insuline à action ultrarapide <u>Pic d'action :</u> <u>1-3 heures</u>	❖ Analogues de l'insuline (lispro, aspart, glulisine) ❖ Modifiées de façon à accélérer leur solubilisation et leur absorption	10 à 20 minutes	<ul style="list-style-type: none"> Insuline glulisine APIDRA® (à partir de 6 ans) Insuline lispro (ADMELOG®, HUMALOG® à partir de 2 ans, CAO : 28 jours) Insuline aspart CAO : 4 semaines (FIASP® à partir de 2 ans, NOVORAPID® à partir de 1 an (239), TRUAPI®)
		3 à 5 heures	
Insuline à action rapide <u>Pic d'action :</u> <u>2-4 heures</u>	❖ Insulines solubilisées ❖ Insuline humaine	30 minutes	<ul style="list-style-type: none"> UMULINE® Rapid CAO : 28 j INSUMAN® Infusat ACTRAPID® CAO : 6 semaines
		7 à 9 heures	
Insuline à action mixte	❖ Insuline solubilisée + intermédiaire	30min à 1h	<ul style="list-style-type: none"> INSUMAN® Comb 25
		12 à 19 h	
	❖ Analogue insuline ultra-rapide + intermédiaire	10 à 20 min	<ul style="list-style-type: none"> NOVOMIX30® à partir de 10 ans, CAO : 4 semaines (239)
		24 heures	
		15 à 45 min	<ul style="list-style-type: none"> HUMALOG® Mix 25, à partir de 12 ans, CAO : 28 jours (239)
		8 à 24 h	
	❖ Analogue insuline ultra-rapide + ultra-lente	15 à 30 min	<ul style="list-style-type: none"> HUAMLOG® Mix 50
		7 à 16 h	
Insuline à action intermédiaire <u>Pic d'action :</u> <u>4-6 heures</u>	❖ Protamine + Zinc	1h à 1h30	<ul style="list-style-type: none"> L'insuline NPH ²⁰ INSULATARD® HM : CAO : 6 sem UMULINE NPH ® INSUMAN® Basal
		14 à 24 h	
Insuline à action lente	❖ Analogue de l'insuline (à ne pas mélanger avec les autres insulines)	1 à 2 heures	<ul style="list-style-type: none"> LANTUS® ABASAGLAR®
		24 heures	
		20 à 24 heures	<ul style="list-style-type: none"> LEVEMIR® A partir de 1 ans, CAO : 6 semaines (239)
		24 à 30 heures	<ul style="list-style-type: none"> TOUJEO® A partir de 6 ans, CAO : 6 semaines (239)

²⁰ Une préparation d'insuline humaine en tampon phosphate et en présence d'une protéine, la protamine et de zinc comme toutes les préparations d'insuline (83)

Insuline à action ultra longue	❖ Analogue de l'insuline ❖ Formation de dépôt pour ralentir l'absorption de l'insuline	2 heures (sans pic d'action)	• TRESIBA® A partir de 1 an, CAO : 8 semaines (239)
		42 heures	
Insuline ultra lente combinée	❖ Idem Insuline à action ultra lente + contient du liraglutide (GLP-1) qui n'est pas une insuline	2 heures (sans pic d'action)	• XULTOPHY®
		42 heures	

Tableau VIII : Types d'insuline et leurs exemples présents sur le marché (83,238).

Il faut noter que la rapidité de l'action de l'insuline est modulable par l'ajout d'excipients (protamine, zinc) permettant un relargage plus ou moins rapide de l'insuline dans le sang.

En résumé (Tableau VIII),

L'action de l'insuline physiologique humaine est plus lente que la lispro et l'aspart (délai d'action de 30 à 60 min) avec une durée d'action de 6 à 8 heures.

Les insulines à action intermédiaires comprennent l'insuline isophane (NPH) et la U-500 standard. Les effets de l'insuline isophane apparaissent environ 2h après l'injection avec un pic d'effet qui dure 4 à 12 heures. Sa durée d'action est de 18 à 25 heures après l'injection. L'insuline U-500 a un pic et une durée d'action similaire et peut être administrée de 2 à 3 fois par jour.

Les insulines à longue durée d'action telles que l'insuline glargine, détémir et U-300 glargine, contrairement à la NPH n'ont pas de pic d'action et ont un effet basal stable sur 24heures. L'insuline dégludec a une durée d'action encore plus longue de plus de 40 heures nécessitant 3 jours pour atteindre l'état d'équilibre.

Une association de plusieurs types d'insuline peut être faite dans la même seringue pour l'injection mais ne doivent pas être pré-mélangés dans des flacons par l'utilisateur. Ce mélange peut entraîner des variations des effets thérapeutiques. L'insuline glargine reste une exception et ne doit pas être mélangées avec les autres insulines (240).

En ce qui concerne la pompe à insuline, l'utilisation de l'insuline lispro ou l'aspart est possible. Elles peuvent être administrés en continu à l'aide d'une pompe à insuline. Les pompes pour perfusion continue sous cutanée d'insuline évitent les injections multiples quotidiennes avec une flexibilité maximale dans le choix du moment des repas et réduisent de façon importante la variabilité des taux du glucose.

Les inconvénients des pompes à insulines sont le coût, les pannes mécaniques entraînant une interruption dans l'apport d'insuline et l'inconfort du port d'un dispositif externe (241).

5.1.4. Le moment optimal d'administration des insulines :

Pour une meilleure efficacité, chaque type d'insuline nécessite un moment d'administration plus ou moins défini. La chronothérapie participe au choix du moment d'administration. Voici un

tableau résumant les moments optimaux pour l'administration des différents types de l'insuline (Tableau IX) :

Types d'insuline	Exemples	Moment d'administration
Insuline à action ultrarapide	<ul style="list-style-type: none"> Insuline glulisine APIDRA® Insuline lispro (ADMELOG®, HUMALOG®) Insuline aspart (FIASP®, NOVORAPID®, TRUAPI®) 	<ul style="list-style-type: none"> A faire au début du repas Efficaces pour prévenir les hyperglycémies post-prandiales Ne couvrent pas la période interprandiale (donc association à une insuline basale obligatoire) Pour pompes sous cutanées implantables (<i>à part les HUMALOG KwikPen®</i>) Voie intraveineuse basale
Insuline à action rapide	<ul style="list-style-type: none"> UMULINE® Rapid INSUMAN® Infusat ACTRAPID® 	<ul style="list-style-type: none"> 15 à 30 min avant le repas ou pompes externes et implantables Voie intraveineuse possible
Insuline à action mixte	<ul style="list-style-type: none"> INSUMAN® Comb 25 	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 45 minutes avant le repas en sous cutané
	<ul style="list-style-type: none"> NOVOMIX® HUMALOG® Mix 25 HUAMLOG® Mix 50 	<ul style="list-style-type: none"> Au moment des repas en sous-cutanés Agiter avant l'injection
	<ul style="list-style-type: none"> RYZODEG® 	<ul style="list-style-type: none"> 1 à 2 fois/jour en sous-cutanés au moment des repas
	<ul style="list-style-type: none"> L'insuline NPH ²¹ INSULATARD® HM HUMINSULIN Basal® INSUMAN® Basal 	<ul style="list-style-type: none"> L'INSULATARD® : soit au moment du repas ou indépendamment des repas en sous cutané. HUMINSULIN® Basal : 2x/jour en sous cutané, 30 à 45 minutes avant les repas en sous cutané INSUMAN® Basal : 45 à 60 min avant les repas en sous cutané. Il s'agit d'un type d'insuline laiteux, agitation du stylo obligatoire avant injection (242).
Insuline à action lente	<ul style="list-style-type: none"> LANTUS® ABASAGLAR® LEVEMIR® 	<ul style="list-style-type: none"> 1x/jour en sous cutané, à n'importe quel moment de la journée, mais tous les jours au même moment. Ne pas administrer avec les autres insulines
	<ul style="list-style-type: none"> TOUJEO® 	<ul style="list-style-type: none"> 1 à 2x/jour en sous cutané car la durée d'action dépend de la dose administrée

²¹ Une préparation d'insuline humaine en tampon phosphate et en présence d'une protéine, la protamine et de zinc comme toutes les préparations d'insuline (83)

Insuline à action ultra longue	<ul style="list-style-type: none"> TRESIBA® 	<ul style="list-style-type: none"> Administration une fois par jour en sous-cutané à n'importe quel moment de la journée mais tous les jours au même moment.
Insuline ultra lente combinée	<ul style="list-style-type: none"> XULTOPHY® 	<ul style="list-style-type: none"> Administration une fois par jour en sous-cutané à n'importe quel moment de la journée mais tous les jours au même moment.

Tableau IX : Moments d'administration des insulines en fonction de la journée et du repas (242)

5.1.5. Les effets indésirables de l'insuline :

Parmi les principaux effets indésirables de l'insuline, nous retrouvons (240) :

- L'hypoglycémie et la prise de poids sont les effets indésirables les plus fréquents. Ces deux complications sont liées.

D'après l'étude DCCT « *Diabetes control and complications trial* » réalisée aux Etats Unis, une prise de poids moyenne de 2,4 kg a été observée après une année de traitement. La prise de poids est proportionnelle aux doses d'insuline administrées. En effet, les patients traités de manière intensive et avec de meilleurs résultats de contrôle glycémique présentaient une prise de poids de 5,1 kg, soit deux fois plus que les patients traités de manière conventionnelle (Figure 35) (243). Cette prise de poids reste cependant variable et non homogène au sein d'un même groupe de patients. D'après une autre étude anglaise l'UKPDS « *United Kingdom prospective diabetes study* », une prise de poids de 7 kg a été noté après dix ans de traitement par insuline ; la prise de poids notée reste supérieure à toutes les autres interventions thérapeutiques par voie orale (244).

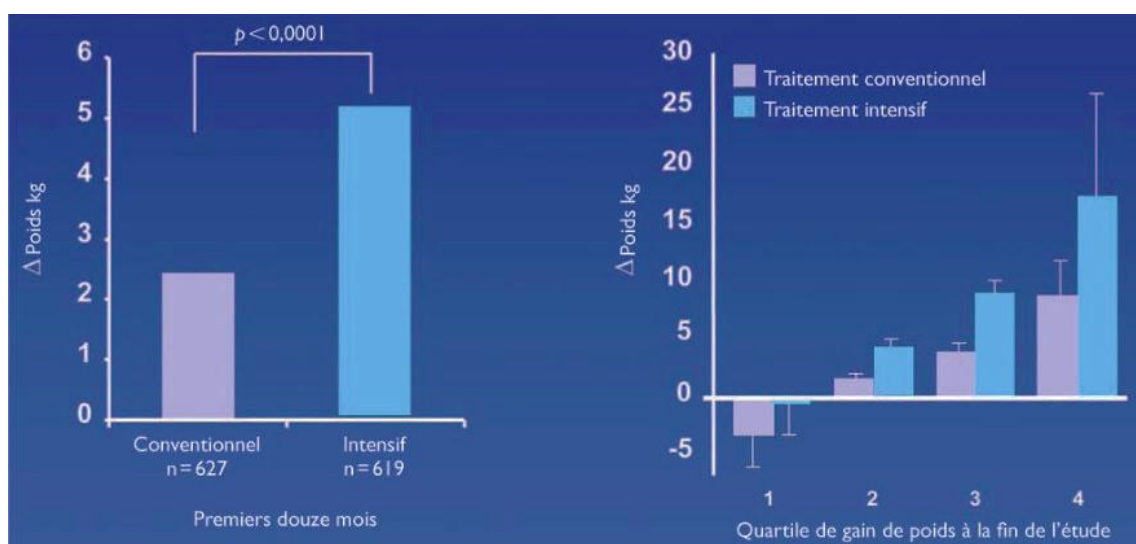


Figure 35 : Comparaison des effets de prise de poids en fonction du traitement choisi : intensif vs conventionnel (243)

La prise de poids corrélée à l'insulinothérapie s'explique par le fait que l'insuline agit au niveau de nombreux organes en se liant à son récepteur. Les effets de l'insuline sont anabolisants, car favorisent la synthèse des protéines, le stockage des graisses et du glycogène tout en donnant un signal de satiété pour le cerveau (245). L'administration d'insuline va permettre un meilleur contrôle glycémique réduisant considérablement, la perte de glucose dans les urines (équivalent à environ 200 à 400 Kcal/jour) et par conséquent un gain énergétique calorique d'où un gain de 5 à 10 kg sur une année (246).

En plus d'une diminution de la perte calorique, la prise de poids s'accélère avec les épisodes d'hypoglycémies. L'insulinothérapie a comme effet secondaire majeur la survenue fréquente d'hypoglycémie. Ces hypoglycémies sont corrigées par le patient par l'ingestion d'une quantité de calories supérieure à ce qui est nécessaire à sa correction. En effet, les patients qui ressentent une hypoglycémie sévère ont une prise de poids moyenne de 7 kg sur un an alors que ceux qui ne ressentaient pas d'hypoglycémie sévère ont une prise de poids de 4.5 kg (246).

- Les effets indésirables rares :

- **Hypokaliémie** : par des déplacements intracellulaires du potassium secondaire à une stimulation de la pompe Na-K⁺ induite par l'insuline.
- Les **réactions allergiques** locales aux points d'injection (spécialement chez les patients allergiques au latex en raison du caoutchouc contenu dans les bouchons des flacons. Ces réactions sont caractérisées par des brûlures immédiates suivies d'un érythème, une douleur, un prurit et d'une induration qui peuvent persister plusieurs jours.
- Une réaction **allergique généralisée** : qui reste assez rare,
- Une **atrophie** ou hypertrophie locale du tissu adipeux : les lipodystrophies ²²,
- Production d'anticorps anti-insuline circulants responsables des résistances aux insulines.

Après la découverte de l'insuline, plusieurs scientifiques ont développé des médicaments permettant la prise en charge du diabète de type II : les antidiabétiques oraux.

5.2. Les antidiabétiques oraux :

5.2.1. Définition et historique :

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont divisés en deux classes : les normoglycémiants et les insulinosécréteurs. La découverte et le développement de ce type de médicaments se sont fait en deux grandes vagues successives. La première remonte à la fin des années 1950, avec la commercialisation des biguanides et des sulfamides hypoglycémiants (SH). Plus d'une cinquantaine d'années après, ces médicaments restent les leaders du marché en particulier la metformine, utilisée en première intention. Au début des années de 2000, la seconde vague instaure

²² Il s'agit d'une des complications apparentes liées à la trithérapie se manifestant par une fonte des graisses au niveau des jambes, du visage, des bras ou des fesses ou encore par l'accumulation des graisses au niveau des seins/de la poitrine, du ventre ou de la nuque (247).

l'apparition des glitazones, des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV DPP-4 ou gliptines, et tout récemment des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines (248). Les glitazones ont depuis été retiré du marché.

5.2.2. Les différentes classes et molécules des ADO (Tableau X) :

Les classes (Figure 36)	Les molécules : DCI et spécialités
Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales	<ul style="list-style-type: none"> - Acarbose GLUCOR® - Miglitol DIASTABOL®
Les sulfamides hypoglycémiants	<p><u>Durée d'action moyenne 6-12h :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Glipizide GLIBENESE®, GLIBENESE LP® <p><u>Durée d'action longue 12-24h :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamide DAONIL® - Gliclazide DIAMICRON® - Glimépiride AMAREL® - Glibornuride GLUTRIL®
Les biguanides	<ul style="list-style-type: none"> - Metformine GLUCOPHAGE®, STAGID® <i>deux sels différents</i> <p><i>Avec associations :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - + Glibenclamide = GLUCOVANCE® - + Sitagliptine = JANUMET® VELMETIA®
Les gliflozines ou inhibiteurs des SGLT2 *	<ul style="list-style-type: none"> - Canagliflozine INVOKANA® - Dapagliflozine FORXIGA® - Empagliflozine JARDIANCE ®
Les glinides – Méglitinides	<ul style="list-style-type: none"> - Répaglinide NOVONORM®
Les analogues des incrétines ou agonistes des GLP-1**	<ul style="list-style-type: none"> - Exenatide BYETTA® (2 injections/jour), BYDUREON® (1 injection/semaine) - Liraglutide VICTOZA® (1 injection/jour) - Dulaglutide TRULICITY® (1 prise/semaine) - Semaglutide OZEMPIC® (1 prise/semaine)
Les gliptines Ou IDPP-4 ***	<ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptine JANUVIA®, XELEVIA®, <i>associations</i> - Vildagliptine GALVUS®, <i>association avec Metformine EUCREAS®</i> - Saxagliptine ONGLYZA®, <i>association avec Metformine KOMBOGLYZE®</i>

Tableau X : Tableau récapitulatif des différentes molécules disponibles dans les classes des ADO (249)

* SGLT2 : cotransporteur glucose-sodium de type 2 ; ** GLP-1 : Glucagon like peptide 1 ; *** IDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4.

5.2.3. Les mécanismes d'action (Tableau XI) (Figure 36) :

Tissus cibles	Classes médicamenteuses	Mécanisme d'action
Les intestins	Inhibiteurs des alpha glucosidases	Diminution de l'absorption du glucose par l'inhibition de l'hydrolyse des polysaccharides en monosaccharides absorbables. Cette classe est responsable du retardement de l'absorption des glucides et aboutissent à une réduction des glycémies post-prandiales (250).
Muscle	Metformine	Elle a plusieurs effets : elle réduit la production de glucose par le foie en inhibant la glucose-6-phosphate, améliore la sensibilité des cellules à l'insuline produite par le pancréas, stimule la captation du glucose par les cellules musculaires afin de baisser le taux de glycémie et supprime et réduit l'appétit afin de contrôler le poids (251).
Foie		Réduction de la production du glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse (251).
Rein	Gliflozines	Cette classe inhibe le transporteur de sodium-glucose SGLT2 présent dans les reins. Ce mécanisme d'action permet de réduire la réabsorption du glucose par les reins et d'augmenter l'excrétion du glucose dans les urines pour diminuer la glycémie.
Pancréas	Sulfamide hypoglycémiant Méglinide	Augmentation de la sécrétion d'insuline en bloquant les canaux potassiques des cellules β -pancréatiques, déclenchant ainsi une dépolarisation membranaire responsable de l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants. Par conséquent, le calcium rentre dans les cellules ce qui déclenche la libération de l'insuline (252).
	Incrétinomimétiques	Cette classe mime l'action des incrétines : elle stimule la sécrétion de l'insuline dépendante du glucose par les cellules β -pancréatiques et inhibe la sécrétion post-prandiale de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques (254).
Intestin	Gliptines	Inhibition de l'enzyme DPP-4 responsable de la dégradation des incrétines (une hormone produite par l'intestin qui stimule la production d'insuline et réduit la production du glucose par le foie). Ainsi le taux d'incrétine est augmenté ce qui fait diminuer la glycémie (253).

Tableau XI : Les différents mécanismes d'action des ADOs en fonction de leur tissus cibles (249).

