

Abréviations

AAS : Acide acétylsalicylique
ACTH : *Adreno corticotrophic hormone*
ADO : Antidiabétique oral
ADP : Adénosine diphosphate
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine aminotransférase
ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASC : Aire sous la courbe
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti-vitamine K
BCG : Bacille de Calmette-Guérin
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
 C_{max} : Concentration maximale
CPK : Créatine phosphokinase
CTZ : *Chemoreceptor trigger zone*
CYP 450 : Cytochrome P450
DHT : Dihydrotestostérone
DIT : Diiodotyrosine
DPP-IV : Dipeptidylpeptidase IV
ECG : Electrocardiogramme
EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GLP-1 : *Glucagon-like peptide 1*
GMP : Guanosine monophosphate
HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate
HCT : Hydrochlorothiazide
HDL : *High density lipoprotein*
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HMG-CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase
HSV1 : *Herpes simplex virus* de type 1
HSV2 : *Herpes simplex virus* de type 2

IDM : Infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IM : Intra-musculaire
INR : *International normalized ratio*
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV : Intra-veineuse
LDL : *Low density lipoprotein*
LH : *Luteinizing hormone*
LI : Libération immédiate
LM : Libération modifiée
LP : Libération prolongée
LPL : Lipoprotéine lipase
MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MIT : Monoiodotyrosine
NO : Monoxyde d'azote
NR : Non renseigné
PA : Pression artérielle
P.A : Principe actif
PPAR- α : *Peroxisome proliferator activated receptor* de type α
RCP : Résumé caractéristique produit
RGO : Reflux gastro-œsophagien
RHD : Règles hygiéno-diététiques
SC : Sous-cutanée
SHG : Sulfamide hypoglycémiant
SRAU : Syndrome de rétention aigüe d'urine
THM : Traitement hormonal de la ménopause
TIMP-1 : *Tissue inhibitors of metalloproteinases* de type 1
 T_{\max} : Temps nécessaire pour atteindre C_{\max}
TNF- α : *Tumor necrosis factors* de type α
TSH : *Thyroid stimulating hormone*
TVP : Thrombose veineuse profonde
VEGF : *Vascular endothelial growth factor*
VLDL : *Very low density lipoprotein*
VZV : Varicelle-zona virus

Sommaire

INTRODUCTION	1
I. LA DOULEUR	11
1. LES ANTALGIQUES	11
1) Aspect chronobiologique de la douleur	11
2) Aspect chronobiologique des médiateurs et récepteurs à la douleur	11
3) Le paracétamol ou acétaminophène	12
4) Les antalgiques de palier 2 : le tramadol, la codéine et la Lamaline®	13
5) La buprénorphine (Temgésic® et Subutex®)	15
2. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)	17
1) Chronopharmacologie des AINS	18
2) La chrono-efficacité des AINS	18
3) La chronopharmacocinétique des AINS	20
4) La chronotolérance des AINS	20
5) L'alpha-amylase (Maxilase®)	22
3. LES CORTICOÏDES	23
4. LES MYORELAXANTS	25
1) Le baclofène (Liorésal®)	25
2) La quinine+thiamine (Hexaquine®)	26
3) Le thiocolchicoside (Miorel®, Coltramyl®)	27
4) Le methocarbamol (Lumirelax®)	27
5) Le tétrazépam (Myolastant®)	28
5. LES ANTIGOUTTEUX	29
1) L'allopurinol (Zyloric®)	29
2) La colchicine (Colchicine®, Colchimax®)	30
II. LES ANTIBIOTIQUES	33
1. CHRONOBIOLOGIE DE L'INFECTION ET DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE	33
2. LE PROCESSUS INFECTIEUX	33
3. LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE ET IMMUNITAIRE	33
4. LES BETA-LACTAMINES : PENICILLINES ET CEPHALOSPORINES	34
5. LES MACROLIDES	37
6. LA PRISTINAMYCINE (PYOSTACINE®)	39
7. TRIMETHOPRIME/SULFAMETOXAZOLE (BACTRIM®)	40
8. LES FLUOROQUINOLONES	41
9. LA FOSFOMYCINE TROMETAMOL (MONURIL®)	44
10. LA SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE (BIRODOGYL®)	45
III. LES ANTIVIRAUX : LES ANTIHERPETIQUES, ACICLOVIR (ZOVIRAX®) ET VALACICLOVIR (ZELITREX®)	47
IV. LES ANTIFONGIQUES	49
1. LA TERBINAFINE (LAMISIL®)	49
2. L'AMPHOTERICINE B (FUNGIZONE®)	51
V. LA THYROÏDE	53
1. LA LEVOTHYROXINE SODIQUE	53
2. LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE	56
VI. SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE	57
1. LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES	57
1) L'acide acétylsalicylique : l'aspirine	57
2) Le clopidogrel (Plavix®)	58
3) Le prasugrel (Efient®)	59

4)	<i>Le ticagrélor (Brilique®)</i>	59
2.	LES ANTICOAGULANTS PAR VOIE ORALE	61
1)	<i>Les anti-vitamines K (AVK)</i>	61
2)	<i>Le dabigatran éxilate (Pradaxa®)</i>	62
3)	<i>Le rivaroxaban (Xarelto®)</i>	64
4)	<i>L'apixaban (Eliquis®)</i>	65
3.	LES IEC, SARTANS ET INHIBITEUR DE LA RENINE	67
1)	<i>Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</i>	67
2)	<i>Les SARTANS ou ARA II (Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II)</i>	71
3)	<i>Inhibiteur de la rénine : l'aliskiren (Rasilez®)</i>	74
4.	LES DIURETIQUES	75
5.	LES INHIBITEURS CALCIQUES (INCA)	78
6.	LES VASODILATEURS	79
1)	<i>L'urapidil (Eupressyl®, Médiatensyl®)</i>	79
2)	<i>Le nicorandil (Ikorel®)</i>	80
3)	<i>La molsidomine (Corvasal®)</i>	81
4)	<i>Le Ginkgo biloba (Tanakan®)</i>	83
5)	<i>L'heptaminol (Heptamyl®)</i>	83
6)	<i>Le naftidrofuryl (Praxilène®, Di-Actane®, Naftilux®)</i>	84
7)	<i>La trimétazidine (Vastarel®)</i>	85
7.	LES HYPOLIPÉMIANTS	86
1)	<i>Les statines</i>	86
2)	<i>Les fibrates</i>	87
3)	<i>L'ézétimibe</i>	89
4)	<i>La cholestyramine (Questran®)</i>	90
8.	LES BETA-BLOQUANTS	91
9.	LES CARDIOTONIQUES : LA DIGOXINE (DIGOXINE®, HEMIGOXINE®)	93
10.	LES ANTI-ARYTHMIQUES	95
1)	<i>Le flécaïnide</i>	95
2)	<i>L'amiodarone (Cordarone®) et la dronédarone (Multaq®)</i>	96
11.	LES ANTI-VERTIGINEUX	98
1)	<i>L'acétylleucine (Tanganil®)</i>	98
2)	<i>La bétahistine (Bétaserk®, Lectil®)</i>	98
VII.	LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL	101
1.	CHRONOBIOLOGIE DE L'ACIDITÉ GASTRIQUE	101
2.	LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP)	101
3.	LES ANTIACIDES, ANTI-REFLUX ET PANSEMENTS INTESTINAUX	103
1)	<i>Les antiacides locaux (Gélox®, Maalox®, Phosphalugel®)</i>	103
2)	<i>Pansement digestif : la diosmectite (Smecta®)</i>	104
3)	<i>Gaviscon® (alginate + bicarbonate de sodium)</i>	105
4.	ANTI-DIARRHÉIQUES ET ANTI-SEPTIQUES INTESTINAUX	106
1)	<i>Le lopéramide (Imodium®, Arestal®)</i>	106
2)	<i>Le racécadotril (Tiorfan®)</i>	107
3)	<i>Saccharomyces boulardii (Ultra-Levure®)</i>	108
4)	<i>Antiseptique intestinal : le nifuroxazide (Ercéfuryl®, Diafuryl®, Bifix®, Panfurex®)</i>	108
5.	LES LAXATIFS	109
6.	LES ANTISPASMODIQUES	111
7.	LES ANTIÉMETIQUES : LA DOMPERIDONE (MOTILIUM®) ET LA METOPIMAZINE (VOGALENE®)	113
8.	SUPPLÉMENTATIONS	115
1)	<i>Le magnésium (Magné B6®)</i>	115
2)	<i>Le fer (Tardyféron®, Tardyféron B9®)</i>	115
3)	<i>Le potassium (Diffu-K®, Kaléorid®)</i>	116
4)	<i>L'acide folique (Spéciafoldine®)</i>	117
9.	ANTI-LITHIASIQUE : L'ACIDE URSODEOXYCHOLIQUE (DELURSAN®)	118
10.	LES ANTITUSSIFS	119
1)	<i>Les dérivés de la morphine : pholcodine, codéine et dextrométhorphan</i>	119

2)	<i>Les antihistaminiques H₁ non sélectifs : oxoméazine et prométhazine</i>	119
3)	<i>Le cas particulier d'Hélicidine®</i>	119
11.	LES MUCOLYTIQUES.....	120
VIII.	SPHERE URO-GENITALE	121
1.	L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE (HBP)	121
1)	<i>Serenoa repens (Permixon®)</i>	121
2)	<i>Les inhibiteurs de la 5-α-réductase : finastéride (Chibro-Proscar®) et dutastéride (Avodart®)</i>	121
3)	<i>Les α_1-bloquants : alfuzosine (Xatral LP®) et tamsulosine (Josir LP®, Mecir LP®, Omixel LP®, Omix LP®)</i> 123	
2.	PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE	124
1)	<i>Dydrogestérone (Duphaston®)</i>	124
2)	<i>La bêta-alanine (Abufène®)</i>	125
IX.	LES ANTIDIABETIQUES	127
1.	LES RYTHMES CIRCADIENS DU METABOLISME DU GLUCOSE	127
2.	LES INSULINES	128
3.	LA METFORMINE (GLUCOPHAGE®, STAGID®)	129
4.	LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS	130
5.	LE REPAGLINIDE (NOVONORM®)	133
6.	LES GLIPTINES : SITAGLIPTINE (JANUVIA®) ET VILDAGLIPTINE (GALVUS®)	134
7.	LES INCRETINOMIMETIQUES : ANALOGUES DU <i>GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-1 (GLP-1)</i>	135
X.	OSTEO-ARTICULAIRE	137
1.	LES MEDICAMENTS DE L'OSTEOPOROSE	137
1)	<i>Les bisphosphonates</i>	137
2)	<i>Le ranélate de strontium (Protélos®)</i>	139
3)	<i>Supplémentation en calcium et vitamine D</i>	140
2.	LES ANTI-ARTHROSIQUES.....	142
1)	<i>La chondroïtine sulfate (Structum®, Chondrosulf®)</i>	142
2)	<i>La diacéréine (Art®, Zondar®)</i>	143
3)	<i>Insaponifiables d'avocat et de soja (Piasclédine®)</i>	145
XI.	LES ANTIALLERGIQUES	147
1.	LES ANTIHISTAMINIQUES	147
2.	LE MONTELUKAST (SINGULAIR®).....	150
XII.	L'ASTHME	151
1.	CHRONOPATHOLOGIE DE L'ASTHME.....	151
2.	CHRONOTHERAPIE DE L'ASTHME	151
3.	LES CORTICOÏDES INHALES	151
4.	LES BETA-2 MIMETIQUES INHALES D'ACTION PROLONGEE	152
5.	LES ASSOCIATIONS BETA-2 MIMETIQUES/CORTICOÏDES	153
XIII.	LES TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	155
1.	LES ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES	155
1)	<i>Les benzodiazépines</i>	155
2)	<i>L'hydroxyzine (Atarax®)</i>	158
3)	<i>L'étifoxine (Strésam®)</i>	159
4)	<i>La doxylamine (Donormyl®)</i>	160
5)	<i>Alimémazine (Théralène®)</i>	161
2.	LES ANTIDEPRESSEURS	162
1)	<i>L'amitriptyline (Laroxyl®)</i>	162
2)	<i>La venlafaxine (Effexor®LP)</i>	163
3)	<i>Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)</i>	163
4)	<i>La tianeptine (Stablon®)</i>	165
5)	<i>La miansérine (Athyml®)</i>	165

3.	LES ANTICONVULSIVANTS	167
1)	<i>L'acide valproïque (Dépakine®, Dépakine®Chrono)</i>	167
2)	<i>Le valpromide (Depamide®)</i>	167
3)	<i>La gabapentine (Neurontin®)</i>	167
4)	<i>La prégabaline (Lyrica®)</i>	167
4.	LA MALADIE DE PARKINSON	169
1)	<i>La lévodopa (Modopar®, Sinemet®)</i>	169
2)	<i>Le piribédil (Trivastal®)</i>	171
5.	LES NEUROLEPTIQUES.....	172
1)	<i>La cyamémazine (Tercian®)</i>	172
2)	<i>L'olanzapine (Zyprexa®)</i>	172
XIV.	LES VEINOTONIQUES	175
	Discussion.....	177
	Conclusion	181
	Bibliographie	183

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MOMENTS DE PRISES POUVANT ETRE RECOMMANDES.....	9
TABLEAU 2 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU PARACETAMOL	13
TABLEAU 3 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTALGIQUES DE NIVEAU 2	15
TABLEAU 4 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA BUPRENORPHINE	16
TABLEAU 5 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES AINS (32).....	17
TABLEAU 6 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES AINS	22
TABLEAU 7 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ALPHA-AMYLASE.....	22
TABLEAU 8 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES CORTICOÏDES	24
TABLEAU 9 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU BACLOFENE.....	26
TABLEAU 10 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE D'HEXAQUINE®	26
TABLEAU 11 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU THIOLCHICOSIDE	27
TABLEAU 12 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU METHOCARBAMOL.....	28
TABLEAU 13 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU TETRAZEPAM	28
TABLEAU 14 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ALLOPURINOL.....	30
TABLEAU 15 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA COLCHICINE.....	31
TABLEAU 16 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES BETA-LACTAMINES (32).....	35
TABLEAU 17 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES BETA-LACTAMINES	36
TABLEAU 18 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES MACROLIDES (32)	37
TABLEAU 19 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES MACROLIDES.....	38
TABLEAU 20 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA PRISTINAMYCINE	39
TABLEAU 21 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU SULFAMETHOXAZOLE/TRIMETHOPRIME.....	40
TABLEAU 22 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES FLUOROQUINOLONES (32).....	41
TABLEAU 23 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES FLUOROQUINOLONES	43
TABLEAU 24 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA FOSFOMYCINE TROMETAMOL.....	44
TABLEAU 25 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU BIRODOGYL® (32).....	45
TABLEAU 26 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE	45
TABLEAU 27 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIVIRAUX (32)	47
TABLEAU 28 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTIVIRAUX.....	48
TABLEAU 29 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE TERBINAFINE	50
TABLEAU 30 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'AMPHOTERICINE B	51
TABLEAU 31 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA LEVOTHYROXINE.....	55
TABLEAU 32 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE	56
TABLEAU 33 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	58
TABLEAU 34 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU CLOPIDOGREL.....	59
TABLEAU 35 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU PRASUGREL ET DU TICAGRELOR (32) (140).....	60
TABLEAU 36 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU PRASUGREL ET DU TICAGRELOR	60
TABLEAU 37 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES AVK (32)	61
TABLEAU 38 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES AVK	62
TABLEAU 39 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (32) (158)	66
TABLEAU 40 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX.....	66
TABLEAU 41 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES IEC.....	70
TABLEAU 42 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ARA II	73
TABLEAU 43 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ALISKIREN.....	74
TABLEAU 44 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES DIURETIQUES (32).....	75
TABLEAU 45 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES DIURETIQUES	77
TABLEAU 46 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES INHIBITEURS CALCIQUES	79
TABLEAU 47 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'URAPIDIL.....	80
TABLEAU 48 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU NICORANDIL	81
TABLEAU 49 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA MOLSIDOMINE.....	82
TABLEAU 50 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU GINKGO BILOBA (TANAKAN®)	83
TABLEAU 51 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA MOLSIDOMINE.....	84
TABLEAU 52 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU NAFTIDROFURYL	84

TABLEAU 53 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA TRIMETAZIDINE	85
TABLEAU 54 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES STATINES.....	87
TABLEAU 55 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES FIBRATES.....	88
TABLEAU 56 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'EZETIMIBE	89
TABLEAU 57 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA CHOLESTYRAMINE.....	90
TABLEAU 58 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES B-BLOQUANTS.....	92
TABLEAU 59 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA DIGOXINE	94
TABLEAU 60 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU FLECAÏNIDE (32)	95
TABLEAU 61 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA FLECAÏNIDE	96
TABLEAU 62 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIARYTHMIQUES (32).....	97
TABLEAU 63 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'AMIODARONE ET DE LA DRONEDARONE	97
TABLEAU 64 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ACETYLLEUCINE	98
TABLEAU 65 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA BETAHISTINE.....	99
TABLEAU 66 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES IPP.....	103
TABLEAU 67 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTIACIDES LOCAUX.....	104
TABLEAU 68 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA DIOSMECTITE.....	105
TABLEAU 69 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU GAVISCON®.....	105
TABLEAU 70 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU LOPERAMIDE (32), (257)	106
TABLEAU 71 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU LOPERAMIDE.....	107
TABLEAU 72 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU RACECADOTRIL	107
TABLEAU 73 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ULTRA-LEVURE®	108
TABLEAU 74 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU NIFUROXAZIDE	109
TABLEAU 75 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES LAXATIFS OSMOTIQUES ET DE LEST.....	110
TABLEAU 76 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTISPASMODIQUES (32)	111
TABLEAU 77 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTISPASMODIQUES	112
TABLEAU 78 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIEMETIQUES (32)	113
TABLEAU 79 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTIEMETIQUES	115
TABLEAU 80 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES MOLECULES DE SUPPLEMENTATION	117
TABLEAU 81 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE D'ACIDE URSODEOXYCHOLIQUE	118
TABLEAU 82 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTITUSSIFS	119
TABLEAU 83 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES MUCOLYTIQUES.....	120
TABLEAU 84 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE <i>SERENOA REPENS</i>	121
TABLEAU 85 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES INHIBITEURS DE LA 5-A-REDUCTASE (32)	122
TABLEAU 86 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES INHIBITEURS DE LA 5-A-REDUCTASE	122
TABLEAU 87 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES A ₁ -BLOQUANTS (32).....	123
TABLEAU 88 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES A ₁ -BLOQUANTS	124
TABLEAU 89 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA DYDROGESTERONE.....	125
TABLEAU 90 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA BETA-ALANINE	125
TABLEAU 91 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA METFORMINE	130
TABLEAU 92 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES SHG (32).....	131
TABLEAU 93 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS.....	132
TABLEAU 94 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU REPAGLINIDE.....	133
TABLEAU 95 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES GLIPTINES (32)	134
TABLEAU 96 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES GLIPTINES.....	135
TABLEAU 97 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANALOGUES DU GLP-1 (32)	135
TABLEAU 98 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES INCRETINOMIMETIQUES	136
TABLEAU 99 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES BISPHOSPHONATES (32)	137
TABLEAU 100 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES BISPHOSPHONATES.....	139
TABLEAU 101 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU RANELATE DE STRONTIUM	140
TABLEAU 102 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU CALCIUM/VITAMINE D	141
TABLEAU 103 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA CHONDROÏTINE SULFATE	143
TABLEAU 104 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA DIACEREINE	144
TABLEAU 105 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE PIASCLEDINE®	145
TABLEAU 106 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTIHISTAMINIQUES	149
TABLEAU 107 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU MONTELUKAST	150
TABLEAU 108 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES BETA-2 D'ACTION PROLONGEE ET DES CORTICOÏDES INHALES	154
TABLEAU 109 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES BENZODIAZEPINES (32)	155

TABLEAU 110 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES BENZODIAZEPINES.....	158
TABLEAU 111 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'HYDROXYZINE.....	159
TABLEAU 112 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ETIFOXINE	160
TABLEAU 113 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA DOXYLAMINE	161
TABLEAU 114 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'ALIMEMAZINE	162
TABLEAU 115 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIDEPRESSEURS (32)	163
TABLEAU 116 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTIDEPRESSEURS	166
TABLEAU 117 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIEPILEPTIQUES (32)	168
TABLEAU 118 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DES ANTIEPILEPTIQUES.....	169
TABLEAU 119 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA LEVODOPA	170
TABLEAU 120 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DU PIRIBEDIL	171
TABLEAU 121 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE L'OLANZAPINE ET DE LA CYAMEMAZINE	173
TABLEAU 122 : RECOMMANDATION PROPOSEE DE PRISE DE LA DIOSMINE	175

Rapport-Gratuit.com

Introduction

La chronobiologie est la discipline scientifique traitant des rythmes biologiques et de ses altérations (1). Cette notion est connue depuis plusieurs siècles, mais les scientifiques s'y sont concrètement intéressés à partir du milieu du XX^{ème} siècle. Ces rythmes biologiques ont progressivement été mis en évidence chez les espèces unicellulaires jusqu'à l'être humain. Leurs influences sur la pathologie ainsi que sur la pharmacologie permettent aujourd'hui d'entreprendre des applications concrètes en thérapeutique : la chronothérapie.

La chronothérapie est une discipline encore plus récente traitant de l'administration des médicaments selon les rythmes biologiques propres à chaque individu afin d'optimiser l'efficacité et/ou minorer les effets indésirables.

Ce travail n'est qu'une proposition d'optimisation de prise pour le patient, il ne doit en aucun cas s'imposer à ce dernier. Le pharmacien devra lui spécifier qu'il s'agit de recommandations ayant pour but d'optimiser l'efficacité de son traitement et/ou de diminuer la survenue d'effets secondaires.

Quelques définitions

Chronopharmacologie :

Il s'agit d'une branche de la pharmacologie se définissant par l'étude des variations de l'efficacité d'une molécule en fonction de son moment de prise et de la dimension temporelle des mécanismes d'interactions avec l'organisme dans lequel elle est administrée (2). La chronopharmacologie exploitera les données chronobiologiques afin d'appréhender les effets des médicaments en fonction de leur moment de prise et de leur répercussion sur les rythmes biologiques.

Trois concepts en découlent directement : la chronopharmacocinétique, la chronoesthésie et la chronoergie.

Chronopharmacocinétique ou chronocinétique :

Elle consiste en l'étude des variations des différents paramètres caractérisant la pharmacocinétique d'un médicament en fonction de son moment d'administration. Les paramètres à prendre en compte sont nombreux :

- l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) ;
- la concentration maximale (C_{max}) en principe actif ;
- T_{max} , temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ;
- la demi-vie ($T_{1/2}$) ;
- la liaison aux protéines plasmatiques ;
- le passage des membranes biologiques ;
- l'activité enzymatique hépatique ;
- la clairance rénale.

Ces paramètres sont propres à chaque molécule et indispensables à maîtriser pour permettre une meilleure optimisation du moment de prise.

Chronoesthésie :

Elle correspond à l'étude de l'ensemble des variations rythmiques et de la susceptibilité d'un système cible (récepteur spécifique, cellule, tissu, organe) à un médicament en fonction du moment de son administration. En pratique, les variations temporelles de l'activité des récepteurs sont liées au nombre de sites de fixation (paramètre principal) et à l'affinité du principe actif pour un site donné.

Chronoergie :

Elle évalue l'étude de la variation des effets d'une molécule médicamenteuse sur l'organisme en fonction de son moment d'administration. Ces effets peuvent être à la fois souhaités par le soignant (chronefficacité) ou non désirés (chronotoxicité). La chronoergie prend donc en compte les paramètres chronopharmacocinétiques de la molécule étudiée et la chronoesthésie des cibles de l'organisme visées.

Chronoefficacité :

Elle correspond à l'étude de la variation des effets désirés d'un médicament en fonction de son moment d'administration. Elle permettra de renseigner sur la durée d'action de la molécule et d'apprécier ses effets sur l'ensemble de l'organisme au cours d'un laps de temps donné.

Chronotoxicité :

Elle concerne l'étude des variations périodiques d'un ou 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.

Chronotolérance :

Elle reflète la variation de la résistance d'un organisme vis-à-vis des effets potentiellement délétères d'une molécule donnée en fonction de son moment d'administration. Cette discipline scientifique est devenue incontournable particulièrement dans le domaine de la cancérologie.

Chronopathologie :

Elle s'intéresse à l'étude des variations rythmiques des signes cliniques (symptômes) et biologiques d'une maladie. Il s'agit d'un sous domaine de la chronobiologie. Ces variations ont une origine multifactorielle impliquant de nombreux rythmes endogènes.

Rythme circadien :

Il correspond à un rythme biologique d'une durée d'environ 24 heures (peut varier de quelques heures en plus ou en moins selon les individus). Les rythmes circadiens de l'organisme humain sont liés à de nombreux facteurs endogènes et exogènes. Un gène « *CLOCK* » a été mis en évidence sur le chromosome 5 et serait impliqué dans de nombreux phénomènes de régulation de l'horloge interne. Les principaux rythmes circadiens concernent le cycle éveil/sommeil, la prise alimentaire, la variation de la température corporelle, la sécrétion de la mélatonine ou de prolactine (3). Chaque rythme circadien ne présente pas forcément la même période. Ils dépendraient de nombreuses horloges sensibles à l'environnement.

Rythme nycthéméral :

Il désigne une alternance jour/nuit, correspondant à un cycle de 24 heures. Ce rythme, pour l'espèce humaine, coïncide avec les heures du jour, période d'activité et les heures de la nuit, période de repos. Ce rythme nycthéméral est inversé chez les rongeurs, leur période d'activité se déroulant durant les heures de nuit.

La chronobiologie et la chronopharmacologie

Histoire de la chronobiologie et des rythmes biologiques

De tout temps, l'Homme a observé les rythmes biologiques qui s'expriment dans la nature vivante. Les anciens avaient déjà repéré le retour vespéral de la crise d'asthme, de la période ulcéreuse, de l'épilepsie nocturne et de l'accès goutteux.

Le développement, au cours la seconde moitié du XX^{ème} siècle de l'abord scientifique des rythmes biologiques a suscité une révolution conceptuelle dans tous les domaines de la biologie, de la physiologie et de la physiopathologie.

En biologie et en médecine, le dogme selon lequel les êtres vivants ne varient pas dans le temps à l'échelle de 24 heures comme à celle d'un an, a longtemps été accepté (4). Pourtant, l'étude quantitative des processus biochimiques, biophysiques, pharmacologiques, psychologiques, comportementaux, épidémiologiques, etc., révèle à de très rares exceptions près, des variations périodiques, donc prévisibles dans le temps. Ainsi, des rythmes biologiques présentant une période de 24 heures peuvent être mis à jour chez la plupart des espèces végétales depuis les unicellulaires eucaryotes (comme les algues) jusqu'à l'homme moderne (5).

Les rythmes biologiques sont des phénomènes oscillatoires au cours desquels une suite d'événements analogues se reproduit à des intervalles de temps sensiblement réguliers (6). L'intérêt d'apprécier la reproductibilité d'un tel phénomène biologique est de prévoir son évolution dans un intervalle de temps donné et de pouvoir s'en aider pour la thérapie.

La chronobiologie étant l'étude de l'ensemble des rythmes biologiques d'un être vivant, de ses altérations et des mécanismes qui en assurent le contrôle et le maintien. Il semble important d'apprécier les différents paramètres constituant un rythme biologique.

Caractérisation des rythmes biologiques

La première caractéristique d'un rythme biologique est sa période τ , c'est-à-dire la durée complète d'un cycle (Figure 1). La période représente l'intervalle de temps mesuré entre deux événements qui se reproduisent de façon identique, par exemple 2 pics ou 2 creux. Les rythmes les plus étudiés et les mieux connus des scientifiques présentent une période d'environ 24 heures et sont également appelés rythmes circadiens, du latin « *circa diem* » signifiant « environ un jour ». Il existe également des rythmes caractérisés par une période parfois plus courte dont la fréquence est plus rapide appelés « rythmes ultradiens », et d'autres dont la période est supérieure à 24 heures, appelés « rythmes infradiens ». Par exemple, un rythme circannuel ($\tau \approx 1$ an) est un type de rythme infradien.

La seconde caractéristique définissant un rythme est son amplitude (Figure 1). L'amplitude est définie comme étant 50 % de la différence entre les valeurs maximales (les pics) et minimales (les creux).

La troisième et dernière caractéristique se nomme la phase, qui est le moment de référence d'un rythme permettant de le situer par rapport à un autre moment de référence (minuit d'une heure locale, le 1^{er} Janvier, le pic d'une variable utilisée comme indice de référence (la température corporelle par exemple)). L'important est de trouver un événement marquant à l'intérieur du rythme étudié qui soit suffisamment bref et facile à identifier pour pouvoir servir de critère.

Les composantes des rythmes biologiques

Les composantes caractérisant un rythme biologique ont d'une part une origine génétique, c'est la composante endogène et d'autre part une influence directement dépendante des variations de milieu extérieur où un individu évolue, c'est la composante exogène.

- La composante exogène regroupe l'ensemble des facteurs de l'environnement d'un individu susceptibles d'influencer un rythme biologique. Ces facteurs extérieurs sont aussi appelés synchroniseurs. Ces synchroniseurs ne créent pas de rythme mais peuvent les moduler, permettant ainsi une meilleure adaptation à un environnement donné. Dans l'espèce humaine, les principaux synchroniseurs sont de nature socio-écologiques ou socioprofessionnels et sont représentés par les alternances veille-sommeil ou repos-activité ;
- La composante endogène est issue du patrimoine génétique et est très souvent héréditaire. Les rythmes biologiques sont partiellement déterminés génétiquement et certains ne nécessitent même pas de synchroniseur (même plongé dans une totale obscurité pendant plusieurs jours sans nos synchroniseurs habituels, la plupart des rythmes biologiques vitaux de l'organisme persistent, présentant simplement une période légèrement allongée à 25 heures). Ces derniers sont issus des caractéristiques constitutionnelles propres à une espèce donnée et sont inscrits dans notre patrimoine génétique.

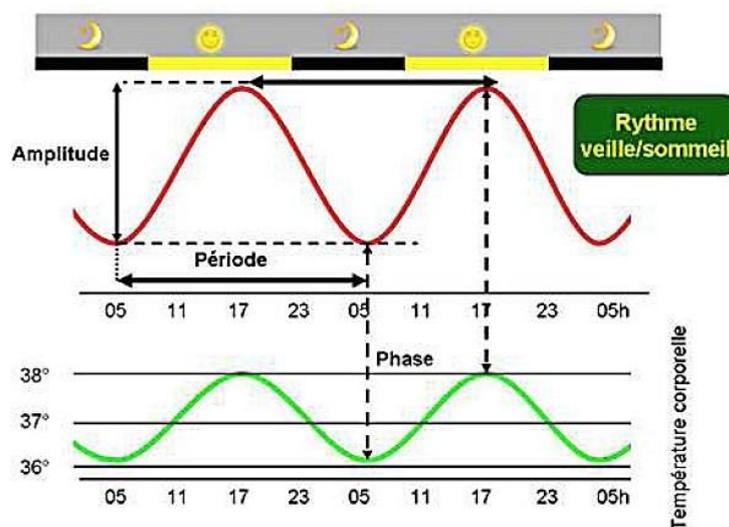


Figure 1 : Caractérisation d'un rythme : la température corporelle (7)

L'altération des rythmes biologiques

Notre structure temporelle peut être altérée par plusieurs facteurs :

- Décalage horaire ;
- Travail posté ;
- Altération par la maladie (apparition de signes cliniques dont les manifestations peuvent être périodiques), qui est soit la cause (comme dans une maladie de Cushing) soit la conséquence (comme dans un cancer, c'est le dérèglement d'un rythme de mitoses qui est à l'origine de l'apparition de la tumeur) ;
- Altération par les médicaments (antidépresseurs ou dérivés corticostéroïdes) (8).

En résumé, l'être humain vit dans un environnement qui évolue constamment tout au long du nyctémère et de l'année. Contrairement à ce que l'on pensait il y a encore peu de temps, l'organisme programme ses activités dans le temps pour être capable de réaliser toutes les actions nécessaires à sa survie. La chronobiologie étudie ces rythmes et est la base de nombreuses autres disciplines scientifiques comme la chronopharmacologie et la chronothérapie.

La chronopharmacologie

La chronopharmacologie n'est devenue une discipline scientifique qu'à partir des années 1970. Pourtant, bien avant cette décennie, l'idée qu'un traitement puisse présenter des effets différents suivant son heure d'administration avait été soulevée dès 1814 par Julien Joseph Virey dans sa thèse de docteur en médecine. Il a fallu attendre la découverte de l'interprétation satisfaisante des processus temporels que sont les rythmes biologiques et la remise en cause de l'homéostasie. Désormais la chronopharmacologie est primordiale pour une prise en charge thérapeutique correcte du patient. Elle étudie les effets des médicaments administrés en fonction du temps biologique et des paramètres caractérisant les rythmes biologiques. La chronopharmacologie regroupe en fait trois concepts très complémentaires que sont la chronocinétique, la chronoesthésie et la chronoergie.

De très nombreux paramètres affectent un principe actif administré dans un organisme humain. Tous les paramètres cinétiques tels que l'absorption, la distribution, la liaison aux protéines plasmatiques, le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale peuvent suivre des rythmes circadiens. Il en est de même pour la susceptibilité des systèmes cibles. Selon l'heure d'administration, l'affinité d'un principe actif sur son récepteur cible sera plus ou moins grande.

Enfin, les notions de chrono-efficacité et de chronotoxicité viennent compléter tous ces paramètres propres à chaque principe actif pour un individu donné.

Ces nouveaux outils scientifiques ont pour principal but de préciser les caractéristiques d'un médicament et de trouver une solution afin d'optimiser son activité thérapeutique tout en limitant le plus possible les effets délétères sur l'organisme. Enfin, ils permettront peut être de répondre un jour à cette fameuse question : « A quelle heure dois-je prendre mon médicament ? ».

Il conviendra d'individualiser le plus possible la réponse à cette question en s'aidant des données actuellement disponibles en chronobiologie et chronopharmacologie tout en s'adaptant au rythme de vie du patient. L'optimisation du moment de prise des médicaments ne doit pas devenir une contrainte. Ce ne sont que des recommandations qu'il serait intéressant de suivre, sans jamais prendre le pas sur l'observance du traitement, qui doit rester l'objectif premier à atteindre pour le patient et tous les acteurs de santé qui le prennent en charge.

Intérêts et limites

Les intérêts potentiels de la chronobiologie appliqués aux sciences pharmaceutiques sont nombreux. On peut souvent espérer obtenir une augmentation de l'efficacité d'un traitement. Selon la fenêtre d'administration choisie et adapté au patient, un principe actif aura soit un taux d'absorption largement supérieur, soit une plus grande affinité avec son système cible, soit une métabolisation diminuée ou augmentée. Ces phénomènes engendreront l'apparition d'une plus grande tolérance aux molécules thérapeutiques administrées. Cette meilleure efficacité permettra de diminuer les doses utilisées tout en obtenant le même résultat thérapeutique. Les doses de principe actif seront donc diminuées et engendreront très souvent une baisse de l'incidence des effets secondaires. Au final, le patient sera aussi bien soigné avec une quantité inférieure de principe actif et présentera certainement moins d'effets indésirables.

Le changement des paramètres d'administration permettrait sans doute d'effectuer sur le long terme et à grande échelle des économies de santé non négligeables.

Il existe cependant des limites à ces nouveaux paramètres de prise en charge médicamenteuse. L'observance des patients est indispensable pour la bonne mise en place de ces nouvelles propositions de recommandation. Si la nouvelle heure d'administration ne convient pas au patient, les oublis seront sans doute plus fréquents et les bénéfices en seront inexistantes. Au contraire, les répercussions seraient même délétères chez un patient aux pathologies chroniques bien équilibrées dans le passé. De même, de tels ajustements d'administration seront très difficilement mis en place dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou dans les institutions spécialisées, car peu compatibles avec l'organisation interne de ces structures.

L'application de la chronobiologie et de la chronopharmacologie nécessite des conseils simples et clairs, ainsi que l'adhésion du patient à ce projet. Sans observance, toute tentative d'optimisation d'un traitement médicamenteux sera vouée à l'échec.

Objectif de la thèse

Ce travail a pour première vocation de faire un point sur les connaissances chronobiologiques, chronopharmacologiques et chronothérapeutiques actuellement disponibles sur les molécules les plus délivrées en officine. L'objectif était d'établir une base de données informatiques des médicaments étudiés afin de dispenser un conseil tenant compte de leur profil chronopharmacologique. Cette base de données sera mise en place sous forme d'un logiciel grâce la collaboration du STIC (Service des Technologies de l'Information et de la Communication), puis de la DDN (Direction du Développement Numérique) de l'Université d'Angers et sera accessible sur internet, dans le cadre d'un projet financé par l'Université numérique des sciences pharmaceutiques francophones. Cet outil sera consultable gratuitement par toute personne voulant optimiser le moment de prise de son traitement, et surtout par les pharmaciens et les équipes officinales souhaitant apporter un nouveau conseil chronothérapeutique. L'interface permettra de renseigner les molécules prescrites avec leur nombre de prises et proposera alors un plan d'administration illustré, construit à partir des données de recherche de cette thèse. Par ailleurs, il sera toujours possible de rectifier manuellement un moment de prise ne convenant pas au patient. Le but sera de s'adapter au plus près de son rythme de vie et de conserver la meilleure observance possible.