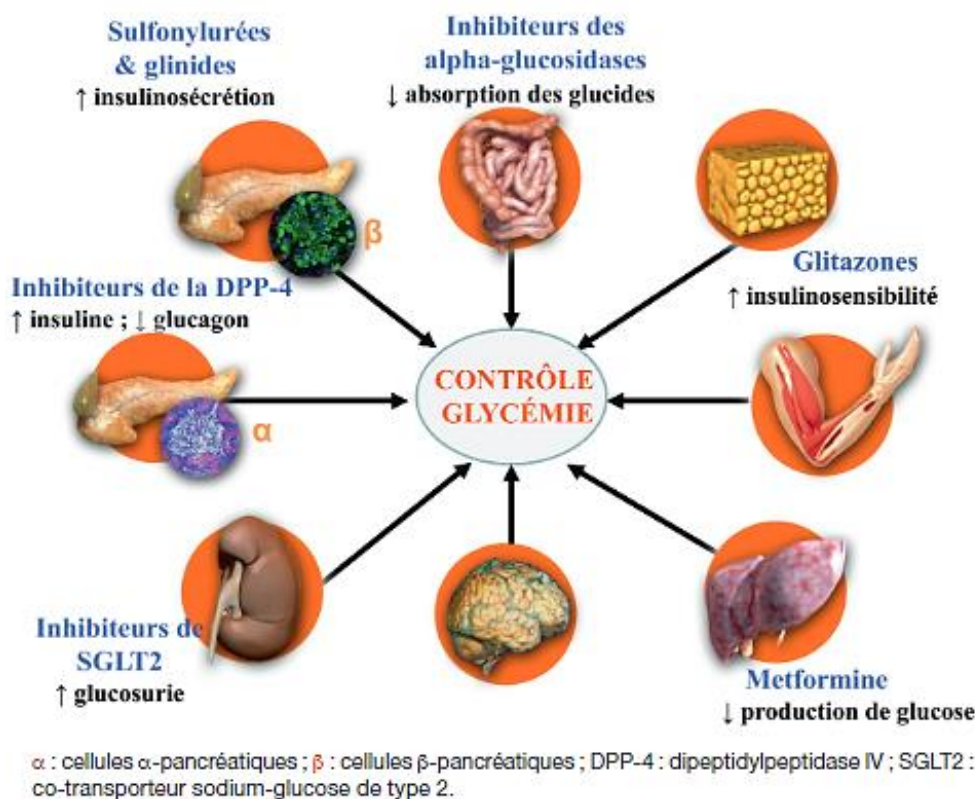


Figure 36 : Les sites d'action des différents antidiabétiques oraux (248)

Les doses et les durées d'action sont variables en fonction des molécules. En effet nous retrouvons (Tableau XII) (240) :

Médicaments : DCI, Princeps	Dose quotidienne	Durée d'action	Commentaires
Les sulfamides hypoglycémiants			
Glipizide, libération normale (LN) Minidiab®	2.5 mg 1x/jour 20 mg 2x/jour	12-24 heures	Pas d'efficacité à des doses > 10 mg/jour
Glipizide, libération prolongée (LP) GLIBENESE® OZIDIA®	2.5 à 20 mg 1x/jour	24 heures	
Glimépiride AMAREL®	1 à 8 mg 1x/jour	24 heures	Respecter un palier de 1 à 2 semaines d'augmentation de doses. Préférer une dose maximale de 6 mg/jour (256) <u>½ vie plasmatique</u> : 10 heures (255)

Les Glinides – Méglitinides			
Répaglinide NOVONORM®	0.5 à 4 mg 3x/jour	3-4 heures	Au moment des repas.
Les biguanides			
Metformine à libération normale GLUCOPHAGE®	500 mg 1x/jour 1000 mg 3x/jour	6 à 10 heures	La metformine diminue l'absorption de la vitamine B12 (255). A prendre après les repas.
Metformine à libération prolongée STAGID®	500 mg à 2g 1x/jour	24 heures	
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase			
Acarbose GLUCOR®	25 à 150 mg 3x/jour 300 mg à 600 mg en 3 prises/jour max	6 à 10 heures	A prendre au début des repas donc efficacité sur la glycémie post prandiale. Augmentation par pallier sur plusieurs semaines. <u>/!\ Inhibiteurs enzymatiques intestinaux ½ vie plasmatique : très courte (255)</u>
Miglitol DIASTABOL®	25 à 100 mg 3x/jour	6 à 10 heures	
Inhibiteurs de la DPP-4 : Analogues du GLP-1			
Liraglutide VICTOZA®	5 mg 1x/jour	24 heures	Utilisable en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (<i>à l'exception de la Linagliptine</i>) (257).
Saxagliptine ONGLYZA®	25 à 100 mg 1x/jour	24 heures	
Sitagliptine JANUVIA®, XELEVIA®	2.5 à 5 mg 1x/jour	24 heures	
Agonistes du récepteur GLP-1			
Semaglutide OZEMPIC ®	3 mg 1x/jour à augmenter à 7 mg 1x/jour après 30 jours puis à 14 mg 1x/jour après 30 jours supplémentaires	24 heures	Peut induire un faible risque d'hypoglycémie et une perte du poids. Peut être associé à une progression de la rétinopathie diabétique.
Inhibiteurs du SGLT-2			
Canagliflozine INVOKANA®	100 à 300 mg 1x/jour	24 heures	La posologie varie en fonction de la gravité de la maladie, l'association avec d'autres médicaments et la réponse au traitement (258).
Dapagliflozine FORXIGA®	5 à 10 mg 1x/jour	24 heures	
Empagliflozine JARDIANCE ®	10 à 25 mg 1x/jour	24 heures	

Tableau XII : Les durées d'action et les doses quotidiennes à recommander chez quelques antidiabétiques oraux en fonction de leur classe pharmacologique (240)

5.2.4. Les effets indésirables des ADOs :

5.2.4.1. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase intestinale :

- **Troubles digestifs** du fait de l'inhibition de l'hydrolyse des polysaccharides. Ceci entraîne l'augmentation de leur taux dans l'intestin. Ils sont alors utilisés par la flore microbienne qui les détruit par mécanisme de fermentation. La fermentation est à l'origine de la production de gaz qui induiront des **douleurs abdominales, diarrhées** et des **flatulences**.
- **Hypoglycémie** : si association avec **d'autres traitements anti-diabétiques**
- Risque grave et rare d'**hépatite** grave avec l'**acarbose**.

Précaution d'emploi (PE) :

- La posologie doit être augmentée progressivement afin d'éviter cet effet indésirable.
- Le diabète gestationnel est uniquement traité avec de l'insuline.

Les contre-indications (CI) :

- Hypersensibilité ;
- Les enfants < 15 ans (**Acarbose**), < 18 ans (**Miglitol**) ;
- **Troubles digestifs** : les maladies inflammatoires intestinales, les hernies intestinales majeures, l'obstruction partielle du colon, les troubles de la digestion et de l'absorption... ;
- Insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique sévère ;
- Allaitement avec le **Miglitol**.

5.2.4.2. Les biguanides : La Metformine :

- **Des troubles digestifs** (diarrhées) > 10%, nécessitant une adaptation de la posologie de façon progressive ;
- Un goût métallique > 3% ;
- **Une acidose lactique** (rare) chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

Une insuffisance rénale aigue, un jeûne prolongé, un éthyisme, une insuffisance hépatique chronique, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, un état d'hypoxémie. Un dosage de la **créatinine sérique** est important pour le suivi de la fonction rénale.

Les symptômes d'une acidose lactique : une dyspnée acidotique, des crampes musculaires, des troubles digestifs, une grande asthénie et une hypothermie.

L'acide lactique est transformé en glucose au niveau hépatique et rénal par le phénomène de la néoglucogenèse. La Metformine inhibe la néoglucogenèse permettant l'accumulation du **lactate**. Si la fonction rénale diminue l'élimination de la **Metformine** est également diminuée entraînant un surdosage avec un risque d'acidose lactique par l'accumulation de lactate (Figure 37).

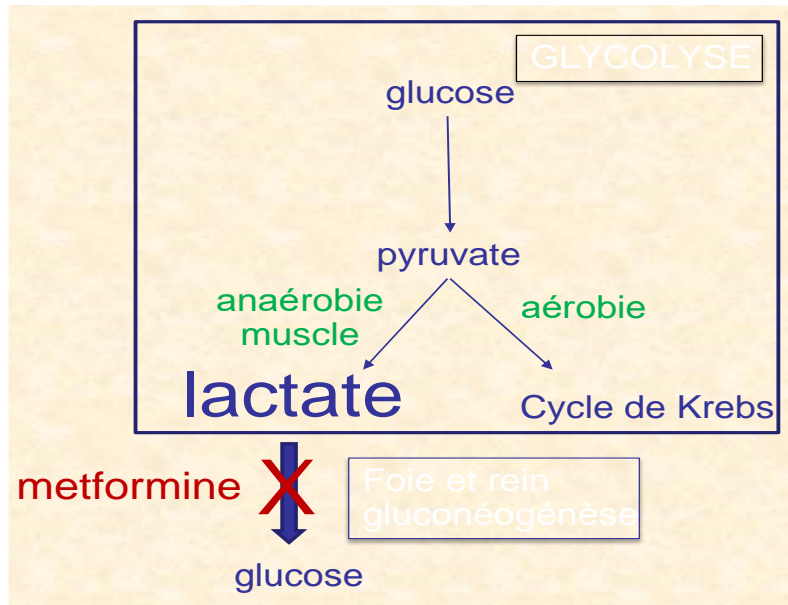


Figure 37 : L'effet de la Metformine sur la glycolyse (259)

Les CI :

- Les affections entraînant une hypoxie tissulaire telles que l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire ;
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, une intoxication alcoolique aiguë ;
- Une déshydratation ;
- Une **Infection grave** ;
- Un diabète acido-cétosique, pré-coma diabétique ;
- **La grossesse et l'allaitement** ;

5.2.4.3. Gliflozines : Inhibiteurs des SGLT-2 :

De la Canagliflozine :

- **Pas d'hypoglycémie** car ne joue pas sur la sécrétion d'insuline ;
- **Perte de poids** de 2 kg en moyenne ;
- **Une hypotension artérielle** accentuée par une déshydratation causée essentiellement par une augmentation de production d'urine et une excrétion accrue de glucose. Ce médicament est à privilégier chez les patients présentant une hypertension artérielle ;
- **Risque thromboembolique.** Il faut boire beaucoup d'eau pour diminuer le risque de formation de caillot de sang car la déshydratation peut contribuer à l'augmentation de la viscosité du sang ;
- **L'insuffisance rénale** ;
- **Les infections urogénitales souvent fongiques** qui sont multipliée par 4 à 7 fois du fait de l'augmentation de la glycosurie.
- **Acidocétose diabétique** ;

5.2.4.4. Les sulfonylurées = Les sulfamides hypoglycémiants :

- **Une hypoglycémie ;**
- **Une prise de poids** de 2 à 3 kg qui augmente le risque cardiovasculaire ;
- Des éruptions cutanéomuqueuses ;
- Des troubles digestifs ;

Les CI : Allergies, diabète de type I, insuffisance hépatique, grossesse et allaitement,

Association CI : avec le **miconazole** et le **fluconazole** car ce sont des inhibiteurs du CYP450. Ils favorisent l'accumulation des sulfamides et donc augmentent le risque des hypoglycémies.

Cette classe connue pour sa liaison importante aux protéines plasmatiques peut entraîner des interactions médicamenteuses en cas d'association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et être inhibée par les inhibiteurs enzymatiques (le jus de pamplemousse, les macrolides, les antifongiques). Ces interactions sont à l'origine d'une hypoglycémie (260).

Association déconseillée : **Danazole** DANATROL ®. PE : sujets de plus de 65 ans.

5.2.4.5. Les glinides – Les Méglitinides :

- **Une hypoglycémie ;**
- Des éruptions cutanéomuqueuses ;
- Des troubles digestifs ;
- Enfant < 12 ans,
- Allergie,
- Diabète type 1,
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère,
- Allaitement, grossesse ;

Associations déconseillées voire CI : Association avec le **gemfibrozil** qui est un inhibiteur du CYP2C8. L'association avec ce dernier augmente la concentration du Répaglinide dans l'organisme.

5.2.4.6. Les gliptines :

5.2.4.6.1. Les Analogues des incrétines GLP-1 :

- Les hypoglycémies ;
- **Une perte de poids ;**
- **Des nausées**, vomissements, diarrhées ;
- Des vertiges, des céphalées, et des agitations ;
- **Des pancréatites** accompagnées de nausées, vomissements et douleurs abdominales ;
- Des troubles thyroïdiens : apparition de goitres

Les CI : l'hypersensibilité, le diabète type I, l'acidocétose diabétique, l'insuffisance rénale sévère, la grossesse, l'allaitement, les enfants < 18ans.

5.2.4.6.2. Les inhibiteurs de la DPP-4 :

- Réaction d'hypersensibilité présentant des angioœdèmes, des lésions cutanées exfoliatives, etc. ;
- Troubles digestifs : **nausées**, vomissements, constipation induisant une **perte de poids** ;
- **Les infections respiratoires hautes** ;
- **Les hépatites, les pancréatites** ;
- Les lésions cutanées ;
- Des céphalées,
- Une dépression

Les CI : l'hypersensibilité, le diabète type I, l'acidocétose diabétique, l'insuffisance rénale sévère, la grossesse, l'allaitement, les enfants < 18ans ;

5.3. Les recommandations de l'HAS de la prise en charge du diabète de type II :

D'après l'HAS (Haute Autorité de la Santé), la prise en charge du diabète de type II passe par plusieurs types de traitements en fonction de leur efficacité (261).

Le traitement initial nécessite le respect des règles hygiéno-diététiques (RHD) obligatoires et réévaluées régulièrement à chaque étape de la stratégie thérapeutique. Ces règles hygiéno-diététiques correspondent aux (142,146) :

- Choix d'aliments sains qui constituent la base fondamentale de prise en charge des patients diabétiques. Les repas doivent (262) (Tableau XIII) :
 - o Être faibles en glucides (45% pour couvrir les besoins énergétiques tout en limitant les épisodes hyperglycémiques en post prandiale (263)) et en cholestérol sans sauter de repas (Annexe 2),
 - o Permettre d'étaler les apports de glucides sur l'ensemble de la journée (3 à 5 prises),
 - o Comprendre des collations entre les trois principaux repas,
 - o Inclure la consommation de fibres alimentaires (fruits et légumes d'environ 20 à 30 g (200)),
 - o Privilégier du poisson dans plusieurs repas de la semaine car la consommation de poisson ralentit l'absorption du cholestérol et des sucres et donc évite une hyperglycémie,
 - o Limiter les apports en matières grasses tout en garantissant un apport important des vitamines A, D, E et K (les vitamines liposolubles) et des acides gras essentiels retrouvés dans les lipides monoinsaturés (huile d'olive) et insaturés (263) (Annexe 1).

De plus, il faut :

- Eviter le grignotage et les régimes restrictifs sur le long terme ;
- Prendre le traitement comme prescrit par le médecin ;
- Avoir une activité physique régulière : 30 min de marche par jour minimum 3 fois par semaine ou pratiquer 2 heures 30 d'activité d'intensité modérée par semaine. Cette activité

physique peut permettre d'abaisser de 0.6% l'HbA1c. L'activité physique ne comprend pas seulement le sport mais aussi les loisirs, le jardinage, la danse, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur, descendre du métro une station avant la destination finale pour terminer le trajet à pied, etc. (263) ;

- Limiter le surpoids : fixer un objectif de réduire les apports énergétiques de 15 à 30% pour permettre une réduction du poids (263) ;
- Savoir détecter les urgences vitales liées au diabète.

Nature du nutriment	Pourcentage par repas
Glucides	45 % de la ration globale <i>en fonction de la clinique du patient diabétique</i>
Protides	15 % de la ration globale
Lipides	35 % de la ration alimentaire

Tableau XIII : Répartition de la composition conseillée d'un repas en nutriments (263)

Toutes les mesures portant sur la diététique et l'activité physique sont efficaces. En effet, une étude « *Diabetes Prevention Program* » a analysé les résultats d'une prise en charge intensive portant sur la diététique et l'activité physique chez les patients intolérants au glucose versus les patients sous Metformine. Cette étude a démontré qu'un suivi régulier des RHD permet de diminuer de 58% la fréquence du passage du stade prédiabétique au stade de diabète et ce par rapport à la population suivie de façon habituelle. Mais malheureusement, pour d'autres personnes, ces modifications de mode de vie sont difficiles à accepter d'où la nécessité de recourir à un traitement par un médicament (263).

L'optimisation de la prise alimentaire passe par la connaissance des rythmes biologiques et du mode de vie des personnes. Cette notion repose sur la **chrononutrition** reposant sur l'apport optimal des bons aliments au bon moment de la journée (120).

Par conséquent, le recours à des traitements médicamenteux s'avère indispensable pour atteindre les objectifs glycémiques. Cette prise de médicament doit toujours être accompagnée d'un respect des RHD concomitante.

En cas d'échec des RHD, en fonction de la tolérance du patient et des résultats recherchés, est mis en place (Annexe 3) :

❖ ***En première intention :***

La Metformine en monothérapie sauf en cas d'une intolérance à cette molécule. En cas de contre-indication à la Metformine, il est possible de prescrire :

- Un traitement par Sulfamides hypoglycémisants,
- Ou, un schéma insulinaire intensifié qui pourra être instauré en cas de diabète très déséquilibré avec des glycémies supérieures à 3g/L répétées et/ou une HbA1c > 10%

- ❖ **En deuxième intention**, en cas d'un échec de la monothérapie avec un objectif glycémique non atteint, une bithérapie orale sera nécessaire :

Deux cas de figures se présentent :

- Une bithérapie regroupant la metformine + les sulfamides hypoglycémiants avec une surveillance accrue de la prise de poids et de la survenue des hypoglycémies.
 - Dans le cas d'une intolérance aux sulfamides hypoglycémiants, le conditionnement de la bithérapie sera fonction de l'écart par rapport à l'objectif glycémique cible :
 - Ecart à l'objectif glycémique < 1% : association de la metformine + répaglinide ou metformine + inhibiteurs des alpha glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4 en cas de survenue d'hypoglycémies.
 - Dans le cas de l'échec de la bithérapie orale et un écart à l'objectif glycémique ≥ 1%, une association de metformine + une insuline sera nécessaire. Si l'IMC est ≥ 30 ou si prise de poids sous insuline, une association de Metformine + analogue du GLP-1 est à envisager.
 - Dans le cas d'une intolérance à la Metformine, deux cas de figures se présentent :
 - Ecart à l'objectif glycémique < 1% : association de Sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha glucosidases ou avec inhibiteurs de la DPP-4.
 - Dans le cas de l'échec de la bithérapie orale avec un écart à l'objectif glycémique ≥ 1%, une association d'un sulfamide hypoglycémiant et d'une insuline sera nécessaire sauf dans le cas d'une prise de poids ou d'un IMC ≥ 30. Dans ce cas, une association d'un sulfamide hypoglycémiant et d'un analogue du GLP-1 est la mieux adaptée dans ce cas.

Si la bithérapie reste inefficace, un recours à une trithérapie est essentiel pour favoriser la meilleure prise en charge du patient diabétique ;

- ❖ **En troisième intention** :

L'association de molécules à choisir sera encore une fois fonction de l'écart à l'objectif glycémique cible.

- Dans le cas d'un écart à l'objectif < 1% et d'une possibilité de traitement par la metformine, une trithérapie de metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur des alpha glucosidases ou une association metformine + un sulfamide hypoglycémiant + une sitagliptine.
- En cas d'échec du premier cas de figure et d'un écart à l'objectif ≥ 1%, une association de metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline sauf dans le cas d'un IMC ≥ 30 ou une prise de poids où il faut remplacer l'insuline par un analogue du GLP-1.

❖ **En quatrième intention :**

Si l'objectif glycémique cible est non atteint, une instauration d'un traitement par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher peut être nécessaire. Dans l'éventualité d'un risque d'hypoglycémie nocturne, le changement de l'insuline est à privilégier contre une insuline analogue lente.

Dans le dernier cas de figure, si malgré toutes ces stratégies thérapeutiques l'objectif glycémique cible n'est toujours pas atteint, un schéma basal bolus est à adopter pour garantir un meilleur contrôle glycémique.

Le choix de l'insuline à utiliser et son schéma d'injection sont importants. Il faut (264) :

- Préférer les analogues de longue durée d'action (insuline glargine ou détémir) pour diminuer le risque d'hypoglycémie, et la détémir par rapport à la glargine pour diminuer les effets de prise de poids,
- Préférer l'insulinothérapie vespérale à deux injections d'insuline mixte avant le petit-déjeuner et le dîner, ou trois injections d'insuline rapide avant les repas,

Les schémas d'insulinothérapie les plus courants sont les suivants (255):

- **En première intention :** utilisation d'une insuline analogue lente. Ce schéma consiste en une injection par jour d'un analogue lent dont la durée d'action est d'environ 24 heures. L'injection peut se faire au coucher ou à un autre moment de la journée. La poursuite des antidiabétiques oraux est nécessaire dans ce schéma.
- **En deuxième intention :** Il s'agit du schéma nommé « insuline au coucher ». Dans ce schéma nous associons une injection de NPH le soir et la poursuite des antidiabétiques oraux. L'ajout de l'insuline pendant la nuit permet de s'opposer à la néoglucogenèse hépatique et de normaliser la glycémie au réveil. Les glycémies de la journée seront normalisées également.
- **Le schéma Basal-Bolus :** Ce schéma est proposé chez les patients diabétiques de type II devenus insulino-requérants non âgés et qui l'acceptent. Pourtant, il s'agit du schéma de référence dans le diabète de type I. Dans ce protocole, une nécessité d'arrêt des autres antidiabétiques est requise. Une obligation de faire entre 4 à 6 injections s'impose (1 à 2 d'analogue lent et 2 à 3 voire plus d'analogue rapide). Cette démarche permet de garantir un meilleur équilibre glycémique et une adaptation des doses plus facile (265).

6. Une optimisation des traitements antidiabétiques synchronisée avec la chronobiologie :

6.1. Les rythmes circadiens du métabolisme du glucose :

Des études menées par des tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), afin de mettre en évidence un rythme circadien dans la réponse de l'organisme face à un apport de glucose exogène (266). La glycémie une heure après l'ingestion de 1g/kg de glucose est supérieure quand l'ingestion est réalisée l'après-midi que le matin. Cette différence de glycémie est due à l'implication des variations circadiennes de la sécrétion pancréatiques de l'insuline.

En plus d'une sécrétion suivant des rythmes circadiens, l'insuline a une efficacité hypoglycémiante qui varie en fonction du moment de la journée. En effet, Gibson et son équipe ont démontré que la chute de glucose chez un homme sain après une injection intraveineuse d'insuline est d'environ 48% à 8h du matin contre 30% à 17h (267). Ces mêmes résultats sont retrouvés chez les patients diabétiques (268).

Enfin, une étude menée par *Mirouze* et ses collègues a montré que les besoins en insuline varient en fonction du rythme nyctéméral chez un patient diabétique insulino-dépendant ayant bénéficié d'une greffe d'un dispositif de pancréas artificiel. Les besoins les plus importants en insuline se situent en fin de matinée ou au début de l'après-midi, tandis que les besoins minimaux sont retrouvés pendant la nuit (269).

6.2. Le bon médicament au bon moment :

6.2.1. Les médicaments antidiabétiques injectables : les insulines :

Afin d'assurer une meilleure chrono-thérapie, plusieurs paramètres doivent être pris en compte, dont la synchronisation des repas du patient à des horaires concordant avec son rythme de vie (223). En effet :

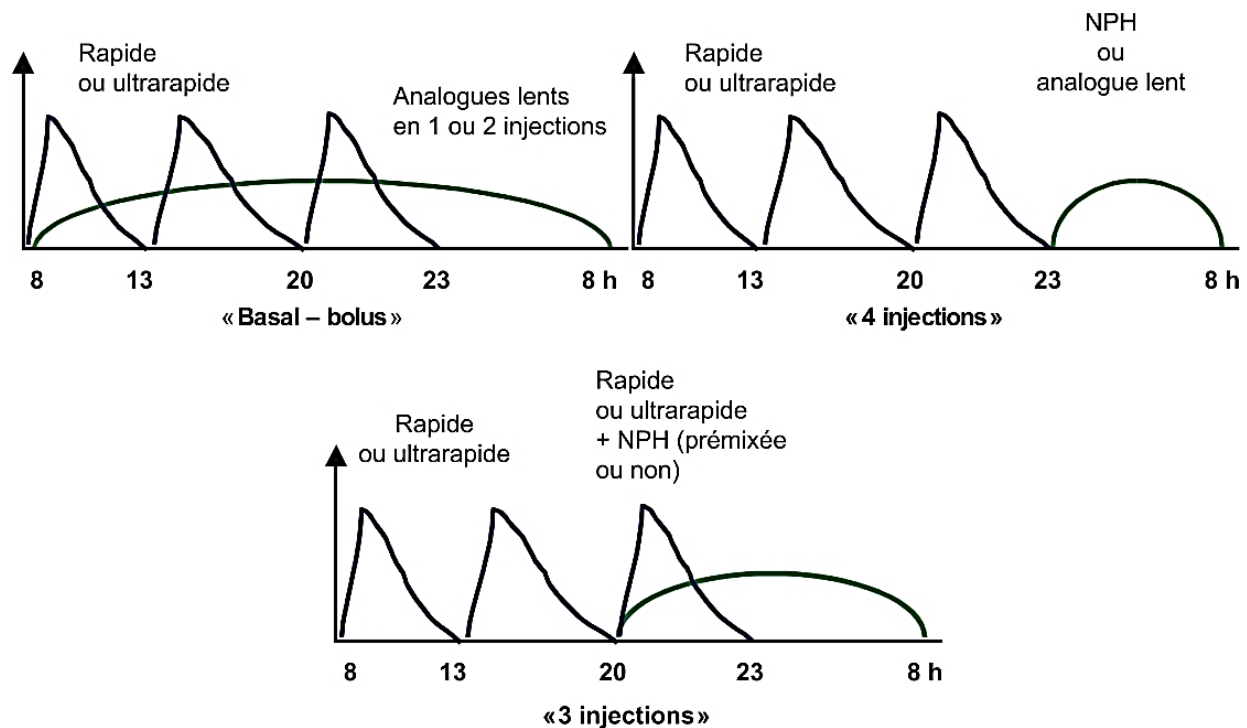
- L'effet hypoglycémiant de l'insuline injectée est maximal en matinée et minimal au coucher,
- Les besoins en insuline sont plus importants au milieu de la période d'activité et plus bas au milieu de la nuit,
- Le rythme circadien biologique de l'insuline doit être mimé le plus possible. En effet, le pic de l'insuline se trouve vers 14 h et le creux vers 2 h du matin avec deux autres pics au moment du petit déjeuner et du dîner,
- Les doses d'insuline après les repas ne doivent pas être oubliées, quel que soit l'heure de leur prise,
- L'objectif glycémique visé est compris entre 4.5 et 6.5 mmol/L (0.81 et 1.17 g/L) à jeun grâce à des contrôles glycémiques réguliers.

Par conséquent, le patient doit être capable d'estimer la teneur des apports alimentaires en glucides et adapter la dose d'insuline à administrer en fonction de la qualité et la quantité glucidique de son repas. Les insulines d'action rapide sont injectées au moment des repas, les insulines intermédiaires doivent être agitées avant l'utilisation afin d'homogénéiser les suspensions et les

insulines d'action lente doivent être administrées tous les jours à une heure qui convient le plus au patient.

Ainsi, le schéma optimal de prise des insulines sera mis en place en fonction du mode de vie du patient (223). Pour rappel :

- Le « basal-bolus » comprend une injection quotidienne d'une insuline lente et une injection à chaque repas d'insuline d'action rapide avec une dose adaptable selon les repas consommés. C'est le schéma optimal au niveau de la liberté alimentaire fournie au patient (Figure 38),
- L'insuline d'action intermédiaire a un schéma de deux injections / jour,
- L'insuline ou les analogues d'action intermédiaires à début d'action rapide ont un schéma de deux injections / jour,
- Le « bed-time » dans le diabète de type II mal contrôlé avec les ADOs, les patients auront un schéma d'injection quotidienne d'une insuline d'action lente le soir à condition que l'insuline soit compatible avec la prise des antidiabétiques oraux.



Ce schéma peut aussi être obtenu avec trois injections de mélanges préconditionnés d'analogues de l'insuline

Figure 38 : Les schémas du traitement par les différents types d'insuline (270)

6.2.2. Les antidiabétiques oraux :

6.2.2.1. Acarbose et Miglitol :

L'optimisation du moment de prise optimale de l'Acarbose et du Miglitol est conditionnée par les effets indésirables qu'il peut induire ainsi que les rythmes circadiens à l'origine de ces effets indésirables. Pour rappel, l'Acarbose et le Miglitol sont des inhibiteurs enzymatiques intestinaux responsables de troubles digestifs. L'Acarbose se fixe sur le site actif de l'alpha-glucosidase intestinale et l'inhibe. Par la suite, cette molécule ne sera pas résorbée au niveau intestinal car elle mime l'état de transition de la réaction d'hydrolyse de l'oligosaccharide avec élimination fécale et une action locale au niveau digestive. Le moment optimal de prise de cette classe médicamenteuse va s'aligner avec la motilité intestinale qui est maximale vers 9h-14h et minimale vers 21h afin d'éviter les effets indésirables (cf. 1.3.3.4.2) du fait d'une meilleure propulsion intestinale facilitant ainsi l'absorption des principes actifs (271). Donc, la première prise doit être faite de préférence vers 8h du matin et la dernière vers 21h maximum et ce avec la première bouchée du repas pour avoir une efficacité sur la glycémie post-prandiale (204).

6.2.2.2. Metformine :

L'optimisation du moment de prise optimale de la metformine n'a pas été encore étudiée de façon précise. Ses effets indésirables digestifs imposent une administration au moment où après les repas. De plus, une augmentation progressive des doses sera réalisée afin de limiter les effets indésirables digestifs en limitant la posologie maximale à 1g trois fois par jour (223) (Tableau XIV).

En tenant compte de l'effet hypoglycémiant maximal de l'insuline en début de matinée, du rythme circadien physiologique de la motilité intestinale maximale entre 9h et 14h et minimale vers 21h (Figure 27), il pourrait être intéressant d'instaurer le traitement par metformine en dose unique le matin afin de pallier les effets indésirables intestinaux. Les associations de metformine et des sulfamides hypoglycémiantes ont des moments de prises similaires à ceux de la metformine seule. Par contre, le patient doit recevoir une ration alimentaire adaptée dans la mesure où les SH exposent à un risque d'hypoglycémie en cas d'apport calorique insuffisant (223).

La metformine est une molécule dont l'action dépend principalement de deux fonctions dans l'organisme : le rein et le foie. Le débit sanguin hépatique optimal se situe à un maximum à 4h du matin et un minimum à 16h de l'après-midi. Un oubli de prise de la metformine à son heure habituelle le midi et un décalage de prise à 16h peut influencer les performances du métabolisme hépatique de la molécule rendant le traitement inefficace ou en surdosage. La fonction rénale quant à elle a une filtration glomérulaire maximale vers 10h-12h du matin et minimale vers minuit, ce qui peut modifier l'élimination de la metformine augmentant ainsi sa concentration dans le sang. En cas d'une mauvaise hydratation au moment de la prise du médicament vers minuit ou diminuant la concentration sanguine de la metformine en cas de prise entre 10h et 12h du matin (204) (cf. 1.3.3.4.2).

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
GLUCOPHAGE® Metformine 500, 850, 1000 mg	1 à 3 prises par jour	Matin, midi et soir au moment du repas ou juste après.
STAGID® Metformine 700 mg	2 à 3 prises par jour	
GLUCOVANCE® Metformine + Glibenclamide	1 à 3 prises par jour	Pendant ou 15 minutes avant le repas. Il ne faut surtout pas sauter de repas après la prise des comprimés

Tableau XIV : Les recommandations proposées de prise de la Metformine (en monothérapie) et ses associations (223).

6.2.2.3. Les Gliflozines : inhibiteurs de SGLT-2 (Tableau XV) :

Il s'agit d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux utilisée en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale ou en association avec les sulfamides hypoglycémiants ou l'insuline (272).

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
FORXIGA® Dapagliflozine 10 mg	1 prise par jour	Au cours ou en dehors des repas à tout moment de la journée
INVOKANA® Canagliflozine 100 et 300 mg	1 prise par jour	Le matin avant le premier repas de la journée
JARDIANCE® Empagliflozine 10 mg	10 à 25 mg 1x/jour	Au cours ou en dehors des repas à tout moment de la journée

Tableau XV : Les recommandations de prise des gliflozines en fonction des molécules (272).

6.2.2.4. Les insulinosécréteurs :

Les sulfamides hypoglycémiants :

Pour rappel, les SH sont des insulinosécréteurs appartenant à la famille des sulfonylurées. En effet, leur prise induit une sécrétion d'insuline dans les heures qui suivent. Cette sécrétion sera à l'origine d'une hypoglycémie qui sera très probablement dangereuse si le patient n'a pas un apport calorique suffisant après la prise du médicament.

Les études visant à optimiser l'heure de la prise des SH n'ont pas été encore réalisées. Cependant, comme pour la metformine, la prise des molécules de cette classe sera synchronisée avec la sécrétion de l'insuline matinale. Il est donc préférable de conseiller une prise le matin au moment d'un petit déjeuner assez copieux si c'est possible (pour éviter l'effet hypoglycémiant) ou de déplacer leur prise le midi au moment du repas (Tableau XVI). Afin d'améliorer les schémas d'administration des SH plusieurs études sont réalisées dont une en 2007 (273). Cette étude a

énoncé qu'une prise unique de Glimépiride (2 mg) juste avant le petit déjeuner se révèle aussi efficace que la même dose administrée deux fois dans la journée (1 mg le matin et 1 mg le soir). Ces résultats ont été retrouvés aussi pour le Glibenclamide.

En conclusion, une prise unique quotidienne conduit la plupart du temps à une meilleure observance de la part des patients et donc un meilleur contrôle de la maladie et ce en l'absence d'effets indésirables. (274)

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
AMAREL® Glimépiride 1, 2, 3 et 4 mg	1 prise par jour	Le matin, avant ou pendant le petit déjeuner voire déplacer la prise au midi si prise alimentaire insuffisante le matin
DAONIL®, HEMIDAONIL® Glibenclamide 5 et 2.5 mg	1 à 3 prises par jour	Le matin, le midi et le soir juste avant chaque repas
DIAMICRON® Gliclazide LM 30 et 60 mg	1 prise par jour	Le matin, avant ou pendant le petit déjeuner voire déplacer la prise au midi si prise alimentaire insuffisante le matin
GLIBENESE LI ou LP ® Glipizide 5 mg	¼ à 4 comprimés par jour : 20 mg/j max	Le matin 30 minutes avant le petit déjeuner.

Tableau XVI : Les recommandations de prise de SH en fonction des molécules (223).

La Répaglinide NOVONORM ® :

Il s'agit également d'un insulinosécréteur. Contrairement aux SH, la répaglinide agit et s'élimine rapidement. Cette présence courte dans l'organisme permet l'optimisation de sa prise adaptée en fonction des repas et selon le rythme de vie de chaque patient et la diminution du risque d'hypoglycémie entre les repas et au cours de la nuit. Des variabilités interindividuelles existent ; cette molécule peut avoir une efficacité à 0.5 mg/prise chez certains individus alors que pour d'autres il faudra au moins 4 mg/prise pour atteindre l'objectif glycémique souhaité.

Afin de définir le moment de prise optimal dans la journée, une étude analysant 19 patients révèle que 3 à 4 prises par jour permettent un meilleur contrôle de la glycémie et une grande flexibilité pour les patients (275). D'où l'adoption du schéma de « *mealtime dosing* » correspondant à un comprimé de Répaglinide à chaque repas quel que soit l'heure du repas et ce 0 à 30 minutes avant chaque repas (276).

Les gliptines : Sitagliptine (JANUVIA®, XELEVIA®) et Vildagliptine (GALVUS®) :

Pour rappel, les gliptines sont des inhibiteurs de la DPP-4. Ils provoquent une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sécrétion du glucagon. Ces deux molécules ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. En effet, la Sitagliptine a un délai d'absorption qui va

de 1 à 4 heures avec une $\frac{1}{2}$ vie de 12h30 et une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 38% contre un délai d'absorption de 1,7h et une liaison aux protéines plasmatiques de 9.3% avec une $\frac{1}{2}$ vie de 3h pour la vildagliptine (277).

D'après une étude menée en 2007 par Bergman et ses collègues (278), la cinétique de ces deux molécules n'est pas influencée par la prise alimentaire. Cependant, à cause de la longue durée d'action de la sitagliptine, une seule administration est nécessaire favorisant ainsi l'observance des patients. Concernant la vildagliptine, deux administrations par jour sont nécessaires pour garantir un meilleur effet (279). L'administration se réalise le matin au moment du petit déjeuner et éventuellement une seconde le soir (Tableau XVII).

Pour les associations avec la metformine, il faut avoir une administration concomitante avec le moment du repas afin de limiter les troubles digestifs relatifs à la metformine.

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
JANUVIA®, XELEVIA® Sitagliptine 50 et 100 mg	1 prise par jour	Le matin avant ou pendant le petit déjeuner
GALVUS® Vildagliptine 50 mg	2 prises par jour	Le matin et le soir, juste avant ou au moment des repas
JANUMET®, VELMETIA® Sitagliptine + Metformine, EUCREAS® Vildagliptine + Metformine	2 prises par jour	Le matin et le soir pendant ou juste après les repas
ONGLYZA® Saxagliptine 5mg,	1 prise par jour	Pendant ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée
Saxagliptine + Metformine KOMBOGLYZE® 2.5/1000 mg	1 comprimé 2 fois par jour	Au moment des repas (280)

Tableau XVII : Les recommandations de prise des gliptines en fonction des molécules (223).

6.3. Un antidiabétique injectable : Les incrétinomimétiques, analogues du GLP-1 :

Il s'agit de peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale du fait de leur destruction par les sucs gastriques. L'administration est faite par injection par voie sous-cutanée.

Les deux principales molécules étudiées sont l'exénatide et le liraglutide. L'exénatide nécessite deux prises par jour du fait d'une $\frac{1}{2}$ vie courte de 2.4 heures contrairement au liraglutide qui n'en requiert qu'une seule grâce à une $\frac{1}{2}$ vie longue de 13 heures (281).

Comme pour les autres classes d'antidiabétiques oraux, les études chronopharmacologiques pour spécifier le moment de prise optimal ne sont pas réalisées et principalement pour cette classe d'antidiabétiques récente. Pourtant, les études comparatives entre les deux molécules vont permettre d'élaborer le schéma de prise le mieux adapté. Chiquette et ses collègues démontrent que la posologie habituellement recommandée d'exénatide est de 10 µg administrée (282) en deux injections quotidiennes (le matin et le soir) avec un délai d'au moins 6 heures entre les deux injections qui doivent être réalisées dans l'heure précédent le repas (283). Quant au Liraglutide,

l'injection peut se faire à n'importe quel moment de la journée. C'est au patient de définir le moment qui lui convient le mieux (Tableau XVIII).

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
BYETTA® 5 et 10 µg Exénatide	2 injections sous cutanée par jour	Matin et soir dans l'heure précédent le repas
BYDUREON 2mg® Exénatide	1 injection par semaine	Le même jour chaque semaine à n'importe quel moment de la journée. Si le jour de l'administration doit être modifié, la dose suivante doit être faite au moins 24h plus tard (284).
VICTOZA® Liraglutide	1 injection sous cutanée par jour	Selon le moment convenant au mieux le patient
TRULICITY 0.75, 1.5, 3 et 4.5 mg® Dulaglutide	1 injection sous cutanée par semaine	Le même jour chaque semaine. Si le jour de l'administration doit être modifié, la dose suivante doit être faite plus de 3 jours après la précédente injection

Tableau XVIII : Les recommandations de prise des incrétinomimétiques en fonction des molécules (223).

6.4. Adaptation posologique des ADOs en fonction des rythmes biologiques perturbés :

Un des principaux rythmes perturbés pendant le diabète est le rythme circadien rénal. Cette modification du rythme circadien rénal peut être une raison d'une d'inadaptation thérapeutique pouvant entraîner une insuffisance rénale. En effet, le rein joue un rôle important dans l'élimination des médicaments en général (285), et les médicaments utilisés pour traiter le diabète en particulier (286). La prescription des médicaments antidiabétiques est l'objet d'une adaptation posologique afin de garantir une balance chronotolérance/chronotoxicité bénéfique en fonction des stades de la fonction rénale (Tableau XIX).

Stades	Description	DFG dérivé de la MDRD (ml/min/1.73m ²)	Clairance rénale dérivée de la CG (ml/min)
1	Pas d'IRC	≥ 90	> 80
2	IRC légère	60 – 89	50 – 80
3	IRC modérée	30 – 59	30 – 50
4	IRC sévère	15 – 29	< 30
5	IRC terminale	< 15 (ou dialyse)	Dialyse

Tableau XIX : Les différents stades d'insuffisance rénale chronique (IRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par deux formules, la « Modification of diet in renal disease » (MDRD) et la Clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (CG) (287). La formule CG n'est pas adaptée aux enfants, aux personnes âgées de plus de 75 ans, ni aux personnes trop maigres ou obèses.