Méthode

Choix des molécules

Le choix des molécules étudiées s'est porté sur celles qui étaient les plus délivrées en officine.

- Un recoupement des ventes de plusieurs pharmacies a été réalisé : une pharmacie de site balnéaire, une pharmacie de centre ville ;
- Des données Pharmastat regroupant les ventes globales d'environ 14000 officines à travers la France ;
- Des données afssaps exposant en chiffre d'affaire les ventes des spécialités (Plavix®, Tahor®, Sérétide®, Inexium® et Enbrel®) et génériques (Oméprazole, Pravastatine, Simvastatine, Amoxicilline + acide clavulanique et clopidogrel) les plus conséquentes en 2009.

Cette recherche a aboutit à la sélection de 298 molécules, regroupant une grande partie des classes thérapeutiques les plus fréquemment délivrées en officine.

Recherches des données de la littérature

Les recherches sont tout d'abord fondées sur le résumé caractéristique produit (RCP) de chaque spécialité. Les connaissances actuelles sur l'optimisation du moment de prise de ces molécules ont été collectées principalement dans des articles scientifiques originaux publiés dans des revues internationales à comité de lecture *via* PubMed®.

Pour chacune des classes thérapeutiques ou des molécules, les résultats sont regroupés dans un tableau faisant la synthèse de la recommandation proposée de moment de prise optimal.

Les moments de prises recommandés ont été répartis en treize catégories regroupant chaque situation (Tableau 1).

Tableau 1 : Moments de prises pouvant être recommandés

Matin à jeun
Avant le petit déjeuner
Au cours du petit déjeuner
Après le petit déjeuner
Au cours de la matinée
Avant le déjeuner
Au cours du déjeuner
Après le déjeuner
Au cours de l'après-midi
Avant le dîner
Au cours du dîner
Après le dîner
Au moment du coucher

Niveaux de preuves attribués

Enfin, un niveau de preuve le plus objectif possible mais n'engageant que ce travail, a été établi à l'aide d'une notation :

- A : Les informations bibliographiques collectées semblent tendre vers ce schéma de prise optimale. Les résultats affichés peuvent être différents des recommandations validées et sont basés sur les études scientifiques les plus récentes et les plus significatives retrouvées.
- B : Quelques publications semblent recommander ce schéma de prise, mais les résultats ne sont pas toujours statistiquement significatifs. De nouvelles études seront nécessaires pour confirmer le moment de prise proposé.
- C : Des informations précises en chronobiologie et en chronothérapie n'ont pas été retrouvées ou sont trop insuffisantes pour en tirer des conclusions. Le schéma de prise proposé dans ce cas est issu du RCP, validé par les instances reconnues.

I. La douleur

1. Les antalgiques

1) Aspect chronobiologique de la douleur

Avant d'aborder la chronopharmacologie des antidouleurs, il convient de s'intéresser aux aspects chronobiologiques de la douleur.

D'un point de vue expérimental, les résultats publiés sont relativement contradictoires. En effet, des différences méthodologiques importantes existent. Par exemple, les *stimuli* douloureux varient selon les études. De plus, l'évaluation de ce que ressentent les patients également, ainsi que la composante affective et les différences interindividuelles entraînent également des biais importants.

Une des premières études s'intéressant à la chronologie de la douleur date de 1976, où Folkard et coll. (9) ont étudié sur 41 patients l'intensité de la douleur entre 8H00 et 22H00, durant 7 jours. Les résultats révèlent que la douleur augmente tout au long de la journée et atteint son paroxysme en soirée.

Certains types de douleur sont associés à un pic algique au petit matin, comme les douleurs dentaires (10). Chez 543 patients, le pic de douleur ressentie se situe vers 6H00, alors que le moment le moins algique de la journée se situe plutôt dans l'après-midi.

La douleur migraineuse est elle aussi souvent décrite tôt dès le réveil. Une étude de Solomon et coll. (11) montre que le pic des accès migraineux se situe vers 10H00, et le moment le plus creux vers minuit.

D'autres études réalisées sur des douleurs dorsolombaires se contredisent : parfois le pic de douleur est retrouvé le matin, parfois le soir.

Une étude sur l'efficacité d'un placebo sur la douleur, révèle une différence d'efficacité selon l'heure de la prise de ce dernier. D'après Pöllmann L. (12) la douleur provoquée par le froid sera mieux maîtrisée par le placebo si celui-ci est administré au cours de la journée plutôt que le soir. Les patients de l'étude n'ont ressenti aucune amélioration avec la prise du soir. Cette étude indique que l'effet placebo est un paramètre supplémentaire et important à prendre en compte, qui pourrait lui aussi suivre un rythme circadien.

Il est d'ores et déjà possible de conclure de ces premières constatations que la douleur varie constamment au long du nyctémère, et que des rythmes circadiens semblent exister. De nombreux facteurs influencent ces rythmes et la thérapie employée devra s'adapter aux origines de la douleur, et aux sensibilités de chaque patient. Bruguerolle et coll. (13) arrivent au même constat : il est très difficile de cerner et traiter correctement les différents types de douleur.

2) Aspect chronobiologique des médiateurs et récepteurs à la douleur

Les neurotransmetteurs et les neuropeptides de la douleur (la substance P, les endorphines et les encéphalines) sont impliqués dans sa perception et sa modulation. Il semble important de savoir si les taux de ces différentes molécules varient au cours du nyctémère.

Chez l'animal, les concentrations de ces substances endogènes sont plus élevées au début de sa période d'activité et plus faibles au repos d'après Labrecques et coll. (14). Bruguerolle et coll. (13) confirment ces observations. Ainsi la majorité des médiateurs de la douleur sont sécrétés selon des cycles circadiens.

L'endorphine semble également présenter naturellement des concentrations variables au cours de la journée. Petraglia et coll. (15) ont montré chez 7 hommes sains, une différence de 40 % de la concentration plasmatique en β -endorphine avec un pic vers 8H00 et un creux à 20H00. Une étude suédoise (16) a même mis en évidence un rythme circannuel grâce à l'observation de 90 patients souffrant de douleurs chroniques. Le pic de sécrétion de ces peptides de la douleur a été observé en hiver (Janvier/Février) contre un creux durant la période estivale (Juillet/Août).

Enfin les pics de douleur sont souvent ressentis lorsque le taux d'endorphine est au plus bas et inversement.

Le moment optimal d'administration des antidouleurs n'est toujours pas clairement défini, mais on sait désormais qu'il conviendra de tenir compte du rythme de sécrétion des neuromodulateurs de la douleur pour la traiter correctement.

3) Le paracétamol ou acétaminophène

Le paracétamol est l'antalgique le plus prescrit en France. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol ne présente aucune activité anti-inflammatoire et n'a pas d'action sur l'agrégation plaquettaire.

Chronopharmacologie du paracétamol

Le plus souvent, le paracétamol est administré à la demande, dans la limite de 4 g/24 heures. Une étude de 2007, réalisée par l'équipe de Gelotte et coll. (17) s'est intéressée à la réponse de l'organisme à une dose de 8 g/24 heures (à raison de 2 g/prise toutes les 6 heures chez des adultes). L'expérience se déroule pendant 3 jours. Les organismes se sont adaptés et ont facilement pris en charge cette dose de paracétamol supplémentaire sans effets secondaires notables. Cette étude est intéressante et pourrait servir à des patients en crise qui pourraient prendre double dose de paracétamol sur de très courtes périodes. L'effet antalgique supplémentaire reste encore à démontrer.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est rapidement absorbé par voie orale (30 à 60 minutes suffisent). Une étude de 1994 (18) montre que l'absorption de paracétamol serait moins retardée avec un petit déjeuner riche en glucides qu'avec un petit déjeuner riche en matières grasses. Dans tous les cas, l'absorption la plus rapide se fera sur un estomac à jeun. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Le métabolisme est principalement hépatique. L'élimination est majoritairement urinaire à 90 % et la demi-vie se situe aux alentours de 2 heures.

Une étude pharmacocinétique chez le rat s'est intéressée à une possible variation du rythme d'élimination. L'administration de paracétamol à 21H00 engendre une demi-vie plus longue que l'administration de 7H00. Kalawole et coll. (19) ont voulu s'en assurer sur des humains. Les résultats obtenus sur l'homme ne montrent aucune différence significative, que l'administration soit à 7H30, 13H00 ou 21H00.

Enfin, une dernière étude, toujours réalisée sur des rats, semble indiquer que la capacité de l'organisme à prendre en charge une dose importante de paracétamol (600 mg ou 300 mg/kg) dépendrait de l'heure d'administration (20).

Conclusion

Le paracétamol est une drogue incontournable dans la prise en charge de très nombreuses douleurs. Il peut être administré de façon concomitante avec d'innombrables traitements. Et comme le souligne un article récent de Klotz U (21) il est important de continuer de le conseiller à 4 g/24 heures même si l'organisme est capable de prendre en charge de plus fortes doses et d'éviter une inutile complication hépatique. D'ailleurs, il faudra rester vigilant avec les patients âgés et adapter leur dose de paracétamol selon l'état de leur fonction rénale (ceci permettra d'éviter à long terme des phénomènes d'accumulation). Nous conseillerons donc le paracétamol à n'importe quel moment de la journée, sachant que la nourriture ralentit très légèrement sa vitesse d'absorption. (Tableau 2).

Tableau 2 : Recommandation proposée de prise du paracétamol

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 4 g/jour	A la demande, peu importe le moment de prise. Seulement limiter à 1 g 4 fois/jour	A

4) Les antalgiques de palier 2 : le tramadol, la codéine et la Lamaline®

Tramadol et codéine

Le tramadol est un analgésique opioïde faible. Il agit en se fixant sur les récepteurs opioïdes de type μ et par inhibition de la recapture de sérotonine et de noradrénaline. Cet effet monoaminergique central est impliqué dans le contrôle de la nociception. Il possède des effets dépresseurs respiratoires et peut induire une dépendance (dans une moindre mesure que la morphine).

Il est indiqué dans la prise en charge de douleurs modérées à sévères. Depuis le retrait du dextropropoxyphène, le tramadol est devenu un antalgique de premier plan malgré de potentiels effets secondaires plus importants. Les plus fréquents sont des étourdissements, des nausées et vomissements, somnolences, céphalées et constipation surtout dans les traitements au long cours.

Le pic sérique post-absorption est atteint en 2 heures et la biodisponibilité du tramadol est d'environ 90 %. La liaison aux protéines plasmatiques est très faible (20 %). Sa demi-vie oscille entre 5 et 7 heures et il est métabolisé au niveau hépatique. Son élimination est principalement rénale (95 %).

La codéine, est elle aussi un antalgique de palier 2. C'est un dérivé hémi-synthétique de la morphine, ayant seulement 10 % des effets de cette dernière. C'est donc un analgésique central. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic après 1 heure. La demi-vie se situe entre 2 et 4 heures et la liaison aux protéines plasmatiques est faible (25 à 30 %). La codéine subit une métabolisation hépatique et s'élimine principalement au niveau rénal.

Les indications sont les mêmes que le tramadol, la codéine ayant en plus une propriété antitussive importante (utilisation de la codéine dans de nombreux sirops).

Les effets secondaires sont ceux de la morphine mais à moindre échelle. On retiendra la constipation, des nausées et des somnolences, effets principalement ressentis lorsque le patient y est sensible.

Chronopharmacologie du tramadol et de la codéine

De nombreuses spécialités contenant des antalgiques de pallier 2 existent en association avec du paracétamol. Seul le tramadol est commercialisé en tant que principe actif seul. Les données chronopharmacologiques ne sont pas clairement établies. Ces antalgiques sont souvent administrés au moment des douleurs quand elles sont passagères, ou de façon systématique pour prendre en charge des douleurs chroniques (2 à 3 administrations par jour)

Une étude de Hummel et coll. (22) observe les effets de la dihydrocodéine et du tramadol administrés soit le matin à 8H00, soit le soir à 20H00. Les mesures ont été faites à 60, 120, 240 et 360 minutes après l'ingestion de la dose. Lorsque l'administration est matinale, l'effet analgésique maximal est obtenu entre 1 et 4 heures après l'ingestion. Après l'administration vespérale, ce même effet maximal n'est obtenu que 6 heures après l'ingestion. Il convient donc de tenir compte d'une possible variation de leur efficacité selon l'heure.

Mais une étude récente de 2009 (23) semble montrer que la biodisponibilité d'une forme à libération prolongée (LP) de tramadol n'est pas influencée par l'horaire d'administration (7h30 - 8H00 *versus* 19H30 - 20H00).

L'étude de la toxicité du tramadol à forte dose en fonction du moment de prise met clairement en évidence un rythme circadien chez des souris. D'après Liu et coll. (24) la plus grande sensibilité au tramadol se situe à la fin de la phase de repos de l'animal.

La biodisponibilité du tramadol ne semble pas être affectée par la prise alimentaire comme le montre une étude de Malonne et coll. (25) datant de 2004.

Les études chronobiologiques ou chronothérapeutiques concernant la codéine sont peu nombreuses. Seules des études d'efficacité sont disponibles comme celle de Toms et coll. (26) en 2009. Il met en commun de nombreuses études effectuées depuis 1998 pour faire une synthèse (26 études différentes regroupant presque 3000 patients au total). Les auteurs considèrent que l'association codéine/paracétamol est un traitement de premier choix d'un point de vue efficacité/tolérance pour les patients. La douleur est soulagée dans plus de 50 % des cas en 4 à 6 heures suivant la prise. Les effets secondaires ont été dans l'ensemble d'intensité légère à modérée et leur incidence ne diffère pas selon les différents groupes de patients.

Enfin, une étude de 2010 s'est intéressée à la dépendance potentiellement induite par l'administration au long cours de tramadol (27). Elle confirme qu'une dépendance est envisageable et dose-dépendante. Elle serait directement reliée à l'action sur les récepteurs aux opioïdes. Ce risque n'est pas négligeable, surtout chez les patients prenant du tramadol ou de la codéine au long cours.

Lamaline®

Lamaline® est une triple association de paracétamol, de poudre d'opium et de caféine dosés à respectivement 300, 10 et 30 mg. Elle suit les mêmes indications que le tramadol et la codéine. Les seules données pharmacocinétiques disponibles sont celles du paracétamol. Les effets secondaires sont liés à la présence de poudre d'opium : tendance à la constipation et potentielle dépendance mais à très forte dose et sur le long terme.

La chronopharmacologie de Lamaline® n'a jamais été étudiée. La posologie classique est de 3 à 5 gélules/jour sans dépasser 10 gélules/jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Il serait intéressant d'étudier les répercussions de la poudre d'opium sur le long terme et l'existence d'une optimisation de son moment de prise.

Conclusion

Les antalgiques de palier 2 sont très souvent délivrés par le pharmacien d'officine, surtout chez les patients âgés. Le moment optimal de la prise de tramadol ou de codéine n'est pas clairement connu, mais des cycles les concernant existent. Les récepteurs aux opioïdes présentent également des cycles d'expression. De futures recherches sur leur chronopharmacologie aideront certainement à optimiser leurs schémas d'administration. Cependant, il faudra toujours informer les patients de potentiels effets secondaires importants et du risque de dépendance avec ces molécules.

Les doses maximales par jour les concernant sont de 400 mg/j pour le tramadol (à répartir en 2 prises/jour pour les formes LP et jusqu'à 4 prises par 24 heures pour les formes à libération immédiate). Par ailleurs, il convient de ne pas dépasser 200 mg/j pour la codéine, à répartir généralement en trois prises tout au long de la journée. La sensibilité du patient vis-à-vis des effets secondaires sera le paramètre principal à prendre en compte. (Tableau 3).

Tableau 3 : Recommandation proposée de prise des antalgiques de niveau 2

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Vigilance à l'instauration de ces traitements est primordiale	1 à 4 cpr/jour	Le soir : avant le repas. Matin, midi et soir au moment des repas et une prise au coucher possible	B

5) La buprénorphine (Temgésic® et Subutex®)

La buprénorphine est un analgésique morphinique de synthèse issue de l'oripavine. Elle possède des propriétés agoniste-antagonistes au niveau des récepteurs aux opioïdes. Elle s'utilise uniquement par voie sublinguale ou IV car elle subit un trop fort premier passage hépatique par voie orale.

Elle est indiquée dans la prise en charge des douleurs intenses de type postopératoires ou néoplasiques, ainsi que dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés.

Elle possède une action comparable à la morphine avec une durée d'action légèrement plus longue et présente un effet plafond au-delà de 1 mg par voie sublinguale et 0,6 mg par voie IM.

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine lui confère un index thérapeutique élevé et limite l'effet dépressur respiratoire que présentent tous les dérivés morphiniques.

Les effets secondaires sont assez nombreux mais dépendent surtout du seuil de tolérance aux opioïdes des patients. Les toxicomanes présentent un seuil de tolérance bien plus élevé que dans la population générale et les effets secondaires seront beaucoup moins marqués.

Les plus fréquents sont : nausées, vomissements, constipation (à ne pas sous-estimer), possible insomnie (surtout en début de traitement), céphalées, vertiges, asthénie/somnolence et de rares phénomènes d'hallucination.

La buprénorphine par voie sublinguale possède une biodisponibilité de 15 à 30 %. Le pic plasmatique est atteint au bout de 90 minutes en moyenne. Sa demi-vie oscille entre 2 et 5 heures. Elle est fortement métabolisée (CYP 3A4) et son élimination majoritairement biliaire (80 %).

Chronopharmacologie de la buprénorphine

Aucune donnée chronopharmacologique n'est disponible sur la buprénorphine. Seules des études affinant sa pharmacocinétique ont été menées, comme celle de Elkader et coll. (28). Rien ne semble orienter la prise matinale plutôt que vespérale. Dans une optique de sevrage aux opiacées, il est préférable de prendre la dose journalière en une fois. Il serait intéressant de discuter avec le patient lors des premiers jours de traitement et voir avec lui quels sont les effets indésirables qui le gênent le plus. Si les phénomènes d'insomnies perdurent, la prise le matin pourrait devenir intéressante (si l'asthénie et la somnolence ne sont pas trop marquées) et inversement.

Dans le cadre de la prise en charge de douleurs, comme pour les antalgiques de palier 2, il conviendra de s'adapter aux rythmes algiques du patient. On pourra conseiller jusqu'à 3 prises par jour, tout en contrôlant au mieux les effets secondaires.

Conclusion

L'administration de la buprénorphine se fera préférentiellement avant les repas (pour limiter le contact avec la nourriture et augmenter la compatibilité avec l'absorption sublinguale de principe actif). Pour Subutex®, la dose quotidienne sera prise en une seule fois, le matin ou le soir selon les effets secondaires et le manque ressenti par le patient (en effet la prise le soir ne couvrira peut être pas le manque jusqu'au lendemain soir). (Tableau 4)

Tableau 4 : Recommandation proposée de prise de la buprénorphine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Sevrage aux opiacés	1 prise/j	Matin ou soir selon le manque du patient, avant un repas.	B
Buprénorphine en tant qu'antalgique	1 à 3 cpr/j	Le soir : avant le dîner (limite interaction cpr sublinguale/aliments) Matin et midi avant les repas	

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Avant d'entrevoir les différentes molécules et les données disponibles sur leur chronobiologie, il est nécessaire de s'intéresser au processus inflammatoire. Des études chez l'animal ont révélé la présence de plusieurs cycles.

Tout d'abord, Labrecque et coll. (29) et Loubaris et coll. (30) ont étudié chez le rat les variations de l'apparition d'une inflammation provoquée par l'injection de carragénine dans la patte arrière. Dans la première étude, on observe une formation de l'œdème deux fois plus rapidement le soir à 20H00 (2 heures) que le matin à 9H00 (4 heures). L'autre étude révèle que la réaction est dose-dépendante. Le cycle nyctéméral n'est retrouvé qu'avec une faible dose de carragénine (125 µg) ; avec des doses de 250 ou 500 µg injectées, les variations de réactions sont lissées.

La seconde étude rajoute une donnée sur la circannualité de l'intensité du phénomène. Les auteurs ont constaté une diminution du phénomène inflammatoire à dose identique en automne et en hiver. Ceci est confirmé par une autre étude de Labrecques et coll. (31).

Il semble bien que l'intensité de la réaction inflammatoire varie selon l'heure de la journée et le moment de l'année. Cette observation sous-entend une probable variation circadienne des médiateurs de l'inflammation (histamine, bradykinine, prostaglandines), ou de leurs récepteurs.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) possèdent de nombreuses propriétés pharmacologiques. Ce sont des antalgiques, des antipyrétiques, des anti-inflammatoires (à partir d'une certaine dose, 150 mg pour le kétoprofène, 1200 mg pour l'ibuprofène), et inhibent sur une courte période l'agrégation plaquettaire. Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases de types 1 et 2, diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

Les propriétés pharmacocinétiques sont assez proches entre les différentes molécules de la famille (tableau 5). Elles sont bien résorbées au niveau digestif, leur liaison aux protéines plasmatiques est forte, leur métabolisme est majoritairement hépatique et leur élimination rénale. Enfin, l'alimentation retarde leur absorption.

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des AINS (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaisons protéines	½ vie	Métabolisme	Élimination
Ibuprofène	90 minutes	> 90 %	99 %	2 H	Hépatique 90 %	Rénale
Acide tiaprofénique	60 minutes		98 %	2 H	Hépatique	
Acide niflumique	2 H		90 %	5 H		
Kétoprofène	0,5 à 3 H		99 %	3 H		
Diclofénac	2 H	50 %		3-6 H		
Naproxène	5 H	15 H				
Nimésulide	2 à 3 H	> 90 %	97,5 %	3-6 H		

Les effets secondaires des AINS sont nombreux, pour la plupart dose-dépendants : des troubles dyspeptiques (pesanteur gastrique, épigastralgie, nausée), ulcérations gastroduodénales, insuffisance rénale fonctionnelle, possible réaction allergique, effet vasoconstricteur pouvant induire une hypertension artérielle (HTA).

Leurs indications sont nombreuses, ce qui explique leur utilisation très fréquente. Les AINS sont couramment utilisés pour des céphalées passagères, des douleurs menstruelles ou des douleurs articulaires. Leur effet dans la prise en charge des pathologies rhumatologiques est primordial soit en traitement de courte durée, soit pour des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie).

1) Chronopharmacologie des AINS

Avant d'essayer de dégager un moment de prise optimale des AINS, il convient d'abord de s'intéresser aux pathologies traitées par ces derniers, surtout les pathologies engendrant une prise sur le long terme. Selon la pathologie, on parvient à dégager des cycles, on parle d'études chronopathologiques.

Kowanko et coll. (33) ont étudié la rythmicité des signes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. Les pics de douleur ressentis par les patients se situent entre 8H00 et 12H00. De même, la raideur articulaire est à son paroxysme entre 10H00 et 12H00. L'objectif thérapeutique est donc une prise en charge antalgique et anti-inflammatoire le matin. Ces observations sont confirmées par une étude similaire menée par Harkness et coll. (34). Ces derniers constatent même un pic nocturne de douleur entre 2H00 et 3H00.

Les patients présentant une arthrite osseuse semblent présenter dans leur majorité un pic douloureux vers 21H00 (35). Ceci semble logique car la douleur est due aux frictions mécaniques, donc plus importante en fin de journée.

Les arthroses touchent un nombre très important de patients. Des études ont cherché à évaluer les pics de douleur. Il apparaît clairement que les variations individuelles du ressenti de la douleur entrent trop en compte pour pouvoir dégager un rythme nycthéméral des douleurs arthrosiques, comme le montre l'étude de Lévi et coll. (36). Les douleurs de la nuit et du matin sont mieux prises en charge avec une administration vespérale. A l'inverse, les douleurs de l'après-midi et du soir sont mieux contrôlées avec une prise le matin.

2) La chrono-efficacité des AINS

La chrono-efficacité des AINS sera surtout dépendante de la pathologie prise en charge. Selon la cible fixée par le patient, le fait de prendre l'AINS (le plus souvent à libération prolongée dans les pathologies chroniques) le matin ou le soir sera déterminant comme expliqué précédemment.

Cependant, quelques études d'efficacité existent comparant surtout l'efficacité de nombreux AINS *versus* l'indométacine (un des tout premier anti-inflammatoire).

L'ibuprofène

L'ibuprofène est l'AINS le plus dispensé en conseil en officine et l'est encore plus en Grande-Bretagne. L'ibuprofène est le plus souvent utilisé pour soulager rapidement des douleurs aiguës. Une étude réalisée sur 60 patients atteints de douleurs lombaires chroniques par Pownall et coll. (37) a étudié l'efficacité de l'ibuprofène sur 14 jours de

traitement. Un groupe reçoit 1200 mg le matin, 600 mg le midi et le soir ; l'autre groupe reçoit 600 mg matin, midi et 1200 mg le soir. La prise du matin a, dans les deux groupes, été plus efficace sur la douleur ressentie.

Une étude de 2009 fait le point sur l'efficacité de faible dose d'ibuprofène pour soulager des maux de têtes (38). Il semble clair que 200 ou 400 mg d'ibuprofène réduisent significativement l'intensité des maux de tête, et diminuent la douleur en 2 heures. Les maux de tête plus importants avec phonophobie et photophobie nécessitent au moins une dose de 400 mg pour permettre une amélioration.

Une étude rétrospective s'est intéressée à la tolérance et l'efficacité de l'ibuprofène. Elle regroupait un grand nombre de patients souffrant d'arthrose et de douleurs rhumatismales (6299 patients). L'efficacité ciblée serait atteinte dans 93,3 % des cas (avec seulement 0,8 % des patients qui ne supportaient pas leur traitement).

Enfin, son efficacité dans sa forme en association avec de la pseudo-éphédrine est elle aussi clairement établie (200 mg ibuprofène/60 mg pseudo-éphédrine) (39).

Le diclofénac (Voltarène®)

Le diclofénac, très prescrit dans le traitement à court terme (5 à 10 jours) des lombagos et des dorsalgies d'origine inconnue. Il est souvent prescrit à 2 administrations par jour, une le matin et une le soir (75 ou 100 mg/prise) ou 50 mg trois fois par jour. Peu d'études ont été réalisées sur la chrono-efficacité de cette molécule. Une première, indique qu'elle est efficace (et plus efficace que l'indométacine) et bien tolérée dans la prise en charge d'une polyarthrite rhumatoïde (40). Une étude sur 96 patients souffrant d'arthrite, compare l'efficacité sur 14 jours de 75 mg de diclofénac le matin, 50 mg le matin et le soir, ou 250 mg de naproxène matin et soir. C'est la double prise de 50 mg de diclofénac qui soulage le mieux les patients (41). En effet, cette double prise semble la mieux adaptée pour le diclofénac, comme le confirme une étude de Bakshi R (42).

Il n'y a donc pas de différence significative entre l'effet d'une prise le matin ou le soir, le meilleur schéma thérapeutique étant apparemment de 2 prises/jour.

Le kétoprofène (Profénid®)

Une étude de 1994, menée par Perpoint et coll. (43) sur 117 patients atteints d'arthrite du genou ou de la hanche a comparé l'efficacité et la tolérance d'une administration le matin (8H00) ou le soir (20H00) de kétoprofène. L'administration du soir semble mieux contrôler la douleur et être mieux supportée par les patients.

Le naproxène (Apranax®, Naprosyne®)

Le naproxène est utilisé au même titre que le kétoprofène dans le traitement des affections arthrosiques, mais aussi couramment dans les blocages de dos et autres douleurs passagères invalidantes pour le patient. Son efficacité est supérieure à celle de l'aspirine et de l'indométacine, comme le constate une étude de Brogden et coll. (44). Il peut n'être administré que deux fois par jour même si ce n'est pas une forme LP, car cet AINS présente une demi-vie très longue. Une seule prise par jour peut être envisagée dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde. Cependant, le moment optimal d'administration n'est pas précisé.

3) La chronopharmacocinétique des AINS

Il est intéressant d'observer la cinétique de certains AINS, car elle peut varier selon l'heure d'administration. Cette variation peut en partie expliquer l'efficacité et la tolérance de ces molécules. Les études menées avec l'indométacine (45), l'acide acétylsalicylique (46), et le kétoprofène (47), tendent toutes vers une même constatation. L'administration du début de journée (entre 7H00 et 11H00), permet une plus grande concentration maximale (C_{max}) et l'atteint plus rapidement (T_{max} le plus court) que l'administration le soir. Ces données semblent concorder avec la tolérance de ces trois molécules, car c'est le soir que leur toxicité gastro-intestinale est généralement la plus faible. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour que ce constat puisse être généralisé à tous les AINS disponibles.

4) La chronotolérance des AINS

Bien que de nombreuses études aient évalué la tolérance des AINS avec l'apparition de troubles gastro-intestinaux, aucune certitude n'est permise. En effet, il est difficile de dissocier les différents effets gastro-intestinaux, qui regroupent à la fois la toxicité gastrique (induction d'ulcère), des nausées/vomissements, diarrhée/constipation et des troubles dyspeptiques (flatulences, ballonnements, éructation).

Il est généralement admis que la tolérance aux AINS d'un point de vue purement symptomatique est meilleure avec la prise vespérale. Cela est documenté pour l'indométacine, l'ibuprofène et le kétoprofène (29-35-40).

Pour d'autres, des études montrent que le moment de prise n'améliore pas significativement la tolérance à l'AINS administré. C'est le cas du flurbiprofène (Cébutid®) (33) et du ténoxycam (Tilcotil®) (48).

Mais le plus grand consensus admis sur les AINS est que ces molécules doivent être administrées pendant les repas pour protéger la muqueuse intestinale. Ce conseil est majoritairement donné dans le monde entier et est largement accepté et documenté dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques. En effet, dans ces pathologies, une fois que la concentration d'anti-inflammatoire nécessaire pour soulager les douleurs du patient est atteinte, les paramètres pharmacocinétiques sont moins prépondérants pour l'obtention de l'efficacité du traitement.

Cependant, une étude rétrospective de 2011, effectuée par Rainsford et coll. (49) faisant le point sur le traitement anti-inflammatoire et la prise concomitante de nourriture vient remettre en question ce conseil de base. Les auteurs estiment en effet que sur de courtes périodes de traitement (5 à 10 jours maximum), l'administration des AINS pourrait s'effectuer de préférence à jeun afin de soulager rapidement un symptôme spécifique.

Il est intéressant de comprendre ce raisonnement sur un paramètre aussi important, les conséquences étant importantes. Il est bien connu et documenté qu'il existe un risque, sous AINS, de développer des effets secondaires gastro-intestinaux, parfois des saignements et des perforations d'origine ulcéreuse (50). Mais il faut admettre que cet effet secondaire grave est rare et dépend surtout des doses utilisées et de la durée du traitement. L'étude en question s'est intéressée uniquement à la prise d'AINS sur des traitements courts et lors de la délivrance d'AINS comme l'ibuprofène en conseil. Les auteurs considèrent qu'il est curieux que très peu d'études sur l'homme justifient cette prise des AINS avec de la nourriture. Il apparaît que selon le pKa de l'AINS (qui sont des acides faibles pour la majorité d'entre eux), la molécule sera plus ou moins ionisée et donc plus ou moins agressive vis-à-vis de la

muqueuse gastrique. Il y a peu de crainte à avoir avec l'aspirine dont le pKa est de 3,5, lorsqu'elle rencontre un environnement stomacal postprandial à pH 6. Mais un AINS comme le fenbufen, dont le pKa est de 5,7, qui ne sera pas ou très peu ionisé, sera donc potentiellement dangereux pour la muqueuse gastrique. Plus le pKa d'un AINS est bas, plus il sera ionisé dans le bol alimentaire et moins il sera potentiellement dangereux, et inversement.

La qualité de la nourriture peut elle aussi rentrer en compte. Une alimentation riche en glucide et acide aminé réduirait la dégradation de la muqueuse gastrique quand une alimentation riche en graisse pourrait potentialiser la dégradation gastrique et intestinale des AINS.

L'autre paramètre primordial, est l'incidence de la prise de nourriture sur la cinétique d'absorption des AINS. En effet, la biodisponibilité reste inchangée mais la rapidité d'action est altérée. Ce détail paraît inutile dans le traitement de pathologie chronique, mais il devient incontournable pour des patients prenant des AINS occasionnellement. Les patients souhaitent le plus souvent être soulagés rapidement (douleurs menstruelles, mal de tête handicapant). Dans ces cas là, si l'effet attendu par le patient met du temps à se faire sentir, celui-ci pourrait ingérer une seconde dose d'AINS dans l'heure suivant la première prise, ce qui augmenterait considérablement les dommages potentiels (les effets secondaires étant dose-dépendants).

Enfin, il est documenté d'après des études sous endoscopie que les saignements gastriques sous AINS sont extrêmement rares quand ces derniers sont pris sur une courte période (7 à 10 jours maximum).

Ces éléments restent évidemment à confirmer. Trop peu d'études ont réellement testé l'impact bénéfique avéré de la prise d'AINS avec des aliments. Mais pour un conseil visant uniquement un traitement ponctuel, cette nouvelle théorie pourrait être testée avec des patients sans antécédents de sensibilité gastrique.

Conclusion

Il semble très difficile de généraliser un moment de prise optimal des AINS avec les données disponibles aujourd'hui. Dans les pathologies chroniques inflammatoires, est plutôt proposé un traitement chronobiologique individualisé. En effet, chaque maladie présente un rythme circadien particulier, chaque patient sa propre sensibilité et chaque AINS ses propres chronotolérance et chrono-efficacité.

Cependant, il peut être admis que les AINS sont mieux tolérés le soir et que leur efficacité est largement augmentée lorsque la C_{max} de la molécule coïncide avec le moment du pic des symptômes.

Enfin, la prise au cours des repas reste un impératif sur des traitements au long cours. Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir conseiller une prise à jeun d'un AINS conseil dans le traitement symptomatique d'un symptôme passager. Dans l'état actuel des connaissances, l'administration des AINS sera donc réalisée préférentiellement au moment des repas. (Tableau 6).

Tableau 6 : Recommandation proposée de prise des AINS

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prise chronique	1 à 3 cpr/j selon la molécule	Si 1 prise/j : le soir pendant le repas Adaptation en fonction des douleurs mais avec une prise alimentaire (matin et soir le plus souvent)	A
Prise pour douleurs aiguës, (5 jours maximum)	1 à 3 cpr/j selon la molécule	Prise à la demande, de préférence à jeun pour ↗ la vitesse d'action	C

5) L'alpha-amylase (Maxilase®)

L'alpha-amylase est une enzyme à visée anti-inflammatoire. Elle est indiquée dans le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx, souvent prescrite lors des tous premiers symptômes d'une potentielle angine.

Les effets secondaires sont exceptionnels avec cette molécule (intolérance à l'un des constituants se manifestant sous forme d'allergies cutanées).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été peu étudiés, de même que son mode d'action.

Chronopharmacologie de l'alpha-amylase.

Aucune donnée scientifique n'est disponible pour cette molécule. Seule l'indication d'une prise trois fois par jour pendant les repas est précisée dans le RCP (Tableau 7).

Il conviendra donc simplement de bien préciser aux patients prenant cette molécule en automédication de consulter en l'absence d'amélioration dans les 48 heures à posologie maximum ou en cas d'altération de l'état général.

Tableau 7 : Recommandation proposée de prise de l'alpha-amylase

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	3 prises/ jour	Matin, midi et soir pendant les repas	C

3. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes. Ces dernières sont naturellement sécrétées par l'organisme au niveau des glandes surrénales. Leur utilisation est quotidienne de nos jours. Les indications et utilisations sont nombreuses :

- lors de réactions allergiques sévères (choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire très important) ;
- dans les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) ;
- dans les atteintes pulmonaires importantes (asthme surtout), et aussi tous les états inflammatoires sévères.

Les corticoïdes présentent néanmoins des effets secondaires à ne pas sous-estimer, surtout lors de traitements au long terme. D'abord, des troubles d'ordre métabolique, comme une rétention hydrosodée, une hypokaliémie, un effet diabétogène et une augmentation du catabolisme protéique. Ensuite, une dose mal administrée de cortisone peut engendrer des troubles endocriniens comme un freinage de l'axe cortico-surrénalien. Enfin, un risque infectieux augmenté et de possibles troubles digestifs (inférieurs aux AINS) peuvent survenir. Naturellement, la sécrétion endogène de cortisol est régulée par l'*adreno corticotrophic hormone* (ACTH) hypophysaire. La sécrétion des deux hormones fonctionne *via* un système de rétrocontrôle, c'est-à-dire que l'augmentation du taux de cortisol dans le sang diminue la production hypophysaire d'ACTH. C'est un paramètre important, car il faudra éviter le freinage de la production endogène de cortisol par des doses trop importantes de corticoïdes de synthèse.

Chronopharmacologie des corticoïdes

Les études sur le rythme de sécrétion du cortisol font partie des premières effectuées dans le domaine de la chronopharmacologie. Halberg F et Reinberg A (51) l'ont bien mis en évidence. Les concentrations plasmatiques de cortisol endogène sont quasiment nulles en fin de soirée et montent jusqu'à 10 à 15 µg/100 mL au réveil (considérant un individu dit normal, se levant vers 7H00 et se couchant vers 23H00).

Un pic de cortisol est retrouvé le matin entre 7H00 et 8H00. Ce pic naturel permet à l'organisme de maintenir une biodisponibilité de glucose suffisante. C'est en mimant ce pic naturel avec les corticoïdes de synthèse que l'on parvient à diminuer le blocage de la sécrétion endogène de cortisol.