En cas d'insuffisance rénale (IR), des modifications chronopharmacocinétiques (CPk) des PA ont lieu. En effet, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination rénale des principes actifs sont fortement modifiés en cas d'IR (288) :

❖ **L'absorption :**

Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale, nous observons des **gastroparésies** fréquentes qui conduisent à un ralentissement de la vidange gastrique. Ceci est à l'origine de l'augmentation du temps de passage du PA de l'estomac à l'intestin, ralentissant ainsi son absorption. Ce phénomène s'accompagne souvent d'une augmentation du pH gastrique diminuant l'absorption des PA normalement absorbés en milieu acide et altérant le délitement des formes galéniques solides (289).

Une inflammation de la muqueuse intestinale est également observée chez ces patients. Ceci est due à l'augmentation de la perméabilité des membranes intestinales et donc l'augmentation réciproque de l'absorption des PA normalement absorbé au niveau intestinal caractérisant la biodisponibilité. Une rétention hydrosodée entraîne la formation d'un œdème au niveau de la muqueuse gastrique permettant la diminution de l'absorption des PA.

❖ **La distribution :**

La modification de la distribution des PA survient principalement suite à une protéinurie après une IR. Cette protéinurie est à l'origine d'une hypoalbuminémie et une augmentation de la fraction libre des PA acides faibles. En effet, des toxiques azotés comme l'urée (pH basique) vont s'accumuler dans le corps et vont rentrer en compétition avec les PA basiques pour la liaison à l' α 1-glycoprotéine acide, une protéine plasmatique. Ainsi, la fraction libre des PA basiques disponibles en grande quantité, entraînent un risque de survenue d'effets indésirables.

- ✓ Les **Sulfamides** et la **Dapagliflozine** font partie des PA qui sont très fortement liés aux protéines plasmatiques.

Par rapport à la distribution tissulaire, l'IR peut entraîner une rétention œdémateuse hydrosodée à l'origine de l'augmentation du compartiment extracellulaire (EC). Ce compartiment EC stocke les PA et donc diminue sa concentration dans le sang. Dans le cas de PA hydrophiles, le volume de distribution est augmenté ainsi que la demi-vie d'élimination.

❖ **Le métabolisme :**

Les réactions de biotransformation sont fortement modifiées par la concentration de l'urée dans le sang en cas d'IR. Lorsque l'urémie est élevée, elle participe à la diminution de l'activité des enzymes hépatiques et intestinales responsables du métabolisme des PA. Il s'agit des réactions de réduction, d'acétylation et d'oxydation. En effet, au niveau du foie, le ralentissement de ces réactions aura comme conséquence une diminution de l'effet de premier passage hépatique et donc une augmentation de la biodisponibilité. Par conséquent, la demi-vie d'élimination et la concentration plasmatique augmentent, d'où l'augmentation de la survenue des effets indésirables des médicaments.

❖ L'élimination :

L'élimination rénale des principes actifs et des métabolites sera modifiée avec la diminution du DFG. Ceci sera à l'origine d'une diminution de l'élimination du PA non lié aux protéines plasmatiques et une diminution de l'expression des transporteurs au niveau des tubules rénaux qui font passer le PA de manière active du sang vers les urines. Par conséquent, les PA s'accumulent dans l'organisme.

Les adaptations posologiques des médicaments antidiabétiques oraux se font donc en fonction du DFG. Lorsque le DFG est supérieur à 60 ml/min/1.73 m², les doses de la majorité des ADOs sont inchangées (Annexe 4). Plus le débit de filtration glomérulaire baisse, plus l'adaptation posologique est nécessaire pour éviter le stade terminal de l'insuffisance rénale l'hémodialyse (287) :

- **L'acarbose** étant peu absorbé dans la circulation systémique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'insuffisance rénale légère à modérée. Néanmoins, en l'absence de données sur la pharmacocinétique et la tolérance de l'acarbose chez les personnes dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1.73m², ce principe actif est donc contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 25 ml/min (290) (Annexe 4).
- Les **sulfamides** quant à eux font partie d'une classe qui est bien modifiée avec la modification du rythme biologique des reins. Nous allons souligner les trois molécules qui ressortent le plus sur le marché : le glimépiride, le gliclazide et glibenclamide (Figure 39).
 - La pharmacocinétique du **Glimépiride** et de ses métabolites est modifiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Dans une étude déroulée sur une période de 3 mois, cette molécule a été jugée efficace et sûre aux posologies usuelle (1 à 4 mg/jour) dans trois groupes de patients insuffisants rénaux dont la fonction rénale était respectivement comprise entre 10 et 20 ml/min, 20 et 50 ml/min et supérieure à 50 ml/min. La posologie initiale était de 1 mg/jour, ensuite ajustée en fonction du contrôle de la glycémie et sera gardée chez le patient insuffisant rénal par précaution (291).
 - La pharmacocinétique du **Gliclazide** à libération modifiée n'est pas altérée chez les patients présentant un DFG compris entre 30 et 90 ml/min. Chez ces patients il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie mais son augmentation doit se faire de façon progressive en surveillant l'apparition d'hypoglycémie. Le Gliclazide est contre-indiqué pour les DFG inférieur à 30 ml/min (292).
 - La pharmacocinétique du **Glibenclamide** est mal connue. Pourtant, d'après la Société Francophone du Diabète (SFD) (293) (Annexe 4), en cas d'une IRC légère (80 à 60 ml/min), les posologies à adapter sont comprises entre 1.25 et 15 mg en fonction de la tolérance du patient. Plus l'insuffisance rénale est poussée, plus une surveillance accrue sera recommandée. Par conséquent, l'utilisation de cette molécule est contre-indiquée à partir d'un DFG inférieur à 30.

- L'utilisation des analogues du GLP-1 à un DFG inférieur à 30 ml/min est non recommandée. En revanche, le **Liraglutide** est utilisable à la même posologie (0.6 à 1.8 mg/jour) dans le cas d'une IRC légère à sévère, mais son utilisation à un DFG inférieur 30 reste non recommandée comme le reste des analogues du GLP-1 (Annexe 4) (Figure 39).
- L'utilisation des Inhibiteurs des DPP-4 est commune chez les patients diabétiques du fait de la facilité du nombre de prises par jour qui est limité à une prise le matin dans la majorité des cas. Cette classe ne nécessite pas d'adaptation posologique dans le cas d'un DFG supérieur à 60 ml/min, néanmoins l'adaptation posologique à des valeurs inférieures de DFG sera variable en fonction des molécules de cette classe. Nous citons les trois molécules de cette classe dans la Figure 39 : la Vildagliptine, la Saxagliptine et la Sitagliptine.
 - Le **Vildagliptine** a une posologie maximale de 100 mg/jour. Chez un patient présentant un DFG inférieur à 60 ml/min, la posologie passe à 50 mg/jour et ce malgré le stade terminal rénale ou d'hémodialyse. En revanche, il existe un risque d'accumulation du principe actif dans l'organisme d'où la nécessité d'adapter la posologie au cas par cas en fonction du bilan glycémique des patients.
 - La **Saxagliptine** et son métabolite actif ont des valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (AUC) respectivement à 2.1 et 4.5 fois plus élevée chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min que chez les patients à fonction rénale normale. La posologie maximale pour un DFG compris entre 29 et 60 ml/min est de 2.5 mg/jour. Aucune contre-indication d'utilisation de cette molécule n'est obligatoire dans le cas d'une IRC terminale, mais une non recommandation d'utilisation a été soulignée (Annexe 4) (294).
 - Dans une étude de la pharmacocinétique de la **Sitagliptine** portant sur des patients atteints de divers degrés d'insuffisance rénale, les AUC de cette molécule étaient augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, sévère et terminale respectivement d'un facteur de 2, 4 et 4.5 par rapport aux patients à fonction rénale normale. Par conséquent, il est conseillé de réduire la dose de 50% chez les patients ayant un DFG compris entre 30 et 60 ml/min (donc de passer de 100 mg/jour à 50 mg/jour) et de 75% chez les patients ayant un DFG inférieur à 30 ml/min (25 mg/jour) (295) (Annexe 4).

- La **Metformine** est la molécule la plus prescrite mais c'est celle qui nécessite le plus d'adaptation posologique par rapport au DFG. En effet, pour rappel, la posologie habituelle de la Metformine est de 500 à 1000 mg/prise pouvant aller à 3 prises/jour sans dépasser les 3000 mg/j. Dans le cas d'un DFG inférieur à 60 ml/min (Figure 39) (Annexe 4), la posologie maximale est de 2000 mg/jour répartie en 2 à 3 prises, pour un DFG égale à 30 ml/min, la posologie maximale sera de 1000 mg/jour répartie en 2 à 3 prises. Un DFG compris entre 15 et 30 ml/min/1.73m², la Metformine à une posologie de 500 mg en une seule prise par jour est bien tolérée mais les recommandations de la FDA (L'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux) et de l'EMA (Agence Européenne des médicaments) actuelles contre indiquent l'utilisation de la Metformine en cas de DFG inférieur à 30 ml/min. Ce trouble de rythme biologique de la fonction rénale faible est à l'origine de l'accumulation du principe actif ce qui expose les patients à un risque d'acidose lactique (296). Le traitement par Metformine doit être interrompu en cas de lactatémie supérieure à 5 mmol/L ou après deux valeurs consécutives supérieures à 2.5 mmol/L (297).
- La **Dapagliflozine** se lie aux protéines plasmatiques à un pourcentage de 91% et est largement métabolisée et éliminée par voie urinaire principalement. Les patients atteints de diabète de type II et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère présentent une exposition systémique moyenne à la Dapagliflozine supérieure de 32%, 60% et 87% respectivement à celle des diabétiques de type II ayant une fonction rénale normale. Aucune modification de la posologie n'est à préconisée en cas d'IR légère à modérée (298). La posologie maximale de la Dapagliflozine est de 10 mg/jour. Un DFG inférieur à 50 ml/min/1.73 m² à l'initiation du traitement n'est pas en faveur de l'utilisation de cette molécule et l'utilisation de cette dernière doit être arrêtée une fois le DFG atteint une valeur inférieure à 45 ml/min/1.73m² (Annexe 4) (Figure 39).
- La pharmacocinétique et la tolérance du **Répaglinide** sont inchangées chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (Figure 39). En revanche, des études ont démontré que l'AUC des concentrations plasmatiques du Répaglinide était significativement doublée et la demi-vie d'élimination allongée chez les patients hémodialysés. Les auteurs recommandent de ne pas modifier la posologie initiale de Répaglinide quelle que soit la sévérité de l'insuffisance rénale mais une augmentation de la posologie doit être réalisée prudemment chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (299).

ADO

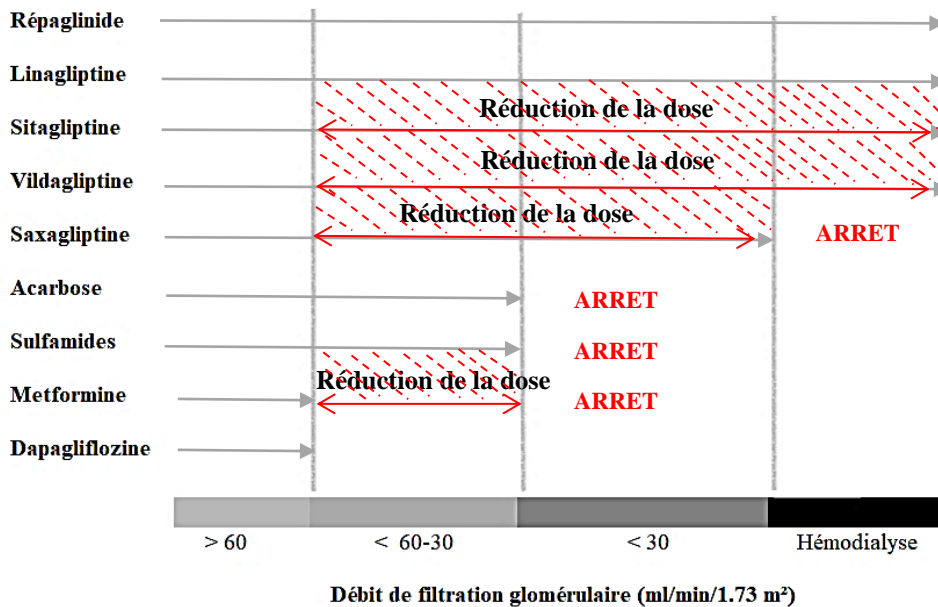


Figure 39 : Les restrictions d'utilisation des ADO en fonction des différents stades de l'insuffisance rénale chronique estimés par le DFG (287).

Malgré l'élaboration des règles hygiéno-diététiques et des recommandations de prise en charge du diabète, un schéma thérapeutique efficace peut s'avérer inefficace en cas du non-respect d'un des éléments les plus importants : l'observance. Désormais, l'inobservance est connue comme le principal facteur responsable de l'échec thérapeutique.

7. Un des facteurs principaux de l'échec thérapeutique : l'inobservance :

7.1. Définition de l'observance et l'inobservance :

L'observance thérapeutique se définit par la capacité à prendre correctement son traitement. Elle regroupe le respect de l'ensemble des recommandations et prescription de son médecin, dont la prise médicamenteuse avec le respect des posologies et des horaires, ainsi que les RHD conseillées et le suivi médical (300).

L'observance thérapeutique est primordiale pour le patient. Elle représente un enjeu de santé publique car elle permet de réduire les facteurs de morbidité et de mortalité induits par une maladie traitée. En effet, une bonne adhérence aux traitements permet d'avoir une balance bénéfice risque favorable associée à une mortalité plus faible, et ceci particulièrement en cas de diabète de type II (301).

La bonne adhérence thérapeutique est améliorée par plusieurs facteurs : l'éducation des patients à leur traitement via l'éducation thérapeutique, les traitements de courte durée quand c'est possible, une bonne tolérance et une bonne compréhension du risque d'effets indésirables et un schéma d'administration simple et des modalités de prise bien comprises (302).

7.2. Définition de l'inobservance :

Les problèmes d'observance touchent environ 60 % des patients de 28 à 45 ans atteints de maladies chroniques et 50 % des patients toutes classes d'âges confondues. Le diabète fait partie des pathologies chroniques les plus touchées par les problèmes d'inobservance (300).

L'inobservance dans le diabète de type II concerne tous les aspects du traitement du diabète incluant notamment les changements de style de vie. Il s'agit d'un phénomène naturel. Les personnes diabétiques sont souvent dans la préférence du présent que du futur alors que les objectifs du traitement sont essentiellement concentrés sur l'éviction des complications à long terme (303).

7.3. Les facteurs influents l'observance :

Le problème de l'observance n'est pas nouveau. Il y a plus de 2500 ans, Hippocrate a dit que « les malades mentent souvent lorsqu'ils disent prendre leurs médicaments » (304). L'inobservance des traitements prescrits est d'autant plus fréquente que les patients sont plus âgés et polymédiqués, que le nombre de prises quotidiennes est plus élevée, que la durée du traitement est plus longue et que la pathologie est peu ou pas symptomatologique (305,306). Tous ces facteurs de risque d'inobservance sont présents chez les patients diabétiques de type II.

7.3.1. Le patient :

L'âge des patients n'a pas été corrélé directement à l'observance. En effet, certaines études ne retrouvent aucun lien entre l'âge et l'observance thérapeutique des patients, alors que de nombreux auteurs pensent que les âges extrêmes sont des facteurs d'inobservance. Selon les différents stades de vie, l'adhérence au traitement est différente (307).

- Chez l'enfant, l'aspect et le goût des médicaments ont un impact majeur sur l'adhérence au traitement. Leur observance reste pourtant le reflet de celle des parents et dépend essentiellement des croyances de leur mère dans la gravité de leur maladie ainsi que la nécessité du traitement (308).
- Chez l'adolescent, l'observance thérapeutique est diminuée par rapport à l'enfant. Cette inobservance est liée à une « immaturité cognitive » décrite par *Cromer et Tarnowski* (309) qui ne leur permet pas de réaliser les conséquences à long terme de leurs actes. Une participation parentale dans le traitement et le suivi demeure primordiale (310).
- Chez les personnes âgées, l'adhésion aux traitements dépend de la capacité cognitive. En effet, l'existence de troubles cognitifs associés à une précarité et des troubles mnésiques peuvent entraîner des oublis, un accès aux soins et l'achat de médicaments difficiles, une ingestion inappropriée, des interactions médicamenteuses avec les autres médicaments des autres pathologies (311,312).

En plus de l'âge du patient, les compétences techniques sont à prendre en considération lors de l'instauration d'un traitement (par voie orale ou par piqûre). En effet (313) :

- Une administration d'insuline nécessite un geste technique. Si le geste n'a pas été bien maîtrisé, un échec thérapeutique est fortement probable,
- Un autocontrôle glycémique est nécessaire en cas de diabète. Une non maîtrise de l'appareil d'autosurveillance peut entraîner un stress et un détachement thérapeutique,
- Une capacité à lire ou voir insuffisante entraîne un risque de confusion entre les différents médicaments.

7.3.2. Le traitement inadapté :

Un diabète mal équilibré n'est pas forcément la conséquence d'une mauvaise observance, mais un traitement inadapté peut guider à l'abandon du traitement par les patients (304). Le manque de confiance en l'efficacité des traitements est le facteur principal de l'inobservance des antidiabétiques (314). Ce manque de confiance passe par une forme galénique inadaptée, une polymédication et un nombre et horaires de prises importants accompagnés de beaucoup d'effets indésirables.

7.3.2.1. La forme galénique :

La forme galénique est à prendre en considération afin de garantir une meilleure observance. Chez les personnes âgées, les capacités physiques et cognitives peuvent être altérées. Si le recours à des molécules de longue durée d'action ou à forme retard, avec une seule prise par jour, permettent d'améliorer l'adhésion au traitement (255) mais peuvent augmenter le risque de survenu des effets indésirables du fait de l'accumulation du principe actif dans l'organisme.

Les personnes âgées privilégient les formes solides aux formes liquides qui ont le désavantage d'avoir un mauvais goût (315). Cependant, ces formes solides ont différentes tailles. Les comprimés de grandes tailles peuvent être difficiles à avaler, à casser et leur couleur blanche ne permettent pas la distinction avec les autres médicaments (c'est le cas des comprimés de metformine 1000 mg comme ils sont gros, les patients préfèrent prendre deux comprimés de 500 mg de metformine ou changer de forme galénique vers la metformine 1000 mg en orodispersible). Pour les comprimés de petites tailles une problématique de perte ou d'oubli ou même une mauvaise distinction peut être aussi à l'origine de l'inobservance et surtout si les patients ont des troubles de la vue (316).

7.3.2.2. La polymédication, le nombre et les horaires de prises :

Aujourd'hui, environ 3.9 millions de français de plus de 65 ans sont soumis à un traitement d'au moins 5 médicaments (317) et 43 % des français de plus de 70 ans prennent entre 5 à 10 médicaments par jour (318).

La polymédication est considérée comme une source majeure d'échec d'une bonne observance. Pour maintenir un taux d'observance satisfaisant, le nombre de médicaments ne doit pas dépasser quatre. Au-delà de ce nombre, l'observance diminue (319). Ceci est observé avec l'administration

d'un nombre de prises important de sulfonylurées où l'observance est de 35% lorsque le traitement est administré en une prise par jour, de 27% lorsqu'il existe plus d'une prise par jour (320) et seulement de 13% (321) pour les patients traités par une bithérapie (322).

D'après une étude réalisée par l'assurance maladie sur 197 diabétiques de type II, les patients ont une moyenne de 6.3 médicaments à prendre par jour. D'après cette étude, une forte corrélation positive est retrouvée entre le taux d'HbA1c et le nombre de comprimés par jour. Ainsi, à taux d'HbA1c constant, la corrélation entre le taux global d'observance et le nombre de comprimés n'est plus significative (323).

L'heure de la prise médicamenteuse peut aussi influencer l'observance. La prise matinale semble la plus régulièrement respectée car il s'agit d'une administration avec un petit déjeuner pris à la maison (322). La deuxième ou troisième prise de la journée dépend du lieu et de l'heure des autres repas (324). La société et l'activité humaine influencent aussi les horaires de prises des médicaments. En effet, si la prise médicamenteuse doit s'effectuer devant des collègues, elle peut être vécue comme une impuissance ou un déclin. De même pour les enfants devant prendre leur traitement en milieu scolaire, une stigmatisation peut avoir lieu (325).

7.3.2.3. L'implication du professionnel de santé dans le traitement :

La relation entre professionnel de santé et le patient est très importante pour une adhésion optimale au traitement. L'information et l'implication du patient sont deux prérequis qui assurent une relation de qualité et fait naître une notion de confiance dans cette relation et une motivation à se faire soigner (313). La non-observance peut être causée par un manque d'explication de la part du médecin et ce malgré le fait que les deux côtés parlent la même langue. Il est démontré qu'environ 10% des patients seulement savent que les sulfamides hypoglycémisants peuvent entraîner des hypoglycémies (303). Cette inobservance se traduit par un décalage entre le bon raisonnement du médecin et le vécu du patient. En effet, une absence de mesure de la glycémie par les patients est associée au fait que le médecin ne porte pas d'intérêt au résultat ; il base toutes ses décisions sur le taux de l'hémoglobine glyquée réalisé tous les trois mois (326). De plus, un suivi par un même médecin sur une durée supérieure à un an conduit à une meilleure observance des patients (327).

Le pharmacien est aussi impliqué dans la relation de confiance entre le patient et son traitement. Il est un acteur indispensable dans la prise en charge des maladies chroniques telles que le diabète et il s'agit d'un acteur partenaire de l'alliance thérapeutique (328). Il crée un lien entre la ville et l'hôpital facilitant le bon usage du médicament et renforçant la sécurité du patient. Depuis l'arrivée des génériques, son rôle s'est accentué. En effet, les génériques sont sources de confusion liées au nom, à la forme et à l'emballage (329) ; le pharmacien se doit d'expliquer ou d'aider les personnes âgées à reconnaître leurs médicaments, reconnaître les effets indésirables et comment les éviter ou aller aux urgences en cas de besoins.

7.3.2.4. Beaucoup d'effets indésirables :

L'iattrogénie médicamenteuse fait partie du quotidien des patients. De nombreux patients déclarent des effets indésirables dus aux traitements antidiabétiques (255). Ces effets indésirables ont une influence négative sur l'observance. Leur signalement à l'initiation des traitements peut améliorer l'observance et éviter un arrêt brutal de traitement (330). En effet, le traitement peut faire l'objet d'adaptation individuelle par le patient. Il décide de se mettre de façon délibérée en « congé thérapeutique » lorsqu'il estime vouloir privilégier sa qualité de vie (331). Cette décision est un signe d'alerte que le soignant doit prendre en compte afin d'améliorer le traitement.

Tous ces facteurs d'inobservance peuvent être évités afin d'améliorer la prise en charge des patients diabétiques. En effet, il existe un lien entre l'observance et la chronothérapie, car pour que la chronothérapie soit efficace, il est essentiel que les patients respectent les instructions de prise de leurs médicaments. Si les patients ne prennent pas leurs médicaments selon les bonnes directives, ils risquent de perturber le rythme biologique naturel de leur corps, ce qui peut réduire l'efficacité de la chronothérapie.

En outre, les régimes de traitement chronothérapiques peuvent être plus complexes que les régimes de traitement conventionnels, car les médicaments doivent être pris à des moments précis de la journée. il est donc important que les patients soient bien informés des instructions de prise de leurs médicaments et qu'ils soient capables de les suivre régulièrement pour maximiser les avantages de la chronothérapie.

CONCLUSION GENERALE :

Cette thèse aborde l'importance de la chronobiologie sur la santé, en mettant en évidence son impact sur la survenue de troubles métaboliques lorsque les horloges biologiques sont perturbées. En particulier, le diabète est une maladie influencée par les rythmes biologiques, qui jouent un rôle clé dans la régulation des fonctions corporelles.

L'évolution de la société moderne et les changements dans les rythmes quotidiens ont contribué à l'augmentation de la prévalence du diabète au cours des dernières décennies. Les facteurs tels que les horaires de travaux atypiques, les déplacements fréquents, les habitudes alimentaires irrégulières, la sédentarité et les pathologies associées à l'âge peuvent agir en tant que des perturbateurs puissants, perturbant les rythmes biologiques et augmentant le risque de troubles métaboliques.

Les conséquences à long terme du diabète comprennent une insulino-résistance progressive, un gain de poids, un déséquilibre des niveaux de glucose et des complications chroniques. Cependant, la reconnaissance de l'importance de la chronobiologie dans le domaine de la médecine est en croissance, permettant l'utilisation de la chronothérapie pour prévenir les troubles métaboliques et optimiser les stratégies thérapeutiques en termes de chronopharmacologie.

La chronobiologie montre que le corps réagit différemment aux facteurs extérieurs, à l'alimentation et aux médicaments au cours de la journée. Cela implique que l'efficacité, la tolérance et l'évolution des molécules dépendent du moment de leur administration. Cette compréhension est utile pour les professionnels de santé pour renforcer les conseils nutritionnels et les instructions sur les médicaments et améliorer la communication avec les patients. En somme, la chronobiologie offre une meilleure compréhension de la physiopathologie du diabète et de ses effets indésirables, offrant ainsi un outil supplémentaire pour améliorer l'hygiène de vie, les conseils en matière de médicaments et les conseils nutritionnels.

Grâce à toutes ces données, la chronothérapie est un outil pour l'optimisation des traitements antidiabétiques car « le succès est la somme de petits efforts répétés jour après jour » - *Robert COLLIER*. Cette citation a été choisie comme citation de référence pour ma thèse car la chronothérapie repose sur la prise de médicaments à des moments précis de la journée, ce qui nécessite une discipline et une régularité quotidiennes. Il est important de rappeler que chaque petit effort que la personne fait dans son quotidien est un pas de plus vers une meilleure efficacité thérapeutique. Cette notion doit s'accompagner des règles hygiéno-diététiques, du bon médicament au bon dosage et d'un bon suivi dans le système de santé afin d'améliorer la qualité de vie des patients diabétiques. Deux dépliants ont été élaborés pour résumer les bons moments de prise des médicaments antidiabétiques : les ADOs et les insulines (Annexe 5, Annexe 6) qui seront distribués aux officines et aux patients.

ANNEXES

Pour 100 g	Glucides (g)	Lipides (g)	Kcal
Apéritifs			
Œufs de lompe	traces	7,52	144,6
Mélange graines salées - raisins secs	33,5	29,3	479,0
Crackers fourrés ou garnis au fromage	44,9	34,4	544,0
Entrées			
Saumon fumé	traces	9,11	169,0
Huîtres crues	0,8	1,5	42,1
Foie gras (non entier)	0,9	52,4	511,0
Toast (pain de mie courant)	49,2	4,7	278,0
Plats			
Dinde rôtie	traces	0,1	118,0
Sauce au beurre	4,2	18,2	184,0
Sauce à la crème	5,8	5,6	77,7
Purée de marrons	20,7	0,9	100,0
Fromages			
Vacherin Mont d'Or	0,7	24,0	289,0
Comté	0,0	34,0	420,0
Chèvre frais lait cru	2,1	18,3	237,0
Desserts			
Salade de fruits frais	18,3	0,3	83,5
Crème glacée	19,7	10,1	184,0
Sorbet	26,0	1,6	123,0
Bûche au chocolat (gâteau moelleux fourré au chocolat)	52,4	21,8	429,0
Confiseries			
Confiseries au chocolat dragéifiées	65,0	23,8	505,0
Pâtes de fruit	71,1	1,9	316,0
Boissons alcoolisées (à consommer avec modération)			
Vin rouge (11°)	4,1	0,0	78,2
Champagne	2,8	0,0	81,7
Vin doux	9,8	0,0	136,0

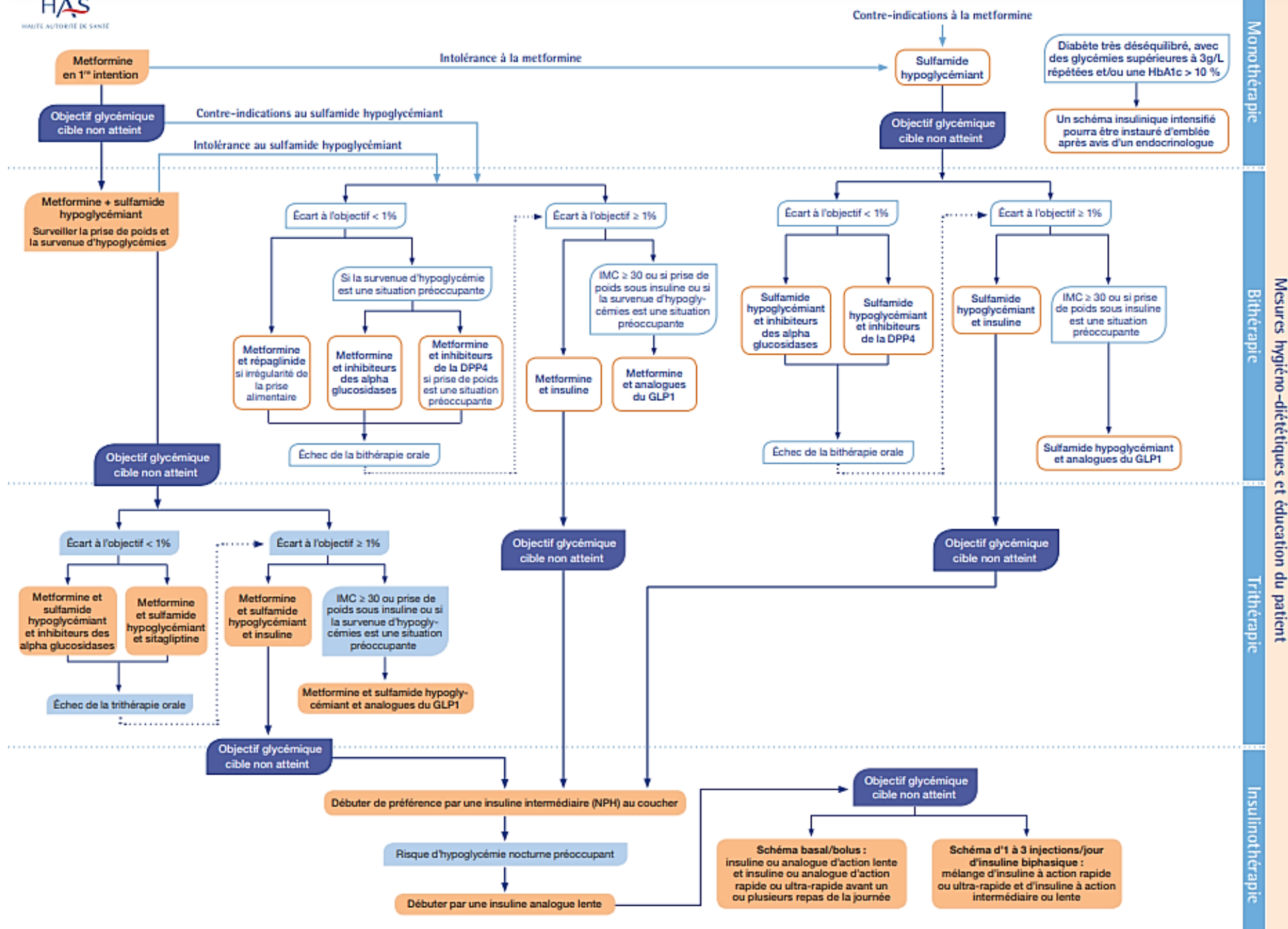
Annexe 1 : Tableau de composition nutritionnel de quelques aliments fréquemment préparés durant les fêtes en France, 2012 (332).

Aliments courants les plus hyperglycémians	Aliments courants moyennement hyperglycémians	Aliments courants les moins hyperglycémians
<ul style="list-style-type: none"> Dates, glucose Bonbons gélifiés Ananas, soda Pommes de terre au four, baguette Corn flakes, frites 	<ul style="list-style-type: none"> Banane, kiwi, glace, miel Carotte, petits pois, raisin, chocolat Riz blanc, pain blanc**, pain complet, croissant Riz brun, maïs, pop-corn, chips Pain noir, haricots blancs 	<ul style="list-style-type: none"> Pomme, orange, pêche, prunes Abricot, pamplemousse, lait Pâtes Haricots rouges, lentilles Cerises

Annexe 2 : Tableau des index glycémiques des aliments les plus courants (333)

* 1 cuillère à café de sucre = 1 morceau de sucre = 5 grammes de glucides.

** 100 grammes de féculents, 1 portion de fruits, 40g de pain = 4 morceaux de sucre = 20 grammes de glucides (334)



DFG (ml/min/1,73 m²)	IRC légère 89 → 60	IRC modérée 59 → 45 et 44 → 30		IRC sévère 29 → 15	IRC terminale < 15 ou dialyse
Inhibiteurs de SGLT2					
Dapagliflozine	5 à 10 mg /jr	Ne doit pas être initié si DFG < 60 ml/min/1,73m² Doit être arrêté si DFG constamment < 45 ml/min/1,73m²			
Empagliflozine	10 à 25 mg /jr				
Inhibiteurs des DPP4					
Vildagliptine	50 à 100 mg /jr	50 mg /jr			
Saxagliptine	5 mg /jr*		2,5 mg /jr* <i>(dosage non commercialisé seul - existe en association avec 1g de Metformine)</i>		
Sitagliptine	100 mg /jr*		50 mg /jr	25 mg /jr <i>(dosage non commercialisé)</i>	
Analogues du GLP1					
Dulaglutide	0,75 à 1,5 mg x 1 / semaine				
Exénatide	5 à 10 µg x 2/jr*	**			
Exénatide retard	2 mg x 1/semaine*				
Liraglutide	0,6 mg à 1,8 mg /jr				
Sémaglutide	0,5 mg à 1 mg x 1/semaine				
Inhibiteurs des α – glucosidases					
Acarbose	150 à 600 mg /jr*	**		Contre indiqué si ClCr < 25 ml/min	
Biguanides					
Metformine	1000 à 3000 mg /jr	500 à 2000 mg /jr	500 à 1000 mg /jr	***	
Glinides					
Répaglinide	0,5 à 16 mg /jr			Posologie initiale : 0,5 à 1 mg/jr * Augmentation prudente selon tolérance	
Sulfamides hypoglycémiantes					
Glimépiride	1 à 6 mg /jr	Posologie initiale : 1 mg/jr			
Glibenclamide	1,25 à 15 mg /jr	**			
Glipizide	2,5 à 20 mg /jr <i>(préférer la forme à libération immédiate et ajuster par palier de 2,5 mg)</i>				
Gliclazide	30 à 120 mg /jr				
Insulines et analogue					
Insulines	La posologie est déterminée de façon individuelle en fonction des besoins du patient				

* Discordance sur le seuil d'adaptation de posologies entre GPR et les recommandations de la SFD

** Pas de réduction de dose définie, prudence et surveillance accrue recommandée

*** Une étude montre qu'une posologie de 500 mg /jr est bien tolérée pour un DFG compris entre 15 et 30 ml/min/1,73m²

Annexe 4 : Adaptation de la posologie des antidiabétiques en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique (335)

Posologies usuelles	Réduction de dose	Non recommandé	Contre-indiqué
---------------------	-------------------	----------------	----------------

Y-a-t-il des effets indésirables ?

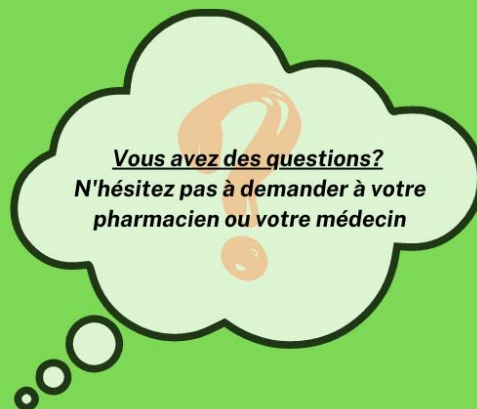
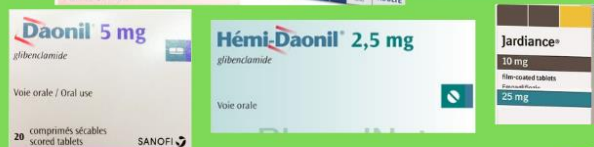
Même s'ils sont bien tolérés généralement, nous retrouvons :

- Une **hypoglycémie**, des **maux de tête**, des **vertiges**,
- Des **nausées** et des **vomissements**,
- Une **prise de poids**,

Comment les prévenir ?

- ✓ **Surveillez** régulièrement le taux de glycémie,
- ✓ **Évitez** de **sauter des repas** pour éviter un risque d'hypoglycémie.

Les ADO* en quelques images :



! **SIGNEZ** tout effet indésirable à votre professionnel de santé ou au **CRPV.fr** !

Sites de références :

- Thèse : La chronothérapie : un outil pour l'optimisation des traitements antidiabétiques ?
- Vidal,
- Liste des comprimés écrasables : Omédit pays de la Loire
- ANSM : base de données
- <https://www.sanoficonnect.ch/>
- RFCRPV : <https://www.rfcrpv.fr>


VOTRE MÉDICAMENT AU BON MOMENT

LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX (ADO*) ET INJECTABLES

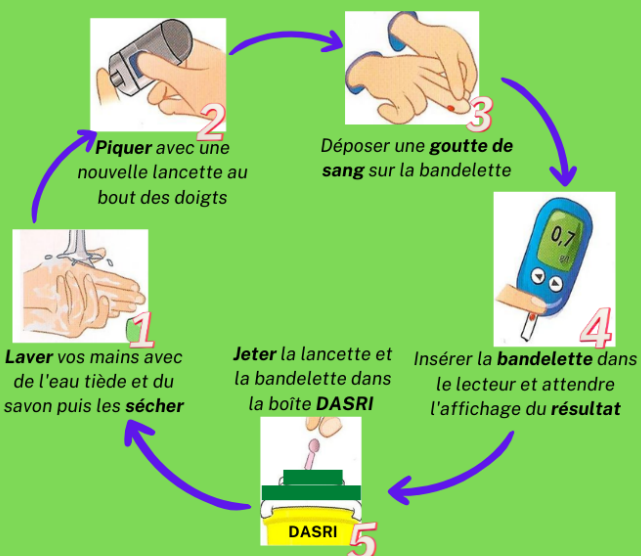


Pharmacien, Nasmah DAKROUB

Quelques rappels :

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une glycémie à **jeun** > 1,26 g/l et une glycémie **post prandiale** > 2 g/l. Une hypoglycémie se manifeste par une valeur de glycémie < 0,7 g/l. Il faut penser à se resucrer ! 

L'autosurveillance de la glycémie :



Respecter les règles hygiéno-diététiques :

- **Alimentation équilibrée** : manger moins sucré et gras et consommer plus de fruits, de légumes, des graines entières et des protéines : privilégier le poisson, la volaille et autre viandes blanches ;
- **Eviter le grignotage** ;
- Contrôler le poids et pratiquer une activité physique régulière d'au moins 30 min/jour ;



- Respecter les traitements médicamenteux prescrits par votre médecin et contrôler régulièrement le taux de glycémie et l'inscrire dans votre carnet de suivi.



Traitement par les ADO* :

Le diabète de type II est traité par les deux classes de médicaments : les **normoglycémiant** 1 et les **insulinosécréteurs** 2.

1 LES NORMOGLYCEMIANTS :

- ✓ Les normoglycémiant sont des médicaments utilisés pour **maintenir** les niveaux de **glycémie** normaux chez les personnes atteints de diabète.

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
GLUCOR 50 et 100 mg® Acarbose	25 à 150 mg 3x/jour voire 300 à 600 mg en 3 prises / jour max	Il est recommandé de les prendre entre 8h et 21h maximum, au moment de la première bouchée de chaque repas.
DIATABOL® Miglitol 100mg	25 à 100 mg 3 x/jour	
Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
GLUCOPHAGE® Metformine 500, 850, 1000 mg	1 à 3 prises par jour	Matin, midi et soir au moment des repas ou juste après
STAGID® Metformine 700 mg	2 à 3 prises par jour	
GLUCOVANCE® Metformine + Glibenclamide	1 à 3 prises par jour	Pendant ou 15 minutes avant le repas. Il ne faut surtout pas sauter de repas après la prise des comprimés
FORXIGA® Dapagliflozine 10 mg	1 prise par jour	Au cours ou en dehors des repas à tout moment de la journée
INVOKANA® Canagliflozine 100 et 300 mg	1 prise par jour	Le matin avant le premier repas de la journée
JARDIANCE® Empagliflozine 10 mg	1 prise par jour (jusqu'à 25 mg/j)	Au cours ou en dehors des repas à tout moment de la journée


Tableau I : Moment d'administration des antidiabétiques normoglycémiant

Y-a-t-il des effets indésirables ?