D'un point de vue efficacité, les mêmes auteurs aidés de Falliers C (52) ainsi que Beam et coll. (53) ont travaillé sur des enfants asthmatiques. Ces études révèlent un pic d'efficacité des corticoïdes lors d'une administration à 15H00. Cette hypothèse est confirmée par Pincus et coll. (54) en 1995, qui ont comparé l'efficacité de différents schémas d'administration de corticoïdes inhalés. L'administration d'une dose bolus à 15H00 serait aussi bien tolérée et plus efficace que la même dose répartie en quatre inhalations dans la journée.

Pour la tolérance et la diminution des effets secondaires, en particulier l'inhibition de l'activité corticosurrénalienne, il est indispensable de mimer la sécrétion endogène et d'administrer la dose de la journée entre 7H00 et 8H00 comme l'ont démontré Grant et coll. (55).

Il apparait donc nécessaire de trouver l'équilibre entre efficacité et tolérance. L'équipe de Reinberg et coll. (56) a testé sur des patients atteints d'asthme nocturne deux schémas d'administration de corticoïdes inhalés. Le premier consiste à administrer 2/3 de la dose le matin à 8H00, 1/3 vers 15H00 et une dose placebo le soir à 20H00. Le même groupe de patients une fois le premier protocole effectué, est soumis à un deuxième schéma : le placebo le matin, 1/3 de la dose quotidienne à 15H00 et 2/3 le soir. Les résultats sont clairs : la tolérance et l'efficacité du traitement dans cette pathologie sont supérieurs avec le schéma 2/3 le matin et 1/3 à 15H00.

Conclusion

L'administration des corticoïdes est importante pour optimiser leur efficacité et diminuer au maximum leurs effets secondaires.

Pour les corticoïdes par voie inhalée, les recommandations sont unanimes : diviser la dose journalière entre 2/3 le matin au lever (entre 7H00 et 8H00 de préférence) et 1/3 en début d'après midi vers 15H00 (quand la galénique le permet, sinon une bouffée le matin et une bouffée en début d'après midi seront préférables).

Pour les corticoïdes par voie orale, utilisés dans les affections ORL courantes, la dose totale le matin ou une répartition 2/3 le matin et 1/3 en début d'après-midi sera conseillée aux patients en plus des recommandations habituelles sur les règles hygiéno-diététiques (Tableau 8).

Tableau 8 : Recommandation proposée de prise des corticoïdes

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 ou 2 prises/j	Le matin : toute la dose ou 2/3 matin et 1/3 le midi	A

4. Les myorelaxants

1) Le baclofène (Liorésal®)

Le baclofène est un antispastique, analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il diminue l'intensité et la fréquence des spasmes (en particulier dans la sclérose en plaque). Il agit en ralentissant la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs gabaergiques de la moelle épinière.

D'un point de vue pharmacocinétique, le baclofène est rapidement et complètement absorbé en 1H30. Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques (environ 30 %) et présente une demi-vie de 3 à 4 heures. La métabolisation est faible et son élimination est principalement rénale (75 %).

Ses principales indications sont les contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires et d'origine cérébrale.

Cependant, ces dernières années en particulier en France, le baclofène est très utilisé pour la prise en charge du sevrage alcoolique. Plusieurs études sont en cours et la plupart présentent des résultats satisfaisants (57-58-59). Dans ces trois études récentes (2011 et 2012), le baclofène aurait plusieurs avantages : diminuer les symptômes du sevrage alcoolique, diminuer les doses de benzodiazépines habituellement utilisées, donc obtenir une meilleure tolérance. Le baclofène serait bénéfique dans la diminution de l'addiction psychologique à l'alcool. Il ferait diminuer l'envie de consommer chez les patients récemment sevrés et préviendrait de potentielles rechutes.

D'autres études sont en cours : il serait un adjuvant dans les problèmes d'hyperphagies pathologiques (crises boulimiques). D'après le travail de Corwin et coll. (60) qui ont étudié l'effet du baclofène chez 12 patients boulimiques sur 48 jours, il a réduit de façon significative le nombre de crises d'hyperphagie.

Il serait également bénéfique dans la diminution de reflux gastro-œsophagien et des éructations chez des patients présentant une hernie hiatale (61).

Toutes ces pistes de futures indications sont à l'étude et nécessitent encore du temps avant d'être officialisées.

Les effets secondaires surviennent surtout à l'instauration du traitement, d'où l'augmentation progressive des doses par paliers de 3 à 4 jours. Le plus couramment rapporté par les patients est une sédation, se traduisant par des somnolences et une possible asthénie. Une hypotension, des nausées, vomissements et constipation (troubles gastro-intestinaux importants) peuvent également se manifester.

Chronopharmacologie du baclofène.

L'incidence du moment de prise du baclofène n'a pas encore été étudiée. Il est mentionné dans le RCP, que la prise doit se faire pendant un repas afin de limiter l'incidence d'effets secondaires gastro-intestinaux. Cette prise avec les repas n'influence pas la biodisponibilité de la molécule (62). Le schéma posologique recommandé sera donc de répartir la dose journalière en trois prises, pendant les trois principaux repas de la journée (Tableau 9).

Tableau 9 : Recommandation proposée de prise du baclofène

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	3 prises/j	Matin, midi et soir pendant les repas	C

2) La quinine+thiamine (Hexaquine®)

La quinine est principalement utilisée dans la prise en charge du paludisme. Mais dans cette spécialité, elle est indiquée dans la prise en charge des crampes musculaires. La quinine possède une action curarisante et antitétanique modérée.

La quinine est très bien absorbée par voie digestive et le pic de concentration plasmatique est obtenu en 3 heures. Elle présente une liaison aux protéines plasmatiques de 70 %. Elle est métabolisée par le foie et son élimination est principalement urinaire.

Ses effets secondaires ne sont pas dose-dépendants et peuvent s'avérer importants. Des réactions cutanées peuvent apparaître, des troubles hépatiques et cardiaques et enfin des troubles hématologiques, dont une thrombopénie pouvant s'avérer fatale. Les australiens l'ont interdit pour ce risque depuis 2004 (63).

La dose efficace semble se situer entre 200 et 500 mg par jour, mais selon plusieurs études récentes, les effets significatifs sur les crampes restent peu concluants. De nombreuses études dénoncent un rapport bénéfice/risque en sa défaveur (64-65-66).

Chronopharmacologie de la quinine dans le traitement des crampes musculaires.

Aucune donnée chronopharmacologique n'est actuellement disponible. Les recommandations du RCP sont de 2 à 3 comprimés par jour. Notons qu'une administration au coucher serait plus adaptée à des crampes intervenant en milieu de nuit. Nous conseillerons également la prise pendant les repas pour limiter les effets gastro-intestinaux (Tableau 10).

Tableau 10 : Recommandation proposée de prise d'Hexaquine®

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 3 cpr/jour	Le soir : au coucher Matin et midi pendant les repas	C

3) Le thiocolchicoside (Miorel[®], Coltramyl[®])

Le thiocolchicoside est un analogue soufré de synthèse d'un glucoside du colchique. C'est un myorelaxant aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Il supprime ou atténue les contractures d'origine centrale. Il diminue la résistance du muscle à l'étirement et réduit les contractures résiduelles. Il est dépourvu d'action curarisante.

Son indication principale est le traitement d'appoint des contractures douloureuses. Il est souvent co-prescrit avec un antalgique (souvent du paracétamol) et un anti-inflammatoire (type kétoprofène ou diclofénac).

Le pic plasmatique après l'absorption est atteint en 50 minutes environ. La demi-vie est de 4H30. Il est très peu métabolisé et éliminé par la voie rénale.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec cette molécule sont des diarrhées et/ou gastralgies. Dans l'ensemble c'est une molécule bien tolérée et efficace (67).

Chronopharmacologie du thiocolchicoside.

Aucune donnée ou étude chronopharmacologique n'a été retrouvée. Les recommandations de prise habituellement conseillées sont de 2 comprimés deux fois par jour. La littérature comme le RCP ne précisent pas si la prise doit se faire hors ou pendant un repas. Si la molécule est bien supportée on peut envisager une prise plutôt à jeun pour avoir un effet le plus rapide sur des douleurs souvent très handicapantes. (Tableau 11).

Tableau 11 : Recommandation proposée de prise du thiocolchicoside

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
		Matin et soir, pendant les repas	C
Si bien supporté, pas d'effets gastro-intestinaux	2 cpr 2 fois/j	Matin et soir, au lever et au coucher.	

4) Le methocarbamol (Lumirelax[®])

Le methocarbamol est un myorelaxant d'action centrale. Il est indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

Les effets indésirables comprennent une possible somnolence, des vertiges et des nausées (surtout pour des doses élevées). Il peut également être responsable d'un changement de couleur des urines.

La molécule selon la littérature semble efficace et bien tolérée. L'étude de Valtonen EJ (68) portant sur 118 patients, compare l'efficacité du methocarbamol et du placebo et montre une efficacité de 60 % (contre 30 % pour le placebo).

Chronopharmacologie du méthocarbamol

Aucune donnée n'est disponible. L'optimisation du traitement *via* un moment de prise précis semble ne pas avoir été étudiée.

Les recommandations de prise du RCP sont les suivantes : 2 comprimés deux ou trois fois par jour au début des repas (Tableau 12).

Tableau 12 : Recommandation proposée de prise du méthocarbamol

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 cpr 2 à 3 fois/jour	Matin, midi et soir : avant les repas	C

5) Le tétrazépam (Myolastant®)

Le tétrazépam est une benzodiazépine utilisée principalement pour ses effets myorelaxants. Il présente une action sédatrice, anxiolytique et anticonvulsivante comme les autres molécules de cette classe médicamenteuse. C'est un agoniste spécifique d'un site central faisant partie du complexe macromoléculaire des récepteurs GABA.

Il est indiqué dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie. D'un point de vue pharmacocinétique, il est rapidement absorbé et présente une biodisponibilité élevée. Sa demi-vie est de 22 heures. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques mais n'est pas déplacé par des antalgiques ou des anti-inflammatoires. Il est métabolisé par le foie et est éliminé à 70 % par la voie urinaire.

Les effets secondaires sont ceux des benzodiazépines qui sont pour la plupart dose-dépendants. La vigilance doit être de rigueur du fait d'une possible dépendance avec des traitements au long cours. Une diminution de la vigilance, une sédation plus ou moins marquée (attention avec la conduite automobile) et des amnésies potentielles sont à prendre en compte.

Chronopharmacologie du tétrazépam

La chronopharmacologie, la chronocinétique ou la chronotolérance n'ont pas été étudiées. Les études disponibles concernent l'efficacité et la tolérance et demeurent assez anciennes (69-70-71).

Cette molécule présente de nombreux effets secondaires potentiellement dangereux dans la vie diurne du patient. Le tétrazépam devra être administré de préférence le soir pendant le repas ou au coucher. Si la posologie s'étale sur la journée, il conviendra de répartir la dose quotidienne en $\frac{1}{4}$ le matin, $\frac{1}{4}$ le midi et $\frac{1}{2}$ le soir au coucher (Tableau 13).

Tableau 13 : Recommandation proposée de prise du tétrazépam

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Si molécule mal supportée	1 prise/jour	Le soir : pendant le repas ou au coucher	C
	1 à 3 prises/jour	$\frac{1}{4}$ le matin, $\frac{1}{4}$ le midi et $\frac{1}{2}$ le soir pendant ou en dehors des repas	

5. Les antigoutteux

1) L'allopurinol (Zyloric®)

L'allopurinol est un uricofreinateur : il prévient la synthèse endogène d'acide urique. Son activité vient de son action inhibitrice de la xanthine-oxydase qui est l'enzyme responsable de la formation d'acide urique. De plus, cette enzyme métabolise l'allopurinol en oxypurinol. Ce produit est lui-même un inhibiteur de la xanthine-oxydase. L'effet hypo-uricémiant de cette spécialité est obtenu en 24 à 48 heures et sera maximal en 2 semaines. L'allopurinol est indiqué dans le traitement de fond de la goutte, dans les hyperuricémies symptomatiques secondaires (hémopathie, néphropathie, iatrogénie) et dans le traitement et prévention des lithiases urinaires.

Les effets secondaires sont bien connus : induction d'une crise de goutte en début de traitement (c'est pourquoi l'allopurinol est toujours initié en association avec la colchicine ou un AINS), des troubles digestifs notables (gastralgies, nausées, diarrhées) et une possible éruption cutanée (prurit, érythème, papule ou vésicule).

La pharmacocinétique est peu approfondie. L'absorption gastro-intestinale est assez rapide mais incomplète. Il est fortement métabolisé par la xanthine-oxydase en oxypurinol. Les demi-vies respectives des deux composés sont de 1 heure pour le premier et 20 heures pour le second (l'oxypurinol ayant lui aussi un fort pouvoir hypo-uricémiant, une prise unique suffira pour obtenir une bonne efficacité). L'élimination est principalement rénale.

Chronopharmacologie de l'allopurinol

Très peu de données sont disponibles sur les modalités de prise de cette molécule, encore moins sur son optimisation. La demi-vie du principal métabolite étant de 20 heures, une dose unique quotidienne est suffisante pour atteindre une bonne activité pharmacologique. Le RCP conseille une prise préférentiellement après un repas pour limiter de possibles effets secondaires gastro-intestinaux mais aucune étude n'en a étudié l'impact sur l'absorption. Seules quelques études sur l'existence d'un rythme de sécrétion endogène d'acide urique apportent des indices. Une première, de Shiosaki et coll. (72) réalisée sur des singes, précise que la concentration plasmatique d'acide urique chez ce primate est maximale le soir avant le coucher et minimale tôt le matin. La synthèse d'acide urique semble donc présenter un rythme circadien. Cette synthèse semble se faire *crescendo* au cours de la période diurne. Une seconde étude (73) observe la variation des concentrations urinaires en acide urique chez 5 volontaires. La concentration serait maximale le matin entre 5H30 et 8H00. Ces résultats concorderaient avec l'étude précédente. La concentration plasmatique semblant maximale le soir, il serait normal que la concentration urinaire (voie principale d'élimination) soit maximale le matin.

Conclusion

La prise d'allopurinol se fera une fois par jour de préférence le matin juste après le petit déjeuner, pour diminuer de possibles effets secondaires et avoir une activité inhibitrice maximale sur l'inhibition de la synthèse d'acide urique (Tableau 14).

Tableau 14 : Recommandation proposée de prise de l'allopurinol

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 cpr/jour	Le matin : juste après le petit déjeuner	B-C

2) La colchicine (Colchicine®, Colchimax®)

La colchicine est un antigoutteux aux propriétés anti-inflammatoires. Les symptômes de la crise de goutte sont dus à l'accumulation trop importante de cristaux uratiques dans une ampoule articulaire par exemple. La colchicine agit à deux niveaux : d'abord elle diminue la réaction inflammatoire en limitant l'afflux de leucocytes et inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate permettant de freiner la production d'acide lactique (environnement acide propice à la précipitation des cristaux d'urate).

Elle est principalement indiquée dans le traitement et la prévention des crises de goutte. Normalement co-administrée lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, elle est également indiquée dans la prise en charge de chondrocalcinose et de rhumatisme (dont l'origine est la précipitation de cristaux d'hydroxyapatite).

Les effets secondaires de la colchicine sont dose-dépendants et bien connus des patients. On retrouve principalement des troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements. Colchimax® contient d'ailleurs du tiémonium, un antispasmodique et de la poudre d'opium, antidiarrhéique pour contrer ces effets secondaires gênants.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la colchicine sont assez variables. En effet, une étude française de 1955 (74) révèle qu'il est difficile de généraliser des paramètres. La variabilité interindividuelle de la biodisponibilité et l'effet dose-dépendant est imprévisible. Cependant de grandes fourchettes existent. L'absorption est assez rapide allant de 30 à 90 minutes. La biodisponibilité varie de 24 à 88 %, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %, et la demi-vie entre 14 et 30 heures. L'élimination est à 20 % rénale et 74 % biliaire.

Chronopharmacologie de la colchicine

La colchicine est traditionnellement administrée en traitement préventif d'un accès goutteux le soir pendant le repas. Ces deux paramètres sont appuyés dans le RCP de la molécule et semblent logiques. D'une part, c'est le soir que la concentration plasmatique d'acide urique est souvent la plus forte qui pourrait engendrer une crise de goutte. D'autre part, les effets secondaires digestifs importants de la colchicine seront réduits si l'administration se fait lors d'un repas.

Seules des études sur l'optimisation des doses utilisées sont présentes. Elles plaident pour une diminution des doses administrées. Plusieurs d'entre elles constatent que l'administration de faible dose de colchicine est aussi efficace sur le soulagement des symptômes et beaucoup plus supportable (moins de diarrhées, nausées et vomissements induits). Terkeltaub et coll. (75) et Richette et coll. (76) ont observé qu'une dose 1,8 mg donnée le plus tôt possible dans une crise de goutte s'avère statistiquement aussi efficace que 4,8 mg administrés en 6 heures. Une étude va même encore plus loin en préconisant 0,5 mg de colchicine deux à trois fois par jour selon la douleur dans la prise en charge d'arthrite goutteuse.

Conclusion :

Les recommandations habituelles étant toujours en vigueur, il faut rappeler la prise en charge d'une prise de goutte :

- 1^{er} jour : 1 mg matin, midi et soir pendant les repas ;
- 2^{ème} et 3^{ème} jours : 1 mg matin et soir pendant les repas ;
- 4^{ème} jour et suivants : 1 mg le soir pendant le repas.

Si la colchicine est utilisée quotidiennement ou en prévention, la prise se fera le soir au moment du repas (Tableau 15).

Tableau 15 : Recommandation proposée de prise de la colchicine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prévention goutte ou traitement chondrocalcinose/rhumatisme	1 mg/jour	Le soir : pendant le repas	B-C
Accès goutteux	1 ^{er} jour : 3 cpr/j 2 et 3 ^{ème} jour : 2 cpr/j 4 ^{ème} et suivant : 1 cpr/j	1 ^{er} jour : matin/midi et soir 2 et 3 ^{ème} jours : matin/soir 4 ^{ème} jour et suivants : soir toujours en cours de repas	C

II. Les antibiotiques

1. Chronobiologie de l'infection et du processus inflammatoire.

L'infection est un problème majeur de santé publique et il sera capital dans l'avenir de conserver l'activité des antibiotiques du fait de la multiplication de bactéries multirésistantes. Pour cela, nul doute que la chronopharmacologie pourra participer à optimiser l'utilisation des antibiotiques, les administrer aux moments les plus adaptés et peut être diminuer certains de leurs effets secondaires.

Si les études chronothérapeutiques en sont encore à leurs débuts, des données sont d'ores et déjà disponibles.

2. Le processus infectieux

La fièvre est un des premiers symptômes détectable lorsque l'organisme se défend contre une agression d'origine infectieuse. Des équipes ont pu montrer que cette réponse naturelle de notre corps varie en fonction de l'heure du jour. Tout d'abord sur des souris, l'injection d'une même dose peut tuer 20 % de souris à minuit (au milieu de leur période d'activité) ou 80 % d'entre elles à 17H00 (à la fin de leur période de sommeil) (77). Pollmacher et coll. (78) ont étudié la réponse humaine de 10 volontaires à une injection de *Salmonella arbotus equi* à 9H00 ou à 19H00. La température rectale et les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol se sont révélés deux fois plus élevés après l'injection de 19H00. Les mécanismes de défense de l'organisme semblent donc fluctuer pendant le nyctémère. De nombreuses autres études ont confirmé ces variations, et comme chez l'animal, le pic d'incidence de la mortalité induite par une infection chez l'homme est observé à 6H00 (en fin de période de repos) (79).

Des rythmes circannuels ont également été mis à jour pour certaines maladies infectieuses comme la grippe, l'hépatite C ou encore la rougeole et la rubéole.

3. Le processus inflammatoire et immunitaire

L'injection d'une dose de bacille de Calmette-Guérin (BCG) fut le principal outil pour mettre en évidence une fluctuation nyctémérale de l'afflux de leucocytes sur un site enflammé. D'après Bureau et coll. (80) cette migration cellulaire engendrée par la bactérie est maximale en fin de période de repos et minimale en fin de période d'activité. De même, une variation saisonnière est largement soupçonnée, car la migration semble maximale en Décembre-Janvier et beaucoup moins importante en Mai-Juin (81).

Il a été plus difficile d'obtenir des résultats cohérents avec la variation du processus immunitaire. En effet, les cytokines suivent des rythmes encore mal définis, beaucoup d'études sont contradictoires. Il faudra encore attendre des études supplémentaires pour pouvoir s'en servir dans la prise en charge antibactérienne.

Une des premières applications de l'étude de ces rythmes a été l'optimisation du moment de la vaccination. Une étude de Langlois et coll. (82) réalisée sur 126 volontaires a observé la réponse à 3 moments de vaccination contre l'*Influenza*. Les prélèvements sanguins effectués 3 à 4 semaines plus tard ont montré une réponse quatre fois supérieure avec les vaccinations réalisées l'après-midi par rapport à celles effectuées le matin. Des résultats similaires ont été obtenus avec le vaccin contre l'hépatite B.

Les seules études chronopharmacologiques poussées et disponibles concernent la famille des aminosides. Encore une fois, des rythmes nycthémeraux ont été découverts et les chercheurs sont parvenus à dégager quelques pistes pour diminuer l'incidence des effets secondaires. On sait désormais qu'une injection unique quotidienne est moins néphrotoxique que la même dose administrée en deux ou trois fois dans la journée. De même, des rythmes circadiens de toxicité existent : une dose sub létale sera plus dangereuse si elle est administrée au milieu de la période de repos qu'à la fin de la période d'activité. Par ailleurs, la nourriture possède une place primordiale dans l'existence de ces rythmes (la toxicité devient linéaire dès que les animaux sont soumis à un jeûne prolongé de 36 heures). L'explication réside probablement dans la variation du pH urinaire. Les aminosides ayant un pKa entre 6 et 9,5, ils seront beaucoup moins ionisés à pH plus élevé. Ils auront donc moins tendance à interagir avec les phospholipides anioniques de la membrane des tubules proximaux, ce qui réduira leur toxicité rénale.

Les paramètres à prendre en compte pour optimiser la prise des antibiotiques sont très nombreux et pour l'instant les études chronopharmacologiques restent encore rares. Les informations disponibles de nos jours sont principalement basées sur l'interaction des molécules avec la nourriture, qui permettra, lorsque c'est possible, d'augmenter la tolérance des patients.

4. Les bêta-lactamines : pénicillines et céphalosporines

A ce jour, peu de données chronopharmacologiques spécifiques sont connues avec les bêta-lactamines. Le moment de prise est souvent secondaire par rapport à la dose journalière à administrer. Cependant, ces antibiotiques très courants et souvent administrés deux à trois fois par jour, possèdent des paramètres pharmacocinétiques dépendants ou non de la prise de nourriture (Tableau 16). C'est sur ce point précis qu'il serait possible d'améliorer l'efficacité de ces molécules tout en assurant une bonne tolérance pour le patient. En effet, comme la plus part des antibiotiques, les bêta-lactamines induisent souvent des troubles gastro-intestinaux plus ou moins importants selon la sensibilité des patients.

Tableau 16 : Propriétés pharmacocinétiques des bêta-lactamines (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Cefaclor (Alfatil®)	60 min	85 %	25-50 %	45 mn	Non	Rénale
Céfuroxime (Zinnat®)	1-6 H	40% à jeun, 60% après un repas	33 %	1H30		Rénale 85 %
Cefixime (Oroken®)	3-4 H	50 %	NR	3H30		Rénale et biliaire
Cefpodoxime (Orélox®)	2-3 H	50 %	40 %	2H20	Peu métabolisé	Rénale majoritaire
Amoxicilline (ClamoxyI®)	2 H	80 %	17 %	1 H		Rénale 80 % et biliaire 10%
Acide clavulanique (+amoxicilline) (Augmentin®)	Non renseigné	75 %	22 %	1 H		Rénale

Chronopharmacologie des bêta-lactamines

Même si peu d'études spécifiques ont été menées par des équipes de recherche, d'autres existent déjà et peuvent nous aider à comprendre comment affiner le moment de prise de ces antibiotiques.

Tout d'abord, quelques études pharmacocinétiques chez l'animal révèlent des variations circadiennes pour des céphalosporines de 3^{ème} génération. L'équipe de Reuelto et coll. (83) a mis en évidence une importante variation de la clairance de la ceftriaxone avec des valeurs maximales au milieu de la période d'activité de l'animal. Ce paramètre pourrait avoir des conséquences importantes dans l'élaboration du plan de prise de cette molécule souvent administrée une seule fois par jour. De même, Monfrinotti et coll. (84) ont observé un meilleur taux d'absorption de la ceftazidime à 20H30 plutôt qu'à 8H30. Ceci aura peu de répercussions car le traitement nécessite souvent 3 prises par jour.

Articulation du moment de prise des bêta-lactamines par rapport aux repas.

Céfaclor (Alfatil®) : deux études déjà assez anciennes montrent que la prise concomitante de nourriture diminue de façon non négligeable la vitesse d'absorption (sans modifier la biodisponibilité totale) et donc diminue la C_{max} obtenue avec une prise (85-86). Il semblerait logique de préférer une prise à distance des repas. Cependant, les recommandations du RCP indiquent une prise juste après un repas ou au maximum une heure plus tard. La tolérance digestive serait la cause de cette précision, allant à l'encontre d'une rapidité d'action maximale. Mais cela n'est pas une difficulté incontournable dans la mesure où il suffit d'augmenter légèrement les doses pour atteindre une C_{max} optimale tout en réduisant les effets secondaires gastro-intestinaux.

Céfuroxime (Zinnat®) : l'équipe de Finn et coll. (87) a bien mis en évidence une aire sous la courbe (ASC) plus élevée lors d'une administration suivant un repas plutôt qu'une administration à jeun. Par rapport à une injection IV, l'administration orale de la même dose après un repas entraîne une ASC de 52 % et seulement 36 % après une administration à jeun. Il y aura donc un intérêt important d'administrer le céfuroxime dans la demi-heure suivant un repas.

Céfixime (Oroken®) : pour cette céphalosporine de 3^{ème} génération, l'administration pourra se faire pendant ou hors des repas, la nourriture n'altérant pas les paramètres cinétiques du médicament selon Faulkner et coll. (88).

Cefpodoxime (Orélox®) : il est clairement établi que l'absorption de cette molécule est supérieure à pH élevé, donc en présence d'un bol alimentaire qui tamponne le pH gastrique habituellement bas. Ceci a été montré par Hughes et coll. (89) sur 17 patients, Borin et coll. (90) sur 20 sujets sains et est recommandé par le RCP de la molécule.

Amoxicilline (Clamoxyl®) : pour l'amoxicilline, aucune étude précise n'a été retrouvée. Cependant le RCP indique clairement qu'elle peut être prise pendant ou en dehors des repas. Par conséquent, elle sera proposée de préférence pendant les repas afin de diminuer au maximum les effets secondaires gastro-intestinaux.

Amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) : si l'absorption de l'amoxicilline n'est pas affectée par une prise alimentaire, ce n'est pas le cas de l'acide clavulanique. En effet, comme le soulève l'étude de Weitschies et coll. (91) c'est avec une prise juste avant de commencer le repas que l'acide clavulanique est le mieux absorbé, donc sera le plus efficace vis-à-vis de l'infection bactérienne à traiter. Cette recommandation est insérée dans le RCP du produit.

Tableau 17 : Recommandation proposée de prise des bêta-lactamines

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cefaclor (Alfatil®)	2 à 3 prises/jour	Juste après le repas (1 heure après maximum)	C
Céfuroxime (Zinnat®)	2 prises/jour	Dans la demi-heure suivant les repas	A
Cefixime (Oroken®)		Pendant les repas	
Cefpodoxime (Orélox®)			
Amoxicilline (Clamoxyl®)	2 à 3 prises/jour		B
Acide clavulanique (+amoxicilline) (Augmentin®)		En début de repas	A

5. Les macrolides

Comme pour les bêta-lactamines, les données bibliographiques concernant l'optimisation du moment de prise des macrolides sont assez limitées. Seules quelques études traitent du moment optimal par rapport à la prise de nourriture, mais rien sur de possibles rythmes nyctéméraux indiquant une meilleure action le matin, moment où l'infection bactérienne est la plus délétère pour notre organisme.

Les effets secondaires de cette classe de molécules sont encore majoritairement digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales) auxquels il faut rajouter un possible rallongement de l'espace QT. Pour savoir si la prise des macrolides pendant le repas est envisageable pour diminuer leurs effets secondaires gastro-intestinaux, il est nécessaire de s'intéresser à leur pharmacocinétique (Tableau 18).

Tableau 18 : Propriétés pharmacocinétiques des macrolides (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Spiramycine (Rovamycine®)	Non renseigné	Non renseigné	10 %	8 H	Hépatique	Biliaire majoritaire
Josamycine (Josacine®)	1-4 H		15 %	2 H	Hépatique pour 50% de la dose	Biliaire et fèces 90 %
Roxithromycine (Rulid®)	2 H		96 %	10H	Peu métabolisé	Fecès majoritaire
Erythromycine (Ery®)	1 H	60-80 %	Non renseigné	2 H	Hépatique	Biliaire majoritaire
Clarithromycine LI (Naxy®, Zeclar®)	1H30	55 %	70 %	4 H	Hépatique en dérivé 14-hydroxylé	Biliaire et rénale
Clarithromycine LM (Mononaxy®, Monozeclar®)	5-8 H	Non renseigné	70 %			
Azithromycine (Zithromax®)	2-3 H	Non renseigné	20 %			
Telithromycine (Ketec®)	1-3 H	57 %	60-70 %	10H	Forte métabolisation hépatique	Biliaire majoritaire

Spiramycine : aucune donnée d'optimisation du moment de prise n'a été trouvée. Une prise pendant les repas pour limiter les effets secondaires sera conseillée.

Josamycine : aucune donnée bibliographique n'a été retrouvée pour cette molécule. Une prise en début de repas sera proposée, la josamycine étant absorbée rapidement dans la partie initiale de l'intestin grêle.

Roxithromycine : les seules données disponibles pour la roxithromycine sont celles du RCP précisant une prise en début de repas.

Erythromycine : là encore aucune donnée récente spécifique à une amélioration du moment de prise n'est disponible. Le RCP indique, uniquement d'un point de vue cinétique, une meilleure absorption en début de repas.

Clarithromycine : pour ce macrolide, il est nécessaire de séparer les données relatives aux formes à libération immédiate (LI) et à libération modifiée (LM) car le moment de prise n'aura pas la même exigence. Pour la forme LI, la cinétique n'est pas affectée par la prise de nourriture. Cependant, pour la forme LM, la prise concomitante de nourriture augmente le taux d'absorption comme en témoigne une étude chinoise de 2008 (92). Si la prise se fait à jeun, l'ASC obtenue est diminuée de 30 %.

Azithromycine : peu d'études sont disponibles, mais l'équipe de Foulds et coll. (93) corrobore les données du RCP. L'absorption de l'azithromycine n'est pas influencée par la prise ou non de nourriture. Dans tous les cas, elle sera administrée en prise unique, pendant ou hors d'un repas selon la tolérance digestive du patient.

Télithromycine : cet apparenté aux macrolides est le seul de cette classe à présenter des effets secondaires potentiellement générateurs de chutes : apparition de troubles visuels et/ou d'une possible perte de connaissance. Pour diminuer au maximum le risque de mauvaise chute, la prise sera proposée au moment du coucher. D'ailleurs, le RCP et quelques études montrent que la cinétique de la télithromycine est indépendante de la prise de nourriture (94) ce qui s'adapte parfaitement à la prise au coucher. Enfin, il sera impératif de préciser au patient qu'il ne devra pas prendre le volant après la prise de son antibiotique.

Tableau 19 : Recommandation proposée de prise des macrolides

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Spiramycine (Rovamycine®)	2 à 3 prises/jour	Pendant le repas	C
Josamycine (Josacine®)	2 prises/jour	Avant le repas	
Roxithromycine (Rulid®)			
Erythromycine (Ery®)	2 à 3 prises/jour		
Clarithromycine LI (Naxy®, Zeclar®)	2 prises/jour	Pendant ou hors des repas	B
Clarithromycine LM (Mononaxy®, Monozeclar®)	1 prise/jour	Pendant un repas	
Azithromycine (Zithromax®)		Pendant ou en dehors des repas	
Télithromycine (Kétek®)		Au coucher	

6. La pristinamycine (Pyostacine®)

La pristinamycine appartient à la famille des streptogramines (synergistines). Cette molécule est encore très active et c'est une option importante pour les praticiens car elle est toujours très active sur tous les staphylocoques (même méti-R), sur les pneumocoques et *Haemophilus influenzae*.

Les effets secondaires principaux de cette molécule comportent des troubles digestifs dose-dépendants souvent réduits par la prise concomitante d'un repas.

La cinétique est la suivante : absorption rapide en 1 à 2 heures, une demi-vie de 6 heures, une liaison aux protéines plasmatiques entre 40 à 80 % et une élimination mixte, majoritairement biliaire.

Aucune étude spécifique de chronopharmacologie n'a été recensée. La posologie habituelle est de deux à trois prises par jour, absolument pendant les repas pour améliorer la tolérance digestive (Tableau 20).

Tableau 20 : Recommandation proposée de prise de la pristinamycine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 à 3 prises/jour	Pendant les repas	C

7. Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (Bactrim®)

Cet antibiotique est l'association entre un sulfamide, le sulfaméthoxazole et une diaminopyrimidine, le triméthoprime dans une proportion de 5/1. Les deux molécules agissent en synergie pour une meilleure activité antibiotique.

Les effets secondaires sont assez nombreux avec cette association. Il faudra être attentif aux possibles doléances du patient lorsqu'un traitement est instauré au sein de l'officine. Parmi les principaux sont retrouvés : une possible réaction cutanée (prurit, urticaire), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) qui pourront être prévenus par une administration au cours des repas, une augmentation des enzymes hépatiques et de possibles manifestations hématologiques (thrombopénie, leuconéutropénie ou agranulocytose).

La cinétique des deux molécules est assez homogène : l'absorption est très bonne (90 %) et assez rapide en 2 à 4 heures. Les demi-vies plasmatiques sont d'environ 10 heures. La liaison aux protéines plasmatiques sensiblement différente, 66 % pour le sulfaméthoxazole et 45 % pour le triméthoprime. Les deux molécules présentent un fort métabolisme hépatique et une élimination principalement urinaire.

L'optimisation du moment de prise de ce médicament n'a pas encore été étudiée spécifiquement. On sait juste par d'anciennes études que la biodisponibilité n'est pas affectée par la prise de nourriture (95). Des prises durant les repas seront conseillées pour augmenter la tolérance digestive (Tableau 21).

Tableau 21 : Recommandation proposée de prise du sulfaméthoxazole/triméthoprime

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Posologie habituelle	2 cpr toutes les 12 heures	Pendant les repas	C
Infection à <i>Pneumocystis carinii</i>	3 à 4 prises/jour		
En préventif chez patient immunodéprimé	1 prise/jour		
Cystite aiguë non compliquée	6 cpr en prise unique	Pendant le repas du soir	

8. Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones constituent une classe incontournable d'antibiotiques. Elles sont très souvent prescrites pour des cystites ou des infections respiratoires. Il s'agit d'une classe assez homogène.

Elles présentent dans leur ensemble des effets secondaires caractéristiques dont il faudra informer le patient. Ceci nécessitera de lui poser des questions sur de potentielles vacances au soleil et s'il pratique régulièrement une activité sportive. Les points principaux sont : arthro-myalgies et/ou tendinopathies achilléennes pouvant conduire à la rupture du tendon d'Achille, photosensibilisation, érythème, prurit, des troubles digestifs très fréquents et un possible allongement de l'espace QT.

Les paramètres pharmacocinétiques sont assez proches (Tableau 22). Il conviendra d'être attentif aux insuffisants rénaux, car la plupart présente une élimination majoritairement rénale. Une augmentation des taux plasmatiques par accumulation augmente le risque d'apparition d'effets secondaires.

Tableau 22 : Propriétés pharmacocinétiques des fluoroquinolones (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Ciprofloxacine (Ciflox®)	1H30	70-80 %	20-30 %	4-7 H	Peu métabolisé	Biliaire et rénale
Lévofloxacine (Tavanic®)	1 H	100 %	30-40 %	7 H		Rénale majoritaire
Ofloxacine (Oflocet®)	1 H	Non renseigné	10 %	7 H		
Loméfloxacine (Logiflox®)	1 H	98 %	10 %	6-9 H		
Péfloxacine (Péflacine®)	0,5 H	90 %	30 %	12 H	Hépatique importante (un métabolite est la norfloxacine)	Biliaire et rénale
Moxifloxacine (Izilox®)	0,5 à 4 H	91 %	40 %		Hépatique	
Norfloxacine (Noroxine®)	1 H	40 %	15 %	3-4 H		

Chronopharmacologie des fluoroquinolones.

Comme pour les autres antibiotiques, le moment optimal de la journée pour l'administration de ces molécules n'a pas encore été étudié. Cependant, les fluoroquinolones ont fait l'objet de nombreux travaux sur leur potentielle interaction avec la nourriture et particulièrement certains ions.