Même s'ils sont bien tolérés généralement, nous retrouvons :

- Des **flatulences**, des **diarrhées** et des **ballonnements**,
- Des maux de tête, des **infections** des voies **respiratoires supérieures** et des **douleurs abdominales**,
- Des **nausées** et des **vomissements**.

Comment les prévenir ?

- ✓ Prenez les médicaments avec la **nourriture** quand c'est nécessaire,
- ✓ Evitez de **sauter des repas** et boire 1.5 L d'eau 

2 LES INSULINOSECRETEURS :

- ✓ Les insulinosécréteurs sont des médicaments qui stimulent la **sécrétion d'insuline** par le pancréas pour abaisser les niveaux de glycémie. Ils sont administrés par voie orale ou sous cutanée.

Par voie orale :

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
AMAREL® Glimépiride 1, 2, 3 et 4 mg	1 prise par jour	Le matin, avant ou pendant le petit déjeuner voire déplacer la prise au midi si prise alimentaire insuffisante le matin
DAONIL®, HEMIDAONIL® Glibenclamide 5 et 2.5 mg	1 à 3 prises par jour	Le matin, le midi et le soir juste avant chaque repas
DIAMICRON® Gliclazide LM 30 et 60 mg	1 prise par jour	Le matin, avant ou pendant le petit déjeuner voire déplacer la prise au midi si prise alimentaire insuffisante le matin
GLIBENESE LI ou LP® Glipizide 5 mg	¼ à 4 comprimés par jour : 20 mg/j max	Le matin 30 minutes avant le petit déjeuner.
NOVONORM® Répaglinide 0.5, 1 et 2 mg	0.5 à 4 mg 3x/jour	A prendre 30 minutes avant le repas ou au moment de chaque repas

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
JANUVIA®, XELEVIA® Sitagliptine 50 et 100 mg	1 prise par jour	Le matin avant ou pendant le petit déjeuner
GALVUS® Vildagliptine 50 mg	2 prises par jour	Le matin et le soir, juste avant ou au moment des repas
JANUMET®, VELMETIA® Sitagliptine + Metformine, EUCREAS® Vildagliptine + Metformine	2 prises par jour	Le matin et le soir pendant ou juste après les repas
ONGLYZA® Saxagliptine 5mg,	1 prise par jour	Pendant ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée
Saxagliptine + Metformine KOMBOGLYZE® 2.5/1000 mg	1 comprimé 2 fois par jour	Au moment des repas

Tableau II : Moment d'administration des antidiabétiques insulinosécréteurs par voie orale

Par voie injectable sous-cutanée :

Le médicament	La posologie	Les recommandations de prise par jour
BYETTA® Exénatide	2 injections sous cutanée par jour	Matin et soir dans l'heure précédant le repas
BYDUREON 2mg® Exénatide	1 injection par semaine	Le même jour chaque semaine à n'importe quel moment de la journée. Si le jour de l'administration doit être modifié, la dose suivante doit être faite au moins 24h plus tard.
VICTOZA® Liraglutide	1 injection sous cutanée par jour	Selon le moment convenant au mieux le patient
TRULICITY® 0.75, 1.5, 3 et 4.5 mg® Dulaglutide	1 injection sous cutanée par semaine	Le même jour chaque semaine. Si le jour de l'administration doit être modifié, la dose suivante doit être faite plus de 3 jours après la précédente injection
OZEMPIC® Sémaglutide 0.25, 0.5, 1 mg	1 injection sous cutanée par semaine	Le même jour chaque semaine à n'importe quel moment de la journée indépendamment des repas

Tableau III : Moment d'administration des antidiabétiques insulinosécréteurs par voie injectable.

L'injection d'insuline peut entraîner plusieurs **effets indésirables**, tels que :

- L'hypoglycémie caractérisée par une faim, fatigue, transpiration et des palpitations cardiaques,
- Oedème et douleur au point d'injection,
- Fatigue, somnolence et maux de tête,
- Gain de poids.

POINT PRATIQUE !!

Comment adapter la dose d'insuline à injecter en fonction de la glycémie ?

Glycémie (en g/L)	ACTION	
	Que faire ?	Quand le faire ?
Hypoglycémie < 0.6	Diminuer la dose	Le lendemain suivant l'insuline à adapter ou le soir pour les insulines du soir
0.6 < Glycémie < 0.7		
0.7 < Glycémie < 1.50	Glycémie est bonne. Garder la même dose.	
1.50 < Glycémie < 2.50 pour la PREMIERE fois	<i>Selon le schéma de traitement,</i>	
	1. Possibilité de faire une correction de dose d'insuline rapide	IMMEDIATEMENT
	2. Faire la même dose	Le lendemain suivant l'insuline à adapter ou le soir pour les insulines du soir
Hyperglycémie : 1.50 < Glycémie < 2.50 depuis PLUSIEURS jours	<i>Selon le schéma de traitement,</i>	
	1. Possibilité de faire une correction de dose d'insuline rapide	IMMEDIATEMENT
	2. Augmenter la dose	Le lendemain suivant l'insuline à adapter ou le soir pour les insulines du soir
Hyperglycémie : Glycémie > 2.50 pour la PREMIERE fois	1. Possibilité de faire une correction de dose d'insuline rapide	IMMEDIATEMENT
	2. Faire la même dose	Le lendemain suivant l'insuline à adapter ou le soir pour les insulines du soir
Hyperglycémie : Glycémie > 2.50 depuis plusieurs jours	Possibilité de faire une correction de dose d'insuline rapide	IMMEDIATEMENT

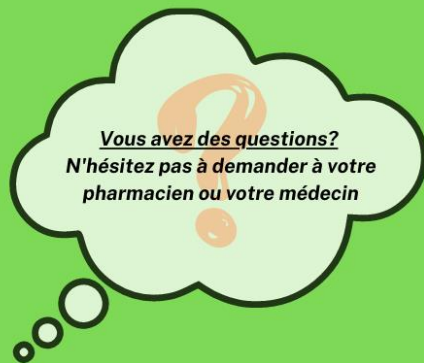
Tableau II : Que doit-on faire et quand le faire ?

Comment le faire ?

Doses habituelles	Unités d'insuline à ajouter ou diminuer
< 5 unités	½ unité
Doses comprises entre 5 et 15 unités	1 unité
> 15 unités	2 unités

Tableau III : L'adaptation du nombre d'unités d'insuline en fonction de la dose quotidienne

Les insulines en quelques images :



Sites de références :

- Thèse : La chronothérapie : un outil pour l'optimisation des traitements antidiabétiques ?
- Vidal,
- Liste des comprimés écrasables : Omédit pays de la Loire
- ANSM : base de données
- <https://www.sanofi-connect.ch/>


VOTRE MÉDICAMENT AU BON MOMENT

LES INSULINES

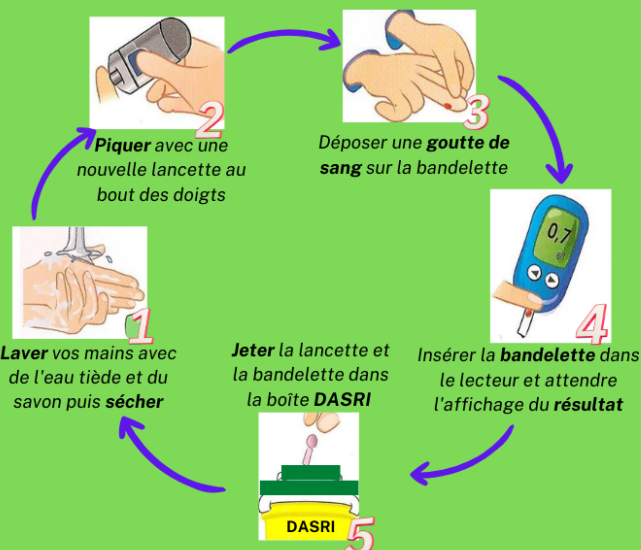


Pharmacien, Nasmah DAKROUB

Quelques rappels :

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une glycémie à **jeun** > **1.26 g/l** et une glycémie **post prandiale** > **2 g/l**. Une hypoglycémie se manifeste par une valeur de glycémie < **0.7 g/l**. Il faut penser à se resucrer ! 

L'autosurveillance de la glycémie :



Respecter les règles hygiéno-diététiques :

- **Alimentation équilibrée** : manger moins sucré et gras et consommer plus de fruits, de légumes, des graines entières et des protéines : privilégier le poisson, la volaille et autres viandes blanches ;
- **Eviter** le grignotage ;
- Contrôler le **poids** et pratiquer une **activité physique régulière** d'au moins **30 min/jour** ;



- **Respecter les traitements médicamenteux prescrits** par votre médecin et **contrôler régulièrement** le taux de glycémie et l'inscrire dans votre carnet de suivi.



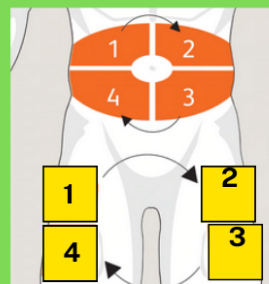
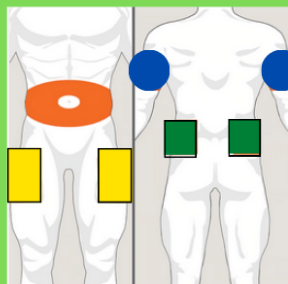
Traitement par Insuline :

Techniques d'administration de l'insuline :

- **Se laver** les mains, les **sécher**, puis sélectionner la dose d'insuline, ensuite **pincer la peau** et **piquer**,
- Comptez jusqu'à **10** à la fin de l'injection avant de retirer l'aiguille,
- **Jeter** l'aiguille dans le **DASRI** puis utiliser une nouvelle lors de la prochaine injection.
- Stylo / Flacon à garder dans le **frigo (2 à 8°C)** et une fois entamés à **température ambiante pendant 1 mois**

Les différents sites d'injection d'insuline :

Les principales zones sont : la **paroi abdominale**, les **cuisses**, les **biceps** et les **fesses** dans sa partie musculaire.



Afin de faciliter l'administration et rendre l'injection plus agréable, il est recommandé de faire des **rotations structurées** (dans l'ordre 1 à 4 comme indiqué dans la figure ci-dessus) à l'intérieur d'une même zone anatomique en laissant 1 à 2 cm entre le point de la dernière injection et la nouvelle.



En plus du respect d'une bonne administration d'insuline, il faut **respecter les doses prescrites** en fonction de la **glycémie**, de l'**activité physique** et de l'**alimentation**.

Les différents types d'insulines disponibles :

Les différents types d'insuline ont des utilisations différentes en fonction de leur durée d'action et de leur type :

- ✓ **Insuline à action rapide** : utilisée avant les repas pour aider à contrôler la glycémie,
- ✓ **Insuline à action intermédiaire** : utilisée pour aider à contrôler la glycémie pendant la journée,
- ✓ **Insuline à action lente** : utilisée pour aider à contrôler la glycémie pendant la nuit,
- ✓ **Insuline à action ultra lente** : utilisée pour contrôler la glycémie sur plusieurs jours,
- ✓ **Insuline à action combinée** : utilisée pour contrôler la glycémie tout au long de la journée.

Types d'insuline	Exemples	Moment d'administration
Insuline à action ultrarapide	<ul style="list-style-type: none"> Insuline glulisine APIDRA® Insuline lispro (ADMELOG®, HUMALOG®) Insuline aspart (FIASP®, NOVORAPID®, TRUAPID®) 	<ul style="list-style-type: none"> A faire au début du repas Efficaces pour les hyperglycémies post-prandiales Ne couvrent pas la période interprandiale (donc association à une insuline basale obligatoire) Pour pompes sous cutanées implantables (à part les HUMALOG KwikPen®) Voie intraveineuse basale
Insuline à action rapide	<ul style="list-style-type: none"> UMULINE® Rapid INSUMAN® Infusat ACTRAPID® 	<ul style="list-style-type: none"> 15 à 30 min avant les repas ou pompes externes et implantables Voie intraveineuse possible
Insuline à action mixte	<ul style="list-style-type: none"> INSUMAN® Comb 25 NOVOMIX® HUMALOG® Mix 25 HUAMLOG® Mix 50 RYZODEG® 	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 45 minutes avant les repas en sous cutané Au moment des repas en sous-cutanés Agiter avant l'injection 1 à 2 fois/jour en sous-cutanés au moment des repas
Insuline à action intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> L'insuline NPH²⁰ INSULATARD® HM HUMINSULIN Basal® INSUMAN® Basal 	<ul style="list-style-type: none"> L'INSULATARD® : soit au moment du repas ou indépendamment des repas en sous cutané. HUMINSULIN® Basal : 2x/jour en sous cutané, 30 à 45 minutes avant les repas en sous cutané. INSUMAN® Basal : 45 à 60 min avant les repas en sous cutané. Il s'agit d'un type d'insuline laiteux, agitation du stylo obligatoire avant injection (240).
Insuline à action lente	<ul style="list-style-type: none"> LANTUS® ABASAGLAR® LEVEMIR® TOUJEO® 	<ul style="list-style-type: none"> 1x/jour en sous cutané, à n'importe quel moment de la journée, mais tous les jours au même moment. Ne pas mettre avec les autres insulines 1 à 2x/jour en sous cutané car la durée d'action dépend de la dose
Insuline à action ultra longue	<ul style="list-style-type: none"> TRESIBA® 	<ul style="list-style-type: none"> Administration une fois par jour en sous-cutané à n'importe quel moment de la journée mais tous les jours au même moment.
Insuline ultra lente combinée	<ul style="list-style-type: none"> XULTOPHY® 	<ul style="list-style-type: none"> Administration une fois par jour en sous-cutané à n'importe quel moment de la journée mais tous les jours au même moment.

Tableau 1 : Moment d'administration des insulines en fonction de la journée



BIBLIOGRAPHIE

1. Chronobiologie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>
2. Chronobiologie : La Science du Temps [Internet]. Chronobiology.com. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.chronobiology.com/fr/chronobiologie-la-science-du-temps/>
3. Brève histoire de la chronobiologie | Agence Science-Presse [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2018/03/14/breve-histoire-chronobiologie>
4. Dardente H, Menet JS, Challet E, Tournier BB, Pévet P, Masson-Pévet M. Daily and circadian expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Brain Res Mol Brain Res*. 19 mai 2004;124(2):143-51.
5. Mteyrek A. Rôle de l'horloge circadienne dans la cancérisation hépatique expérimentale et sa prévention. :265.
6. Introduction – Horloge interne désynchronisée : pourquoi et comment ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/introduction-horloge-interne-desynchronisee-pourquoi-et-comment/>
7. Challamel MJ, Clarisse R, Lévi F, Laumon B, Testu F, Touitou Y. Rythmes de l'enfant : de l'horloge biologique aux rythmes scolaires [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM); 2001 [cité 12 sept 2021] p. 106 pages, figures, graphiques. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01571640>
8. Universalis E. Rythmes biologiques: Les Grands Articles d'Universalis. *Encyclopaedia Universalis*; 2016. 75 p.
9. Payton L. Chronobiologie moléculaire et comportementale des huîtres *Crassostrea gigas* diploïdes et triploïdes exposées à l'algue toxique *Alexandrium minutum*. :251.
10. admin. La chronosanté à l'heure des rythmes biologiques [Internet]. Des conseils de spécialistes pour prendre soin de soi naturellement. 2022 [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://blog.soin-et-nature.com/fr/la-chronosante-a-heure-des-rythmes-biologiques/>
11. Larousse É. Définitions : biotope - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biotope/9485>
12. Chronopharmacologie [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pum.umontreal.ca/catalogue/chronopharmacologie>
13. Bonfils C, Zuliani S. La prise de traitements chroniques au quotidien: évaluer les pratiques des patients et optimiser l'horaire de prise des médicaments. :203.
14. 42. Chronobiologie et dépression | Cairn.info [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-etats-depressifs--9782257204073-page-363.htm>
15. Masson E. Effet de l'entraînement physique et sportif sur le rythme circadien de la température et le rythme veille-sommeil chez la personne âgée [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/21713/effet-de-l-entrainement-physique-et-sportif-sur-le>
16. Elsevier. Physiologie de l'horloge biologique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/physiologie-de-lhorloge-biologique>

17. Goutelle S, Pharmacologie-Toxicologie U. Chronopharmacologie, Chronotoxicologie & Chronothérapie. :58.
18. doi:10.1016/j.addr.2007.01.001 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0169409X07001123?token=A35E4FFE2EDD4ADBC48876845045F1F532AADD0CB909D03CC5F7A1C4C765DD3569873DD1A6E5B60511169FD150140>
19. Reproduction de : Physiologie de l'horloge biologique | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1769449318302887?token=12DCDC2DAA084AAC03C48950CA6169D834C694579B30576344737287456B4B9465077B4004405F8DD7E9A3E3495FA4E6&originRegion=e-u-west-1&originCreation=20220714174056>
20. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci.* nov 2002;5 Suppl:1071-5.
21. Dardente H, Cermakian N. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée. *Med Sci (Paris).* 1 janv 2005;21(1):66-72.
22. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* août 2003;4(8):649-61.
23. Gronfier C, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 mai 2007;104(21):9081-6.
24. Définitions : timing - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/timing/78106>
25. Le rythme des divisions cellulaires est couplé à celui de l'horloge biologique interne · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/rythme-divisions-cellulaires-est-couple-celui-horloge-biologique-interne/>
26. Masson E. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/137628/synchronisation-et-desynchronisation-de-l-horloge->
27. les synchroniseurs externes [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/chronobiologie2.html>
28. diabètevaud 18-05-2022 Dernière modification 22-12-2022 |. Diabète et canicule [Internet]. diabètevaud. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.diabetevaud.ch/canicule-2/>
29. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <http://users.polytech.unice.fr/~strombon/Formation/TL.2000/Groupe5/Roulin/corps.html>
30. canicule_mesure_temperature_corporelle_cle56c996.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: https://www.sarthe.gouv.fr/IMG/pdf/canicule_mesure_temperature_corporelle_cle56c996.pdf
31. ue3-thermo-paces-24sept12.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <http://medecine-pharmacie.univ-fcomte.fr/download/ufr-smp/document/cours-paces/ue3-thermo-paces-24sept12.pdf>
32. Schibler U. The daily rhythms of genes, cells and organs: Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO Rep* [Internet]. juill 2005 [cité 28 oct 2022];6(S1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.embor.7400424>

33. Review of LES APPORTS DE LA CHRONOBIOLOGIE AUX PROBLÈMES POSÉS PAR LE TRAVAIL POSTÉ. *Le Travail Humain*. 1992;55(3):237-57.
34. De Jaeger C. Les hormones. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2012 [cité 15 août 2022]. p. 71-8. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-techniques-de-lutte-contre-le-veillissement--9782130606642-p-71.htm>
35. GRANGAUD R, NICOL M, SAVOURE N. PARTICIPATION DES VITAMINES A LA SYNTHÈSE D'HORMONES. *Annales de la nutrition et de l'alimentation*. 1969;23:B17-37.
36. Le rythme circadien à l'honneur : Prix Nobel 2017 de Physiologie et Médecine [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.echosciences-grenoble.fr/communautes/atout-cerveau/articles/prix-nobel-2017-en-physiologie-et-medecine-les-mecanismes-moleculaires-du-rythme-circadien>
37. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>
38. doi:10.1016/j.patbio.2006.12.005 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0369811406002471?token=B5C387B0E2E0B4F912EA9F0F21FB7DD223AE33AEFE4577494F884854AFF3D5630223FB472094175985C69EE8E00AAB12&originRegion=e-u-west-1&originCreation=20220820202039>
39. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. sept 1971;68(9):2112-6.
40. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. CENTRAL AND PERIPHERAL CIRCADIAN CLOCKS IN MAMMALS. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62.
41. Sommeil · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
42. Vitaterna MH, Selby CP, Todo T, Niwa H, Thompson C, Fruechte EM, et al. Differential regulation of mammalian Period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12 oct 1999;96(21):12114-9.
43. Dardente H. Redondance génétique et synchronisation cellulaire dans les horloges circadiennes. *Med Sci (Paris)*. 1 mars 2008;24(3):270-6.
44. Gender, ageing, and shiftwork intolerance: *Ergonomics*: Vol 36, No 1-3 [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00140139308967868?journalCode=terg20>
45. Closing the Circadian Loop: CLOCK-Induced Transcription of Its Own Inhibitors per and tim | *Science* [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.280.5369.1599>
46. Larousse É. Définitions : nyctémère - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/nycth%C3%A9m%C3%A8re/55306>
47. BUPHA_T_2016_COUROT_EDOUARD.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932110/file/BUPHA_T_2016_COUROT_EDOUARD.pdf
48. Larousse É. orexigène - LAROUSSE [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/orexig%C3%A8ne/14980>
49. Mendoza J. Circadian Clocks: Setting Time By Food. *J Neuroendocrinol*. févr 2007;19(2):127-37.