Il sera indispensable de préciser leur incompatibilité avec des ions chélateurs tels que le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre et pour certaines d'entre elles le calcium. Il conviendra donc d'administrer les fluoroquinolones au moins 2 heures avant ou 4 heures après l'ingestion de ces ions. Les antiacides locaux, les suppléments en fer ou en magnésium sont particulièrement visés par ce conseil. Ces produits étant accessibles sans ordonnance, le patient risque de ne pas penser à en informer son pharmacien. Le risque est la chélation de l'antibiotique, ce qui diminuera l'absorption de manière importante. Ainsi, son activité antibactérienne sera réduite ce qui serait potentiellement générateur de résistances comme le démontre une récente étude de Seedher et coll. (96). Il paraît important de ne pas faire l'amalgame avec les antiacides généraux comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou les antihistaminiques H₂, qui ne posent aucun souci comme le précise une étude de Stass et coll. (97).

Certaines études semblent démontrer l'existence d'un cycle circadien pour l'action de certaines fluoroquinolones. Par exemple, la ciprofloxacine présenterait une excrétion urinaire supérieure à 10H00 qu'à 22H00 (98). Cela est une information intéressante car la ciprofloxacine est très souvent prescrite dans les infections urinaires. D'ailleurs, quelques années plus tard, une étude semble montrer que l'administration de 500 mg/jour en une prise le matin de ciprofloxacine serait supérieure à 250 mg matin et soir comme elle est habituellement prescrite (99).

L'absorption de la norfloxacine semble elle aussi changer au cours du nyctémère. Reuelto et coll. (100) ont montré que chez le rat, l'absorption est bien supérieure pendant la période de repos de l'animal et l'élimination maximale au milieu de sa période d'activité. On peut en déduire que la prise au coucher de la norfloxacine, lors de prise en charge de cystite est une bonne recommandation.

Les conséquences de l'administration des fluoroquinolones au moment des repas ont été largement documentées. Pour la très grande majorité d'entre elles, seul le temps pour atteindre la C_{max} est très légèrement augmenté, tandis que l'absorption et la biodisponibilité ne sont pas significativement différentes. Cette constatation a été explorée pour la lévofloxacine, la moxifloxacine, la ciprofloxacine, la loméfloxacine, la gemifloxacine et la sparfloxacine (101-102-103-104). Seule la péfloxacine requiert une prise obligatoire pendant les repas, mais l'information provient uniquement du RCP de la molécule (Tableau 23).

Les consommations d'un produit lacté sont déconseillées généralement pour toutes les fluoroquinolones. Cependant, cette précaution n'est indiquée dans les recommandations officielles que pour la ciprofloxacine et la norfloxacine. Les autres comme la moxifloxacine, ne sont pas affectées par la prise concomitante de produits laitiers comme l'ont étudié Stass et coll. (105) en 2001.

Tableau 23 : Recommandation proposée de prise des fluoroquinolones

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Ciprofloxacine (Ciflox®)	2 prises/jour	Matin et soir, pendant ou hors des repas. La 2 ^{ème} le soir au coucher si cystite. Eviter les produits laitiers	B
Lévofloxacine (Tavanic®)	1 à 2 prises/jour	Matin et soir, pendant ou hors des repas. 2 ^{ème} prise le soir au coucher si cystite.	
Ofloxacine (Oflocet®)	2 prises/jour	Matin et soir pendant ou hors des repas	C
Loméfloxacine (Logiflox®)	1 prise/jour	Le soir, pendant le repas ou au coucher	
Péfloxacine (Péflacine®)	2 prises/jour	Matin et soir pendant le repas	
Moxifloxacine (Izilox®)	1 prise/jour	Pendant ou hors des repas	B
Norfloxacine (Noroxine®)	2 prises/jour	Matin et soir, pendant ou hors des repas. 2 ^{ème} prise le soir au coucher si cystite. Eviter les produits laitiers	

9. La fosfomycine trométamol (Monuril®)

La fosfomycine est un antibiotique dérivé de l'acide fosfonique qui exerce une action bactéricide en inhibant la pyruvate transférase (indispensable à la synthèse de la paroi bactérienne).

Son indication première concerne le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez la femme.

Pour cette indication, de nombreuses études l'ont comparée à d'autres antibiotiques. Pour chacune d'entre elles, la monodose de Monuril® ou deux doses à 72 heures d'écart se révèlent aussi efficace que des traitements plus conventionnels. Par exemple, 1 dose de Monuril® 3 g est aussi efficace que 7 jours de nitrofurantoïne 100 mg toutes les 12 heures (106), 5 jours de céfuroxime 500 mg toutes les 12 heures ou 5 jours d'amoxicilline/acide clavulanique toutes les 12 heures, (107). Monuril® 2 doses à 72 heures d'écart, s'avère aussi efficace que 250 mg 2 fois/jour de ciprofloxacine pendant 3 jours (108). C'est une molécule de choix dans le traitement de la cystite bénigne chez la femme car l'observance sera excellente (une à deux prises maximum), ainsi que le rapport bénéfice/coût de traitement avec un minimum d'effets secondaires.

Les effets secondaires sont rares. S'ils apparaissent, ce sera souvent sous forme de diarrhées ou de nausées se dissipant assez rapidement.

La pharmacocinétique de cette molécule est bien connue (109). La fosfomycine trométamol est bien absorbée à hauteur de 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures et la demi-vie est comprise entre 3 à 5 heures. Elle est logiquement éliminée dans les urines (concentration maximale atteinte à ce niveau entre 2 à 4 heures après la prise orale).

Chronopharmacologie de la fosfomycine trométamol.

Une étude française de Muller-Serieys et coll. (110) met en évidence la diminution de l'absorption lorsque son administration est réalisée juste après un repas. Pour obtenir une bonne biodisponibilité, la prise se fera à distance des repas (au moins 2 heures avant ou 3 heures après).

De plus, sa cible d'action étant la vessie il sera intéressant d'éviter d'aller uriner 3 heures après la prise (moment où la concentration urinaire en fosfomycine est maximale). Une étude de 2000 s'est intéressée à la prise au moment du coucher (donc 3 heures au moins après le dîner). Cette administration vespérale semblerait une option intéressante (sauf chez la femme d'un certain âge où la nuit est synonyme de mictions plus fréquentes) (111) (Tableau 24).

Tableau 24 : Recommandation proposée de prise de la fosfomycine trométamol

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Femme jeune, cystite bénigne	1 sachet/jour	A distance des repas (2 heures avant/3 heures après) ou le soir au moment du coucher	B
Femme âgée	1 sachet/jour	A distance des repas, éviter la prise au coucher	C

10. La spiramycine/métronidazole (Birodogyl®)

Birodogyl® est une association entre un macrolide (spiramycine) et un dérivé imidazolé (métronidazole). Il existe une réelle synergie antibactérienne entre ces deux molécules, ce qui représente une option incontournable pour le traitement des pathologies infectieuses bucco-dentaires. Les deux constituants ont la particularité de se concentrer dans le tissu gingival, la salive et l'os alvéolaire.

Les indications de cette association sont limitées aux infections stomatologiques aiguës et chroniques : en traitement préventif des complications postopératoires en vue d'une intervention chirurgicale et dans la prise en charge des abcès dentaires, des gingivites et parodontites.

Les effets secondaires sont nombreux avec ce médicament. Il conviendra d'en informer le patient afin qu'il soit le plus observant possible en respectant quelques règles durant son traitement. Les deux molécules induisent des troubles digestifs importants qui requièrent une prise obligatoire pendant un repas pour les limiter au maximum. De plus, ont été rapportées des réactions d'hypersensibilité comme le confirme une étude récente de 2006 (112). Un effet antabuse n'est pas à exclure avec la consommation d'alcool durant le traitement. Enfin, de rares cas d'hépatites ont été recensées (113).

La pharmacocinétique des deux molécules est bien connue (Tableau 25).

Tableau 25 : Propriétés pharmacocinétiques du Birodogyl® (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Spiramycine	Rapide mais incomplète	Non renseigné	10 %	8 H	Hépatique	90 % biliaire et 10 % urinaire
Métronidazole	1 H	100 %	20 %	9 H	Hépatique important	Surtout urinaire

Chronopharmacologie de l'association spiramycine/métronidazole.

Aucune étude spécifique n'a été recensée concernant la chronobiologie ou la chronocinétique de cette spécialité. La tolérance digestive est le meilleur argument disponible de nos jours. La biodisponibilité des deux molécules n'est pas altérée par la prise concomitante d'aliments, tandis que la tolérance digestive est largement augmentée.

La posologie efficace et utilisée dans les études menées sur l'efficacité de l'association est de 1 comprimé de Birodogyl® 3 fois/jour au moment des repas (114), la posologie pouvant monter à 4 comprimés/jour dans le cas d'infections sévères (Tableau 26).

Tableau 26 : Recommandation proposée de prise de la spiramycine/métronidazole

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Pas d'alcool durant le traitement	2 à 4 cpr/jour en 2 ou 3 prises	Au milieu des repas	C

III. Les antiviraux : les antiherpétiques, Aciclovir (Zovirax®) et Valaciclovir (Zelitrex®)

L'aciclovir et le valaciclovir (prodrogue, qui dès le premier passage hépatique sera métabolisé en aciclovir), sont des antiviraux à action directe. L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpes virus ayant une forte activité sur les virus Herpes simplex de type 1 et 2 (HSV1, HSV2) et sur le virus de la varicelle-zona (VZV). L'aciclovir après une phosphorylation en aciclovir triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral, (la phosphorylation de l'aciclovir est prise en charge par des kinases cellulaires uniquement présentes dans les cellules infectées par le virus).

Les deux molécules sont logiquement indiquées pour le traitement en prévention des infections à HSV1, HSV2 et VZV (l'aciclovir 800 mg étant réservé à la prévention des complications oculaires d'un zona ophtalmique).

Les effets secondaires sont tout d'abord des troubles digestifs importants, principalement des nausées, vomissements et désordres du transit. Sont également retrouvées des céphalées, voire l'apparition d'une sensation d'ébriété, voire une possible augmentation des enzymes hépatiques et des éruptions cutanées à l'instauration du traitement.

Les paramètres cinétiques des deux molécules sont proches (Tableau 27).

Tableau 27 : Propriétés pharmacocinétiques des antiviraux (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Aciclovir (Zovirax®)	1-2 H	10-20 %	33 %	3 H	Peu métabolisé	Rénale
Valaciclovir (Zelitrex®)		54 %	15 %		Fortement métabolisé par le foie en aciclovir	Rénale sous forme d'aciclovir

Chronopharmacologie de l'aciclovir et du valaciclovir

Les recherches d'optimisation de prise de ces molécules n'ont pas encore été menées à ce jour. Il est simplement spécifié dans les RCP respectifs qu'il est important de respecter des intervalles réguliers entre les prises, qu'il faudra les adapter en fonction du nombre de prises quotidiennes et du rythme de vie du patient.

Le valaciclovir peut être administré avec de la nourriture qui n'altérera pas sa biodisponibilité selon le RCP. Par contre, rien n'est précisé dans les recommandations validées pour l'aciclovir. Une étude datant de 1987 menée par Wilson et coll. (115) semble montrer une diminution de l'absorption quand la prise est concomitante avec un repas. Il serait donc préférable pour les patients tolérant bien cette molécule, que la prise se fasse en dehors des repas. Cependant, les patients très sensibles aux nausées pourront prendre leurs comprimés pendant les repas (Tableau 28).

Tableau 28 : Recommandation proposée de prise des antiviraux

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Aciclovir (Zovirax®)	2 à 5 prises/jour	Intervalle régulier entre les prises, plutôt hors des repas si bonne tolérance digestive	C
Valaciclovir (Zélitrex®)	2 à 3 prises/jour	Intervalle régulier entre les prises, pendant les repas	

IV. Les antifongiques

1. La terbinafine (Lamisil®)

La terbinafine est un antifongique à large spectre (de la classe des allylamines). Elle est active sur les dermatophytes (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), sur les levures (*Candidia* et *Pityrosporum*) ainsi que sur certains champignons filamenteux.

Elle inhibe la squalène-époxydase (enzyme indispensable à la synthèse de l'ergostérol qui est le constituant principal de la membrane cellulaire de ces champignons). L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de l'activité fongicide.

Les indications de la terbinafine rassemblent la prise en charge des onychomycoses, des dermatophyties cutanées (de la peau glabre, des kératodermies palmo-plantaires, de l'intertrigo interdigitoplantaire) et des candidoses cutanées (non efficace sur *Pityriasis versicolor* et les candidoses vaginales). L'efficacité de cette molécule est largement reconnue comme le montre cette étude récente de 2011 (116).

Les effets secondaires sont assez fréquents, environ 10 % des patients sont gênés. On retrouve des troubles du tractus gastro-intestinal (nausées, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, diminution de l'appétit), des céphalées et une possible élévation des enzymes hépatiques.

Les paramètres pharmacocinétiques sont bien connus et maîtrisés : l'absorption se fait assez rapidement en 1H30, la biodisponibilité entre 70 et 80 % (117). La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (99 %) et la demi-vie de 30 heures qui permettra une prise unique quotidienne. La terbinafine subit une forte métabolisation hépatique et une élimination urinaire (70 %). L'élimination suit un processus pluri-exponentiel qui se traduit par une demi-vie terminale d'élimination plasmatique de 400 heures, soit quasiment 17 jours.

Chronopharmacologie de la terbinafine

La terbinafine présentant une longue demi-vie, aucune étude ne s'est encore intéressée à une optimisation de son activité suivant le moment de prise dans la journée : une prise par jour est le seul paramètre validé aujourd'hui. Il est donc logique que son administration se déroule le matin, moment où l'observance des patients est statistiquement la plus grande.

D'ailleurs, l'administration du matin devrait se réaliser pendant le petit déjeuner. Cette prise avec la nourriture contribuerait à diminuer l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux. L'équipe de Nedelman et coll. (118) a étudié l'effet de la prise de nourriture chez des sujets jeunes et âgés. Selon ces auteurs, l'administration avec la nourriture augmenterait le temps d'absorption et la biodisponibilité.

La posologie habituellement utilisée est de 250 mg par prise. Cependant, depuis 10 ans, de nombreuses études essaient de nouveaux schémas d'administration en vue de diminuer la dose totale de terbinafine (les traitements antifongiques étant assez longs, allant de 6 semaines à 6 mois, parfois plus selon la pathologie prise en charge).

D'abord, en 2005, Warshaw et coll. (119) ont testé l'administration de 500 mg par jour pendant une semaine contre l'administration standard de 250 mg par jour en continu, l'étude se déroulant sur trois mois. Le traitement continu s'est avéré plus efficace.

Ensuite, en 2006, Sigurgeirsson et coll. (120) ont étudié sur trois mois l'efficacité d'une administration intermittente selon les paramètres suivant : 350 mg par jour de terbinafine pendant deux semaines, puis deux semaines d'arrêt, ceci trois mois consécutifs contre l'administration continue classique. Encore une fois ce nouveau schéma d'administration s'est révélé moins efficace.

Plus récemment encore, en 2012, une étude menée sur des chiens par Berger et coll. (121) a comparé l'efficacité de 250 mg deux jours consécutifs par semaine pendant trois semaines. Les résultats sont équivalents. Cette étude ouvre de nouvelles pistes à tester sur l'homme.

Enfin, toujours en 2012, Gupta et coll. (122) ont rapporté que le traitement continu par 250 mg par jour de terbinafine est efficace pour toutes les indications. Cependant, une administration quotidienne pendant un mois, puis un mois sans traitement suivi d'un troisième mois avec 250 mg par jour, semble présenter une efficacité comparable à 250 mg par jour en continu.

Il faudrait étudier les répercussions économiques, l'observance et la tolérance de ce type de schéma de prise avant de pouvoir le généraliser.

Conclusion :

Sera donc recommandée la prise quotidienne de 250 mg de terbinafine, à prendre le matin pendant le petit déjeuner (Tableau 29).

Tableau 29 : Recommandation proposée de prise de terbinafine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	250 mg /prise	Le matin : pendant le petit déjeuner	A

2. L'amphotéricine B (Fungizone®)

L'amphotéricine B est un antimycosique à usage topique digestif. Cet antibiotique antifongique appartient à la famille des polyènes. A la suite d'un contact direct, l'amphotéricine B présente des effets fongostatiques et fongicides à des concentrations élevées. Elle ne présente aucune activité antivirale ou antibactérienne.

Sous cette forme de suspension buvable, elle est principalement indiquée dans les candidoses buccales (muguet, perlèche), dans les candidoses digestives, adjuvant dans les candidoses vaginales et en prévention de candidoses chez les patients très fragiles (immunodéprimés, prématurés, post-chimiothérapie).

Les effets secondaires sont extrêmement rares : allergie à la molécule ou vomissements juste après la prise.

La pharmacocinétique est très spéciale pour cette molécule. Sous cette forme de suspension buvable, l'amphotéricine n'est pas ou extrêmement peu résorbée, elle reste dans le tractus gastro-intestinal.

Chronopharmacocinétique de l'amphotéricine B

La forme non résorbable d'amphotéricine B n'a pas encore été l'objet d'études chronopharmacologiques. Son optimisation viendrait du temps de contact avec la zone à traiter. Si c'est une candidose buccale, elle sera utilisée sous forme de bain de bouche de plusieurs minutes (3 à 4 minutes au moins). Pour les candidoses intestinales, il conviendra d'éviter une administration trop rapprochée avec un repas. La posologie habituellement utilisée est de 1,5 à 2 g d'amphotéricine B (soit 3 à 4 cuillères à café/24 heures) à répartir en 2 ou 3 prises dans la journée de préférence en dehors des repas. L'administration concomitante ou très proche de pansement gastrique ou de modificateur du transit qui pourrait diminuer le temps de contact de l'amphotéricine B avec la muqueuse intestinale sera déconseillée.

Nous conseillerons la prise d'amphotéricine B le plus loin possible de chaque repas, le matin en milieu de matinée, en milieu d'après-midi et le soir une demi-heure avant le coucher. Cependant, ce schéma de prise contraignant pouvant faire diminuer l'observance des patients pourra être substitué si nécessaire par la prise d'une cuillère à café d'amphotéricine B, une demi-heure après chaque repas (Tableau 30).

Tableau 30 : Recommandation proposée de prise de l'amphotéricine B

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Si patient très motivé	2 à 3 prises/jour	Hors de repas : milieu de matinée, milieu d'après-midi, et ½ H avant le coucher	C
Si patient peu observant		½ H après chaque repas	

V. La thyroïde

1. La lévothyroxine sodique

La lévothyroxine ou L-T4 est couramment utilisée dans les cas d'hypothyroïdie d'origine haute ou basse. C'est un analogue de la L-T4 naturellement excrétée qui sera convertie en L-T3 dans l'organisme. Son but est de substituer la carence en hormones thyroïdiennes induite par l'hypothyroïdie.

Cette hormone est indispensable à l'organisme et intervient au niveau du métabolisme cellulaire, du développement du système nerveux central et dans la croissance staturo-pondérale.

La lévothyroxine présente une absorption digestive assez rapide, une longue demi-vie de 6 à 7 jours et son élimination sous forme de métabolites s'effectue par les voies bilio-fécales et rénales. Il est admis et prouvé que sa résorption digestive est plus importante à jeun (aux alentours de 80 %).

Les effets secondaires sont rares mais peuvent se révéler importants : le principal étant l'aggravation d'une cardiopathie ischémique ou d'un trouble du rythme. De même, peuvent apparaître des signes d'hyperthyroïdie *via* un surdosage (excitabilité, insomnies, tachycardies, céphalées, sueurs et amaigrissement).

Chronopharmacologie de la lévothyroxine

Cette molécule est très courante dans le quotidien du pharmacien d'officine. Le moment de prise habituellement conseillé et appuyé par les prescripteurs est une prise unique quotidienne, à jeun le matin, une demi-heure avant le petit déjeuner. Cette modalité de prise est uniquement fondée sur l'absorption digestive, augmentée à jeun.

Tout d'abord, ce moment de prise est assez contraignant pour les patients. En effet, devoir attendre une demi-heure après le lever avant de prendre son petit déjeuner surtout si le patient travaille tôt est une contrainte importante. D'ailleurs, la plupart des patients n'attendent pas la demi-heure conseillée pour manger, ce qui diminue considérablement le taux d'absorption. Enfin de nombreux patients, qui ont d'autres traitements associés à la lévothyroxine, les prennent peu de temps après alors qu'il faudrait attendre 2 heures pour éviter toute forme d'interaction. Ainsi, il paraît très difficile d'administrer la lévothyroxine dans de bonnes conditions.

D'un point de vu chronobiologique, il existe un rythme circadien pour la *thyroid stimulating hormone* (TSH) avec un pic maximal au milieu de la nuit et un pic minimal au milieu de l'après midi (123-124). Cependant, aucun rythme particulier n'a été détecté pour la triiodothyronine ainsi que pour la thyroxine (T4) (124). La TSH ayant un niveau élevé au milieu de la nuit, elle entraîne une stimulation naturelle de la glande thyroïde jusqu'au petit matin. Il semble logique de conseiller l'administration de la lévothyroxine le matin afin de mimer la sécrétion naturelle.

Plusieurs études se sont intéressées aux différents moments de prise possibles de la lévothyroxine. Une des premières, a observé un groupe de 187 personnes âgées, la moyenne d'âge était de 84 ans (125). Ces patients prenaient leur lévothyroxine soit à 9h00, c'est-à-dire une heure après leur petit déjeuner, soit au coucher (à minuit), les patients ayant pris une

collation à 21h00. Aucune différence significative de concentration plasmatique de TSH n'ayant été retrouvée, une administration à minuit ne serait pas inférieure à une administration après le petit déjeuner.

L'équipe de Bolk et coll. a approfondi les recherches sur les répercussions qu'engendre un changement de prise de la lévothyroxine en 2003 et 2007 (126-127). La première étude a été menée sur 12 femmes, qui n'avaient pas d'autre traitement médicamenteux et la deuxième, à plus grande échelle a inclut 90 patients. Dans ces deux études, les patients prenaient la lévothyroxine soit une demi-heure avant le petit déjeuner, soit au moment du coucher. Les résultats sont assez clairs : la prise au coucher induit des taux d'hormones thyroïdiennes plus importants qu'avec la prise du matin. Le médicament n'est pas plus efficace, mais la quantité de principe actif résorbé est plus importante lors de la prise au coucher. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. Tout d'abord, les patients n'ont pas mangé depuis plusieurs heures avant leur coucher, alors que le matin, une demi-heure avant le petit déjeuner ne suffit pas à exclure les possibles interactions avec le bol alimentaire. De plus, la motilité gastrique est plus lente le soir, ce qui allonge le temps de contact du principe actif avec la muqueuse intestinale. L'acidité du tube digestif est plus importante le soir que le matin, or un environnement acide permet une meilleure absorption de la lévothyroxine. Enfin, la prise d'autres médicaments peut entraîner des interactions importantes. La plupart des patients ont beaucoup plus de traitements autres que la lévothyroxine le matin qu'au coucher.

La moitié des patients ayant participé à cette étude ont conservé la prise au moment du coucher. Cependant, l'étude n'évoque pas le confort de sommeil des patients. En effet, physiologiquement le pic de sécrétion d'hormones thyroïdiennes se situe le matin et la prise vespérale pourrait potentiellement gêner les patients de ce point de vue.

On peut dégager de cette étude que la prise au moment du coucher est possible et pourra être une alternative thérapeutique pour les patients qui ne souhaitent pas subir les contraintes de la prise matinale même si des études supplémentaires seraient nécessaires avant de généraliser ce nouveau moment de prise.

Dans une dernière étude en 2009, l'équipe de Bach-Huynh et coll. (128) a établi que le meilleur moment de prise de la lévothyroxine serait le matin à jeun, afin de respecter la sécrétion biologique. Cependant, pour une réelle efficacité cette prise doit se faire au moins une heure avant toute prise alimentaire et aucune autre médication ne doit suivre dans les deux heures suivantes.

La prise matinale, assez contraignante, devra être appliquée pour les patients sensibles, en particulier les femmes enceintes, les patients très âgés, ceux atteints d'un cancer de la thyroïde, de pathologies cardiaques graves et d'ostéoporose avancée.

Pour les autres patients, moins à risque, la prise au coucher serait meilleure qu'une prise trop proche ou durant le petit déjeuner selon Bolk et coll.

Conclusion :

Il apparaît clairement que la prise optimale de la lévothyroxine est le matin à jeun, une heure avant le petit déjeuner. Cette restriction risque de freiner de nombreux patients, qui ne respecteront pas le délai avant une ingestion alimentaire. Soit le patient est capable d'attendre un strict minimum d'une demi-heure avant son petit déjeuner, soit il pourrait être intéressant de lui proposer une prise au coucher. Une surveillance plus accrue de la TSH devra être mise en place à l'instauration de ce nouveau moment de prise et l'absence d'apparition d'insomnie sera vérifiée (Tableau 31).

Tableau 31 : Recommandation proposée de prise de la lévothyroxine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Attendre 2 heures avant la prise d'autres médicaments	1 prise/jour	Le matin : à jeun (au minimum ½ avant le petit déjeuner)	A
Patient avec nombreux traitements le matin et dont la demi-heure d'attente avant la prise d'aliment est trop contraignante : Surveillance accrue à l'instauration	1 prise/jour	Le soir : au coucher	B

2. Les antithyroïdiens de synthèse

Les antithyroïdiens de synthèse sont des inhibiteurs de la thyroperoxydase. Ils inhibent l'organification de l'iode, le couplage en monoiodotyrosine (MIT)/diiiodotyrosine (DIT) et l'assemblage en T3 et T4. Ils inhibent également la 5-désiodase et donc la transformation de T4 en T3 au niveau périphérique (sauf le carbimazole).

Les molécules concernées sont le carbimazole (Néo-mercazole®) et le benzylthiouracile (Basdene®).

Ils sont indiqués dans les hyperthyroïdies (comprenant la maladie de Basedow).

Le carbimazole est une prodrogue qui devra être métabolisée au niveau hépatique pour donner le métabolite actif : le méthimazole.

Les deux composés sont bien absorbés, la résorption digestive étant effective en 30 minutes.

Les demi-vies sont légèrement différentes : 2 heures pour le carbimazole, et 4 à 12 heures pour le benzylthiouracile. Enfin, leur élimination est majoritairement rénale.

Les effets secondaires ne sont pas à négliger. Une atteinte des lignées hématologiques est fréquente avec ces molécules. Des leucopénies peuvent être détectées, voire des agranulocytoses. Il conviendra de surveiller l'hémogramme très régulièrement à l'instauration du traitement (tous les 7 à 10 jours durant les 3 premiers mois). Des réactions allergiques sont également possibles. Les patients sous antithyroïdiens de synthèse seront des patients à risque élevé dont la surveillance devra être bien encadrée.

Chronopharmacologie des antithyroïdiens de synthèse

Aucune étude sur l'optimisation du traitement *via* le moment de prise n'a été retrouvée. Seul un protocole effectué sur des chats en 2008 (129) confirme les recommandations du RCP en notant que l'absorption digestive du carbimazole est 40 % supérieure lorsque l'administration est faite chez un chat qui vient d'être nourri.

Néo-mercazole® peut s'administrer en une prise unique ou 3 prises réparties régulièrement dans la journée de préférence pendant les repas.

Basdene® est recommandé en 3 prises/jour durant les repas (Tableau 32).

Tableau 32 : Recommandation proposée de prise des antithyroïdiens de synthèse

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	3 prises/jour	Le matin, midi et soir pendant les repas	C

VI. Système cardio-vasculaire

1. Les antiagrégants plaquettaires

1) L'acide acétylsalicylique : l'aspirine

L'aspirine est un antiagrégant plaquettaire indiqué en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral. C'est l'un des objectifs primordiaux de la pathologie cardio-vasculaire de nos jours. Il est prouvé que la régulation de l'agrégation plaquettaire permet de réduire significativement le nombre d'événements cardio-emboliques majeurs (130).

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire. Elle bloque la cyclo-oxygénase plaquettaire entraînant une inhibition de la synthèse de thromboxane A₂ (activateur physiologique de l'agrégation plaquettaire).

Les effets secondaires sont peu nombreux à faible dosage. Néanmoins, l'ulcère gastrique sur le long terme n'est pas à sous estimer ce qui nécessitera d'être attentif aux signes hémorragiques (épistaxis ou gingivorragies).

Une étude publiée par Tofler et coll. (131) a montré que le pic naturel d'agrégation plaquettaire se situe entre 6H00 et 9H00.

Chronopharmacologie de l'acide acétylsalicylique.

L'acide acétylsalicylique à faible dose a pour principal but la prévention secondaire d'événements cardiovasculaires majeurs, tels que l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) aiguë.

Lago et coll. (132) ont montré qu'un AVC a un plus fort risque de se produire entre 6H00 et 12H00. Les IDM, eux aussi, présentent une forte probabilité d'apparaître dans une fourchette horaire très similaire. L'étude de Smolensky MH (133) indique que l'IDM a une incidence de morbidité et de mortalité trois fois plus importante entre 6H00 et 12H00 que dans le reste de la journée. L'étude de Ridker et coll. (130) confirme ces faits : les IDM qu'il a recensés se situent entre 4H00 et 10H00, centrés sur 7H00 du matin.

D'ailleurs, il y est montré que l'aspirine à faible dose prise quotidiennement réduit de façon indéniable les IDM durant ces quelques heures de la journée.

Le pic plasmatique d'aspirine est obtenu entre 3 et 4 heures après son ingestion. Sa concentration entre 6H00 et 12H00 sera plus élevée si la prise est réalisée le soir, plutôt que le matin ou le midi.

Mais le point le plus en faveur d'une prise quotidienne vespérale d'aspirine est une meilleure tolérance gastrique. Une telle supposition semble improbable, sachant que l'acidité gastrique naturelle est la plus élevée en début de soirée. Mais une étude menée par Moore et Goo (134) a constaté le contraire : les lésions gastriques engendrées par une prise quotidienne d'aspirine à dose antiagrégante sont moins importantes avec la prise du soir (22H00), qu'avec la prise du matin (10H00). Ces résultats sont confirmés par Verner et coll. (135). Pour cette seule raison, il serait profitable aux patients d'administrer l'aspirine le soir au moment du repas.

De nouvelles études, menées par Hermida RC et coll. (136) mettent en évidence une possible diminution de la tension artérielle par une administration avant le coucher de 100 mg d'aspirine. L'aspirine pourrait donc, à terme, entrer dans l'arsenal thérapeutique du

traitement de l'hypertension essentielle légère, au-delà de la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires qui est sa vocation principale aujourd'hui.

Ainsi, le moment le plus approprié pour une prise quotidienne d'aspirine serait le soir pendant le repas. La muqueuse gastrique serait ainsi mieux protégée sur le long terme et la concentration plasmatique du petit matin serait plus importante qu'avec une prise le midi comme elle est traditionnellement administrée.

Les informations disponibles sont pour l'instant trop peu nombreuses pour affirmer qu'il y aura une meilleure diminution de l'agrégation plaquettaire au petit matin même si cette hypothèse est probable (Tableau 33).

Tableau 33 : Recommandation proposée de prise de l'acide acétylsalicylique

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 sachet/jour	Le soir : au moment du repas	A

2) Le clopidogrel (Plavix®)

Le clopidogrel est une thiéno-pyridine aux propriétés antiagrégantes plaquettaires, antagoniste spécifique et irréversible des récepteurs à l'adénosine diphosphate ou ADP (qui est le médiateur majeur de l'agrégation plaquettaire).

Il est indiqué, comme l'aspirine, dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs liés à l'athérosclérose.

Les effets indésirables sont surtout d'ordre hémorragique, majoritairement digestifs, pouvant aussi prendre la forme d'épistaxis ou d'ecchymoses.

Le clopidogrel est bien entendu à éviter avec tout autre antiagrégant plaquettaire (sauf circonstance particulière avec l'aspirine en post-IDM ou post-AVC), ainsi qu'avec les anticoagulants ou thrombolytiques. Il faut également éviter l'association avec les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), en particulier l'oméprazole aux propriétés inhibitrices enzymatiques qui pourrait induire une réduction de l'activité antiagrégante, le clopidogrel étant une prodrogue.

Chronopharmacologie du clopidogrel :

Peu d'études sont actuellement disponibles sur la chronopharmacologie du clopidogrel. La concentration maximale sérique est obtenue en moyenne au bout d'une heure et la demi-vie oscille entre 300 et 600 heures (137). L'heure de la prise a donc peu d'importance si ce n'est d'essayer d'avoir une prise quotidienne toujours régulière à la même heure. Que la prise soit matinale ou vespérale, la couverture antiagrégante entre 6H00 et 12H00 sera toujours correcte compte-tenu d'une si longue demi-vie. De plus, une étude de McEwen et coll. (138) informe que la prise de nourriture ou d'un antiacide, n'interfère en rien avec le profil pharmacologique du clopidogrel.

Les études semblent donc en accord avec le RCP de la molécule. Le clopidogrel s'administre par voie orale en prise unique pendant ou en dehors de repas. La seule obligation étant de le prendre à heure constante. Il sera donc conseillé le matin pendant le petit déjeuner, à distance d'une potentielle prise d'aspirine de préférence le soir lors du dîner (Tableau 34).

Tableau 34 : Recommandation proposée de prise du clopidogrel

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prise à heure fixe chaque jour	1 cpr/jour	Le matin : pendant ou en dehors du petit déjeuner	A

3) Le prasugrel (Efient®)

Le prasugrel est un antiagrégant plaquettaire appartenant, comme le clopidogrel à la famille des thiénopyridines. C'est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs plaquettaires à l'ADP de type P2Y₁₂.

Le prasugrel est indiqué en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (angor instable, IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST) traités par une intervention coronaire percutanée.

Les effets secondaires ayant la plus grande probabilité de se produire sont : anémies, hématomes, épistaxis, hémorragies gastro-intestinales, éruptions cutanées et hématuries.

Le prasugrel est fortement lié aux protéines plasmatiques et est pris en charge par les CYP 3A4 et 2B6 (Tableau 35).

Chronopharmacologie du prasugrel

Les paramètres chronopharmacologiques spécifiques n'ont pas encore été explorés pour le prasugrel. Les données disponibles traitent principalement de l'efficacité du prasugrel *versus* le clopidogrel ou le ticagrélol (139). L'élément principal est que le prasugrel est une prodrogue nécessitant une métabolisation pour donner sa forme active (140). Sa liaison irréversible avec les récepteurs P2Y₁₂ des plaquettes lui permet une administration unique quotidienne. Etant indiqué en association avec l'AAS, il sera préférable que la prise ait lieu le matin au moment du petit déjeuner (l'AAS étant préconisé le soir au moment du dîner).

Le prasugrel sera donc administré le matin, au cours ou en dehors du petit déjeuner selon la sensibilité digestive des patients (Tableau 36).

4) Le ticagrélol (Brilique®)

Le ticagrélol est un antiagrégant plaquettaire, appartenant à la famille des cyclopentyltriazolopyrimidine, antagoniste sélectif réversible du récepteur plaquettaire P2Y₁₂, empêchant l'activation et l'agrégation plaquettaire. Contrairement au prasugrel, le ticagrélol est directement actif dès son arrivée dans l'organisme et son métabolite l'est également (141). Il est donc moins sensible aux possibles interactions médicamenteuses influençant le métabolisme hépatique.

Le ticagrélor est indiqué en association avec l'AAS dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes présentant un syndrome coronaire aigu avec ou sans décalage du segment ST.

Le ticagrélor n'est pas dépourvu d'effets secondaires. Seront retrouvés : dyspnées épistaxis, hémorragies gastro-intestinales, saignements ou hématomes sur des zones fragiles.

Le prasugrel présente une biodisponibilité assez faible, une demi-vie de 7 heures et est métabolisé par le CYP 3A4 (Tableau 35).

Chronopharmacologie du ticagrélor

Comme pour les autres molécules récemment mises sur le marché, les données d'optimisation de prise du ticagrélor ne sont pas encore disponibles. Les études consultables concernent principalement les paramètres pharmacocinétiques (142), l'efficacité dans son indication (143) est comparée à celle du prasugrel (144) (le ticagrélor serait supérieur dans la prévention du syndrome coronarien aigu). Enfin, certaines études confirment que le ticagrélor est assez bien toléré aux doses recommandées (145). Aucune information n'a été retrouvée afin d'articuler correctement la prise du ticagrélor autour des repas. Seul le RCP conseille une administration pendant ou en dehors des repas, à raison de deux prises par jour en traitement d'entretien (Tableau 36).

Tableau 35 : Propriétés pharmacocinétiques du prasugrel et du ticagrélor (32) (140)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Prasugrel (Efient®)	30 minutes	Non renseigné	98 %	4 H	Hépatique CYP 3A4 et 2B6	68 % urinaire 27 % fèces
Ticagrélor (Brilique®)	1,5 H	36 %	99,7 %	7 H	Hépatique CYP 3A4	26,5 % urinaire 58 % fèces

Tableau 36 : Recommandation proposée de prise du prasugrel et du ticagrélor

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prasugrel (Efient®)	1 prise/jour	Matin au cours ou en dehors du petit déjeuner	C
Ticagrélor (Brilique®)	2 prises/jour	Matin et soir pendant ou en dehors des repas	

2. Les anticoagulants par voie orale

1) Les anti-vitamines K (AVK)

Les anti-vitamines K (AVK) sont des anticoagulants couramment prescrits et souvent pour de longues durées. Ce sont des molécules très efficaces qui nécessitent une surveillance biologique régulière en raison du risque hémorragique important pour le patient. Ces anticoagulants ont un mécanisme d'action différé, actifs en inhibant la gammacarboxylation hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X). Les AVK empêchent la réduction de la vitamine K (indispensable à son activité).

Très bien absorbés au niveau digestif, les AVK sont fortement liés aux protéines plasmatiques et présentent des demi-vies relativement importantes (sauf pour l'acénocoumarol qui nécessitera chez certains patients deux prises quotidiennes).

Tableau 37 : Propriétés pharmacocinétique des AVK (32)

	Absorption	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Elimination
Fluindione (Préviscan®)	2 H	97 %	31 H	Principalement urinaire
Warfarine (Coumadine®)	0,5-2 H		35 à 45 H	
Acénocoumarol (Sintrom®)	0,5-4 H		8 H	

Les indications des AVK sont nombreuses :

- Prévention des maladies thromboemboliques veineuses (assez rare, souvent un court traitement par héparine est préféré surtout en post-opératoire).
- Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires (le plus souvent en relais d'une héparine).
- Dans de nombreuses cardiopathies : pose de prothèse valvulaire, valvulopathies, fibrillation auriculaire.
- Lors d'infarctus du myocarde compliqué par une insuffisance cardiaque ou un trouble du rythme.

Les effets secondaires principaux sont liés au risque hémorragique en cas de surdosage. Les patients doivent être sensibilisés à ces signes de surdosage (épistaxis, gingivorragie, apparition spontanée d'hématomes, méléna et crachats contenant du sang). Ces effets sont très importants à connaître compte tenu de la très faible marge thérapeutique de ces molécules. Les AVK sont très sensibles aux inhibiteurs/inducteurs enzymatiques, ainsi qu'aux apports externes en vitamine K (*via* l'alimentation). Enfin, le moindre changement de traitement, ajout ou suppression d'un médicament adjuvant ou la prise d'une

automédication pourra faire varier le fragile équilibre d'un traitement par AVK (effet engendré par leur très forte liaison aux protéines plasmatiques).

L'*International Normalized Ratio* (INR) est l'outil indispensable pour contrôler l'activité anticoagulante d'un AVK. Chez un patient sans traitement anticoagulant, l'INR est de 1.

Pour les patients sous AVK, la valeur cible sera définie en fonction de la pathologie dont il est atteint. Généralement, la fourchette cible la plus utilisée sera un objectif d'INR entre 2 et 3.

Chronopharmacologie des AVK

Très peu d'études ont été menées pour optimiser le moment de prise des AVK. En effet, l'argument le plus utilisé et admis par toute la communauté scientifique se base sur l'adaptation la plus réactive de la posologie. C'est ainsi que la prise des AVK est préconisée le soir. L'INR de contrôle étant pratiqué le plus souvent le matin grâce à un prélèvement sanguin, il sera possible d'adapter la posologie en fonction du résultat le soir même.

Une des études de 1995 de Bleske et coll. (146) effectuée sur un très petit nombre de patients semble montrer que le moment optimal de mesure de l'INR peut varier si l'on cherche à affiner la limite supérieure ou inférieure de l'intervalle thérapeutique. Mais elle confirme qu'il est important de doser l'INR toujours au même moment de la journée chez un patient donné, prenant lui-même son AVK à heure fixe.

D'ailleurs, la demi-vie des AVK étant relativement longue, une prise quotidienne suffit à atteindre l'objectif thérapeutique et à protéger correctement le patient.

La prise des AVK sera donc recommandée le soir à heure fixe. De même, il faudra conseiller de consommer de façon régulière et raisonnable les aliments riches en vitamine K, l'INR toujours à la même heure, de préférence le matin, pour pouvoir adapter la posologie le soir même et de rester très attentif à tout changement de traitements adjuvants, ainsi qu'aux signes de surdosage (Tableau 38).

Tableau 38 : Recommandation proposée de prise des AVK

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prise à heure fixe	1 cpr/jour à adapter selon l'INR	Le soir : pendant ou en dehors du repas	B

2) Le dabigatran étexilate (Pradaxa®)

Le dabigatran est un antithrombotique, inhibiteur direct, puissant, compétitif et réversible de la thrombine (facteur II activé). Il inhibe la conversion du fibrinogène en fibrine empêchant ainsi la formation d'un caillot. Le dabigatran étexilate est une prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique nécessitant une hydrolyse hépatique ou plasmatique afin d'être converti en dabigatran (molécule active).

Le dabigatran à 75 et 110 mg est indiqué dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Le dabigatran à 110 et 150 mg est indiqué dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
- Insuffisance cardiaque symptomatique ;
- Age \geq 75 ans ;
- Age \geq 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

Les effets secondaires les plus fréquemment recensés sont des saignements (épistaxis, hémorragie gastro-intestinale), des anémies, des dyspepsies, des diarrhées, nausées et des douleurs abdominales.

La biodisponibilité est faible (seulement 7 %) ce qui explique les doses assez élevées et l'élimination principalement urinaire. La fonction rénale devra être surveillée de près, comme le précise l'étude de Nagarakanti et coll. (147) (Tableau 39).

Chronopharmacologie du dabigatran

Des études s'intéressant spécifiquement à l'optimisation du moment de prise n'ont pas été retrouvées. Le dabigatran étant une molécule très récente, les études disponibles traitent principalement de son efficacité *versus* AVK, comme celle de l'équipe de Táborský (148). L'auteur indique que le dabigatran 110 mg deux fois par jour serait aussi efficace et présenterait une plus grande sécurité que la warfarine dans la prévention thrombo-embolique chez les patients atteints de fibrillation atriale.

D'autres auteurs comme Strangier se sont intéressés aux doses maximales tolérées chez l'homme (149) et ont montré qu'une dose de 200 mg trois fois par jour était la dose maximale de dabigatran potentiellement administrable à un patient sain.

Les gélules de dabigatran étexilate nécessitent d'être métabolisées afin d'être actives dans l'organisme ; il sera donc primordial d'estimer la fonction hépatique du patient (150). La fonction rénale devra elle aussi être mesurée à l'instauration du traitement et régulièrement tout au long du traitement sous peine de surdosages importants surtout chez les personnes âgées.

D'après le RCP, l'ingestion concomitante d'aliments n'affecte en rien la biodisponibilité du dabigatran, mais retardera le T_{max} .

Conclusion

Compte tenu des informations récoltées, le dabigatran sera conseillé en une à deux prises par jour selon l'indication, à prendre de préférence en dehors des repas pour les patients ne présentant pas d'effets secondaires digestifs. Si la posologie est d'une prise par jour, il serait intéressant de l'instaurer le soir, au coucher afin que la couverture anticoagulante soit maximale au petit matin, moment où l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs est la plus forte (Tableau 40).

3) Le rivaroxaban (Xarelto®)

Le rivaroxaban, contrairement au dabigatran est directement actif lorsqu'il atteint la circulation sanguine. Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa, prévenant ainsi la formation de thrombine et le développement d'un thrombus (aucun effet sur les plaquettes n'a été rapporté).

Le rivaroxaban (10 mg) est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

Le rivaroxaban (15 et 20 mg) est indiqué dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire), dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et dans la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

Les effets secondaires fréquemment rencontrés sont proches de ceux du dabigatran, à savoir un risque hémorragique conséquent, l'apparition d'une anémie, de nausées et d'une élévation des enzymes hépatiques.

Les paramètres pharmacocinétiques sont désormais bien connus (Tableau 39).

Chronopharmacologie du rivaroxaban.

Le moment optimal de la journée pour l'administration de cette molécule n'a pas encore été étudié. La plupart des études publiées s'intéressent simplement à l'efficacité du rivaroxaban (151). Ce dernier semble efficace dans la prise en charge thérapeutique des fibrillations atriales. Le rivaroxaban ne nécessite pas de contrôles biologiques réguliers ni d'adaptation posologique une fois le traitement instauré. La cinétique n'est affectée ni par le poids, ni par l'âge des patients. Cependant, la biodisponibilité des formes à 15 et 20 mg se voit réduite lors d'une administration à jeun. La forme à 10 mg peut quand à elle être administrée indifféremment pendant ou au cours des repas (152).

Conclusion

Le rivaroxaban 10 mg sera donc conseillé en une prise par jour, de préférence le soir pour être un maximum actif tôt le matin. Ce dosage pourra être pris pendant ou en dehors des repas. Par contre, les formes à 15 et 20 mg seront administrées une à deux fois par jour, le matin et soir, obligatoirement au moment de la prise alimentaire pour optimiser la biodisponibilité (tableau 40).

4) L'apixaban (Eliquis®)

L'apixaban est un anticoagulant oral présentant les mêmes modalités d'action que le rivaroxaban. C'est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du site actif du facteur Xa, prévenant ainsi de la formation de thrombine et du développement de thrombus.

L'apixaban est uniquement indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez des patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent survenir au cours du traitement par apixaban, surtout en présence de facteurs de risques hémorragiques. Les autres effets secondaires les plus souvent rencontrés seront des anémies, des contusions et des nausées.

D'un point de vue pharmacocinétique, l'apixaban présente une demi-vie de 12 heures et subit un métabolisme hépatique (Tableau 39).

Chronopharmacologie de l'apixaban

Pour l'instant, l'apixaban n'est indiqué que dans la prise en charge des TVP post-chirurgicales de la hanche ou du genou avec une efficacité similaire à Lovénox® (153). Il est en cours d'évaluation dans de nombreuses autres études dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale. Il serait supérieur à la warfarine et à l'aspirine dans cette indication (154-155).

Par ailleurs, l'équipe de Lee et coll. (156) s'est intéressée au rapport coût/efficacité de l'apixaban par rapport à la warfarine dans les fibrillations atriales et semblerait être supérieur. Enfin, peu d'études se sont penchées sur une potentielle optimisation de l'administration. Il est simplement connu que l'apixaban n'est pas influencé par la prise alimentaire et que l'administration peut se faire indifféremment au cours ou en dehors des repas (157).

Conclusion

L'apixaban sera donc conseillé à deux prises par jour, matin et soir pendant ou en dehors des repas (Tableau 40).

Tableau 39 : Propriétés pharmacocinétiques des nouveaux anticoagulants oraux (32) (158)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Dabigatran étextilate (Pradaxa®)	1-3 H	7 %	35 %	12-14 H	Hépatique	Urinaire 85 %
Rivaroxaban (Xarelto®) 10 mg	2-4 H	80-100 %	92-95 %	5-9 H	Hépatique, via CYP 3A4 et CYP 2J2	Rénale majoritaire
Rivaroxaban (Xarelto®) 15 et 20 mg		66 % à jeun, augmenté si prise pendant un repas				
Apixaban (Eliquis®)	3-4 H	50 %	87 %	12 H	Hépatique	Rénale et biliaire

Tableau 40 : Recommandation proposée de prise des nouveaux anticoagulants oraux

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Dabigatran étextilate (Pradaxa®)	1 à 2 prises/jour	Le soir au coucher ou matin et soir pendant ou en dehors des repas	B-C
Rivaroxaban (Xarelto®) 10 mg	1 prise/jour	Le soir pendant ou en dehors du diner	
Rivaroxaban (Xarelto®) 15 et 20 mg	1 à 2 prises/jour	Le soir pendant le repas ou matin et soir pendant les repas	
Apixaban (Eliquis®)	2 prises /jour	Matin et soir, au début ou en dehors des repas	

3. Les IEC, SARTANS et inhibiteur de la rénine

1) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent une famille incontournable dans l'arsenal thérapeutique des traitements des maladies cardiovasculaires. Ces molécules inhibent l'enzyme de conversion empêchant ainsi la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et la dégradation des bradykinines. Les IEC réduisent la pression artérielle en diminuant les résistances périphériques et dans une moindre mesure en diminuant la volémie. Ce sont des médicaments puissants qui présentent des effets secondaires à surveiller.

Hormis le captopril et le lisinopril, les IEC sont administrés sous forme de prodrogue. Ils nécessitent pour la plupart une métabolisation hépatique ce qui allonge leur délai d'action. Les IEC sont dans l'ensemble bien absorbés au niveau digestif, de l'ordre de 60 à 70 %. Ils sont métabolisés au niveau hépatique et éliminés pour la majorité au niveau rénal, (sauf le trandolapril qui présente une élimination mixte rénale et hépatique). Les demi-vies des composés actifs sont assez hétérogènes allant de 2 heures pour le captopril (le seul IEC qui nécessitera 2 prises par jour) jusqu'à environ 16 à 24 heures pour le trandolapril.

Les effets secondaires de cette classe d'hypotenseurs ne sont pas à négliger. Le risque d'insuffisance rénale est le principal. Il nécessitera un contrôle régulier de la clairance rénale des patients. L'hypotension artérielle exposera les patients à de potentiels vertiges ou des chutes aux lourdes répercussions chez des patients âgés. Sans oublier une toux apparaissant surtout à l'instauration du traitement. Cette toux est induite par l'inhibition de la dégradation des bradykinines. Elle touche environ 20 % des patients et est souvent la source d'un arrêt prématuré du traitement.

Chronopharmacologie des IEC

La plupart des traitements cardiovasculaires ont une chronopharmacologie assez liée au moment de leur administration (159). Cependant, pour la majorité d'entre eux, la recommandation est d'une prise par jour sans aucune précision du moment d'administration. Les études sur l'optimisation de la prise des IEC commencent à apparaître et permettraient d'affiner et d'optimiser le traitement de milliers de patients sous antihypertenseurs.

Tout d'abord, les IEC constituent une famille assez homogène, seul le captopril nécessitant deux prises quotidiennes. Cependant, pour toutes les autres, faut-il préférer la prise matinale, vespérale ou même de milieu de journée ?

Le captopril

L'équipe de Middeke et coll. (160) a administré à 13 patients hypertendus du captopril/hydrochlorothiazide (25/12,5 mg) pendant 12 mois. Cette étude montre que la pression artérielle nocturne était légèrement mieux contrôlée avec la prise du soir et que la pression artérielle diurne était bien mieux contrôlée avec la prise matinale. Le captopril est donc bien indiqué en 2 prises quotidiennes, une le matin et une seconde le soir. Son administration pouvant se faire avant, pendant ou après le repas. La prise alimentaire diminue légèrement la quantité de principe actif absorbé mais n'interfère pas sur son efficacité.

L'énalapril

Dès le début des années 90, Witte et coll. (161) ont étudié le profil pharmacocinétique de l'énalapril sur 8 sujets hypertendus grâce à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Comme le captopril, la pression artérielle nocturne était mieux contrôlée avec l'administration vespérale, et la pression artérielle diurne avec l'administration matinale. La pression artérielle moyenne sur 24 heures est mieux contrôlée avec la prise du soir. De plus, une étude japonaise plus récente de Fujimura et coll., (162), montre que la prise vespérale de l'énalapril diminue de façon significative les cas de toux sèches induites par l'accumulation des bradykinines dont la dégradation serait moins inhibée par l'administration vespérale.

Ainsi l'énalapril devra préférentiellement être administré le soir, à condition d'avoir vérifié avec une MAPA que le patient ne souffre pas d'hypotensions nocturnes trop importantes qui pourraient s'avérer délétères.

Le lisinopril

Le lisinopril a été étudié par une équipe italienne menée par Macchiarulo et coll. (163), qui a testé sur 40 patients l'administration de 20 mg/jour à 8H00, 16H00 ou 22H00. Les auteurs ont réalisé une MAPA tous les deux mois après le changement du moment de prise du traitement. Il s'avère que c'est l'administration de 22H00 qui couvre le mieux la pression artérielle de la nuit et du petit matin, moment où le risque d'apparition d'événements cardiovasculaires majeurs est le plus fort.

C'est pourquoi le moment optimal de prise du lisinopril serait le soir, pendant ou après le dîner, chez des patients « *non-dipper* » (patients ne présentant pas une diminution naturellement de pression artérielle pendant la nuit). Une diminution de pression artérielle nocturne trop importante pourrait augmenter le risque de chute et engendrer une remontée de pression artérielle importante au petit matin.

Le quinalapril

Pour le quinalapril, Palatini et coll. (164) ont montré que les 18 patients suivis avec une MAPA pendant 4 semaines présentaient une pression artérielle plus abaissée de façon homogène avec la prise de 22H00 contre celle de 8H00. De plus, les auteurs ont observé que la pression nocturne remontait légèrement avec l'administration matinale. Comme pour les autres, la prise du quinalapril pourrait se faire préférentiellement le soir à condition qu'une hypotension nocturne naturelle trop conséquente ait été écartée avant de commencer le traitement.

Le périndopril

Pour le périndopril, le moment de prise le plus adapté est moins clairement défini comme l'a étudié l'équipe de Morgan et coll. (165). Cette étude a inclut 20 patients qui ont reçu 4 mg de périndopril à 9H00 ou 21H00. Les mesures de la pression artérielle ont été recueillies après 2 et 4 semaines de traitement *via* une MAPA de 26 heures. Aucune diminution brutale de la pression artérielle nocturne n'a été observée avec la prise vespérale. De plus cette dernière abaisserait légèrement mieux la PA du petit matin. Cependant, c'est l'administration du matin qui contrôlait le mieux la pression sur 24 heures, la prise du soir ayant des effets seulement pendant 18 heures.

La prise vespérale du périndopril serait supérieure afin de diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs du petit matin. Mais le patient présentera un meilleur contrôle sur 24 heures avec la prise du matin. Le moment de prise dépendra donc de l'objectif thérapeutique.

Le ramipril

La chronothérapie du ramipril a été étudiée en 2009 par l'équipe de Hermida et Ayala. (166). C'est une étude de plus grande ampleur incluant 115 patients auxquels ont été administrés au réveil ou au coucher 5 mg de ramipril durant 6 semaines. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes pour le contrôle moyen de la pression artérielle diurne. Par contre, l'administration du soir permet une meilleure prise en charge de la pression artérielle nocturne. La réduction moyenne de la pression artérielle sur 24 heures est également meilleure avec la prise vespérale.

Le moment de prise le plus adapté pour un bon contrôle de la pression artérielle par le ramipril serait le soir au coucher. Il faudra cependant vérifier à l'instauration du traitement *via* une MAPA que le patient ne souffre pas d'hypotension nocturne induite trop importante.

Conclusion

Les IEC, administrés systématiquement en une prise quotidienne (sauf prise biquotidienne pour le captopril) verraient leur efficacité sous-évaluée avec une prise le matin. D'autres études récentes semblent montrer que la prise vespérale de ces molécules permettrait de mieux contrôler la pression artérielle nocturne et du petit matin, donc de mieux protéger les patients contre d'éventuels accidents cardiovasculaires majeurs. Cette optimisation de prise permettrait :

- D'éviter des augmentations de posologie ;
- D'éviter des changements de classe ;
- D'éviter la poly-médication.

Cependant, des cas d'hypotensions nocturnes sont possibles avec ces molécules et des études de grandes échelles seraient nécessaires avant de généraliser cette prise vespérale. Le principe de précaution pousse donc à conserver la prise matinale des IEC et à envisager sous avis et contrôle médical une prise vespérale pour améliorer un traitement qui serait insuffisant. Des MAPA sur 24 heures sont nécessaires pour exclure les risques. Ce nouveau plan de prise vespérale semblerait bénéfique pour les patients ne présentant pas naturellement de baisse de pression nocturne (« *nondipper patient* »). Il faudra dans l'avenir individualiser la prise en charge de l'hypertension et trouver le moment le plus adapté à la pathologie du patient et à son mode vie, le but étant de réduire plus efficacement les risques cardiovasculaires (surtout ceux du petit matin) (Tableau 41).

Tableau 41 : Recommandation proposée de prise des IEC

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Patients dipper	1 cpr/j (2 cpr/jour pour le captopril)	Le matin : pendant le petit déjeuner	A
MAPA, patient <i>non-dipper</i> et surveillance accrue à l'instauration	1 cpr/jour	Le soir : pendant le repas	

2) Les SARTANS ou ARA II (Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II)

Comme les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont des modulateurs du système rénine-angiotensine. Ce sont des antagonistes spécifiques des récepteurs AT1 de l'angiotensine inhibant ses effets vasoconstricteurs. Ils n'inhibent pas la dégradation des bradykinines réduisant ainsi l'apparition des toux induites communes avec les IEC.

Possédant majoritairement les mêmes indications que les IEC, les ARA II sont devenus des antihypertenseurs incontournables. On les retrouve dans le traitement de l'hypertension, dans le post-infarctus et parfois dans l'insuffisance cardiaque.

Les sartans ont une biodisponibilité moyenne entre 25 et 50 % et sont peu métabolisés. Ils présentent une très forte liaison aux protéines plasmatiques (90 à 99 %). Leur demi-vie est assez courte, s'étalant de 6 à 20 heures selon les molécules mais suffisante pour que l'activité de ces molécules soit assurée par une prise unique quotidienne. Enfin, ils présentent une élimination majoritairement bilio-fécale, même si un tiers est éliminé par la voie rénale. Les effets secondaires de cette classe médicamenteuse sont liés à leur mécanisme d'action : des risques d'hypotension artérielle, orthostatique, des vertiges et céphalées. Comme pour les IEC, une potentielle insuffisance rénale nécessite une surveillance régulière de la clairance rénale. De même, la kaliémie doit également être contrôlée car ils sont potentiellement hyperkaliémisants.

Chronopharmacologie des ARA II

Les études d'optimisation du moment de prise sont rares mais les informations disponibles permettent de proposer de nouveaux plans de prise. Les ARA II sont à prendre en prise unique quotidienne de préférence à horaire régulier, pendant ou en dehors des repas, ce qui n'a pas encore été déterminé. La prise au lever, le matin, le soir ou au coucher a été étudiée pour plusieurs de ces molécules.

Le valsartan

De récentes études se sont intéressées au potentiel de la chronothérapie pour l'optimisation des traitements contre l'hypertension. L'étude de 2003 de Hermida et coll. (167) a testé sur 90 patients (30 hommes et 60 femmes) la prise de 160 mg de valsartan au moment du lever ou du coucher pendant 3 mois. Il s'en dégage que le contrôle de la pression moyenne sur 24 heures est bien effectif quelque soit le moment de prise de l'ARA II. Comme pour les IEC, la pression artérielle nocturne est mieux maîtrisée avec la prise au coucher.

Une seconde étude du même groupe de recherche en 2005 (168) qui porte sur des patients plus âgés, en moyenne 68 ans (contre 49 ans pour l'étude de 2003), a évalué le contrôle de la pression artérielle entre une prise unique de 160 mg de valsartan au lever ou au coucher. Le contrôle de la pression moyenne sur 24 heures est retrouvé seulement avec la prise au coucher, de même qu'un meilleur contrôle de la pression artérielle nocturne.

De nouvelles études sur les associations ARAII/HCT (Hydrochlorothiazide) sont disponibles. Pour le valsartan/HCT, une étude sur 204 patients a été menée en 2011 (169). Les patients ont reçu au réveil ou au coucher l'association anti-hypertensive pendant trois mois. Puis un

monitoring de 48 heures a été établi pour analyser l'effet sur la pression artérielle. Les résultats vont toujours dans le même sens : la pression moyenne sur 48 heures n'est statistiquement pas différente que la prise médicamenteuse soit le matin ou le soir, mais la pression artérielle nocturne est mieux maîtrisée avec la prise au coucher.

Ainsi, le valsartan administré le soir au coucher contrôle aussi bien la pression artérielle moyenne sur 24 heures que la prise matinale au lever, mais se révèle plus efficace pour contrôler la pression artérielle nocturne, ce qui est un net avantage thérapeutique pour les patients n'ayant naturellement pas ou plus de diminution de la pression artérielle la nuit (patients *non-dipper*).

L'olmésartan

Une étude de 2007, de Smolensky et coll. (170) a expérimenté sur 18 patients une prise unique d'olmésartan à 8H00 et 20H00. Les résultats sont identiques à ceux obtenus pour le valsartan : la pression moyenne est aussi bien régulée avec les deux moments de prises. Dans cette étude, il n'est pas mis en évidence une amélioration du contrôle de la pression nocturne. Mais cette notion est mise à jour en 2009 par deux études différentes. La première, de Provedano et coll. (171) a inclut 40 patients diabétiques et la seconde publiée par Hermida et coll. (172) s'est intéressée à 123 patients. Ces deux études s'accordent pour confirmer celle de Smolensky : quelque soit le moment de prise, la pression moyenne sur 24 heures est bien contrôlée. Il est à noter que l'administration était réalisée au lever et au coucher et non plus à des heures fixes. Ce mode d'administration se rapproche du rythme naturel. Cela pourrait expliquer que dans ces deux études, un meilleur contrôle de la pression artérielle nocturne soit aussi observé.

Le telmisartan

Une étude polonaise de 2005 (173) a testé sur 42 jeunes hommes entre 19 et 35 ans, d'abord une administration vers 6 et 7 heure du matin pendant 6 semaines, puis, une prise entre 18 et 19 heures durant une nouvelle période de 6 semaines. Aucune différence significative n'est observée sur le contrôle de la pression artérielle moyenne, ni sur la pression nocturne.

Une étude de 2007 (174) plus ambitieuse avec 215 patients a obtenu des résultats différents. Elle a consisté à l'ingestion de 80 mg de telmisartan dans deux groupes différents, l'un les prenant au réveil, l'autre au coucher. Les résultats sont similaires à ceux du valsartan : la pression artérielle moyenne sur 24 à 48 heures est bien maîtrisée quelque soit le moment de prise. Mais la pression artérielle nocturne est statistiquement mieux abaissée avec la prise au coucher.

Conclusion

Les sartans ou ARA II sont des molécules hypotensives efficaces devenues incontournables. Leur modalité d'administration est d'une prise unique quotidienne, pendant ou en dehors des repas. Pour la majorité des patients, la prise matinale au lever ou au petit déjeuner se révélera suffisante pour un bon contrôle de la pression artérielle moyenne. La prise matinale conviendra aux patients présentant naturellement une baisse nocturne de la pression artérielle. Mais il faut considérer la prise au moment du coucher pour les patients « non-dipper ». Cette prise vespérale permettrait une baisse de la pression artérielle nocturne plus importante et donc un meilleur contrôle de la tension au petit matin. Encore une fois, il est nécessaire d'adapter le traitement à chaque profil de patient, conseiller une MAPA sur 24 à 48 heures afin de déterminer si le patient est dipper ou non et d'adapter la prise médicamenteuse en fonction du résultat.

Les associations SARTAN/HCT suivent la même règle. Leur administration vespérale est à envisager car plus efficace mais uniquement pour certains profils de patients et avec une surveillance plus importante.

Dans tous les cas, le pharmacien pourra conseiller l'utilisation d'un tensiomètre ainsi que la tenue d'un carnet de suivi tensionnel pour tous les patients essayant ce nouveau moment de prise toujours en accord avec le médecin (Tableau 42).

Tableau 42 : Recommandation proposée de prise des ARA II

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Patients <i>dipper</i>	1 cpr/jour	Le matin : pendant ou en dehors du repas	A
MAPA, patient <i>non-dipper</i> et surveillance accrue à l'instauration	1 cpr/jour	Le soir : pendant ou en dehors du repas	

3) Inhibiteur de la rénine : l'aliskiren (Rasilez®)

L'aliskiren est un inhibiteur sélectif de la rénine. En inhibant cette enzyme, il bloque en amont le système rénine-angiotensine empêchant ainsi la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I. En pratique, il réduit l'activité de la rénine plasmatique de 50 à 80 %.

Il est indiqué dans la prise en charge des hypertensions essentielles, seul ou en association. D'un point de vue pharmacocinétique, l'aliskiren est résorbé en 1 à 3 heures, mais présente une biodisponibilité très réduite, seulement 2 à 3 %. D'après plusieurs études dont celle de Reboldi et coll. (175), l'administration de l'aliskiren avec un repas riche en graisses réduit la C_{max} à 85 % et l'aire sous la courbe (ASC) à 70 %. La liaison aux protéines plasmatiques est modérée d'environ 50 % et indépendante de la concentration. La demi-vie est assez longue, 40 heures, ce qui permettra une prise unique quotidienne. Il est très peu métabolisé par le foie et s'élimine principalement dans les selles (78 %).

Les effets secondaires les plus couramment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux (surtout des diarrhées). Sont également retrouvés quelques cas d'éruption cutanée et d'angioedème, des céphalées, étourdissement et une asthénie (176). La kaliémie doit être surveillée, surtout si l'aliskiren est associé avec un IEC ou un ARA II. La fonction rénale sera elle aussi à surveiller surtout chez les patients à risques (177).

Chronopharmacologie de l'aliskiren.

Aucune étude spécifique à la chronopharmacologie de l'aliskiren n'a été retrouvée. Les données pharmacocinétiques donnent quelques pistes pour optimiser au mieux son utilisation. Sa longue demi-vie permet une prise unique quotidienne. Les études d'efficacité ont été menées en administrant l'aliskiren le matin avec un repas léger (178) (une forte teneur en grasse diminuant significativement son absorption). L'administration concomitante de jus de pamplemousse pourrait altérer l'absorption de l'aliskiren. En effet une étude de Rebello et coll. (179) a montré chez 28 patients qui consommaient 300 mL de jus de pamplemousse le matin en même temps que l'aliskiren, que sa concentration plasmatique était largement diminuée. Le pamplemousse inhiberait une enzyme intestinale ayant un rôle important dans l'absorption déjà faible de l'aliskiren.

Conclusion

L'aliskiren (Rasilez®) sera donc à administrer une fois par jour, de préférence le matin avec un petit déjeuner léger pauvre en matières grasses. De nouvelles études sur l'intérêt d'une prise vespérale seraient nécessaires afin de comparer la prévention des événements cardiovasculaires du petit matin. Cela pourrait engendrer comme pour les IEC ou les ARAII, un traitement personnalisé nécessitant une MAPA avant sa mise en place. (Tableau 43)

Tableau 43 : Recommandation proposée de prise de l'aliskiren

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Petit déjeuner léger, pauvre en matière grasse	1 cpr/jour	Le matin : pendant le petit déjeuner	C

4. Les diurétiques

Les diurétiques constituent très souvent le premier traitement mis en place dans la prise en charge d'une hypertension débutante et modérée, car ils induisent une diminution notable de la pression artérielle tout en ne présentant que très peu d'effets secondaires.

Ils augmentent l'excrétion urinaire de sodium, d'eau et d'autres électrolytes (selon les molécules utilisées) ce qui induit une baisse des résistances périphériques, donc une diminution de la pression artérielle.

Cette classe de médicaments comprend de nombreuses molécules assez différentes les unes des autres et sont souvent classées selon leur action face au potassium (indispensable à contrôler pour tout patient sous diurétique).

Les diurétiques hypokaliémiants :

- Le furosémide (Lasilix®), diurétique de l'anse ;
- L'hydrochlorothiazide (Esidrex®) (HCT), thiazidique à action courte très souvent co-administré avec une autre classe d'antihypertenseur (IEC, ARA II, bêtabloquants) ;
- L'indapamide (Fludex®), diurétique non thiazidique.

Les diurétiques hyperkaliémiants :

- La spironolactone (Aldactone®) et l'éplérénone (Inspra®), antagonistes des récepteurs à l'aldostérone ;
- L'amiloride (Modamine®).

Les paramètres pharmacocinétiques dévoilent une hétérogénéité pour ces molécules (Tableau 44).

Tableau 44 : Propriétés pharmacocinétiques des diurétiques (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines	½ vie	Métabolisme	Elimination
Furosémide	1 H	65 %	97 %	50 min	Hépatique (faible)	Urinaire
HCT	4 H	70 %	40 %	6-25 H	Très faible	95 % urinaire
Indapamide	1-2 H	93 %	75 %	18 H	Hépatique	70 % urinaire
Spironolactone	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	NR	Fort	31 % urinaire, 22% fèces
Eplérénone	2 H	Non renseigné	50 %	3-5 H	Hépatique	67 % urinaire, 32% fèces
Amiloride	2 H	50 %	Non renseigné	5-15 H	Non renseigné	Non renseigné

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés comportent un risque d'hyper ou d'hypokaliémie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), vertiges, céphalées, hypo-volémie trop marquée (surtout pour le furosémide) et de potentielles hypotensions orthostatiques.

Chronopharmacologie des diurétiques

D'un point de vue chronopharmacologique, il est difficile de définir un moment de prise optimal identique pour tous les diurétiques. Comme pour les autres antihypertenseurs, le traitement devra être individualisé, surtout en fonction d'un monitoring de pression artérielle sur 24 heures qui permettra d'évaluer les besoins du patient.

Tout d'abord, les études chronobiologiques indiquent que l'excrétion urinaire de l'eau, du sodium et d'autres électrolytes présente un rythme circadien. En effet, cette excrétion est maximale au milieu de la période diurne et minimale pendant la période de repos la nuit (180-181). Il est donc logique qu'après l'administration en journée d'HCT, l'augmentation du volume urinaire et l'excrétion d'électrolytes soient significativement plus importants qu'avec une administration vespérale.

Ces observations ont été confirmées par une étude sur le xipamide (apparenté à un thiazidique, proche structurellement de l'HCT). Raftery et coll. (182) ont observé que l'activité hypotensive du diurétique (sur 24 heures) après une administration le matin, est très correcte tout au long de la journée, mais qu'elle diminue la nuit. Il est intéressant de remarquer que cette diminution d'activité correspond à la diminution d'excrétion naturelle des électrolytes. La chronobiologie naturelle du rein est donc primordiale à prendre en compte pour évaluer l'efficacité des diurétiques (183).

De même, l'âge des patients peut influencer sur les paramètres naturels d'excrétion urinaire. En effet, la physiologie rénale est altérée au cours du vieillissement alors que la chronoefficacité du furosémide est modifiée selon l'état de fonctionnement des reins. Fujimura et coll. (184) ont observé que chez des personnes d'un âge supérieur à 70 ans, l'efficacité d'une administration matinale ou vespérale du furosémide devient identique. Or, Tateishi et coll. (185) ont clairement mis en évidence une meilleure efficacité le soir. Le volume urinaire et l'excrétion urinaire de sodium, de chlore et du furosémide étaient bien supérieurs avec l'administration de 21H00 par rapport à celle de 9H00.

Les diurétiques, en plus de diminuer la pression artérielle peuvent potentiellement présenter un autre avantage insoupçonné à leur sortie. C'est ainsi qu'ils ont le potentiel de restaurer le rythme circadien d'un patient non-dipper en dipper (c'est-à-dire à restaurer la baisse de pression artérielle nocturne, indispensable pour limiter la montée de PA du petit matin). C'est une étude portant sur 21 patients, à qui ont été administrés quotidiennement 25 mg d'hydrochlorothiazide qui a permis de démontrer cet effet (186). Cependant, ce dernier devra être validé à plus grande échelle.

Enfin, une étude purement chronopharmacologique réalisée en 2008 ouvre de nouvelles perspectives pour optimiser la prise des diurétiques. Hermida et coll. (187) ont testé sur 113 patients les effets d'une administration au lever ou au coucher de torasémide (diurétique de l'anse non commercialisé en France) durant 6 semaines. Les résultats sont clairs : la prise au coucher est significativement plus efficace que la prise au lever. La tolérance du traitement était aussi bonne quelque soit le moment de la prise. Cette étude gagne à être testée sur le furosémide, qui est pris de façon systématique le matin.

Les recommandations de prise des diurétiques, d'après leur RCP respectif, ne précisent jamais le moment de la prise. Il est simplement indiqué si la prise doit être unique ou possible en deux administrations. Il est admis par le corps médical qu'il est préférable de les administrer le matin pour plusieurs raisons qui semblent être du bon sens. D'abord, la prise d'un diurétique engendre forcément d'aller uriner dans les heures qui suivent. Ensuite, le risque potentiel d'hypotension orthostatique est mieux prise en charge en journée qu'en pleine nuit (si le patient se lève pour aller uriner, il est souvent dans le noir et risque de chuter). Cependant, ces suppositions n'ont pas été clairement mises en évidence par des études.

Les 113 patients de la précédente étude n'ont pas rapporté d'effets secondaires plus importants avec la prise vespérale qu'avec la prise matinale. Il serait intéressant à l'avenir que cette piste soit mieux explorée par de nouvelles études.

Pour finir, peu d'études ont évalué l'impact de la prise de nourriture concomitante à l'administration des diurétiques. Seule une étude assez ancienne donne un début de réflexion. Elle porte sur l'administration de 75 mg d'hydrochlorothiazide à jeun ou pendant un repas standard (188). L'HCT étant éliminé à 95 % par la voie urinaire, la mesure du taux retrouvé dans les urines est assez représentative de son absorption. Il apparaît justement dans cette présente étude que l'HCT est mieux absorbé avec le repas qu'avec la prise à jeun.

Conclusion

D'autres études chronopharmacologiques seraient nécessaires avant de recommander clairement un moment de prise optimal pour les diurétiques. Ce sera très difficile de s'accorder sur un moment précis, car le profil de chaque patient est à prendre en compte.

En tout cas, il est toujours recommandé d'administrer les diurétiques préférentiellement le matin, les données sur une prise vespérale étant pour le moment insuffisantes (Tableau 45).

Tableau 45 : Recommandation proposée de prise des diurétiques

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 2 cpr/j selon la molécule	Le matin : pendant le petit déjeuner Le soir pendant le diner	A
Si MAPA, surveillance accrue à l'instauration	1 cpr/jour	Le soir : au coucher	B

5. Les inhibiteurs calciques (INCA)

Les inhibiteurs calciques réduisent la consommation en oxygène du muscle cardiaque par un effet vasodilatateur artériel direct au niveau des coronaires, une baisse de la contractilité plus ou moins importante (effet inotrope) et une baisse de la fréquence cardiaque pendant l'effort surtout pour le diltiazem et le verapamil.