50. Tincq R. La chronobiologie appliquée au comptoir. 9 juill 2015;55.
51. GÉNICULÉ : Définition de GÉNICULÉ [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/g%C3%A9nicul%C3%A9>
52. Voies optiques : voie rétino-hypothalamique [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <http://www.vetopsy.fr/sens/vision/voie-retino-hypothalamique.php>
53. Pittendrigh CS, Daan S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents: I. The stability and lability of spontaneous frequency. *J Comp Physiol.* oct 1976;106(3):223-52.
54. Elsevier. Physiologie de l'horloge biologique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/physiologie-de-lhorloge-biologique>
55. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light Suppresses Melatonin Secretion in Humans. *Science.* 12 déc 1980;210(4475):1267-9.
56. Nicolle-Mir L. L'exposition à la lumière la nuit en tant que perturbateur endocrinien. *Environnement, Risques & Santé.* 2019;18(1):22-4.
57. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol.* févr 2007;19(2):127-37.
58. Activité physique : bénéfices et effets néfastes en cas de diabète [Internet]. Infos diabète. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://infos-diabete.com/quotidien/activite-physique/>
59. Diabète et activité physique : les fondamentaux [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-vivre-quotidien/activite-physique/diabete-activite-physique-fondamentaux>
60. Les bienfaits de l'activité physique [Internet]. Diabète Québec. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/activite-physique/bienfaits/les-benefices-de-lactivite-physique/>
61. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/desynchronisation-de-lhorloge-interne-lumiere-et-melatonine/>
62. Allada R, Bass J. Circadian Mechanisms in Medicine. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 11 févr 2021;384(6):550-61.
63. Reinberg AE, Ashkenazi I, Smolensky MH. Echronism, allochronism, and dyschronism: is internal desynchronization of human circadian rhythms a sign of illness? *Chronobiol Int.* 2007;24(4):553-88.
64. memo_synchroniseurs_veille_sommeil.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/memo_synchroniseurs_veille_sommeil.pdf
65. Challéat S. Les impacts sanitaires de la lumière artificielle nocturne - Un état des lieux des connaissances et des hypothèses [Internet]. 2008 [cité 5 sept 2022]. p. 2-7. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00980019>
66. Cutolo M. Rythmes circadiens dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.* 1 janv 2020;87(1):11-7.
67. Tuitou Y. Dysfonctionnements de l'horloge biologique et leurs traitements. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* juin 2008;66(3):146-57.

68. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin - PubMed [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1674014/>
69. Kamgar-Parsi B, Wehr TA, Gillin JC. Successful treatment of human non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep*. 1983;6(3):257-64.
70. Penetar DM, Belenky G, Garrigan JJ, Redmond DP. Triazolam impairs learning and fails to improve sleep in a long-range aerial deployment. *Aviat Space Environ Med*. juin 1989;60(6):594-8.
71. Piérard C, Beaumont M, Enslen M, Chauffard F, Tan DX, Reiter RJ, et al. Resynchronization of hormonal rhythms after an eastbound flight in humans: effects of slow-release caffeine and melatonin. *Eur J Appl Physiol*. juill 2001;85(1-2):144-50.
72. Murray G, Michalak EE, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, et al. Therapeutic mechanism in seasonal affective disorder: do fluoxetine and light operate through advancing circadian phase? *Chronobiol Int*. 2005;22(5):937-43.
73. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928425713000107>
74. Texier LJ, Vilette MA. Le temps et le travail. *Humanisme et Entreprise*. 2011;302(2):5-12.
75. Reinberg A, Andlauer P, Vieux N. TOLÉRANCE DU TRAVAIL POSTÉ : UNE APPROCHE CHRONOBIOLOGIQUE. *Le Travail Humain*. 1981;44(1):55-69.
76. Challamel MJ, Clarisse R, Lévi F, Laumon B, Testu F, Touitou Y. Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. :141.
77. Schneeberger P, Dhoubi M. La régulation de la glycémie : une étude de cas en première S. *Aster* [Internet]. 2006 [cité 4 févr 2021];42(42, p. 189). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/16795>
78. L'insuline, le glucose et vous [Internet]. 2011 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=0mn2mu0NyFA>
79. Hamdi T. Analyse de l'évolution de la glycémie des patients diabétiques insulino-dépendants. :135.
80. Au coeur des organes : La glycémie [Internet]. 2016 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=UoGPhPQPKy8>
81. Meziat C. Hyperglycémie et tissu adipeux, deux acteurs de la dysfonction vasculaire: implication du couple stress oxydant - eNOS et modulation par l'exercice physique. :289.
82. Debbab L. Le diabète de type 2 à l'île de la Réunion: un enjeu majeur de santé publique. :180.
83. Insulines [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/insulines>
84. Elmghari G, Baki S, Elansari N. Histoire de l'insuline : entre le biologique et l'artificiel. *Hegel*. 2014;N° 2(2):208.
85. Yamajuku D, Inagaki T, Haruma T, Okubo S, Kataoka Y, Kobayashi S, et al. Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Sci Rep*. 2012;2:439.
86. Taborsky GJ. The Physiology of Glucagon. *J Diabetes Sci Technol*. 1 nov 2010;4(6):1338-44.

87. Cardellini R. La chrononutrition, méthode de prévention du syndrome métabolique. :139.
88. ST2_La_regulation_de_la_glycemie.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://www.lyceedadultes.fr/sitepedagogique/documents/SVT/SVT_TermS/sophie_codani/ST2_La_regulation_de_la_glycemie.pdf
89. Planchet ME. Chapitre 1 - La régulation de la glycémie & le diabète. :25.
90. 1-GLUCOSE-GLYCÉMIE.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.noesis-reseau.com/wp-content/uploads/2018/08/1-GLUCOSE-GLYC%C3%89MIE.pdf>
91. Mayeuf-Louchart A. L'horloge biologique du muscle. Med Sci (Paris). 1 déc 2020;36:10-2.
92. Mayeuf-Louchart A, Staels B, Duez H. Skeletal muscle functions around the clock. Diabetes Obes Metab. sept 2015;17 Suppl 1:39-46.
93. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. Circulation. 3 sept 2002;106(10):1211-8.
94. Mélatonine : en cause dans le risque de diabète de type 2 ? [Internet]. Infos diabète. 2018 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://infos-diabete.com/melatonine-diabete-type-2/>
95. Karamitri A, Plouffe B, Bonnefond A, Chen M, Gallion J, Guillaume JL, et al. Type 2 diabetes-associated variants of the MT2 melatonin receptor affect distinct modes of signaling. Sci Signal. 28 août 2018;11(545):eaan6622.
96. Diabète de type 2 : quelle implication du sommeil dans l'apparition de la maladie [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/diabete/diabete-de-type-2-quelle-implication-du-sommeil-dans-lapparition-de-la-maladie>
97. Hegron A, Jockers R. Analyse approfondie du lien entre le récepteur MT 2 de la mélatonine et le diabète de type 2. médecine/sciences. 1 mai 2019;35:412-6.
98. Plus de résistance à l'insuline, moins de résistance au stress [Internet]. Infos diabète. 2018 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://infos-diabete.com/resistance-insuline-stress/>
99. Masson E. Physiologie de la médullosurrénale [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/10445/physiologie-de-la-medullosurrenale>
100. Anatomiephysiologiedesglandesendocrines.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/Anatomiephysiologiedesglandesendocrines.pdf>
101. Adrénaline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html>
102. Le stress et le diabète [Internet]. Diabète Québec. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/psychologie/le-stress/le-stress-et-le-diabete/>
103. Fiche du Précis de Biopathologie [Internet]. studylibfr.com. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/1052161/fiche-du-precis-de-biopathologie>
104. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. Annals of internal medicine. 1 janv 2010;152(2):93.

105. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1996;81(9):3419-23.
106. Deck CA, Honeycutt JL, Cheung E, Reynolds HM, Borski RJ. Assessing the Functional Role of Leptin in Energy Homeostasis and the Stress Response in Vertebrates. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2017 [cité 12 sept 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00063>
107. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 18 janv 2007;356(3):237-47.
108. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* mars 1998;18(3):213-5.
109. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* janv 2015;64(1):24-34.
110. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* avr 2014;94(2):355-82.
111. TSH.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TSH.pdf>
112. Diabète et thyroïde [Internet]. Diabète de l'enfant et de l'adolescent HU Robert-Debré. 2013 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://diabete-robertdebre.aphp.fr/diabete-thyroïde/>
113. Variations de la glycémie sur 24 heures | Diabete.fr [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.diabete.fr/comprendre-le-diabete/hyperglycemie/variations-de-la-glycemie-sur-24-heures>
114. A-Fluctuations_nocturnes.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: https://www.riisiq.qc.ca/download/A-Fluctuations_nocturnes.pdf
115. Gérer le phénomène de l'aube | OneTouch® [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.onetouch.ca/fr/ressources-sur-le-diabete/adaptation-et-prise-en-charge/gerer-le-phenomene-de-laube>
116. Schmidt MI, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation. *Diabetes Care.* déc 1981;4(6):579-85.
117. La régulation de la glycémie [Internet]. MAXICOURS. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/la-regulation-de-la-glycemie/>
118. Chronopathologie. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chronopathologie&oldid=189356277>
119. Lebailly B. Implication du gène Arntl2 lié au rythme circadien dans le diabète de type 1.
120. Courot E. Importance de la chronobiologie dans la prévention et la prise en charge de certaines maladies notamment cardiovasculaires et métaboliques : exemples de la chronopharmacologie et de la chrononutrition [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2016 [cité 30 mai 2022]. p. Non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932110>
121. Organisation mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 6 sept 2022]. 86 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>

122. Réseau diabefant - L'histoire du diabète et de son traitement [Internet]. Réseau diabefant. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.reseau-diabefant.org/l-histoire-du-diabete-et-de-son-traitement-85028.kjsp?RH=1559649235099>
123. Le diabète dans le monde | Diabete.fr [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.diabete.fr/comprendre-le-diabete/diabete/le-diabete-dans-le-monde>
124. Diabète de type 1 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>
125. referenciel_pratiques_diabete.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
126. Insuline : physiologie & histoire (fonction, sécrétion, etc.) | dbl-diabète [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.dbl-diabete.fr/tout-sur-le-diabete/abc-diabete/traitement/insuline-physiologie>
127. Larousse É. Définitions : insidieux - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/insidieux/43333>
128. Larousse É. Définitions : cétose - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/c%C3%A9tose/14376>
129. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2012 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109139/>
130. Masson E. Définitions, épidémiologie, facteurs de risque [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/277478/definitions-epidemiologie-facteurs-de-risque>
131. Long-Term Health Outcomes in Offspring Born to Women with Diabetes in Pregnancy - PMC [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984422/>
132. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272475/fr/rapport-de-synthese-sur-le-depistage-et-le-diagnostic-du-diabete-gestationnel
133. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 1 déc 2010;53(12):2504-8.
134. Les chiffres du diabète [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
135. Diabète - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
136. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract*. juill 2020;165:108252.
137. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>

138. SPF. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-france.-synthese-epidemiologique>
139. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
140. Augmentation du coût du diabète pour la sécurité sociale - ADP Assurances [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.adpassurances.fr/articles/augmentation-du-cout-du-diabete-pour-la-securite-sociale.html>
141. Handicaps-Incapacités-Dépendance - premiers travaux d'exploitation de l'enquête HID | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/documents-de-travail-1998-2019/handicaps-incapacites-dependance-premiers-travaux>
142. 20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
143. Symptômes et diagnostic du diabète [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete>
144. Les symptômes [Internet]. Diabète Québec. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/symptomes/les-symptomes/>
145. Larousse É. Définitions : énurésie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9nur%C3%A9sie/30113>
146. Complications du diabète [Internet]. OneTouch®. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/a-propos-du-diabete/commencez-votre-parcours/complications-du-diabete>
147. Lacherade J. Les conséquences de l'hypoglycémie. Réanimation. juill 2008;17(5):437-41.
148. Diabètes et complications [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>
149. microangiopathie, retinopathie, néphropathie, neuropathie [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.hegp.fr/diabeto/complicationmicro.html>
150. La macroangiopathie diabétique [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.hegp.fr/diabeto/complicationmacro.html>
151. L. C. Maillard, "Action des acides aminés sur les sucres; formation des méla-noidines par voie methodique," Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Vol. 154, 1912, pp. 66-68. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=620387](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=620387)
152. Définition hba1c, hémoglobine glyquée - Sanofi-Diabète [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi-diabete.fr/comprendre-diabete/mesures-de-la-glycemie/glycemie-differents-indicateurs/qu-est-ce-que-hba1c>
153. Complications du diabète de type 2 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0755498213004582?token=B8245B501332C9047CC4ADEA75F7>

B1D138C04E9DEA575D709B9CA1A8A0F0C3971FC3A8AF4E4C88267DD3DB7B6BE4FD4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220914104122

154. Le pied diabétique [Internet]. Diabète Québec. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/le-pied-diabetique/>
155. Gin H. Infection et diabète. *La Revue de Médecine Interne*. 1 janv 1993;14(1):32-8.
156. Masson E. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/79957/l-epidemiologie-du-diabete-en-france-metropolitain>
157. Les liens entre le diabète et le sommeil | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/diabete-et-sommeil>
158. Le lien entre diabète, dépression et schizophrénie mieux compris [Internet]. Psychomédia. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante-mentale/2010-06-13/le-lien-entre-diabete-depression-et-schizophrenie-mieux-compris>
159. Dépression et troubles psychologiques | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques/depression-diabete>
160. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med*. oct 2005;22(10):1379-85.
161. Robert JJ, Vera M, Mouren-Simeoni MC, Delamater AM, Vila G. 021 Troubles psychiatriques et équilibre glycémique chez l'enfant et l'adolescent ayant un diabète de type 1. *Diabetes & Metabolism*. 1 mars 2012;38:A5.
162. Boitard C. Les diabètes : de la génétique à l'environnement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 mai 2020;204(5):493-9.
163. Le diabète de type 2 a-t-il une origine génétique ? [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://diabete.dietis.fr/blog-diabete/51-le-diabete-de-type-2-a-t-il-une-origine-genetique.html>
164. Savall A. Le diabète à l'épreuve du domestique : le quotidien autour de l'alimentation de femmes maghrébines immigrées à Montpellier. *Sciences sociales et santé*. 2017;35(1):5-30.
165. chevalier.n@chu-nice.fr. Polycopié des enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (3eme Edition, 2015) [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2015 [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/polycopie-des-enseignants-en-endocrinologie-diabete-et-maladies-metaboliques-3eme-edition-2015/>
166. Les antipsychotiques [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/les-antipsychotiques>
167. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics : incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2005;28(3):191-208.
168. Risque de diabète sucré sous antipsychotiques atypiques [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2493/risque-de-diabete-sucre-sous-antipsychotiques-atypiques>

169. Tournier M. Antipsychotiques et diabète. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2017;
170. Tardieu S, Micallef J, Gentile S, Blin O. Weight gain profiles of new anti-psychotics: public health consequences. *Obes Rev.* août 2003;4(3):129-38.
171. Foretz M. Rôle du facteur de transcription SREBP-1c dans l'activation transcriptionnelle des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse par l'environnement glucidique dans le foie.
172. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol.* janv 2015;25(1):1-16.
173. Cooper SJ, Reynolds GP, With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol.* août 2016;30(8):717-48.
174. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 6 avr 2000;404(6778):635-43.
175. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med.* 21 févr 2002;346(8):591-602.
176. Clark C, Burge MR. Diabetes mellitus associated with atypical anti-psychotic medications. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(4):669-83.
177. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs.* 2002;16(2):77-89.
178. Les corticoïdes, un facteur de risque de diabète de type 2 [Internet]. *Infos diabète.* 2020 [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://infos-diabete.com/corticoïdes-facteur-diabete/>
179. Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. *La Revue de Médecine Interne.* sept 2020;41:607-16.
180. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nässander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol.* avr 2010;162(4):729-35.
181. Ahrén B. Evidence that autonomic mechanisms contribute to the adaptive increase in insulin secretion during dexamethasone-induced insulin resistance in humans. *Diabetologia.* juin 2008;51(6):1018-24.
182. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest.* 1 févr 1997;99(3):414-23.
183. Kappe C, Fransson L, Wolbert P, Ortsäter H. Glucocorticoids suppress GLP-1 secretion: possible contribution to their diabetogenic effects. *Clin Sci (Lond).* sept 2015;129(5):405-14.
184. Liu X xia, Zhu X ming, Miao Q, Ye H ying, Zhang Z yun, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(4):324-32.
185. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study.* *N Engl J Med.* 30 mars 2000;342(13):905-12.
186. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 23 mars 2002;359(9311):995-1003.