Ils sont principalement indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, la prévention des crises d'angor stable ou d'effort, ainsi qu'en prévention secondaire de l'IDM lors d'intolérance aux bêta-bloquants.

Les effets secondaires principalement retrouvés sont des œdèmes des membres inférieurs par vasodilatation périphérique, des flushes cutanés, des céphalées et des hypotensions fréquentes si le dosage est mal contrôlé. Plus rarement sont rapportés des nausées, des gastralgies et quelques vertiges.

Chronopharmacologie des inhibiteurs calciques

Les INCA constituent une classe assez homogène de molécules, la plupart étant des dihydropyridines, donc assez semblables hormis le verapamil et le diltiazem.

Une étude assez récente (189) a montré qu'une administration vespérale de la nifédipine à libération prolongée (LP), engendre un contrôle de la PA sur 24 heures légèrement supérieur à l'administration du matin. De plus, les effets secondaires comme les œdèmes sont mieux réduits le soir. L'amlodipine semble elle aussi mieux contrôler le pic matinal lors de sa prise le soir comme l'énonce l'étude de Nold et coll. (190)

Cette prise vespérale des formes LP des INCA serait donc à préconiser, sachant que la galénique de ces formes engendre une concentration plasmatique maximale au petit matin. Cette notion a été confirmée pour le diltiazem LP (191) ainsi que pour le verapamil LP (192). Cette dernière étude a montré qu'une dose de verapamil LP le soir est supérieure dans le contrôle de la pression sanguine au petit matin à l'administration classique le matin d'énalapril (IEC) ou de losartan (ARA II). Cependant, aucune étude n'a comparé l'administration d'une forme LP de verapamil le soir par rapport au matin, ce qui diminue légèrement l'impact des résultats précédents.

Conclusion

Les formes LP des INCA doivent être administrées de préférence le soir au cours du repas. Pour les formes plus classiques, il serait préférable pour un meilleur contrôle de la pression artérielle au petit matin de les administrer également le soir au moment du repas. Cependant, il sera là encore nécessaire de réaliser une MAPA sur 24 heures afin de s'assurer que le patient ne présente pas de baisse de pression artérielle nocturne trop importante. En effet, le risque majeur pour les INCA administrés le soir serait une hypotension nocturne. Cette baisse est plus modérée qu'avec les autres antihypertenseurs, mais les risques de chute pendant la nuit et d'une augmentation du risque d'IDM matinal ne peuvent être complètement exclus. En effet, une trop forte hypotension nocturne entraîne une augmentation réflexe de la PA et du rythme cardiaque, potentiellement responsable d'événements cardio-vasculaires majeurs (Tableau 46).

Tableau 46 : Recommandation proposée de prise des inhibiteurs calciques

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
MAPA sur 24 heures et suivi important à l'instauration de traitement	1 à 3 cpr/jour selon la molécule	Matin et midi au moment des repas et le soir : au coucher	A

6. Les vasodilatateurs

1) L'urapidil (Eupressyl®, Médiatensyl®)

L'urapidil est un antihypertenseur, vasodilatateur par blocage des récepteurs α_1 post-synaptiques ce qui entraîne une diminution des résistances périphériques. Il présente également une action régulatrice sur le contrôle central de la pression artérielle.

Il est indiqué dans la prise en charge des hypertensions artérielles et dans les urgences hypertensives sous sa forme injectable.

D'un point de vue pharmacocinétique, la C_{max} est atteinte en 4 à 6 heures. La biodisponibilité est de 72 % et il est lié aux protéines plasmatiques à hauteur de 80 %. Sa demi-vie est en moyenne de 5 heures. Il est métabolisé par le foie à hauteur de 30 à 50 %. Son élimination est mixte. Les métabolites sont éliminés *via* les urines, la forme inchangée l'est par les fèces. Les effets secondaires de l'urapidil sont la plupart du temps seulement présents à l'instauration du traitement. En effet, dans une étude portant sur 20 patients durant 8 semaines, les effets secondaires ont perduré au-delà d'un mois de traitement chez un seul patient (193). Les plus courants comprennent des nausées, vertiges, somnolences et une fatigue (194).

Chronopharmacologie de l'urapidil

L'étude d'un meilleur moment de prise n'a pas encore été réalisée. Le RCP informe que le schéma de prise recommandée est de deux administrations quotidiennes pour une bonne prise en charge de la tension, précisant que l'heure de la prise n'affecte en rien l'activité thérapeutique.

L'équipe de Kirsten et coll. (195) a voulu s'en assurer. Ainsi, douze volontaires sains ont successivement essayé de prendre à jeun (4 heures avant le petit déjeuner) et pendant un petit déjeuner standardisé une dose unique d'urapidil (comprimés ou gélules LP). A jeun, l'aire sous la courbe des gélules était diminuée de 28 %. Cet écart est supprimé par l'absorption d'aliments qui n'influe pas sur l'absorption et la biodisponibilité des deux formes galéniques. Sera donc préconisée une administration concomitante avec un repas.

Par ailleurs, une équipe a testé l'influence sur l'efficacité d'une prise unique de 120 mg d'urapidil contre deux prises, 60 mg le matin et le soir (196). L'étude ayant inclus 36 patients sur 2 semaines montre que l'efficacité n'est pas significativement différente, mais que le nombre de patients présentant des effets secondaires est plus élevé avec la prise unique (7 patients) par rapport à la dose fragmentée (2 patients). De plus, la prise serait préférable le soir car protégerait mieux le patient d'événements cardiovasculaires du petit matin (entre 5H00 et 11H00).

Conclusion

L'urapidil sera conseillé en deux prises quotidiennes, le matin et le soir, pendant les repas (Tableau 47).

Tableau 47 : Recommandation proposée de prise de l'urapidil

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 prises/jour	Matin et soir pendant les repas	B

2) Le nicorandil (Ikorel®)

Le nicorandil est un antiangoreux vasodilatateur coronarien possédant un double mécanisme d'action.

Il active l'ouverture des canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation des cellules vasculaires et il augmente le taux de GMP cyclique intracellulaire. La vasodilatation consécutive est associée à une diminution de la post-charge ventriculaire (197).

Le nicorandil est indiqué dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort (198). Ses effets secondaires sont bien documentés : céphalées transitoires, aphtes ou ulcérations buccales réversibles à l'arrêt du traitement (199), hypotension et/ou tachycardie suivant généralement l'administration d'une forte dose.

Au niveau pharmacocinétique (200) l'absorption est rapide avec des concentrations plasmatiques efficaces obtenues en 1 heure. La biodisponibilité est de 75 %, la liaison aux protéines plasmatique est faible (25 %). 95 % de la dose circulante possède une demi-vie d'une heure. La métabolisation hépatique est assez faible (20 %). L'élimination est quand à elle plus sombre ; seule une faible partie est retrouvée dans les urines mais les études constatent que les personnes à risque (présentant une insuffisance hépatique ou rénale) ne sont pas mises en danger aux doses thérapeutiques courantes.

Chronopharmacologie du nicorandil

La chronopharmacologie du nicorandil n'a pas encore été étudiée. Cependant, la demi-vie très courte de cette molécule nécessite une administration biquotidienne, le matin et le soir. L'administration vespérale sera certainement plus protectrice vis-à-vis d'événements cardio-vasculaires majeurs le matin. Une étude menée par Leonetti et coll. (201) ayant inclue seulement 12 patients, indique simplement qu'une administration unique de différents dosages (10, 20 et 30 mg) aurait la même efficacité. Cette étude serait intéressante à confirmer sur un plus gros échantillon car l'administration de doses plus faibles diminuerait sans doute l'apparition d'effets secondaires (202).

Aucune donnée concernant de possibles interactions avec la prise d'un repas n'a été retrouvée.

Conclusion :

Le nicorandil devrait être administré à une dose de 10 ou 20 mg le matin et le soir, pendant ou en dehors des repas (Tableau 48).

Tableau 48 : Recommandation proposée de prise du nicorandil

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 prises/jour	Matin et soir : pendant ou en dehors des repas	C

3) La molsidomine (Corvasal®)

La molsidomine est un antiangoreux, vasodilatateur coronarien appartenant à la famille des sydnonimines. Il s'agit d'un donneur de monoxyde d'azote (NO) dont l'activité est majoritairement liée à la libération de ce radical au cours de transformations subies par la molsidomine. Le NO, stimulant la formation de GMP cyclique entraîne un relâchement vasculaire.

La molsidomine est indiquée dans le traitement préventif de la crise d'angor (de repos et d'effort).

Les effets secondaires sont peu nombreux, en particulier de légères céphalées à l'instauration du traitement régressant très vite. Une augmentation progressive des doses administrées permet d'en limiter la fréquence. De plus, une hypotension orthostatique est possible, surtout chez les patients âgés.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à plusieurs reprises (203-204). L'absorption est rapide, la concentration plasmatique maximale étant obtenue en 30 à 60 minutes. La biodisponibilité est élevée et la liaison aux protéines plasmatiques est très faible (< 10 %). La demi-vie de la molsidomine sous sa forme inchangée est de 1 à 2 heures, 4 à 5 heures pour ses métabolites. La métabolisation est hépatique, et l'élimination très majoritairement rénale (90 %).

Chronopharmacologie de la molsidomine

Les études sur l'optimisation de prise de cette molécule sont assez rares. Les posologies ne possèdent pas beaucoup de marge de manœuvre car la demi-vie courte implique un nombre important de prises quotidiennes pour obtenir l'efficacité ciblée. Le RCP propose ½ à 1 comprimé 3 à 4 fois par jour au moment des repas. Cette prise pendant les repas n'est pas documentée. La posologie est à adapter selon la pathologie et le rythme de vie du patient.

L'équipe de Messin et coll. a largement étudié de nouveaux schémas thérapeutiques de la molsidomine sur des panels de patients importants. Des formes à 8 mg (2 fois par jour) et 16 mg à libération modifiée existent. Ces études (205-206) montrent que ces deux formes sont efficaces et bien tolérées. L'administration de 16 mg une seule fois par jour contre 4 fois par jour pour les formes disponibles en France est un gain important pour l'observance et la qualité de vie du patient. Cette équipe va encore plus loin avec une étude d'un an portant sur l'administration quotidienne le matin de la forme à 16 mg sur 293 patients.

Enfin, une autre étude menée par Van Hove et coll. (207) sur une année, a montré que l'administration quotidienne de la forme à 16 mg permettait un effet anti-athérosclérose sur le long terme (effet imperceptible sur les études de 8 ou 12 semaines).

Conclusion

La molsidomine est un antiangoreux efficace présentant peu d'effets secondaires. Les prises sont à adapter en fonction du patient et doivent être concomitantes aux repas. La forme de 16 mg, administrée une seule fois par jour le matin est intéressante pour les patients (Tableau 49).

Tableau 49 : Recommandation proposée de prise de la molsidomine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Molsidomine 2 ou 4 mg	½ à 1 cpr 3 à 4 fois/jour	Matin, midi, soir, et coucher : pendant les repas (sauf au coucher)	B-C
Molsidomine LM 16 mg (non disponible en France)	1 prise/jour	Le matin : pendant le petit déjeuner	B

4) Le *Ginkgo biloba* (Tanakan®)

Le principe actif est l'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé, titré à 24 % d'hétérosides et à 6 % de di et sesquiterpènes (ginkgolides A, B et C et bilobalide). Il s'agit d'un vasodilatateur périphérique protecteur vasculaire dont les mécanismes d'activité sont multiples et pas encore étudiés à ce jour chez l'homme.

Les indications sont nombreuses : traitement symptomatique du déficit cognitif et neurosensoriel du sujet vieillissant (hors Alzheimer), traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle, auditive et de syndromes vertigineux, traitement symptomatique d'insuffisance micro-vasculaire de type phénomène de Raynaud.

Les effets secondaires sont rares et se manifestent par de légers troubles digestifs ou des céphalées quand ils apparaissent.

La cinétique est peu connue. Seule celle concernant les dérivés terpéniques est décrite : C_{max} obtenue en 1 à 2 heures, biodisponibilité d'environ 80 à 90 % et demi-vie de l'ordre de 4 heures (bilobalide, ginkgolide A) et 10 heures (ginkgolide B). L'élimination est quand à elle principalement rénale.

Chronopharmacologie du *Ginkgo biloba* (Tanakan®).

Quelques études sur la pharmacocinétique et l'absorption des extraits de *Ginkgo* ont été publiées. Celle de Drago et coll. (208) nous informe qu'une dose de 40 mg administrée matin et soir est supérieure d'un point de vue pharmacocinétique à une dose unique de 80 mg. Les recommandations validées conseillent une prise pendant les repas (Tableau 50).

Tableau 50 : Recommandation proposée de prise du *Ginkgo biloba* (Tanakan®)

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 cpr/prise 1 à 3 fois/jour	Au moment des repas	B

5) L'heptaminol (Heptamyl®)

L'heptaminol est un analeptique cardiaque du fait de ses propriétés vasodilatatrices coronariennes. Il est principalement indiqué dans le traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique. Ses mécanismes d'action ne sont pas clairement connus.

Les effets secondaires peuvent se manifester par une légère tachycardie, une mydriase ou une éruption cutanée.

La cinétique de cette molécule n'est que partiellement connue. Elle n'est pas documentée dans les recommandations officielles et de rares études (209) précisent que l'absorption semble rapide avec une C_{max} atteinte en moins de deux heures, que la demi-vie plasmatique est d'environ 2H30, qu'il ne subit pas de métabolisation et que son élimination est principalement rénale.

La chronopharmacologie de l'heptaminol n'a pas été explorée. Les données du RCP proposent 1 à 2 comprimés trois fois par jour (Tableau 51).

Tableau 51 : Recommandation proposée de prise de la molsidomine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 2 cpr/prise 3 fois/jour	Pendant ou en dehors des repas	C

6) Le naftidrofuryl (Praxilène®, Di-Actane®, Naftilux®)

Le naftidrofuryl est un vasodilatateur périphérique possédant une activité 5HT₂ bloquante, s'opposant à la vasoconstriction et à l'effet proagrégant plaquettaire de la sérotonine.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI). Comme le *Ginkgo*, il est également indiqué dans la prise en charge des syndromes de Raynaud et le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chez le sujet âgé (hors Alzheimer).

Les effets secondaires sont peu fréquents : à type de troubles digestifs justifiant une prise au moment des repas et d'exceptionnelles atteintes hépatiques.

En ce qui concerne la cinétique, le naftidrofuryl est très bien absorbé, la C_{max} est atteinte en 1 heure pour les gélules, 2 à 3 heures pour les comprimés. Il présente une importante liaison aux protéines plasmatiques (80 %). Il subit une métabolisation hépatique importante. La demi-vie est d'une heure pour les gélules, 3 à 4 heures pour les comprimés. Son élimination est à 80 % rénale. D'après une étude de Hulot et coll. (210) les posologies n'ont pas besoin d'être adaptées en fonction de l'âge des patients.

Chronopharmacologie du naftidrofuryl

Hormis la recommandation du RCP indiquant une prise au moment des repas, (certainement pour diminuer de rares effets secondaires digestifs), la chronopharmacologie du naftidrofuryl n'a pas encore été explorée. La demi-vie étant assez courte, des prises régulières quotidiennes seront nécessaires pour bien couvrir la journée. La posologie recommandée est de 1 comprimé ou 2 gélules trois fois par jour (diminuée à deux fois par jour en cas de syndrome de Raynaud) (Tableau 52).

Tableau 52 : Recommandation proposée de prise du naftidrofuryl

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
AOMI	1 cpr ou 2 gél 3 fois/j	Matin, midi et soir pendant les repas	C
Syndrome de Raynaud	1 cpr 2 fois/j ou 1 gél 3 fois/j	Pendant les repas	C

7) La trimétazidine (Vastarel®)

La trimétazidine est un anti-ischémique à visée antiangineuse. Cette molécule tient son action de la préservation du métabolisme énergétique d'une cellule exposée à une hypoxie ou une ischémie en empêchant le taux intracellulaire de l'ATP de diminuer. La trimétazidine participe ainsi activement au maintien de l'homéostasie cellulaire.

Elle est indiquée dans le traitement préventif de la crise d'angor, dans les syndromes de vertiges, acouphènes, les baisses d'acuité ou de troubles visuels présumés d'origine vasculaire.

Les effets secondaires sont nombreux, en particulier une mauvaise tolérance digestive (gastralgies, troubles du transit, nausées, vomissements), une possible asthénie souvent couplée à une potentielle hypotension orthostatique, des céphalées et des vertiges.

La pharmacocinétique se caractérise par une C_{max} obtenue en 5 heures, une demi-vie d'environ 7 heures (12 heures chez les patients > 65 ans). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (16 %). La trimétazidine est très faiblement métabolisée et son élimination est principalement rénale.

Chronopharmacologie de la trimétazidine.

Les seules données chronopharmacologiques disponibles concernent l'interaction avec la nourriture. Ozbay et coll. (211) ont montré que les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par une prise concomitante avec un repas. D'ailleurs, cette recommandation serait largement conseillée pour diminuer au maximum les effets secondaires digestifs.

Pour cette molécule à visée préventive à l'égard de la crise d'angine de poitrine, deux administrations à 12 heures d'intervalle permettent de couvrir les concentrations plasmatiques en trimétazidine pendant 24 heures. Après une prise unique, plus de 75 % de la C_{max} est maintenue pendant 11 heures (Tableau 53).

Tableau 53 : Recommandation proposée de prise de la trimétazidine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Trimétazidine 20 mg	1 cpr 3 fois/j	Matin, midi et soir pendant les repas	B
Trimétazidine 35 mg	1 cpr 2 fois/j	Matin et soir pendant les repas	

7. Les hypolipémiants

1) Les statines

Les statines constituent une famille thérapeutique incontournable des maladies cardio-métaboliques. Ce sont des hypocholestérolémiants inhibant de manière compétitive l'hydroxyméthylglutaryl (HMG) coenzyme A réductase, enzyme catalysant l'étape précoce de biosynthèse hépatique du cholestérol.

Les statines sont toujours indiquées en association avec un régime alimentaire adapté et régulier, dans les hypercholestérolémies essentielles pures (type IIa) et les hyperlipidémies mixtes (type IIb et III). Leur capacité à faire diminuer les triglycérides reste limitée (seulement de 10 % en moyenne). Les statines ont un effet préventif important sur les maladies cardiovasculaires telles que la prévention de l'IDM, de ses récurrences et la prévention d'événements coronariens aigus. Ils entraînent le plus souvent une stabilisation et une régression des plaques d'athérome.

Ces molécules sont bien supportées dans l'ensemble. Quelques effets secondaires peuvent apparaître surtout à l'instauration du traitement, tels que des troubles digestifs (constipation, nausées, crampes gastro-intestinales, flatulences ou diarrhées), des myalgies et une élévation transitoire des CPK qui sera à surveiller. L'effet indésirable le plus dangereux reste la rhabdomyolyse. Il conviendra d'être très vigilant aux possibles interactions médicamenteuses avec les statines qui sont fortement métabolisées par le CYP450 3A4. Les surdosages en présence d'inhibiteurs enzymatiques spécifiques de cet iso-enzyme peuvent être dangereux ; les patients doivent y être sensibilisés.

D'un point de vue pharmacocinétique, la plupart des statines présentent une courte demi-vie (simvastatine, pravastatine, fluvastatine) d'environ 2 heures ; celles de l'atorvastatine et de la rosuvastatine sont plus élevées, entre 15 et 20 heures.

Chronopharmacologie des statines :

L'activité des statines est intimement liée à l'HMG-CoA réductase qui est inhibée pour obtenir leur action hypocholestérolémiante, donc à la chronobiologie de cette enzyme située dans le réticulum endoplasmique.

L'équipe de Higgins et coll. (212) a étudié l'activité de l'HMG-CoA réductase hépatique chez le rat. L'activité de l'enzyme augmente dans la soirée dès 18H00 pour atteindre son pic vers minuit. L'année suivante, une expérience similaire a été effectuée sur l'activité de l'HMG-CoA réductase au niveau des cellules intestinales de rat (213). Les résultats sont concordants : cette enzyme possède bien un pic d'activité en fin de soirée.

Les statines inhibant cette enzyme, les premiers traitements instaurés sont naturellement conseillés en une prise unique le soir au moment du repas.

Les études menées plus récemment montrent que les conseils de départ étaient les bons. Plusieurs d'entre elles effectuées sur la simvastatine le confirme : Wallace A. (214) qui a mené son étude sur 60 patients conclut que c'est avec la prise du soir que la simvastatine baisse le plus le taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Plakogiannis R, qui a collecté les résultats de 7 études différentes sur l'optimisation de prise des statines (215) confirme l'intérêt de la prise vespérale des hypocholestérolémiants, mais évoque encore des points à éclaircir. Pour la simvastatine, la prise vespérale est clairement acquise et prouvée. Cependant, pour les autres statines, des expériences statistiquement plus exploitables seraient nécessaires. L'atorvastatine, du fait de sa longue demi-vie, semble ne pas être

affectée par une prise matinale ou vespérale. Pourtant, une étude de 2006 (216) montre qu'une administration vespérale d'atorvastatine diminue significativement la fréquence d'événements cardiaques majeurs en réduisant de manière plus importante les taux de cholestérol total de LDL-cholestérol avec une remontée du HDL-cholestérol (*High Density Lipoprotein*).

Conclusion :

La prise des statines sera conseillée une fois par jour, le soir, pendant ou après le repas (Tableau 54).

Ce moment de prise devra rapidement améliorer le bilan lipidique, objectif indispensable de la prévention cardiovasculaire. Il conviendra de sensibiliser le patient sur le risque de la rhabdomyolyse, surtout à l'instauration du traitement.

Tableau 54 : Recommandation proposée de prise des statines

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 cpr/jour	Le soir : pendant ou en dehors du repas	A

2) Les fibrates

Les fibrates, sont des médicaments principalement hypo-triglycéridémiants et dans une moindre mesure hypocholestérolémiants. Comme les statines, ils sont toujours introduits en association avec des règles hygiéno-diététiques. Les fibrates sont des agonistes des *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* (PPAR) de type *alpha*. Les PPAR- α sont des récepteurs nucléaires capables de stimuler la transcription de gènes codant pour diverses protéines impliquées dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines comme la lipoprotéine lipase (LPL). Cette dernière assure la dégradation des *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL) qui sont des vecteurs de triglycérides d'origine hépatique et des LDL, chargées d'approvisionner les tissus en cholestérol. C'est pourquoi l'action des fibrates vise préférentiellement les triglycérides.

Les fibrates possèdent une bonne biodisponibilité *pers os*, sont peu métabolisés et sont éliminés majoritairement *via* les urines (217).

Les deux molécules les plus utilisées sont le fénofibrate (Lipanthyl®) et le ciprofibrate (Lipantor®). Elles présentent des demi-vies assez élevées, respectivement de 20 et 17 heures (32). Ces demi-vies longues permettent une administration unquotidienne (sauf pour le fénofibrate 67 mg pour lequel la posologie sera d'une gélule à chaque repas).

Le principal effet secondaire à surveiller est une possible atteinte musculaire (myalgie diffuse, sensibilité douloureuse, faiblesse) pouvant se compliquer dans de rares cas d'une rhabdomyolyse. Ces phénomènes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Parfois des troubles digestifs, gastriques ou intestinaux (nausées, vomissements ou diarrhées) sont rapportés comme de rares cas de réactions cutanées (prurit, urticaire, éruption, photosensibilisation surtout en association avec du kétoprofène).

Chronopharmacologie des fibrates

Malheureusement, peu d'études chronobiologiques se sont intéressées aux fibrates. Aucune information sur le bénéfice d'une administration matinale ou vespérale n'a été publiée à ce jour. Simplement, l'absorption des fibrates serait supérieure avant la prise alimentaire (218).

Conclusion :

L'administration des fibrates sera conseillée au début de l'un des principaux repas, une seule fois par jour (sauf le ciprofibrate : 3 prises/jour pour les faibles dosages) (Tableau 55)

Tableau 55 : Recommandation proposée de prise des fibrates

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 3 prises/jour selon la molécule	Aucun moment n'apparaît meilleur. Au début du repas	C

3) L'ézétimibe

L'ézétimibe fait partie de l'arsenal thérapeutique de prévention cardiovasculaire *via* son action sur le cholestérol. Son mécanisme d'action diffère des statines ou des fibrates. En effet, l'ézétimibe est un hypocholestérolémiant agissant au niveau intestinal inhibant sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol issu de l'alimentation, des sels biliaires (interruption du cycle entéro-hépatique du cholestérol) et des phytostérols ingérés. Il bloque ainsi le transfert allant de la lumière intestinale vers l'espace intracellulaire des entérocytes sans interférer avec l'absorption indispensable des nutriments liposolubles.

Il est principalement indiqué dans les hypercholestérolémies primaires, très souvent en association avec la simvastatine (les deux molécules rentrant en synergie pour un meilleur effet hypocholestérolémiant).

L'ézétimibe est rapidement absorbé et fortement métabolisé en ézétimibe-glucuronide au niveau hépatique. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 2 heures et l'élimination est réalisée à 80 % *via* les matières fécales. La demi-vie de cette molécule est d'environ 22 heures (219).

Les effets secondaires sont peu nombreux : douleurs abdominales, diarrhées ou flatulences, ainsi qu'une légère augmentation des enzymes hépatiques (ALAT et/ou ASAT) et possible asthénie à l'instauration du traitement.

Chronopharmacologie de l'ézétimibe

Depuis sa commercialisation en 2003, l'ézétimibe est recommandé à la posologie d'un comprimé de 10 mg par jour à n'importe quel moment de la journée, pendant ou hors des repas. Ces informations ont été depuis validées par plusieurs études. D'abord en 2005 par l'équipe de Kosoglou et coll. (219) qui confirme également la précaution avec la cholestyramine (Questran®) consistant à administrer l'ézétimibe 2 heures avant ou 4 heures après l'ingestion de la résine échangeuse d'ion. Enfin, une étude de 2011 a comparé l'administration matinale ou vespérale de l'association ézétimibe/simvastatine (Inegy®) (220). Sur les 171 patients intégrés dans l'étude (87 le prenant le matin et 84 le soir), aucune différence significative d'abaissement du taux de LDL-cholestérol n'a été relevée au bout de 6 semaines de traitement. Le moment de prise n'optimiserait donc en rien l'efficacité d'Inegy®.

Conclusion :

L'ézétimibe est une molécule bien tolérée dans l'ensemble qui vient compléter l'arsenal hypocholestérolémiant déjà existant et peut être administré en association avec les statines. Il n'y a pas de moment de prise optimal clairement défini pour cette molécule. Par conséquent, elle sera conseillée en prise unique pendant le repas qui conviendra le mieux au patient afin d'augmenter l'observance (Tableau 56).

Tableau 56 : Recommandation proposée de prise de l'ézétimibe

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 cpr /jour	Pendant un repas, au choix du patient	B

4) La cholestyramine (Questran®)

La cholestyramine est une résine basique échangeuse d'ions, dotée d'un poids moléculaire important. Cette molécule non résorbée par la muqueuse intestinale présente des propriétés hypocholestérolémiantes en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble et en les échangeant contre un des ions chlorure de sa structure. Cela a pour conséquence un blocage du cycle entéro-hépatique. Les acides biliaires capturés seront éliminés par la voie des fèces.

La cholestyramine est uniquement indiquée dans les hypercholestérolémies essentielles pures (type IIa).

L'effet indésirable principal de cette molécule est la constipation quasiment systématique. Le risque d'occlusion intestinale devra être prévenu. De plus, la constipation peut être accompagnée de douleurs digestives importantes, de météorismes et d'éructions fréquentes.

La principale limite à l'utilisation de la cholestyramine réside dans ses interactions avec de très nombreuses autres molécules qui s'adsorbent à sa surface. Toutes les classes à marge thérapeutique étroite telles que les AVK, les hormones thyroïdiennes, la digoxine et les contraceptifs oraux nécessitent d'importantes précautions. Une fenêtre d'au moins deux heures pour les administrer avant la résine ou quatre heures après, devra être prévue. Le mieux serait d'administrer la cholestyramine systématiquement à distance de tout autre traitement médicamenteux.

Chronopharmacologie de la cholestyramine

En raison de son mode de fonctionnement, l'administration sera préférée avant les repas avec une quantité d'eau importante (pour limiter les phénomènes d'occlusion), en limitant le plus possible la prise concomitante d'autres médicaments (Tableau 57).

Tableau 57 : Recommandation proposée de prise de la cholestyramine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prendre autre traitement 2 heures avant ou 4 heures après la cholestyramine	1 à 3 sachets/jour	15 minutes avant chaque repas, à distance des autres médicaments	C

8. Les bêta-bloquants

Les bêta-bloquants sont des antagonistes compétitifs et réversibles des récepteurs bêta-adrénergiques aux catécholamines. Ils agissent principalement au niveau cardiaque, induisant une nette diminution de la tachycardie d'effort, ainsi qu'une bradycardie au repos. De plus, ils peuvent provoquer une légère vasoconstriction ainsi qu'une bronchoconstriction. Ces médicaments sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor, des troubles du rythme, du post IDM et pour certains d'entre eux de l'insuffisance cardiaque chronique (bisoprolol, métoprolol, nébivolol, carvedilol).

Plusieurs familles de bêta-bloquants peuvent être distinguées :

- Les bêta-bloquants liposolubles, les plus nombreux, tels que le propranolol, le carvedilol ou le métoprolol, qui présentent une forte résorption digestive. Ils sont fortement métabolisés au niveau hépatique et leur élimination est surtout biliaire. Ces bêta-bloquants lipophiles traversent facilement les membranes biologiques, ce qui est à l'origine d'effets secondaires centraux tels que des cauchemars ou des insomnies.
- Les bêta-bloquants hydrosolubles, tels que le sotalol, l'aténolol ou le nadolol dont la résorption digestive est incomplète. En découle également une difficulté importante à traverser les membranes biologiques. C'est pourquoi ils présenteront moins d'effets secondaires centraux. A la différence des précédents, ils sont peu métabolisés au niveau hépatique et leur élimination est majoritairement rénale.
- Les bêta-bloquants mixtes, tels que le bisoprolol possèdent des caractéristiques intermédiaires. Ils allient à la fois une faible métabolisation hépatique ainsi qu'une élimination biliaire et rénale. Ils sont capables de traverser les membranes biologiques.

Les effets secondaires principaux des bêta-bloquants se caractérisent par une asthénie transitoire à l'instauration, une bradycardie modérée à sévère, une possible chute tensionnelle, une hypoglycémie, parfois une crise d'asthme pour les molécules les moins cardio-sélectives, ainsi que des cauchemars ou des insomnies (principalement pour les lipophiles).

Chronopharmacologie des bêta-bloquants

La première étude relatant l'effet des bêta-bloquants sur le profil circadien de la pression artérielle (PA) fut publiée dès 1979. Ainsi l'équipe de Millar et coll. (221) a relaté qu'une dose quotidienne de 50 mg d'aténolol à 8H00, pendant une période de 6 semaines, réduit significativement la PA entre 9H00 et 23H00 et que l'effet hypotenseur est quasiment inexistant durant la période de sommeil des patients.

De même, une autre étude a montré que l'administration orale de 80 mg de propranolol chez des volontaires sains à 8H00, engendre des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) deux à trois fois plus élevées que celles obtenues après l'administration d'une dose identique à 14H00, 20H00 et 23H00 (222). Cette même étude souligne également que la bradycardie induite est beaucoup plus importante quand le bêta-bloquant est administré en début de journée qu'en fin de soirée.

Par ailleurs, Lemmer et coll. (223) ont mis en évidence chez le rat que la cinétique des bêta-bloquants est fortement liée à leurs caractéristiques physicochimiques. En effet, la C_{max} des molécules hydrophiles (sotalol, aténolol) n'est pas influencée par l'horaire d'administration alors que pour les lipophiles (métoprolol et propranolol), la C_{max} est très significativement plus élevée durant la phase d'activité que pendant la phase de repos.

D'ailleurs, Mann et coll. ont évalué chez 12 patients hypertendus que l'effet bradycardisant et hypotenseur d'une forme à libération lente de 160 mg de propranolol est supérieur le jour par rapport à la nuit (224).

Finalement, l'administration la plus adaptée aux bêta-bloquants se situerait le matin, au lever du patient. Les bêta-bloquants lipophiles y seront d'autant mieux absorbés et la pression artérielle bien contrôlée durant le nycthémère. De plus, les effets secondaires liés à leur liposolubilité seront diminués avec la prise matinale. Pour les hydrophiles, tels que le sotalol ou l'aténolol, l'administration vespérale serait envisageable pour obtenir une meilleure régulation de la pression artérielle nocturne et ainsi réduire le risque d'événements cardiovasculaires au petit matin. Cependant, les hypotensions nocturnes à l'origine de potentielles chutes ne doivent pas être négligées. C'est pourquoi le traitement devra être adapté à chaque patient.

Dans l'attente d'études complémentaires pour appuyer cette hypothèse, il serait préférable de préconiser une administration matinale pour tous les bêta-bloquants (Tableau 58).

Tableau 58 : Recommandation proposée de prise des β -bloquants

Molécules	Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Propranolol Carvédilol Labétalol Bisoprolol Métoprolol Acébutolol Néбиволol Céliprolol Pindolol		1 à 3 cpr/jour selon la molécule	Le matin : au lever, juste avant ou pendant le petit déjeuner Midi et soir : au moment des repas	A
Sotalol Aténolol	Absence d'hypotension nocturne trop marquée	1 à 2 cpr/jour selon la molécule	Le soir : au moment du repas	B

9. Les cardiotoniques : la digoxine (Digoxine[®], Hémigoxine[®])

La digoxine est un glucoside cardiotonique à effet inotrope positif, c'est-à-dire qu'elle augmente la contractilité myocardique. Elle ralentit également la conduction au sein du nœud auriculo-ventriculaire et augmente l'excitabilité des fibres du myocarde.

Son indication principale est l'insuffisance cardiaque ainsi que la prise en charge de troubles du rythme supraventriculaire (ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire).

Les effets secondaires sont retrouvés à deux niveaux :

- A posologie classique, ils sont peu fréquents (hyperexcitabilité ventriculaire ou réaction allergique dès l'instauration) ;
- Lors d'un surdosage, vont apparaître des troubles digestifs importants (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles de la vision (surtout chez le sujet âgé), des troubles psychiatriques (convulsions, délires, hallucinations) ainsi qu'une atteinte cardiaque avec perturbation de l'ECG.

La digoxine présente une très faible marge thérapeutique. Il sera important d'assurer un bon suivi surtout à l'instauration et pour tous les patients présentant une clairance rénale diminuée (225). Les variations chronocinétiques dévoilent une grande amplitude chez les patients âgés ; il sera absolument primordial d'adapter les doses à la fonction rénale de ces derniers.

Au niveau pharmacocinétique, l'absorption est importante (70 à 80 %) et rapide (en 1 à 2 heures). Comme l'ont observé Cheng et Rybak. (226), l'alimentation ne modifie pas le taux d'absorption : seule une légère réduction de C_{max} a été relevée et la biodisponibilité n'est pas affectée. La digoxine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (environ 20 %). La métabolisation est faible (10 %) et l'élimination principalement rénale (90 %). Enfin, la demi-vie de 36 heures explique le fort risque d'accumulation si les capacités d'élimination sont réduites.

Lors de l'instauration du traitement, l'équilibre n'est obtenu qu'après 6 jours (moment à partir duquel des contrôles de la digoxinémie sont possibles). D'après l'étude de Bernard et coll. (227), le prélèvement pour le dosage de la digoxinémie devrait s'effectuer toujours à partir de 17 heures, au moins 8 heures après la dernière prise. Cette précaution permet d'augmenter la probabilité de disposer d'un résultat exploitable.

Chronopharmacologie de la digoxine

La posologie de la digoxine est de un comprimé à 0,25 mg une fois par jour pour un adulte. Sa chronopharmacologie n'a pas fait l'objet de nombreuses études, mais Bruguerolle et coll. (228) ont comparé les concentrations de digoxine obtenues entre une administration à 7H00 et à 19H00. Ainsi la C_{max} obtenue avec la prise matinale est supérieure à celle induite par la prise vespérale. Cette étude a été complétée par celle de Erol et coll. (229) qui a mesuré les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , T_{max} , ASC et $T_{1/2}$) entre l'administration de digoxine à 8H00 et à 20H00. Seule le T_{max} (temps nécessaire à atteindre C_{max}) était raccourci (54 minutes contre 96 minutes).

L'alimentation n'entravant pas sa biodisponibilité, l'absorption de la digoxine semble être meilleure le matin. Une prise matinale de la digoxine sera donc recommandée, pendant ou en dehors du petit déjeuner. Ce conseil sera adapté pour pratiquer un prélèvement de contrôle de la digoxinémie en fin d'après-midi.

Conclusion

La digoxine devrait être administrée le matin au moment du petit déjeuner à raison d'une prise par jour à une dose de 0,25 mg pour un patient dont la fonction rénale est normale. Cette dose devra absolument être adaptée chez les personnes âgées (0,125 mg/jour) et encore réduite à 0,125 mg un jour sur deux pour les patients avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min (Tableau 59).