187. Fonseca VA. Effects of β -blockers on glucose and lipid metabolism. *Current Medical Research and Opinion*. 1 mars 2010;26(3):615-29.
188. DeFronzo RA, Thorin D, Felber JP, Simonson DC, Thiebaud D, Jequier E, et al. Effect of beta and alpha adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J Clin Invest*. mars 1984;73(3):633-9.
189. Les médicaments cardiovasculaires qui favorisent le diabète | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1261694X18302888?token=B6A3C160CECCB2E3665C8D98E9B9AE66DA36CDC3CBE3CEBACEA365CECC85B5415E81E2879F79B0949478E1BABCA1D09E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221127122910>
190. Béta-bloquants [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>
191. Grimaldi A, Slama G, Tubiana-Rufi N, Heurtier A, Selam JL, Scheen A, et al. L'HYPOGLYCEMIE DU PATIENT DIABETIQUE. :7.
192. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 5 avr 2011;57(14):1535-45.
193. Shen L, Shah BR, Reyes EM, Thomas L, Wojdyla D, Diem P, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ*. 9 déc 2013;347:f6745.
194. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 27 févr 2010;375(9716):735-42.
195. Isoprénoïde : définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-1747-isoprenoide.html>
196. Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother*. juill 2014;5(3):181-5.
197. Bruguerolle B. Chronopharmacology. In: Touitou Y, Haus E, éditeurs. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992 [cité 12 janv 2021]. p. 114-37. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-78734-8_8
198. MD P, PhD M. Development of Circadian Time Structure and Blood Pressure Rhythms. In 2004. p. 45-73.
199. Touitou Y, Haus E. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer Science & Business Media; 2012. 747 p.
200. Smail N, Messiah A, Edouard A, Descorps-Declère A, Duranteau J, Vigué B, et al. Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma. *Intensive Care Med*. 1 oct 1995;21(10):813-6.
201. Futura CP. Cycle circadien : celui des femmes est plus court [Internet]. Futura. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-cycle-circadien-celui-femmes-plus-court-30189/>
202. L D. Hommes/Femmes : des différences allant jusqu'aux médicaments ? [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. 2020 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/hommes-femmes-differences-medicaments/>

203. Hommes/femmes : doit-on adapter les doses des médicaments ? [Internet]. Medscape. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3606307>
204. Levi F, Schibler U. Circadian Rhythms: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2007;47(1):593-628.
205. Dossou-Yovo FM. Modification de la biodisponibilité orale des médicaments: interactions `` Herb-Drugs « ’ `` Drugs- Drugs »’. :132.
206. Absorption des médicaments - Médicaments - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments>
207. Administration des médicaments - Médicaments [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments>
208. Absorption [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>
209. Reinberg A, Smolensky MH. Circadian Changes of Drug Disposition in Man. *Clin Pharmacokinet*. 1 oct 1982;7(5):401-20.
210. Masson E. Paramètres pharmacocinétiques du médicament et rappel de quelques paramètres statistiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/298182/parametres-pharmacocinetiques-du-medicament-et-rap>
211. Nguyen B. De la chronobiologie à la chronothérapie antihypertensive: les notions de base de la chronobiologie et son application dans le traitement de l’hypertension artérielle [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2001 [cité 30 oct 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731925>
212. Vidange gastrique : à quelle vitesse se vide l’estomac ? [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/corps-humain-vidange-gastrique-vitesse-vide-estomac-15491/>
213. Ruggeri V. La scintigraphie de vidange gastrique : quels aliments, quelles boissons ?
214. Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Ashley SW, Tavakkolizadeh A. Diurnal rhythmicity in the transcription of jejunal drug transporters. *J Pharmacol Sci*. sept 2008;108(1):144-8.
215. Bruguerolle B, Valli M, Bouyard L, Jadot G, Bouyard P. Effect of the hour of administration on the pharmacokinetics of lidocaine in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. sept 1983;8(3):233-8.
216. Distribution [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/73-distribution>
217. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic Drug Pharmacokinetics and Interactions: Impact on Treatment of Epilepsy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000;20(8P2):139S-151S.
218. Distribution des médicaments dans les tissus - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/distribution-des-m%C3%A9dicaments-dans-les-tissus>

219. Biotransformations [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
220. Lemmer B. THE CLINICAL RELEVANCE OF CHRONOPHARMACOLOGY IN THERAPEUTICS. *Pharmacological Research*. 1 févr 1996;33(2):107-15.
221. Dellale - LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/le_metabolisme_des_medicaments.pdf
222. MBA RD PhD. Vieillesse et Métabolisme des médicaments [Internet]. Pillcheck. 2017 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pillcheck.ca/2017/11/15/vieillesse-et-metabolisme-des-medicaments/?lang=fr>
223. Boucherit M. Chronobiologie : mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments. Angers: Université Angers; 2013. p. 210.
224. Villa G, Le Breton S, Ibram G, Keefe DL. Efficacy, safety, and tolerability of aliskiren monotherapy administered with a light meal in elderly hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response evaluation study. *J Clin Pharmacol*. déc 2012;52(12):1901-11.
225. m'intéresse l'équipe Ç. Qu'est-ce que la chronothérapie ? [Internet]. Ça m'intéresse. 2018 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.caminteresse.fr/sante/quest-ce-que-la-chronotherapie-1194239/>
226. INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale [Internet]. LégiSocial. 21:50:35.000000 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legisocial.fr/definition-inserm-institut-national-de-la-sante-et-de-la-recherche-medicale.html>
227. Deluzarche C. Chronobiologie : quelle est la meilleure heure pour prendre ses médicaments ? [Internet]. Futura. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/medicaments-chronobiologie-meilleure-heure-prendre-medicaments-11383/>
228. Time of Administration of Acute or Chronic Doses of Imipramine Affects its Antidepressant Action in Rats [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.jcircadianrhythms.com/articles/10.5334/jcr.156/>
229. Louiset E. Perturbation du rythme circadien du cortisol. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. 2009;
230. The optimal time of day for statin administration: a review of current evidence [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://oce.ovid.com/article/00041433-201808000-00011/HTML>
231. Chronobiologie et anesthésie dentaire [Internet]. Anesthésie et maîtrise de la douleur orale. 2014 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.idweblogs.com/anesthesie/chronobiologie-anesthesie-dentaire/>
232. Histoire du diabète [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.dinnosante.fr/fre/17/histoire-du-diabete>
233. Le traitement du diabète, de 1921 à aujourd'hui [Internet]. Diabète Québec. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/histoire-du-diabete/le-traitement-du-diabete-de-1921-a-aujourd'hui/>

234. Diabetes Voice - Global perspectives on Diabetes [Internet]. Diabetes Voice. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://diabetesvoice.org/en/>
235. L'injection d'insuline [Internet]. Ajd. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/ladministration-dinsuline/>
236. Tout sur l'injection [Internet]. Diabète Québec. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/medicaments-et-insuline/all-about-injections/>
237. Guardia A. Diabète : 7 conseils pour les injections d'insuline [Internet]. Diabète & Nutrition. 2016 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/diabete-conseils-injections-insuline/>
238. Types d'insuline et usage Types d'insuline et usage [Internet]. JDRF. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.frdj.ca/gestion-quotidienne/types-dinsuline-et-usage/>
239. guide-complet-v2021.07.16-1-.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/27898/guide-complet-v2021.07.16-1-.pdf>
240. Traitement médicamenteux du diabète - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/traitement-m%C3%A9dicamenteux-du-diab%C3%A8te?autoredirectid=20397&query=administration%20des%20m%C3%A9dicaments>
241. Kravarusic J, Aleppo G. Diabetes Technology Use in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2020;49(1):37-55.
242. tableau_insulines_08072020.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24192/tableau_insulines_08072020.pdf
243. Comment minimiser la prise de poids secondaire au traitement d'insuline ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-252/comment-minimiser-la-prise-de-poids-secondaire-au-traitement-d-insuline>
244. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group - PubMed [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742976/>
245. Peripheral insulin administration attenuates the increase in neuropeptide Y concentrations in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted rats - ResearchOnline@JCU [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://researchonline.jcu.edu.au/23499/>
246. Carlson MG, Campbell PJ. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes.* déc 1993;42(12):1700-7.
247. Qu'est-ce que la lipodystrophie ? [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/lipodystrophie-troubles-metaboliques/qu-est-ce-que-lipodystrophie>
248. Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 mars 2015;9(2):186-97.
249. Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? [Internet]. VIDAL. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html>

250. Inhibiteurs des alpha-glucosidases [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases>
251. Metformine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>
252. Sulfamides hypoglycémiantes [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-hypoglycemiantes>
253. Imounachen PMZ. Antidiabétiques oraux : les gliptines. 2010;
254. Les incrétinomimétiques : mécanisme d'action et effets indésirables [Internet]. RFCRPV. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/incretinomimetiques-mecanisme-daction-effets-indesirables/>
255. Davidson A. Observance thérapeutique et diabète de type 2. :157.
256. Résumé des caractéristiques du produit - GLIMEPIRIDE SANDOZ 4 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60337328&typedoc=R>
257. Insuffisance rénale chronique : adapter les antidiabétiques | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/insuffisance-renale-chronique-adapter-les-antidiabetiques>
258. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. Médecine des Maladies Métaboliques. mars 2019;13(2):195-209.
259. Acidose lactique associée à la metformine : mythe ou réalité ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-639/acidose-lactique-associee-a-la-metformine-mythe-ou-realite>
260. Anti-D - sulfamides hypoG.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://eide.fr/cours/S3/2.11/Anti-D%20-%20sulfamides%20hypoG.pdf>
261. Recommandations Diabète de type 2 : prise en charge initiale [Internet]. VIDAL. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html>
262. Mesures hygiéno-diététiques, traitement diabète - Sanofi-Diabète [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi-diabete.fr/vivre-avec-le-diabete/alimentation-et-diabete/mesures-hygieno-dietetique>
263. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 - EM consulte [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1196154/strategie-therapeutique-dans-le-traitement-du-diab>
264. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies - PubMed [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17924864/>
265. L'insuline et ses différents modes d'injection | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S051537000870106X?token=6B4F8C4B44E9D5A4954E9F3F5C48A5A7A6CB9D3FC3FEF7EC017AA332020858191D16245161F517CC5C981A35FB295BC9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221204102658>

266. Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, Lavalle F, Ramachandran A, Mbanya JC, et al. Persistent poor glycaemic control in individuals with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetologia*. avr 2020;63(4):711-21.
267. Gibson T, Stimmler L, Jarrett RJ, Rutland P, Shiu M. Diurnal variation in the effects of insulin on blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and growth hormone. *Diabetologia*. févr 1975;11(1):83-8.
268. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. juin 2003;26(6):1902-12.
269. Le pancréas artificiel expérimenté sur des patients diabétiques | Actualité HCL [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/le-pancreas-artificiel-experimente-sur-des-patients-diabetiques>
270. chevalier.n@chu-nice.fr. Item 245 – UE 8 – Diabète de Type 1 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-245-ue-8-diabete-de-type-1/>
271. Dive A. Troubles de la motilité gastro-intestinale chez le patient critique. *Réanimation*. juill 2008;17(5):454-61.
272. Les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétique oral [Internet]. RFCRPV. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/les-gliflozines-une-nouvelle-classe-dantidiabetique-oral/>
273. Matsuki M, Matsuda M, Kohara K, Shimoda M, Kanda Y, Tawaramoto K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. *Endocr J*. août 2007;54(4):571-6.
274. Wan Mohamad WB, Tun Fizi A, Ismail RB, Mafauzy M. Efficacy and safety of single versus multiple daily doses of glibenclamide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2000;49(2-3):93-9.
275. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jønler M, Pørksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care*. févr 2002;25(2):342-6.
276. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*. janv 2001;24(1):11-5.
277. Vidal. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition. Vidal; 2012.
278. Bergman A, Ebel D, Liu F, Stone J, Wang A, Zeng W, et al. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. sept 2007;28(6):315-22.
279. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):79-83.
280. KOMBOGLYZE [Internet]. VIDAL. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/komboglyze-51979.html>
281. Sisson EM. Liraglutide: clinical pharmacology and considerations for therapy. *Pharmacotherapy*. sept 2011;31(9):896-911.
282. Chiquette E, Toth PP, Ramirez G, Cobble M, Chilton R. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:621-9.
283. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 12 janv 2013;381(9861):117-24.

284. BYDUREON : nouvelle spécialité d'exénatide à libération prolongée [Internet]. VIDAL. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15647-bydureon-nouvelle-specialite-d-exenatide-a-liberation-prolongee.html>
285. Scheen AJ. Medications in the Kidney. *Acta Clinica Belgica*. 1 avr 2008;63(2):76-80.
286. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab. janv 2011;12(1):57-69*.
287. Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-351/utilisation-des-antidiabetiques-oraux-en-cas-d-insuffisance-renale>
288. Zimmer-Rapuch S, Launay-Vacher V. Adaptation posologique des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. 2011;30.
289. Sawadogo N. Les Manifestations digestives hautes et l'insuffisance rénale chronique sévère dans le service de médecine C du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (CHNYO).
290. Rein - Analyse d'ordonnance [Internet]. SiteGPR. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>
291. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. déc 1996;39(12):1617-24.
292. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*. août 1996;31(2):111-9.
293. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. févr 2020;43(2):487-93.
294. Boulton DW, Li L, Frevert EU, Tang A, Castaneda L, Vachharajani NN, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet*. avr 2011;50(4):253-65.
295. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. juill 2007;30(7):1862-4.
296. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*. oct 2002;13(7):428.
297. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. mars 2018;41(3):547-53.
298. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, Yao M, Pfister M, LaCreta FP, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2013;76(3):432-44.
299. Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(7):471-83.
300. Inobservance causes et conséquences [Internet]. Biogaran FR. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://biogaran.fr/dossier-sante/inobservance-causes-et-consequences/>

301. Risques liés à une mauvaise observance thérapeutique [Internet]. RFCRPV. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/risques-lies-a-mauvaise-observance-therapeutique/>
302. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* juin 2017;99:269-76.
303. Reach G. Non-observance dans le diabète de type 2. *La Presse Médicale.* 1 mai 2013;42(5):886-92.
304. Masson E. Observance médicamenteuse dans le diabète de type 2 : influence des modalités du traitement médicamenteux et conséquences sur son efficacité [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/80200/observance-medicamenteuse-dans-le-diabete-de-type->
305. Medication Compliance and the Elderly: Clinical Gerontologist: Vol 4, No 1 [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J018v04n01_02
306. Evans L, Spelman M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs.* janv 1983;25(1):63-76.
307. Bureau M. L'observance thérapeutique: ses facteurs et ses enjeux. :159.
308. Ouslander JG. Drug Therapy in the Elderly. *Ann Intern Med.* déc 1981;95(6):711-22.
309. Cromer BA, Tarnowski KJ. Noncompliance in Adolescents: A Review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.* août 1989;10(4):207-15.
310. Grey M, Davidson M, Boland EA, Tamborlane WV. Clinical and psychosocial factors associated with achievement of treatment goals in adolescents with diabetes mellitus. *J Adolesc Health.* mai 2001;28(5):377-85.
311. Leirer VO, Morrow DG, Tanke ED, Pariente GM. Elders' nonadherence: Its assessment and medication reminding by voice mail. *The Gerontologist.* 1991;31:514-20.
312. Anderson RJ, Kirk LM. Methods of improving patient compliance in chronic disease states. *Arch Intern Med.* sept 1982;142(9):1673-5.
313. Nordt M. Améliorer l'observance thérapeutique chez le patient chronique: une utopie? :139.
314. Belhabib G, Lahyani M, Mhiri A, Gloulou O, Sahli J, Chouchane N. Évaluation des facteurs conditionnant l'observance thérapeutique chez le patient diabétique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* 1 avr 2018;53(2):87-96.
315. Leger S, Bedouch P, Allenet B, Calop J. Culture pharmaceutique, perception du traitement médicamenteux et difficultés de consommation des médicaments chez le sujet âgé. *Journal de Pharmacie Clinique.* 27 juill 2001;20(2):110-3.
316. Recommandations_Observance_VF.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_Observance_VF.pdf
317. « Le bilan partagé de médication va dans le sens d'une plus grande coordination des soins » [Internet]. USPO Centre-Val de Loire. 2018 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://uspo-centre-loire.fr/le-bilan-partage-de-medicament-va-dans-le-sens-dune-plus-grande-coordination-des-soins/>
318. Observance & Iatrogénie [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: https://www.teva-sante.fr/our_engagement/article-pages/observance_iatrogeny/
319. Meyer TJ, Van Kooten D, Marsh S, Prochazka AV. Reduction of polypharmacy by feedback to clinicians. *J Gen Intern Med.* 1991;6(2):133-6.

320. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, Bailey KL, Cody M, McCombs JS. Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother*. mars 1999;33(3):281-8.
321. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*. avr 2002;19(4):279-84.
322. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care*. oct 1997;20(10):1512-7.
323. Masson E. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/75076/strategie-de-prise-en-charge-du-patient-diabetique>
324. Mengden T, Binswanger B, Spühler 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*. déc 1993;11(12):1403-11.
325. Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*. :7.
326. Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ*. 6 sept 2007;335(7618):493.
327. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. juill 2003;98(7):1535-44.
328. Paul K. COMMENT OPTIMISER LA DYNAMIQUE RELATIONNELLE PATIENT-PHARMACIEN POUR ASSURER UNE ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE [Internet] [phdthesis]. Université de Bourgogne; 2010 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00470328>
329. Mainar AS, Artieda RN. [Influence of substitution of brand name for generic drugs on therapeutic compliance in hypertension and dyslipidemia]. *Gac Sanit*. 2010;24(6):473-82.
330. Masson E. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et déterminants [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/692668>
331. Pertinence et efficacité des outils de politique publique visant à favoriser l'observance [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article541>
332. Livret Repères_Les repas de fêtes_1.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/Livret%20Rep%C3%A8res_Les%20repas%20de%20f%C3%AAtes_1.pdf
333. Diabète et alimentation au quotidien : les fondamentaux [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-vivre-quotidien/equilibre-alimentaire/diabete-alimentation-fondamentaux>
334. Exemples de menus équilibrés Diabète type 2 - Marjorie Crémadès | Diététicienne micro-nutritionniste, spécialiste de l'alimentation végétale [Internet]. 2020 [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.dietetique-nutrition-alimentation.fr/dietetique-therapeutique/exemples-de-menus-equilibres-diabete-type-2/>
335. 20210408-Adaptation-antidiabetique-et-IR.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/04/20210408-Adaptation-antidiabetique-et-IR.pdf>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT - SIGNATURES

Je soussignée, Mlle DAKROUB Nasmah,

N° de la carte étudiante : 21406071 – Université des sciences pharmaceutiques de Philippe Maupas de Tours

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.

Fait le 08/12/2022,

A Tours,

Signature et mention

DAKROUB Nasmah, N.D

Lu et approuvé.



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21406071

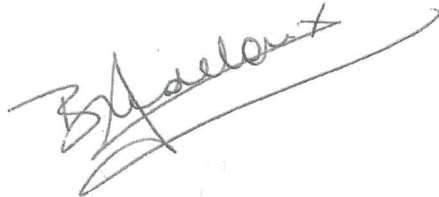
N° Thèse : 18

Nom et Prénom : DAKROUB Nasmah

Sujet : La chronothérapie : un outil pour l'optimisation des traitements antidiabétiques ?

Tours, le : 19 avril 2023

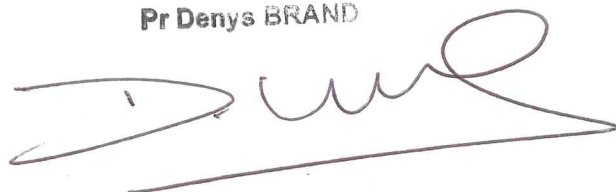
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, Prénom de l'étudiant : DAKROUB Nasmah

N°18

TITRE DE LA THÈSE :

LA CHRONOTHÉRAPIE : UN OUTIL POUR L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS ANTIDIABÉTIQUES ?

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Le diabète de type II est une pathologie endocrinienne chronique dont la prévalence n'a cessé d'augmenter ces dernières années en France. La prise en charge de cette pathologie nécessite une régularité dans le contrôle glycémique et la prise du bon médicament au bon moment afin de favoriser une meilleure efficacité et d'éviter le développement de complications.

« *La chronothérapie : un outil pour l'optimisation des traitements antidiabétiques ?* » La chronothérapie consiste à administrer des médicaments à des moments spécifiques de la journée pouvant permettre une meilleure optimisation de la prise en charge des patients, et plus particulièrement des patients diabétiques. Afin d'assurer l'optimisation des traitements, la compréhension de la chronobiologie est essentielle pour une meilleure appréhension de la variation temporelle des fonctions biologiques au cours de la journée et de l'impact que cela peut avoir sur les effets des médicaments qui peuvent varier en fonction de l'heure à laquelle ils sont administrés. Par conséquent, l'heure d'administration d'un médicament peut avoir un impact significatif sur son efficacité globale. Ainsi, la chronothérapie peut permettre d'établir des repères temporels définissant le meilleur moment de prise d'un médicament en s'adaptant aux variables biologiques au cours de la journée et ce en continuité avec le respect des règles hygiéno-diététiques, telles que l'activité physique, une alimentation équilibrée et la gestion du stress.

Pour cela, la réponse au titre du sujet sera détaillée au sein de cette thèse. Nous commençons par définir la chronobiologie et les différents rythmes biologiques du corps humain. Ensuite nous aborderons la physiologie et la physiopathologie du diabète pour mieux comprendre les perturbations circadiennes observées chez les personnes diabétiques. Enfin, nous développerons la chronothérapie et ses aspects pour permettre d'établir deux brochures synthétiques sous forme de dépliants qui donneront des informations pratiques sur les moments de prise optimaux des antidiabétiques pour les patients diabétiques.

MOTS-CLES SIGNIFICATIF DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :

Diabète de type II, chronobiologie, chronopharmacologie, antidiabétiques oraux, insulines, rythmes biologiques, variations circadiennes, optimisation des traitements

JURY :

- **Présidente du Jury** : Mme Véronique MAUPOIL, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie - Tours
- **Directeur de thèse** : Mr Pierre BREDELOUX, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie - Tours
- **Pharmacien d'officine** : Mlle Delphine BORNET - Tours
- **Pharmacien d'officine, Titulaire** : Mme Véronique BOITEUX, Conseil de l'ordre des pharmaciens région Centre Val de Loire – Saint-Jean-de-la-Ruelle
- **Pharmacien, Directrice de l'ANFPP (L'Association Nationale de formation professionnelle de la pharmacie)** : Mme Guillemine DUBOIS – Olivet

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :

17 avril 2023 – Faculté de pharmacie de Philippe Maupas de TOURS