Tableau 59 : Recommandation proposée de prise de la digoxine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	0,250 mg 1 fois/jour	Le matin : pendant ou en dehors du petit déjeuner	B
Patient âgés	0,125 mg 1 fois/jour		
Patient avec clairance rénale < 30 mL/min	0,125 mg 1 fois tous les deux jours		

10. Les anti-arythmiques

1) Le flécaïnide

L'acétate de flécaïnide est un anti-arythmique de classe Ic possédant un effet inotrope négatif. Il est indiqué dans la prise en charge des troubles du rythme supraventriculaires symptomatiques et les cas de fibrillation auriculaire.

Les effets secondaires sont rares mais potentiellement dangereux pour le patient. Ils sont majoritairement dose-dépendants (230).

Comme tous les antiarythmiques, le flécaïnide est pro-arythmogène et peut engendrer une poussée d'insuffisance cardiaque. En cas de surdosage, des effets neurologiques peuvent apparaître (vertiges, troubles de la vision, tremblements) qui régressent à la diminution de la dose. Des signes gastro-intestinaux (nausées, troubles digestifs) sont également possibles.

Tableau 60 : Propriétés pharmacocinétiques du flécaïnide (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Flécaïnide 100 LI	2H30	90 %	40 %	14 H	Non	Principalement urinaire
Flécaïnide LP	Début en 2 à 3 H*	80 %	40 %	14 H		

* : les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum aux alentours de 22 heures après la prise

Chronopharmacologie du flécaïnide

Des études s'intéressant spécifiquement à l'optimisation du moment de prise n'ont pas été retrouvées. Cela peut s'expliquer par un schéma posologique simple : la forme LI, nécessite une administration biquotidienne matin et le soir pour présenter une bonne activité thérapeutique alors que les formes LP sont administrées une seule fois par jour. Les traitements étant souvent pris au long cours, dès que l'équilibre thérapeutique ciblé est atteint, il suffit de toujours d'administrer la flécaïnide à la même heure chaque jour.

Cependant, les doses thérapeutiques sont très variables. Pour les formes LP, les posologies peuvent aller de 50 mg à 300 mg/jour. C'est ce que révèle une étude de Takada et coll. (231), sur la difficulté de trouver le dosage approprié.

D'ailleurs, dans les traitements au long cours, il sera primordial de contrôler régulièrement la fonction rénale des patients et l'intégrité fonctionnelle du ventricule gauche pour éviter un surdosage (232-233). Si un surdosage survenait malgré les précautions, une diminution de la posologie et des dosages fréquents en flécaïnide seront nécessaires.

La biodisponibilité n'est pas affectée par une prise alimentaire concomitante (234). La prise des formes LP est majoritairement assurée le matin. Dans les études, c'est la prise matinale qui est toujours pratiquée certainement pour optimiser l'observance.

Conclusion :

La prise de flécaïnide sera recommandée à raison d'une prise unique quotidienne le matin, pendant ou en dehors du repas pour la forme à LP. La forme à LI sera administrée de manière biquotidienne le matin et le soir, pendant ou en dehors des repas (Tableau 61).

Tableau 61 : Recommandation proposée de prise de la flécaïnide

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Forme LI	2 prises/jour	Le matin et le soir : pendant ou en dehors du repas	B
Forme LP	1 prise/jour	Le matin : pendant ou en dehors du petit déjeuner	

2) L'amiodarone (Cordarone®) et la dronédarone (Multaq®)

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III ralentissant la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale et présentant un léger effet bradychardisant.

La dronédarone est elle aussi un antiarythmique de classe III, inhibiteur multi-canal inhibant les courants potassiques, sodiques et calciques, prolongeant ainsi le potentiel d'action et les périodes réfractaires.

L'amiodarone est indiquée dans les tachycardies et fibrillations supraventriculaires pour lesquelles il s'agit d'une molécule de référence.

La dronédarone possède une indication plus restreinte dans la prise en charge des fibrillations auriculaires afin d'en prévenir les récives et ralentir la fréquence cardiaque.

Les effets secondaires de l'amiodarone comprennent (235) l'apparition de dépôts cornéens bleus réversibles à l'arrêt du traitement, un risque de photosensibilisation (c'est pourquoi une protection solaire sera systématiquement conseillée aux patients), des dysthyroïdies en particulier des d'hypothyroïdies (236-237), des manifestations pulmonaires comme une pneumopathie interstitielle, une atteinte hépatique avec une augmentation franche des transaminases (238), ainsi que des symptômes neurologiques (tremblements, troubles du sommeil et neuropathies périphériques).

La dronédarone, molécule plus récente peut générer des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales) nécessitant la prise obligatoire de la molécule pendant un repas, des réactions cutanées (rash et prurit), une fréquente asthénie surtout à l'instauration du traitement ainsi qu'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (239).

Les paramètres pharmacocinétiques diffèrent selon les molécules (Tableau 62).

Tableau 62: Propriétés pharmacocinétiques des antiarythmiques (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Amiodarone	3 à 7 H	50 %	Non renseigné	20 à 100 jours	Hépatique	Via les fèces
Dronédarone	70 %, en 3 à 6 H	15 % (en raison d'un fort 1 ^{er} passage hépatique)	99 %	25-30 H	Hépatique importante (CYP 3A4)	

Chronopharmacologie de l'amiodarone et de la dronédarone

La chronopharmacologie des deux anti-arythmiques n'a pas été étudiée. La plupart des études retrouvées traitent de l'efficacité de chacune des molécules dans certaines indications spécifiques ou bien de leur comparaison (240). L'amiodarone reste la molécule de référence d'un point de vue efficacité, mais la dronédarone semble être une bonne alternative pour les patients présentant des effets secondaires thyroïdiens importants sous amiodarone.

Au niveau posologique, la dronédarone ne laisse pas beaucoup de place à la chronopharmacologie. Les recommandations sont claires : une administration biquotidienne, matin et soir pendant les repas.

L'amiodarone doit être administrée sur le long terme à raison d'une prise par jour de 200 mg (241). La très longue demi-vie de cette dernière (car stockée dans le tissu adipeux) semble laisser une souplesse au patient dans le choix de son moment de prise. L'observance sera privilégiée et le meilleur moment de prise de l'amiodarone sera celui du patient. La dose efficace peut toutefois varier selon les patients (de 200 mg un jour sur deux à 200 mg deux fois par jour) (Tableau 63).

Tableau 63 : Recommandation proposée de prise de l'amiodarone et de la dronédarone

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Amiodarone	1 à 2 prises/jour	Matin ou soir : pendant ou en dehors des repas	C
Dronédarone	2 prises/jour	Matin et soir : pendant les repas	

11. Les anti-vertigineux

1) L'acétylleucine (Tanganil®)

L'acétylleucine est un antivertigineux dont le mécanisme d'action reste encore inconnu. Elle est indiquée dans la prise en charge symptomatique de la crise de vertiges. Les seuls effets secondaires rapportés sont des éruptions cutanées ou d'urticaire. Les paramètres pharmacocinétiques ont très peu été explorés : le pic de concentration après l'administration par voie orale apparaît après 2 heures. La demi-vie est courte (une heure environ).

Chronopharmacologie de l'acétylleucine

Aucune étude sur les modalités de prise de l'acétylleucine n'a été trouvée. Les seules données disponibles sont celles du RCP qui mentionnent que la prise de l'acétylleucine doit être biquotidienne, le matin et le soir. La dose habituellement utilisée est de 1,5 à 2 g, mais lors d'une crise jusqu'à 3 à 4 g peuvent être administrés dans la même journée, toujours répartis en deux prises (Tableau 64).

Tableau 64 : Recommandation proposée de prise de l'acétylleucine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Si crise, en début de traitement	3 à 4 g/jour	Matin et soir, pendant ou en dehors des repas.	C
	1,5 à 2 g/jour		

2) La bétahistine (Bétaserk®, Lectil®)

La bétahistine est un antivertigineux analogue de l'histamine, ce qui faciliterait la microcirculation labyrinthique. Une étude très récente confirmerait l'augmentation de la circulation cochléaire chez le porc (242). La bétahistine aurait également un effet inhibiteur sur les neurones vestibulaires ce qui diminuerait la fréquence des crises de vertige.

La bétahistine est indiquée dans la prise en charge symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire.

Les effets indésirables sont essentiellement de nature gastro-intestinale : gastralgies, vomissements, nausées ou diarrhées qui pourront largement être diminués par une prise pendant le repas.

D'un point de vue pharmacocinétique, la bétahistine est rapidement et bien absorbée. La prise concomitante d'aliments ralentit l'absorption mais ne diminue pas la biodisponibilité. La bétahistine est métabolisée sous forme d'acide 2-pyridyl acétique. Sa demi-vie est d'environ 3 heures et son élimination principalement rénale.

Chronopharmacologie de la bétahistine

Aucune étude ne traite spécifiquement d'une possible chronothérapie. De très nombreuses études font le point sur les différentes indications et l'efficacité (243-244). Les informations disponibles sur le moment optimal de prise viennent donc principalement du RCP. La bétahistine 24 mg est administrée à raison d'un comprimé deux fois par jour, matin et soir. La prise aura lieu de préférence pendant les repas pour améliorer la tolérance digestive (Tableau 65).

Tableau 65 : Recommandation proposée de prise de la bétahistine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 cpr/prise 2 fois/jour	Matin et soir : pendant les repas	C

Rapport-Gratuit.com

VII. Le tractus gastro-intestinal

1. Chronobiologie de l'acidité gastrique

La variation circadienne de l'acidité gastrique a été l'une des premières étudiée (245). Chez des patients sains et en l'absence de nourriture, la sécrétion acide gastrique est minimale entre 10h00 et 12h00, augmente régulièrement à partir de 16h00 jusqu'à atteindre son maximum vers 22h00. La même variation est retrouvée chez des patients atteints d'ulcères gastroduodénaux mais ces derniers présentent un taux basal de sécrétion gastrique 40 % plus élevé que les patients sains (246). De plus, si dans un premier temps la prise alimentaire tamponne le milieu stomacal et diminue légèrement la sécrétion acide gastrique, cette dernière augmente de manière importante 1h30 à 2h00 après le repas. Comme pour les tests réalisés à jeun, les taux de sécrétions gastriques sont plus élevés et le restent plus longtemps chez les patients présentant un ulcère.

Des données partielles précisent les mécanismes de régulation de cette acidité gastrique. Il existe des facteurs la stimulant : la gastrine, l'histamine (cible des anti-sécrétoires anti-H₂) et le système parasympathique (contrôlé par le nerf vague). Des facteurs contrebalancent cette acidité : les prostaglandines E₁ et E₂, le mucus de la paroi gastro-intestinale et les ions bicarbonates. L'ulcère gastrique apparaît lorsque le fragile équilibre entre acidité et protection est déstabilisé.

D'un côté, des études chez des rats ont mis en évidence qu'une vagotomie inhibe la l'hypersécrétion gastrique vespérale (247). Le tonus parasympathique semble donc avoir un rôle majeur dans la régulation de la sécrétion gastrique.

D'un autre côté, la gastrine pourtant connue pour stimuler la sécrétion d'acide gastrique ne présenterait aucun rythme circadien (248). Ceci diminue grandement son application dans les variations nyctémérales de l'acidité gastrique.

2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

La protéine H⁺;K⁺ATPase (pompe à protons) est une enzyme localisée au pôle apical des cellules pariétales de l'estomac catalysant l'échange des ions H⁺ et K⁺ à l'origine de la sécrétion d'acide gastrique. Cette enzyme peut provoquer chez les patients sensibles, des brûlures d'estomac insoutenables.

Les IPP, sont devenus incontournables dans le traitement de très nombreuses pathologies gastro-œsophagiennes, en particulier l'ulcère gastrique ou duodéal, l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien (RGO) et dans les infections à *Helicobacter pylori* (où ils seront administrés à double dose) en association avec des antibiotiques.

Leur longue durée d'action (> 24 heures) autorise une prise unique quotidienne. Ils sont résorbés au niveau intestinal en 3 à 6 heures, présentent une forte fixation aux protéines plasmatiques (95 %) et sont éliminés par voies urinaire et biliaire.

Les effets secondaires des IPP restent assez bénins : parfois quelques troubles digestifs transitoires en début de traitement se traduisant par des nausées et vomissements, flatulences, douleurs abdominales, diarrhées ou constipation.

Les molécules constituant cette famille sont pour l'instant le pantoprazole, rabéprazole, l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Chronopharmacologie des IPP :

Les informations disponibles dans les RCP demeurent assez vagues. Elles proposent une dose unquotidienne sans préciser le moment optimal de la prise. Les connaissances acquises sur ces molécules nous feraient dire que le moment de la prise importe peu, car une fois la pompe à protons bloquée (de façon covalente, donc irréversible), les sécrétions acides sont largement diminuées.

L'acidité gastrique étant naturellement plus importante dans la soirée, la prise vespérale semblerait logique. Cependant, des études montrent que la prise matinale de 20 mg d'oméprazole est suffisante et optimale pour bloquer la sécrétion d'acide gastrique (249). De plus, l'observance médicamenteuse est supérieure le matin. La prise matinale a été à la fois confirmée et mise en doute par l'équipe de Hendel et coll. (250) qui a testé l'impact du moment d'administration de 40 mg d'oméprazole sur 17 patients présentant un RGO. Le pH gastrique et œsophagien a été enregistré 24 heures/24 pendant 14 jours. Les relevés d'acidité confirment que l'acidité diurne est mieux contrôlée avec la prise du matin et l'acidité nocturne mieux prise en charge avec l'administration du soir. Les patients confirment ces constatations : les symptômes diurnes mieux soulagés avec la prise du matin et les RGO nocturnes avec la prise vespérale.

Par ailleurs, des études comme celle de Hatlebakk et coll. (251) ont montré que l'effet d'un IPP (20 mg d'oméprazole ou 30 mg de lansoprazole) est supérieur sur la diminution de l'acidité gastrique lorsque celui-ci est administré 15 minutes avant le petit déjeuner. En effet, la pompe à protons est activée lors d'une prise alimentaire et donc serait plus largement bloquée par les inhibiteurs.

Le meilleur moment de prise serait donc le matin, 15 minutes avant le petit déjeuner.

Cependant, dans les années 2000, certaines études sont venues nuancer ce moment apparemment optimal de prise des IPP.

Dans une étude comparant la prise matinale contre la prise vespérale de rabéprazole chez des patients atteints de RGO (252), les deux moments de prise entraînent chacun une baisse significative de l'acidité gastrique nocturne. Mais l'étude suggère que le rythme de vie de nombreux patients doit être pris en compte. Les petits déjeuners sont souvent très légers, voire même inexistant chez de nombreuses personnes actives. La prise d'IPP, non suivie d'une prise alimentaire serait insuffisante pour une bonne efficacité. De plus, le repas le plus conséquent de la journée est souvent celui du soir ce qui entraîne des RGO nocturnes quasiment systématiques chez les patients sensibles. La prise d'IPP dans ce cas là, serait bien plus bénéfique le soir avant le repas.

En 2006, une étude sur un nouvel IPP, le ténatoprazole indique qu'il serait bénéfique de s'adapter aux symptômes ressentis par le patient (253). L'administration matinale contrôlerait mieux l'acidité diurne alors que l'administration vespérale diminuerait plus significativement la montée acide nocturne.

Conclusion

La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons sera recommandée par défaut le matin, un quart d'heure avant le petit déjeuner (uniquement si le patient mange). Si ce n'est pas le cas, une prise le soir, 15 minutes avant le dîner sera préférée.

Le mieux serait finalement d'adapter les prises aux douleurs décrites par le patient (Tableau 66).

Tableau 66 : Recommandation proposée de prise des IPP

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Prise d'un petit déjeuner	1 cpr/jour	Le matin : 15 minutes avant le petit déjeuner	A
- Pas de petit déjeuner - Symptômes à prédominance nocturne	1 cpr/jour	Le soir : 15 minutes avant le repas	B

3. Les antiacides, anti-reflux et pansements intestinaux

1) Les antiacides locaux (Gélox®, Maalox®, Phosphalugel®)

Les antiacides locaux ne sont en aucun cas une solution à long terme pour le traitement d'un ulcère gastrique car leur efficacité est inférieure à celle des antihistaminiques H₂ ou des IPP.

Cependant, étant en libre accès à l'officine les antiacides locaux disposent d'une place importante dans le traitement ponctuel des acidités gastro-œsophagiennes.

C'est ainsi que les antiacides locaux sont indiqués dans la prise en charge symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œsogastroduodénales, soit en traitement ponctuel, soit en complément d'un traitement par IPP ou anti-H₂ qui se révélerait insuffisant.

Les antiacides locaux présentent des compositions différentes :

- Hydroxyde d'aluminium et de magnésium : effet antiacide, protecteur de la muqueuse œsogastroduodénale (Gélox®, Maalox®, Xolaam®) ;
- Phosphate d'aluminium : antiacide (Phosphalugel®) ;
- Monmectite : adsorbant et couvrant (Gélox®).

Les effets secondaires de ces molécules sont rares car elles ne sont pas résorbées (ou en très faible quantité). De fortes doses d'aluminium sur le long terme pourraient, chez des patients insuffisants rénaux, induire une encéphalopathie. L'hydroxyde d'aluminium peut engendrer une déplétion phosphorée par captage des phosphates alimentaires. Enfin, le phosphate d'aluminium possède un effet constipant.

La pharmacocinétique de ces molécules est inexistante. N'étant pas assimilées par l'organisme, elles agissent uniquement localement dans le tube digestif.

Chronopharmacologie des antiacides locaux

Ces molécules agissant uniquement localement au niveau du tube digestif, leur administration ne dépend pas de leur pharmacocinétique. Le paramètre principal à prendre en compte est leur capacité à se lier et à complexer de nombreuses autres molécules médicamenteuses lorsqu'elles sont administrées en même temps. Il sera primordial de les administrer à distance d'autres traitements, l'idéal serait de laisser deux heures (surtout avec les médicaments à faible marge thérapeutique comme les AVK, la L-thyroxine et même les fluoroquinolones).

D'un point de vue efficacité, il est recommandé de ne pas les prendre pendant un repas, mais environ 90 minutes après le début de la prise alimentaire.

Pour un traitement d'appoint, il sera bénéfique de les prendre au moment de la douleur (Tableau 67).

Tableau 67 : Recommandation proposée de prise des antiacides locaux

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Gélox®	1 sachet/ prise jusqu'à 6/jour	1 sachet au moment des douleurs, à distance d'une prise médicamenteuse et 90 minutes au moins après un repas.	C
Maalox®, Xolaam®	1 à 2 cpr/prise jusqu'à 6/jour	1 à 2 cpr/sachet au moment des douleurs, à distance d'une prise médicamenteuse et 90 minutes au moins après un repas.	
Phosphalugel®	1 à 2 cpr jusqu'à 3/jour	1 à 2 cpr/sachet au moment des douleurs, à distance d'une prise médicamenteuse et 90 minutes au moins après un repas.	

2) Pansement digestif : la diosmectite (Smecta®)

La diosmectite est un silicate double d'aluminium et de magnésium. Sa structure en feuillet et sa forte viscosité lui confèrent un pouvoir couvrant de la muqueuse digestive. C'est un adsorbant de l'eau, des gaz et dans une moindre mesure des toxines microbiennes. La diosmectite est principalement indiquée dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques ainsi que dans les douleurs œsogastroduodénales et coliques.

Quelques effets indésirables sont à noter, surtout l'induction d'une constipation en cas de doses trop importantes, parfois des flatulences et vomissements.

La diosmectite possède une action uniquement locale dans la mesure où elle n'est pas résorbée.

Chronopharmacologie de la diosmectite

La diosmectite agissant localement et souvent utilisée ponctuellement, elle pourra être administré à la demande dans la limite de 3 sachets par jour (cette posologie pourra être doublée en tout début de traitement). Le moment de prise sera adapté en fonction de la pathologie traitée : après les repas pour les œsophagites (comme pour Gaviscon®) et plutôt à distance des repas pour une diarrhée. Dans tous les cas, l'administration concomitante avec d'autres médicaments devra être évitée (Tableau 68).

Tableau 68 : Recommandation proposée de prise de la diosmectite

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Œsophagite	1 sachet 3 fois/jour	Après les repas	C
Diarrhée		A distance des repas et d'autres médicaments	

3) Gaviscon® (alginate + bicarbonate de sodium)

Gaviscon® est un médicament indiqué dans le reflux gastro-œsophagien. Sa composition très spécifique lui permet, au contact du bol alimentaire, de former un gel surnageant à la surface, tapissant ainsi la muqueuse gastrique et œsophagienne si des reflux apparaissent. C'est une barrière physique qui diminue considérablement le nombre de reflux, comme le confirme une étude très récente de 2012 (254). Dans le traitement du RGO, Gaviscon® apparaît presque aussi efficace qu'un IPP. Enfin, son pH alcalin permet de diminuer localement l'acidité gastrique (seulement en surface du bol alimentaire).

Aucun effet secondaire n'est rapporté avec ce médicament. Il faudra simplement préconiser au patient de rester en position debout ou assise dans les 2 heures suivant une prise alimentaire pour limiter le phénomène de reflux et garantir une meilleure efficacité.

D'un point de vue pharmacocinétique, Gaviscon® se transforme immédiatement au contact d'un liquide acide. Il persiste durablement sur le bol alimentaire (2 à 4 heures) et s'évacue au fil de la vidange gastrique.

Chronopharmacologie du Gaviscon®

Gaviscon® possédant une activité uniquement locale, il convient de l'administrer dès qu'un phénomène de RGO importune le patient. Il sera important de le prendre après l'ingestion de nourriture, sinon son efficacité en sera largement diminuée (255). De plus, si le patient est quotidiennement sujet à un RGO, pourra lui être conseillé en prévention de prendre un sachet de Gaviscon® 30 minutes après la fin de chacun des principaux repas et éventuellement un dernier au moment du coucher (si les symptômes sont nocturnes) (Tableau 69).

Tableau 69 : Recommandation proposée de prise du Gaviscon®

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
RGO chronique	1 sachet ou cpr/prise 3 à 4 fois/jour	30 minutes après chaque repas et au coucher	A

4. Antidiarrhéiques et antiseptiques intestinaux

1) Le lopéramide (Imodium®, Arestal®)

Le lopéramide est un antidiarrhéique analogue des opiacés, dénué d'effet central aux doses usuelles. Il présente une activité anti-sécrétoire en augmentant le flux hydro-électrolytique de la lumière de l'intestin vers le pôle plasmique des entérocytes et ralentit le transit colique.

Il est principalement indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques sans signes de gravité (présence de sang dans les selles et fièvre importante persistante). Le patient devra en même temps suivre les règles hygiéno-diététiques classiques, en particulier une bonne réhydratation orale et un régime alimentaire adapté aux circonstances.

L'effet secondaire le plus souvent rencontré est une constipation. C'est un médicament très efficace, c'est pourquoi il conviendra de préciser au patient de ne pas en abuser. De plus, quelques gênes digestives comme des douleurs abdominales, des ballonnements et des nausées peuvent apparaître.

D'un point de vue pharmacocinétique, le lopéramide est très peu résorbé dans l'organisme. Cependant, il faudra distinguer le lopéramide et l'oxyde de lopéramide (prodrug du lopéramide), les paramètres étant légèrement différents.

Le lopéramide subit un fort premier passage hépatique, en particulier par le CYP 3A4 (256).

Tableau 70 : Propriétés pharmacocinétiques du lopéramide (32), (257)

	Absorption	Biodisponibilité	½ vie	Métabolisme	Élimination
Lopéramide (Imodium®)	Non renseigné	2 %	11 H	Forte Hépatique	Principalement dans les fèces
Lopéramide oxyde (Arestal®)	0,5 à 1 H	Non renseigné	1 H		

Chronopharmacologie du lopéramide

Le lopéramide étant le plus souvent utilisé ponctuellement, aucune étude chronopharmacologique pure n'a été trouvée à son sujet. Son mode d'action impliquerait que le meilleur moment de prise serait à distance des repas afin d'avoir un bon contact avec la muqueuse intestinale et d'exercer son effet antisécrétoire.

Une étude sur des chiens, s'intéressant aux modalités d'action d'Arestal® a montré qu'il se lie à des récepteurs intestinaux et libère progressivement le principe actif (258).

La dose maximale est limitée à 16 mg par jour (8 mg pour l'oxyde de lopéramide). Il faudra conseiller au patient de prendre deux comprimés pour la première prise ; une prise supplémentaire sera nécessaire uniquement si des selles liquides sont de nouveau émises (Tableau 71).

Tableau 71 : Recommandation proposée de prise du lopéramide

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 cpr la 1 ^{ère} prise ; puis un cpr/prise	Plutôt à distance des repas.	C

2) Le racécadotril (Tiorfan®)

Le racécadotril est un antidiarrhéique par action antisécrétoire intestinale. Son mécanisme d'action est différent de celui du lopéramide (259) : c'est un inhibiteur puissant de l'enképhalinase, enzyme responsable de la dégradation des enképhalines présentes au niveau du tube digestif. Cela diminue la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes. Le racécadotril n'agit donc pas sur le transit intestinal et ainsi n'entraîne pas de constipation secondaire comme le lopéramide. Il présente une efficacité similaire comme le démontre l'étude de Matheson (260).

Son indication est la même que le lopéramide, soit la prise en charge symptomatique des diarrhées aiguës toujours en complément d'une bonne réhydratation.

De rares effets secondaires ont été décrits : somnolence, rash cutané et exceptionnellement constipation.

La pharmacocinétique est bien connue : le racécadotril est rapidement absorbé en 30 à 60 minutes ; son principal métabolite actif est fortement lié aux protéines plasmatiques à hauteur de 90 %. Sa demi-vie est d'environ 3 heures. Il subit une métabolisation hépatique et son élimination est mixte (rénale, fécale et pulmonaire).

Chronopharmacologie du racécadotril.

Aucune étude chronopharmacologique n'a été retrouvée dans la littérature. La prise de racécadotril durant un repas n'altère pas sa biodisponibilité mais retarde son action d'une heure et demie. Pour obtenir un effet rapide sur une diarrhée aiguë très souvent handicapante pour le patient, il sera préférable d'administrer Tiorfan® en dehors des repas. Le traitement maximum sera de 7 jours et la dose maximale quotidienne est de 300 mg, soit 3 gélules (Tableau 72).

Tableau 72 : Recommandation proposée de prise du racécadotril

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 gél/prise 3 fois/jour	A la demande, plutôt en dehors ou au début des repas	C

3) *Saccharomyces boulardii* (Ultra-Levure®)

Ultra-levure® est composé de micro-organismes à vocation antidiarrhéique. En effet, *Saccharomyces boulardii* est une levure probiotique non pathogène qui a pour but de renforcer la flore intestinale.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, toujours en complément d'une bonne réhydratation.

Il ne présente théoriquement aucun effet secondaire néfaste chez l'homme.

D'un point de vue cinétique, *Saccharomyces boulardii* transite dans le tube digestif sans le coloniser. Il est naturellement éliminé en 3 à 5 jours à l'arrêt du traitement.

Chronopharmacologie d'Ultra-levure®

Saccharomyces boulardii étant un organisme vivant, c'est le principal paramètre qui régit les modalités d'administration. Une étude de 2008 menée par Graff et coll. (261) indique que la bactérie est sensible à des pH très acides. Ainsi elle trouve une survie totale à pH > 4, mais se dégrade à des pH plus acides. Même si la forme gélule doit la protéger, il sera plus raisonnable de prendre le médicament au moment d'un repas, pour profiter de l'effet tampon du bol alimentaire.

Ce médicament étant une levure, il sera sensible aux traitements antifongiques que pourra prendre le patient. La prise pendant un repas le plus éloigné possible d'un antifongique par voie orale sera donc recommandée (aucun problème avec toutes les formes topiques) (Tableau 73).

Tableau 73 : Recommandation proposée de prise de l'Ultra-levure®

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Ultra-levure® 50 mg	2 gél/prise 2 fois/jour	Le midi et le soir pendant le repas	C
Ultra-levure® 200 mg	1 gél/jour	Le midi pendant le repas	

4) Antiseptique intestinal : le nifuroxazide (Ercéfuryl®, Diafuryl®, Bifix®, Panfurex®)

Le nifuroxazide est un antiseptique intestinal de la famille des nitrofuranes. Il aurait des propriétés bactériostatiques après son activation par les réductases bactériennes.

Il est indiqué dans la prise en charge des diarrhées aiguës d'origine bactérienne sans signes de gravité (sang dans les selles, altération de l'état général). Il n'altère pas la flore bactérienne commensale de l'intestin (262). De plus, une étude d'efficacité indique qu'il permettrait une diminution d'environ 25 % du temps nécessaire avant la disparition des symptômes (2,09 jours contre 3,26 pour le placebo) (263).

Les effets secondaires sont rares mis à part une possible réaction allergique à la molécule.

Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été explorés car le nifuroxazide n'est presque pas résorbé au niveau de la muqueuse intestinale.

Chronopharmacologie du nifuroxazide.

Aucune étude chronopharmacologique n'a encore été menée sur cette molécule. La posologie recommandée est de 800 mg par jour en 2 ou 4 prises pendant trois jours. Il faudra toujours recommander en même temps une réhydratation au patient d'autant plus s'il s'agit d'un enfant (la réhydratation est la mesure prioritaire à mettre en place avant même d'envisager une solution médicamenteuse). Aucune information sur l'administration concomitante ou non avec de la nourriture n'est disponible (Tableau 74).

Tableau 74 : Recommandation proposée de prise du nifuroxazide

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 gél 2 fois/jour	Matin et soir, pendant ou en dehors des repas	C

5. Les laxatifs

La constipation est le premier trouble gastro-intestinal référencé dans les pays industrialisés. Elle touche toutes les populations avec une prévalence majorée chez les femmes et les personnes âgées. Il est important de la prendre en charge pour le confort quotidien du patient. Les solutions médicamenteuses sont nombreuses mais avant toute délivrance, les règles hygiéno-diététiques (RHD) devront être rappelées (264), car elles seront la plus solide base d'un bon transit intestinal (boire 1,5L de liquide par jour, manger des fibres en quantité suffisante, pratiquer une activité physique régulière...).

Les solutions médicamenteuses étant diverses, il sera intéressant d'éviter en première intention les traitements trop irritants comme les lavements et les laxatifs stimulants. Le conseil d'un laxatif osmotique ou d'un laxatif de lest devra être privilégié dans un premier temps.

Plusieurs types de laxatifs osmotiques sont disponibles :

- Les laxatifs osmotiques hypoammoniamiants (à base de disaccharides de synthèse) comme Duphalac® (lactulose = fructose + galactose) et Importal® (lacticol = sorbitol + galactose). Le disaccharide permet d'augmenter l'hydratation et le volume des selles par effet osmotique. Dans le côlon, la flore bactérienne commensale les transforme en acides organiques qui font baisser le pH du contenu colique, diminuant l'absorption de l'ammoniac. Il existe une association avec un lubrifiant, Mélaxose® (lactulose + huile de paraffine) combinant l'effet des deux molécules pour un meilleur ramollissement des selles ;
- Les laxatifs osmotiques à base de macrogols de haut poids moléculaire (3350 ou 4000) comme Forlax®, Movicol® et Transipeg®. Ces longs polymères linéaires sont capables de retenir les molécules d'eau *via* des liaisons hydrogènes. Ce phénomène entraîne une augmentation du volume du contenu intestinal, entraînant une stimulation du péristaltisme intestinal ;

- Les laxatifs de lest ou laxatifs mucilagineux comme Spagulax®. Ils sont à base de polysaccharides à fort pouvoir hygroscopique qui ne sont pas digérés. Ils permettent d'augmenter le volume de la masse fécale en captant l'eau et parviennent à en modifier la consistance *via* la formation d'un gel colloïdale hydrophile. Il faudra être prudent avec ces derniers qui nécessitent l'absorption d'une quantité d'eau suffisante pour éviter une occlusion intestinale.

Dans l'ensemble, les laxatifs, quelque soit leur classe sont indiqués dans le traitement symptomatique de la constipation.

Il faudra préciser au patient que ces laxatifs « doux » mettront tous entre 24 à 48 heures avant de provoquer l'effet attendu.

Les effets secondaires comprennent des météorismes, des ballonnements, des douleurs intestinales, des diarrhées secondaires à des posologies trop élevées (265). Le plus dangereux sera une stagnation générale de l'activité intestinale secondaire et la formation d'un bézoard surtout avec les laxatifs de lest. Il sera primordial que les patients aient une hydratation importante et continue pendant toute la durée de ces traitements.

Les laxatifs stimulants peuvent induire une dépendance chez certains patients. Il sera important de rappeler systématiquement le caractère ponctuel de ces traitements.

Leur pharmacocinétique est nulle car toutes ces molécules restent dans le tractus gastro-intestinal. Leur élimination se fera au fil des exonérations attendues.

Chronopharmacologie des laxatifs osmotiques et de lest.

Aucune étude chronopharmacologique n'a été retrouvée pour cette classe de molécules. On conseille habituellement la prise des laxatifs osmotiques le matin, à jeun, pour permettre une bonne stimulation du péristaltisme intestinal. Toute la dose peut être administrée à ce moment là ou fragmentée dans la journée. La posologie d'un sachet le matin à jeun et un le soir au coucher peut être intéressante pour le confort du patient. Cependant, pour les laxatifs de lest et lubrifiant, il sera préférable de fragmenter la dose quotidienne avant chaque repas (entre une à trois prise par jour) et de conseiller au patient d'éviter la position allongée pendant une à deux heures suivant la prise (Tableau 75).

Tableau 75 : Recommandation proposée de prise des laxatifs osmotiques et de lest

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Lactulose (Duphac®)	1 sac/prise 1 à 3 fois/jour	Matin à jeun, midi et soir avant les repas	C
Lacticol (Importal®)	2 sac/prise 1 fois/jour	Matin à jeun	
Macrogol 4000 (Forlax®)	1 à 2 sac/prise 1 fois/jour		
Macrogol 3350 (Movicol®)			
Macrogol 3350 (Transipeg®)			
Ispaghul (Spagulax®)	1 sac/prise 3 fois/jour	Avant chaque repas	
Lactulose+paraffine (Mélaxose®)	1 à 3 cuillères à café/jour		

6. Les antispasmodiques

Les antispasmodiques sont des médicaments très utilisés dont les indications sont assez semblables même si des différences sur leur mode d'action demeurent. Les données pharmacocinétiques des RCP respectifs et de la littérature sont relativement limitées, les connaissances chronopharmacologiques restent encore moins fournies. Seules des études d'efficacité existent en grand nombre.

Le phloroglucinol, la mébévérine et l'alvérine sont des antispasmodiques musculotropes. Ils soulagent les spasmes des fibres musculaires lisses et calment les douleurs du tractus gastro-œsophagien. La trimébutine est également antispasmodique mais présente un effet supplémentaire sur la motricité intestinale *via* sa propriété d'agoniste enképhalinergique. Le pinavérium est un spasmolytique spécifique du système digestif par antagonisme calcique au niveau des cellules musculaires lisses intestinales.

Les antispasmodiques sont principalement indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. Le phloroglucinol est aussi actif sur les manifestations spasmodiques, douleurs en gynécologie et au cours de la grossesse (266-267).

Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été étudiés dans leur totalité (Tableau 76).

Tableau 76 : Propriétés pharmacocinétiques des antispasmodiques (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Phloroglucinol	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	NR	Non renseigné	Non renseigné
Trimébutine	1 à 2 H					Urinaire (70 %)
Mébévérine	Non renseigné			2,5 H	Hépatique	Urinaire
Pinavérium	1 H	< 1 %	96 %	1,5 H	Non renseigné	Par les fèces

Chronopharmacologie des antispasmodiques.

Aucune étude spécifique chronopharmacologique concernant directement les antispasmodiques n'a été trouvée. Cependant, ce sont des traitements symptomatiques qui doivent être administrés à la demande et quotidiennement à chaque repas pour les patients souffrant de pathologies chroniques comme le syndrome du colon irritable. Une étude déjà ancienne de 1992 (268) qui s'est intéressée à l'arsenal thérapeutique disponible pour le colon irritable, semble indiquer que la trimébutine soulage mieux les douleurs des patients quand elle est administrée pendant le repas.

L'équipe de Lüttecke K. (269) a observé une efficacité comparable entre de la trimébutine 200 mg administrée 3 fois par jour et la mébévérine 100 mg à 4 prises par jour.

Les autres études traitant des spasmolytiques concernent presque toutes leur efficacité (270-271).

Conclusion

En l'absence d'études concrètes concernant l'optimisation de la prise des antispasmodiques, les données des RCP respectifs de chaque molécule restent la seule source disponible concernant les modalités d'administration. L'administration peut avoir lieu avant, pendant ou après les repas, sauf pour le pinavérium pour lequel la prise concomitante d'aliments est recommandée (pour en limiter les effets secondaires) (Tableau 77).

Tableau 77 : Recommandation proposée de prise des antispasmodiques

	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Phloroglucinol	1 à 2 cpr/prise (6 cpr/24 H max)	Au moment des douleurs, pendant ou hors de repas	C
Trimébutine	1 cpr 3 fois/jour		
Mébévérine	2 à 3 prises/jour	Avant les repas ou au moment des douleurs	B-C
Pinavérium	2 cpr/jour	Matin et soir : pendant les repas	
Alvérine/siméticone	1 à 3 prises/jour	Avant les repas ou au moment des douleurs	C
Phloroglucinol/siméticone	2 gél/prise 3 fois/jour		

7. Les antiémétiques : la dompéridone (Motilium®) et la métopimazine (Vogalène®)

La dompéridone et la métopimazine sont des antagonistes dopaminergiques qui théoriquement ne traversent pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), donc sont dénués d'effets centraux. Ils présentent beaucoup moins d'effets secondaires que le métoclopramide qui traverse plus aisément la BHE. Leur effet antiémétique serait dû à des effets périphériques : d'abord sur la motilité gastrique, ensuite grâce à l'action anti-dopaminergique sur les chimiorécepteurs de la *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) au niveau de l'*area postrema*, située en dehors de la BHE.

Les antiémétiques sont indiqués dans la prise en charge symptomatique des nausées et vomissements. La dompéridone possède des indications supplémentaires comme adjuvante dans le traitement des gênes abdominales, des régurgitations gastriques et des sensations de distensions gastriques (272). Les deux molécules sont assez efficaces et plutôt bien tolérées. Elles sont essentielles dans l'arsenal thérapeutique, en particulier comme adjuvant des effets secondaires post-chimiothérapies (273). La dompéridone est une excellente alternative thérapeutique au métoclopramide (274).

Si les effets secondaires de la dompéridone sont beaucoup moins prononcés que ceux du métoclopramide, ils restent non négligeables surtout dans les traitements au long cours. Des troubles extrapyramidaux, une augmentation du taux de prolactine (galactorrhée, gynécomastie et aménorrhée) et quelques troubles digestifs peuvent être ressentis. La dompéridone exposerait aussi à un possible allongement de l'espace QT surtout chez les enfants (275). La métopimazine entraîne elle, un risque d'hypotension orthostatique et parfois de somnolence.

Enfin, Parkmann et coll. (276) ont étudié l'impact du patrimoine génétique sur la sensibilité individuelle à l'efficacité de la dompéridone. C'est ainsi que des gènes pourraient également renseigner sur la future incidence d'effets secondaires.

La pharmacocinétique de ces molécules est bien documentée (Tableau 78).

Tableau 78 : Propriétés pharmacocinétiques des antiémétiques (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Dompéridone	30-60 minutes	15 %	92 %	7-9 H	Hépatique importante	30 % urinaire 65 % fèces
Métopimazine	30 minutes	22 %	Non renseigné	4H30	Hépatique	

Chronopharmacologie des antiémétiques

L'optimisation de prise de ces médicaments pourtant très courants n'est pas correctement documentée. Les équipes spécialisées de chronobiologie et chronopharmacologie n'ont pas encore défini de ligne directrice pour les antiémétiques. Des études sur leur absorption et sur les doses administrables apportent une base de réflexion. La prise de nourriture et l'augmentation du pH gastrique augmenteraient légèrement le temps d'absorption et la demi-vie de la dompéridone. Une étude de Zhang et coll. (277) de 2007 a observé l'effet d'un traitement par IPP sur les paramètres pharmacocinétiques de la dompéridone. L'IPP entraîne une diminution de la C_{max} de 16 % alors que la demi-vie est légèrement augmentée. Aucune différence significative d'efficacité n'étant retrouvée, l'usage concomitant des deux molécules est compatible. Les IPP augmentent le pH gastrique en diminuant la quantité de protons sécrétés, ils miment ainsi ce qu'induit une prise alimentaire. L'administration de la dompéridone serait donc possible avant ou pendant un repas.

Une seconde étude s'est intéressée aux répercussions de la dompéridone sur la vidange gastrique avant un repas très riche en graisse (10 mg administrés 30 minutes avant le repas). Cette étude limitée à 13 patients ne relève aucune différence significative de rapidité de la vidange gastrique (278). La haute teneur en graisse du repas pourrait être la cause de non-efficacité.

La dose maximale par jour de dompéridone est de 80 mg pour un adulte en bonne santé. Des auteurs (279) proposent que la dose quotidienne maximale soit de 120 mg par jour avec des prises de 10 à 30 mg, matin, midi et soir (15 à 30 minutes avant chaque repas) et au coucher.

Les recherches sur la métopimazine ont été moins nombreuses. Des doses de 20 et 50 mg de métopimazine ont été administrées soit à jeun soit pendant un repas (280). Les aliments ont diminué l'ASC pour la dose de 20 mg, mais quasiment pas pour celle de 50 mg. L'absorption de la forte dose ne semble ainsi pas être affectée par la prise d'aliment. La métopimazine présenterait une absorption dose-dépendante. Cependant, en France, les dosages disponibles étant seulement de 7,5 et 15 mg, il faudrait éviter une prise concomitante avec un repas si un effet rapide est souhaité. C'est pourquoi il serait préférable comme pour la dompéridone d'administrer la métopimazine 15 à 30 minutes avant une prise alimentaire.

Une autre étude a testé sur des patients en chimiothérapie l'administration toutes les 4 heures de différentes doses (6×20, 6×30, 6×40, 6×50 et 6×60 mg) (281). L'étude évaluant le rapport bénéfice risque de chaque dosage a été menée sur 38 patients. L'effet secondaire principal constitué par l'apparition de vertiges dus à une hypotension orthostatique trop importante n'est apparu qu'à partir de 40 mg par prise. La métopimazine pourrait donc être administrée jusqu'à 30 mg toutes les 4 heures en vue d'augmenter l'efficacité de la molécule, surtout dans les nausées et vomissements chimio-induits.

Conclusion :

La prise des antiémétiques pourra être généralisée 15 à 30 minutes avant chacun des trois repas de la journée, plus une prise le soir au coucher. Cependant, les doses actuellement en vigueur en France ne peuvent être dépassées. Il faudra donc se limiter à l'usage à 80 mg/jour pour la dompéridone et de 30 mg/jour pour la métopimazine (Tableau 79).

Tableau 79 : Recommandation proposée de prise des antiémétiques

	Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Dompéridone	Traitement à long terme	10 à 20 mg/prise 1 à 4 fois par jour	15-30 minutes avant chaque repas et au coucher	A
Métopimazine		7,5 mg : 4 prises/j 15 mg : 2 prises/j		
Dompéridone	Traitement ponctuel	10 à 30 mg/prise 1 à 3 fois/j		B
Métopimazine		7,5 à 30 mg/prise 1 fois/j		

8. Supplémentations

1) Le magnésium (Magné B6®)

Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Son activité propre se caractérise par une diminution de l'excitabilité neuronale et de la transmission musculaire. C'est également un partenaire incontournable de nombreuses réactions enzymatiques.

La complémentation en magnésium est indiquée en cas de carences magnésiennes avérées chez des patients dont la fatigue est chronique, lors d'un coup de pompe important ou en cas de crampes musculaires à répétition.

Les effets secondaires sont peu nombreux, à type de diarrhées et de douleurs abdominales avec des doses importantes ou lors d'une cure prolongée.

L'absorption digestive des sels de magnésium est médiocre, aux alentours de 50 % de la dose ingérée ; son élimination est principalement rénale.

Des études chronopharmacologiques concernant le magnésium n'ont pas été retrouvées. La prise est habituellement recommandée au moment des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs. La dose journalière sera à répartir en 2 à 3 prises (Tableau 80).

2) Le fer (Tardyféron®, Tardyféron B9®)

Le fer est un élément indispensable à l'organisme humain, rentrant en particulier dans la structure de l'hémoglobine.

La supplémentation en fer est indiquée dans la prise en charge d'une carence effective, lorsque les apports alimentaires sont insuffisants ou au cours de la grossesse.

Les effets secondaires classiquement rencontrés avec l'administration d'un complément en fer sont en premier lieu un inconfort digestif important (nausées, constipation) et une coloration noire des selles.

Le fer ferreux est mieux absorbé que le fer élément (282) sans dépasser un taux d'absorption de 10 à 20 %. Il est principalement absorbé dans la partie supérieure du duodénum.

D'un point de vue chronopharmacologique, un rythme circadien a été mis en évidence pour le fer. D'après Cao et coll. (283) le taux sanguin en fer est maximal à 10H00 et décroît tout le long de la journée pour atteindre sa valeur minimal à 20H00.

Par ailleurs, une étude de Ekenved et coll. (284) a montré que la prise de nourriture diminue le taux d'absorption du fer. Or, il sera recommandé aux patients touchés par des effets secondaires digestifs une prise lors du repas.

Il sera important d'éloigner la prise de thé ou de café qui sont chélateurs du fer, diminuant de façon très importante l'absorption (285).

En conclusion, pour les patients supportant bien l'ingestion de fer, une prise le matin sera recommandée avant le petit déjeuner. Cette prise sera à décaler pendant le petit déjeuner pour les patients fragiles au niveau digestif (Tableau 80).

3) Le potassium (Diffu-K®, Kaléorid®)

Le potassium est un cation majoritairement intracellulaire possédant un rôle central dans la polarisation membranaire, l'activité neuromusculaire, l'automatisme cardiaque et intervenant au sein de nombreuses réactions enzymatiques. Les besoins quotidiens sont généralement pris en charge par les apports nutritionnels quotidiens, sauf en cas de vomissements ou diarrhées répétés. La principale cause d'hypokaliémie est iatrogène (diurétiques de l'anse, thiazidiques, indapamide et cicléstanine, corticoïdes et laxatifs).

L'indication principale est logiquement le traitement des hypokaliémies.

Les effets indésirables sont rares, comprenant un risque ulcérogène (c'est pourquoi il conviendra d'éviter la position allongée dans la demi-heure suivant la prise) et une hyperkaliémie qu'il faudra absolument surveiller par des dosages réguliers durant le traitement.

L'absorption du potassium est assez lente et son élimination demeure principalement urinaire.

Aucune donnée chronopharmacologique sur la supplémentation en potassium n'a été retrouvée. Les recommandations validées dans le RCP indiquent que la dose quotidienne doit être administrée en 2 ou 3 prises, plutôt en fin de repas pour limiter au maximum un potentiel risque d'ulcération (Tableau 80).

4) L'acide folique (Spéciafoldine®)

L'acide folique ou acide ptéroylmonoglutaminique est une vitamine du groupe B. Il intervient comme coenzyme lors de la synthèse des acides nucléiques et des purines, qui sont indispensables à la maturation des érythrocytes ; une carence en folate entraîne souvent une anémie mégaloblastique.

L'acide folique est principalement indiqué dans les anémies mégaloblastiques par carence en folates, dans les troubles chroniques de l'absorption intestinale, dans les carences d'apport (alcoolisme, malnutrition) et très souvent au cours de la grossesse lors de carences avérées (une carence en folates durant la grossesse peut engendrer une *spina-bifida*, c'est-à-dire une non fermeture du tube neural).

Les effets secondaires sont limités à quelques troubles gastro-intestinaux chez quelques individus.

L'acide folique est rapidement absorbé (C_{max} obtenue en 1 à 2 heures) et son élimination est mixte.

Comme pour les autres compléments vitaminiques, l'optimisation de prise de cette molécule n'a pas encore été étudiée. Généralement, la prise est unique quotidienne le matin au moment du petit déjeuner (de manière à en améliorer l'observance) (Tableau 80).

Tableau 80 : Recommandation proposée de prise des molécules de supplémentation

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Magnésium	2 à 3 prises/jour	Matin, midi et soir pendant les repas	C
Fer, patients supportant bien la prise	1 à 2 prises/jour	Matin et midi, 15 min avant le repas	
Fer, patients ne supportant pas la prise		Matin et midi, pendant les repas	
Potassium	2 à 3 prises/jour	Matin, midi et soir, à la fin des repas	
Acide folique	1 prise/jour	Matin, au moment du petit déjeuner	

9. Anti-lithiasique : l'acide ursodéoxycholique (Délursan®)

L'acide ursodéoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez un individu sain. Contrairement aux acides biliaires endogènes (acide chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique et lithocholique), il est très hydrophile et ne présente pas de propriétés détergentes. Il permet de modifier la composition de la bile, en devenant l'acide biliaire principal et prend la place des acides biliaires hydrophobes endogènes et stimule leur élimination. Il présente un rôle protecteur pour les hépatocytes et les cholangiocytes.

L'acide ursodéoxycholique est principalement indiqué dans la dissolution des calculs biliaires de moins de 15 mm. Il est utilisé en première intention dans les lithiases biliaires cholestéroliques chez des patients présentant une contre-indication majeure à l'intervention chirurgicale, ainsi que dans les hépatopathies cholestatiques chroniques (atteinte hépatique de la mucoviscidose, cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante).

Très peu d'effets secondaires sont recensés mis à part un rare risque de diarrhées. L'acide ursodéoxycholique est bien absorbé de façon passive au niveau de l'intestin grêle et présente une élimination hépatique.

Chronopharmacologie de l'acide ursodéoxycholique.

Très peu de données sont disponibles, seules des études de doses efficaces ont été menées (286). Il ressort qu'une dose de 600 mg est efficace à 83 % sur la diminution des calculs biliaires. L'administration de la dose quotidienne peut se faire soit en une prise vespérale au dîner, soit en deux prises, une le matin et l'autre le soir (32). Ces prises doivent être placées pendant un repas (Tableau 81).

Tableau 81 : Recommandation proposée de prise d'acide ursodéoxycholique

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 2 cpr/jour	Le soir : pendant le repas Le matin pendant le petit déjeuner	C

10. Les antitussifs

1) Les dérivés de la morphine : pholcodine, codéine et dextrométhorphan

La pholcodine, la codéine et le dextrométhorphan sous leur forme sirop sont indiqués dans les toux sèches irritatives non productives. Ce sont des antitussifs d'action centrale. Ils présentent cependant un effet secondaire majeur : la somnolence. Il conviendra d'être vigilant lors du conseil de ces produits et de les éviter chez des patients susceptibles de conduire ou dont l'activité nécessite une grande concentration.

2) Les antihistaminiques H₁ non sélectifs : oxomémazine et prométhazine

L'oxomémazine et la prométhazine présentent des propriétés antitussives, sédatives et une composante antiallergique. Ils sont indiqués comme les opiacés dans les toux non productives, surtout à prédominance nocturne ou les toux à tendance allergique et irritative. Leur effet sédatif est là aussi le principal effet secondaire à prendre en compte.

Chronopharmacologie des antitussifs :

Comme pour les mucolytiques, ces molécules utilisées dans les traitements symptomatiques de toux irritatives n'ont suscité que très peu de recherches sur l'optimisation de leur moment de prise. Leur effet sédatif étant lui, bien connu et à prendre absolument en considération, il conviendra de limiter le plus possible leur prise dans la journée. Une administration vespérale sera préférée avant le coucher pour faciliter l'endormissement. Dans les cas de toux vraiment gênantes, il sera conseillé au patient de ne pas conduire dans l'heure suivant la prise avec un délai d'au moins quatre heures entre deux prises et 4 prises par jour maximum (Tableau 82).

Tableau 82 : Recommandation proposée de prise des antitussifs

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Patient sans problème d'asthme, non fumeur	1 prise toutes les 4 heures maximum	Le soir : au coucher Tout au long de la journée si peu d'effets secondaires	C

3) Le cas particulier d'Hélicidine®

Hélicidine® est un complexe gluco-protidique extrait du mucus sécrété par un escargot (*Helix pomatia*) dont le mécanisme d'action est encore aujourd'hui très peu connu. Ce sirop est indiqué dans tous les types de toux, sèches non productives, mixtes et grasses. Ce médicament n'a pas d'effets secondaires particuliers et pourra être conseillé à tous les enfants, en particulier ceux de moins de deux ans. Cette spécialité est tout à fait compatible avec la conduite automobile.

La prise sera répartie dans la journée, trois fois par jour.

11. Les mucolytiques

Les mucolytiques, comme l'acétylcystéine ou la carbocystéine sont couramment utilisés dans les affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration. Ils sont désormais contre-indiqués chez les enfants de moins de deux ans. Ces agents fluidifiants favorisent l'expectoration en diminuant la viscosité de la couche gélatineuse du mucus bronchique. Ils agissent grâce à leurs groupements thiol (-SH) qui engendrent la rupture des ponts disulfures des glycoprotéines du mucus.

Chronopharmacologie des mucolytiques :

L'acétylcystéine est rapidement absorbée et lentement excrétée. Elle est présente sous forme active au niveau pulmonaire pendant 5 heures (287). Très peu d'études ont été menées sur le moment de prise de ces molécules. Aidant à l'expectoration, le patient devra évacuer le mucus qui se décrochera plus facilement. C'est pourquoi leur dernière prise devra avoir lieu en milieu d'après midi pour ne pas gêner l'endormissement des patients. Selon le RCP, les mucolytiques sont indiqués en trois prises par jour, le matin, le midi et au plus tard vers 16-17 heures (288) (Tableau 83).

Tableau 83 : Recommandation proposée de prise des mucolytiques

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Patient > 2ans	2 à 3 prises/jour	Matin, midi et 16-17H00	C

VIII. Sphère uro-génitale

1. L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)

1) *Serenoa repens* (Permixon®)

Extrait de *Serenoa repens* ou palmier de Floride, Permixon® est un extrait végétal utilisé dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Son mécanisme d'action est mal connu, mais on suppose qu'il inhiberait la transformation de testostérone en dihydrotestostérone (mimant l'action de la 5- α réductase comme le finastéride).

Son efficacité est démontrée. En effet, une étude rétrospective de Wilt et coll. (289) regroupant 2800 patients a confirmé que le *Serenoa* administré durant 4 à 48 semaines présente une activité supérieure au placebo. Son activité sur les symptômes urinaires serait comparable à celle du finastéride tout en présentant moins d'effets secondaires.

Il est théoriquement indiqué pour de courtes périodes de traitement de 6 à 8 semaines, renouvelables. Pourtant, l'équipe de Sinescu et coll. (290) a testé son efficacité sur 120 patients pendant 24 mois par une administration quotidienne de 320 mg (en prise unique) de *Serenoa*. Les résultats sont donc satisfaisants même sur le plus long terme.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible.

Les effets secondaires sont peu nombreux de type gastro-intestinaux et peuvent être largement réduits avec une prise concomitante à un repas (291).

Chronopharmacologie du *Serenoa repens*

Aucune étude traitant de la chronopharmacologie ou d'une possible optimisation d'efficacité par un moment de prise n'a été trouvée. Seule la prise concomitante avec un repas semble faire l'unanimité (Tableau 84).

Tableau 84 : Recommandation proposée de prise de *Serenoa repens*

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	320 mg en 1 à 2 prises/jour	Matin et soir pendant un repas	C

2) Les inhibiteurs de la 5- α -réductase : finastéride (Chibro-Proscar®) et dutastéride (Avodart®)

Les inhibiteurs de la 5- α -réductase préviennent la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Cette inhibition permet dans la plupart des cas de diminuer le volume prostatique et donc de réduire les symptômes qui en découlent (dont la rétention urinaire).

Ils sont indiqués dans les manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique en prévention d'un risque de rétention aiguë d'urines (chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate). Le finastéride à plus petit dosage est également indiqué dans l'alopecie androgéno-génétique.

Les effets secondaires sont peu fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement mais peuvent être handicapants lorsqu'ils s'expriment. Des troubles de la fonction sexuelle (diminution de la libido, gynécomastie et impuissance) peuvent avoir d'importantes répercussions psychologiques chez le patient (292).

Ces molécules possèdent une efficacité démontrée (293-294).

D'un point de vue pharmacocinétique, ces deux molécules sont bien connues et ne nécessitent qu'une seule prise quotidienne (Tableau 85).

Tableau 85 : Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs de la 5- α -réductase (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Finastéride	6 à 8 H	80 %	93 %	6 H	Hépatique	40 % urinaire, 60 % fèces
Dutastéride	1 à 3 H	60 %	99,5 %	3 à 5 semaines	Hépatique très importante	Excrété dans les fèces

Chronopharmacologie des inhibiteurs de la 5- α -réductase.

Le possible bénéfice d'une chronothérapie avec ces molécules n'a pas encore été étudié chez l'homme. Seules quelques études sur l'animal apportent des pistes de réflexion comme celle de Kumazaki et coll. (295). Dans cette étude, le finastéride a été administré à des rats soit 3 heures après le début de la période d'éclairage, soit 15 heures après. Leur observation révèle que l'efficacité est sensiblement identique, mais le nombre d'anomalies répertoriées est plus important avec la prise précédant de 3 heures le début de l'éclairage. La nourriture n'altère pas la biodisponibilité des deux molécules d'après leurs RCP respectifs.

Conclusion :

Le finastéride et le dutastéride seront administrés une seule fois par jour, pendant ou en dehors d'un repas. Le patient pourra choisir entre le matin ou le soir et choisir selon le moment qui lui convient le mieux (Tableau 86).

Tableau 86 : Recommandation proposée de prise des inhibiteurs de la 5- α -réductase

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 prise/jour	Le matin ou le soir pendant ou en dehors des repas	C

3) Les α_1 -bloquants : alfuzosine (Xatral LP®) et tamsulosine (Josir LP®, Mecir LP®, Omexel LP®, Omix LP®)

Les α_1 -bloquants sont des antagonistes sélectifs des récepteurs α_1 adrénergiques situés au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre. Ils agissent directement sur les muscles lisses de la prostate.

Ils sont indiqués dans la diminution des symptômes liés principalement à une HBP, ainsi qu'en traitement adjuvant à un sondage vésical dans les syndromes de rétention aiguë d'urine (SRAU).

Les effets secondaires sont assez fréquents et peuvent amener à un arrêt du traitement chez certains patients (296). Des étourdissements liés à des hypotensions orthostatiques et des éjaculations rétrogrades sont les plus fréquents.

Leurs paramètres pharmacocinétiques sont assez proches (Tableau 87).

Tableau 87 : Propriétés pharmacocinétiques des α_1 -bloquants (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Alfuzosine	9 H	70 %	90 %	9 H	Hépatique	75-90 % par les fèces
Tamsulosine	6 H	60 %	99 %	15 H	Hépatique, peu importante	Urinaire

Chronopharmacologie des α_1 -bloquants.

Peu d'études ont été retrouvées. Les formes à LP sont aussi efficaces que celle à LI et bien plus confortables pour les patients. Une étude de Van Kerrebroeck et coll. (297) a montré que l'alfuzosine 10 mg sous forme LP présente la même efficacité que l'administration 3 fois/jour de 2,5 mg d'alfuzosine. D'ailleurs, toutes les spécialités récentes sont commercialisées en forme LP, facilitant l'observance pour les patients.

Le RCP de l'alfuzosine recommande la prise le soir, juste après le repas pour en augmenter la biodisponibilité. Cependant, les études avec la tamsulosine (298) indiquent que l'administration le matin ou le soir n'influence en rien la tolérance ou l'efficacité du traitement. Par ailleurs, la biodisponibilité de la tamsulosine ne semble pas être affectée par la prise avec un repas.

Conclusion :

Dans le traitement de l'HBP, les α_1 -bloquants seront administrés de préférence le soir (en particulier pour l'alfuzosine) pendant le repas (la tamsulosine n'étant pas affectée par la prise d'aliments). Avec les formes LP, une dose quotidienne est suffisante (Tableau 88).

Tableau 88 : Recommandation proposée de prise des α_1 -bloquants

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Alfuzosine	1 prise/jour	Le soir : pendant le repas	C
Tamsulosine	1 prise/jour	Le matin ou le soir, pendant ou en dehors des repas	B

2. Prise en charge de la ménopause

1) Dydrogestérone (Duphaston®)

La dydrogestérone est un progestatif proche de la progestérone endogène. Elle possède une action lutéomimétique au niveau de l'endomètre (sur les glandes, le système sécrétoire et le système vasculaire) après une exposition estrogénique. C'est une molécule incontournable dans le traitement hormonal de la ménopause (THM) (299).

Elle est principalement indiquée dans les irrégularités menstruelles post-pubertaires et surtout post-ménopausiques, dans les syndromes prémenstruels, les ménométrorragies, les dysménorrhées, dans l'endométriose (300-301-302) et enfin en cas de ménopause confirmée afin de mimer un cycle artificiel en association avec un estrogène.

Les effets secondaires de cette molécule rassemblent des saignements intermenstruels lors de prise trop tôt dans le cycle et d'exceptionnelles atteintes hépatiques réversibles dès l'arrêt du traitement. Ce médicament n'est pas adapté pour une contraception orale de qualité (303).

D'un point de vue pharmacocinétique, peu d'informations claires sont disponibles. Par voie orale, la dydrogestérone est métabolisée par le foie en prégnandiol (dosable dans les urines) et son élimination urinaire se produit en une dizaine d'heures.

Chronopharmacologie de la dydrogestérone.

Aucune étude spécifique n'a été trouvée pour déterminer le moment optimal de prise de cette molécule. Certaines études effectuées sur des animaux apportent cependant des éléments de réponse. Une étude de 1987, réalisée sur des hamsters par l'équipe de Donham et coll. (304) a observé un rythme de sécrétion de LH mais non de progestérone. Ces données sont confirmées par une étude menée sur des génisses par Hannan et coll. (305) en 2010. La sécrétion de progestérone semble donc ne pas suivre de rythme particulier.

La dose habituellement recommandée de dydrogestérone est de 10 mg deux fois par jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. Cette posologie pourra être montée à 10 mg trois fois par jour lors d'un traitement pour une endométriose. L'influence d'une prise pendant un repas n'est pas documentée (Tableau 89).

Tableau 89 : Recommandation proposée de prise de la dydrogestérone

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 prises/jour	Matin et soir pendant ou en dehors des repas	C
En cas d'endométriose	3 prises/jour	Matin, midi et soir pendant ou dehors des repas	

2) La bêta-alanine (Abufène®)

Cet acide aminé pur posséderait une action sur les phénomènes de vasodilatation périphérique. Il serait inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause, son indication principale.

Cette molécule est très bien tolérée. Un des seuls effets secondaires ressenti par les patientes consiste en une légère paresthésie des mains survenant dans les 45 minutes suivant la prise qui régresse spontanément.

La cinétique de cette molécule n'a pas été explorée, aucune donnée n'est donc disponible.

La chronopharmacologie elle non plus n'a pas été étudiée. L'absence d'éléments sur les interactions potentielles avec l'ingestion concomitante de nourriture amène à suivre la recommandation du RCP (Tableau 90).

Tableau 90 : Recommandation proposée de prise de la bêta-alanine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Chez la femme ménopausée	1 à 3 prises/jour	Pendant ou en dehors de repas	C

IX. Les antidiabétiques

1. Les rythmes circadiens du métabolisme du glucose

Pour mettre en évidence un rythme circadien dans la réponse de l'organisme face à un apport de glucose exogène, des études sont menées par des tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (306). Il est clairement établi que la glycémie obtenue 60 minutes après l'ingestion de 1 g/kg de glucose est supérieure quand l'ingestion est réalisée dans l'après-midi par rapport au matin. Ce rythme de réponse au glucose implique des variations circadiennes de la sécrétion pancréatique d'insuline.

En plus d'une sécrétion suivant des rythmes circadiens, l'insuline voit son efficacité hypoglycémisante varier en fonction de la journée. D'après Gibson et coll. (307), chez l'homme sain, la chute de glucose après une injection IV d'insuline est supérieure à 8H00 (48 %) par rapport à 17H00 (30 %). Des résultats montrant les mêmes conclusions ont été obtenus chez des patients diabétiques (308).

Enfin, Mirouze et coll. (309) ont montré grâce à un dispositif de pancréas artificiel chez un patient diabétique insulino-dépendant que les besoins en insuline varient au cours du nyctémère. 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.

Ces données impliquent des paramètres importants à respecter afin d'esquisser un schéma chronothérapeutique du diabète insulino-dépendant.

D'abord, des repas variés respectant les habitudes du patient sont indispensables.

Le patient doit s'efforcer de synchroniser ses repas à des horaires concordant avec son rythme de vie.

Le choix des heures d'injection d'insuline devra tenter de prendre en compte plusieurs paramètres:

- Les besoins en insuline sont plus importants au milieu de la période d'activité et plus bas au milieu de la nuit ;
- L'effet hypoglycémiant de l'insuline injectée est maximal en matinée et minimal au coucher ;
- Le rythme circadien naturel de l'insuline devra être mimé le plus possible : pic vers 14H00 et creux à 2H00, avec deux autres pics au moment du petit déjeuner et du dîner ;
- Les doses d'insuline post-prandiales ne devront jamais être oubliées, quelque soit l'heure de leur prise ;
- L'objectif glycémique visé sera compris entre 4,5 et 6,5 mmol/L grâce à des autocontrôles glycémiques réguliers.

Il est à noter qu'il n'existe pas encore d'études chronothérapeutiques ayant intégré tous ces paramètres pour le traitement du diabète insulino-dépendant.

2. Les insulines

Les insulines sont commercialisées sous de multiples formes commerciales, regroupant différentes cinétiques. Il conviendra d'être particulièrement vigilant dans leur choix afin de ne pas faire courir de risque d'hypo ou d'hyperglycémie au patient.

Parmi les différentes insulines sur le marché, sont retrouvées :

- Les insulines d'action rapide (Umuline®Rapide, Actrapid®, Insuman®Rapid). Ces insulines de séquence humaine sont présentées sous forme de solutions, associées sous forme d'hexamère. Leur délai d'action est de 30 minutes (injection avant le repas) et leur durée d'action de 6 à 8 heures.
- Les analogues d'insuline d'action ultrarapide lispro (Humalog®), asparte (Novorapid®), glulisine (Apidra®) sont des polypeptides n'ayant pas exactement la même séquence que l'insuline humaine qui sont également présentées sous forme de solutions. Le délai d'action est légèrement plus court, de l'ordre de 15 minutes (injection avant le repas) et leur durée d'action de 2 à 5 heures.

Ces insulines dites d'action rapide sont injectées en *bolus* au moment des repas. Le patient doit être capable d'estimer la teneur des apports alimentaires de glucides et devra adapter la dose d'insuline à injecter en fonction de la qualité et quantité glucidique de son repas.

- Les insulines d'action intermédiaire ou insuline isophane (Umuline NPH®, Insulatard®, Insuman Basal®) se présentent sous forme de suspensions ce qui induit obligatoirement une injection sous-cutanée. Leur délai d'action est de 45 minutes (injection pendant ou après les repas) et leur durée d'action est de 12 à 18 heures.
- Les insulines ou analogues d'action intermédiaire à début d'action rapide sont composés de mélanges, soit insuline rapide + insuline isophane (Umuline®Profil 30, Mixtard®30, Insuman®Comb 15, 25 ou 50), soit analogue rapide + analogue isophane (Humalog®Mix 25 ou 50, Novo Mix®30, 50 ou 70). Ces mélanges sont présentés sous forme de suspensions. Le chiffre suivant le nom de spécialité représente le pourcentage d'insuline d'action rapide dans le mélange. Ces insulines disposent grâce à l'insuline isophane qu'elles contiennent d'un délai d'action de 15 à 30 minutes (injection avant les repas) et d'une durée d'action de 12 à 18 heures.

Le patient devra être informé de bien agiter ces insulines afin d'homogénéiser les suspensions.

- Les analogues d'insuline d'action lente glargine (Lantus®), détémir (Lévémir®) sont des solutions qui sont strictement réservées à des injections sous-cutanées. Elles permettent de délivrer un taux basal d'insuline pendant 22 à 24 heures. Le patient devra choisir un horaire d'injection qui lui convient et le respecter chaque jour par la suite.

Il conviendra de varier les sites d'injection, trois centimètres au moins entre deux sites d'injection consécutifs afin de limiter l'apparition de lipodystrophies au point d'injection. Les contenants non entamés devront être conservés entre 2 et 8 °C et ne jamais être congelés.

Parmi les effets secondaires des insulines sont retrouvés des hypoglycémies (en cas de mauvaise estimation de la dose injectée par rapport à la ration glucidique et/ou l'activité physique, de jeûne, de mésusage du matériel), la possible apparition d'une lipodystrophie et d'une réaction allergique locale ou généralisée.

Le schéma de prise des insulines sera mis en place en essayant de s'adapter au mieux à la vie du patient. Les schémas classiquement utilisés sont :

- Le « basal-bolus » comprenant une injection quotidienne d'une insuline lente (souvent vers 22H00) et une injection à chaque repas d'insuline d'action rapide, avec une dose adaptable selon les aliments consommés. Ce schéma apporte le maximum de liberté alimentaire au patient ;
- 2 injections/jour d'insuline d'action intermédiaire ;
- 2 injections/jour d'insuline ou analogue d'action intermédiaire à début d'action rapide (mélanges).
- Le « bedtime » dans le diabète de type II non suffisamment contrôlé par les antidiabétiques oraux (ADO), l'injection quotidienne d'une insuline d'action lente le soir est envisageable et compatible avec la prise des ADO.

3. La metformine (Glucophage®, Stagid®)

La metformine est un biguanide présentant des effets antihyperglycémiant qui ne stimulent pas la sécrétion d'insuline, ne présentant donc pas de risque d'hypoglycémie. Elle permet de réduire la glycémie grâce à trois mécanismes:

- Augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques, en particulier des cellules musculaires (favorisant la captation et l'utilisation du glucose périphérique) ;
- Inhibition de la glycolyse et de la néoglucogénèse réduisant la production hépatique de glucose;
- Réduction de l'absorption intestinale de glucose.

La metformine est principalement indiquée dans le traitement du diabète de type II, en particulier dans les cas de surcharge pondérale en première intention lorsque l'activité physique et le régime alimentaire ne sont pas suffisants pour normaliser la glycémie. La metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec un autre ADO, voire en complément d'une insuline lente.

Parmi les effets secondaires de la metformine, le plus dangereux correspond au risque d'acidose lactique. Il nécessitera absolument de surveiller la fonction rénale des patients avant l'instauration du traitement. Les effets indésirables les plus courants comprennent des troubles gastro-intestinaux souvent transitoires, notamment des nausées, diarrhées et vomissements surtout dans les premières semaines de traitement, une possible perturbation du goût et une atteinte hépatique.

Les paramètres pharmacocinétiques sont bien connus. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2H30 (allongée d'une demi-heure si le comprimé est pris au cours d'un repas). La biodisponibilité est d'environ 50 à 60 %. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable et elle n'est pas métabolisée. Sa demi-vie d'élimination est de 6H30 et son élimination principalement rénale.

Chronopharmacologie de la metformine

L'optimisation du moment de prise de cette molécule n'a pas encore été étudiée précisément. Sa tolérance digestive impose une administration au moment ou juste après les repas. De plus, une augmentation progressive des doses sera proposée au patient pour limiter les effets secondaires digestifs, la posologie maximum se limitant à 1 g trois fois par jour.

L'effet hypoglycémiant de l'insuline étant maximal en matinée, il sera intéressant d'instaurer le traitement par une dose unique le matin. (Tableau 91)

Pour les formes où la metformine se retrouve en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les moments de prises seront similaires à ceux de la metformine seule. Cependant le patient devra être prévenu de la nécessité de recevoir une ration alimentaire dans la mesure où le sulfamide expose à un risque d'hypoglycémie en cas d'apport caloriques insuffisants.

Tableau 91 : Recommandation proposée de prise de la metformine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Glucophage®	1 à 3 prises/jour	Matin, midi et soir au moment ou juste après les repas	B
Stagid®	2 à 3 prises/jour		
Glucovance® (Metformine + Glibenclamide), ne pas sauter de repas après la prise de comprimé	1 à 3 prises/jour		

4. Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants (SHG) sont des insulinosécréteurs appartenant à la famille des sulfonylurées. Ils exercent leurs effets hypoglycémiants à plusieurs niveaux :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Cela implique que le pancréas doit être encore fonctionnel (un SHG n'aura aucun effet sur un patient insulino-dépendant incapable de synthétiser l'insuline endogène). Sur la cellule bêta, les SHG ferment les canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une dépolarisation cellulaire ouvrant des canaux calciques. L'augmentation intracellulaire de calcium stimule la libération d'insuline.
- Captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes *via* la stimulation de l'expression à leur surface des transporteurs du glucose. Cet effet peut provoquer une légère prise de poids secondaire chez les patients.

Les SHG sont indiqués dans le traitement du diabète de type II, quand les règles hygiéno-diététiques ont été infructueuses pour normaliser la glycémie.

Les effets secondaires sont assez nombreux : le plus important à prendre en compte étant le risque d'hypoglycémie. Leur prise induisant une sécrétion d'insuline dans les heures qui suivent, l'hypoglycémie sera très probable et dangereuse si le patient ne s'est pas

suffisamment alimenté. Des troubles gastro-intestinaux sont possibles ainsi qu'une légère prise de poids à l'instauration du traitement (2 à 3 kg). La fonction hépatique sera à surveiller.

Les SHG étant liés de manière très importante aux protéines plasmatiques, la prudence sera de mise en cas d'association avec d'autres substances pouvant les déplacer (AINS principalement). Il conviendra également de prendre garde à tous les inhibiteurs enzymatiques (jus de pamplemousse, macrolides, antifongiques). Dans ces deux cas, les risques d'hypoglycémie sont largement augmentés.

D'un point de vue pharmacocinétique, la classe des SHG est assez homogène, sauf le gliclazide à libération modifiée (LM) (Tableau 92).

Tableau 92 : Propriétés pharmacocinétiques des SHG (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Glimépiride (Amarel®)	2H30	100 %	99 %	5-8 H	Hépatique	58 % urinaire, 35 % fèces
Glibenclamide (Daonil®, Hémidaonil®)	2 à 6 H	92 %	99 %	4-11 H	Complètement métabolisé au niveau hépatique	Biliaire majoritaire
Gliclazide (Diamicron®)	4 à 6 H	97 %	95 %	12-20 H	Fort métabolisme hépatique	Urinaire majoritaire

Chronopharmacologie des sulfamides hypoglycémiant

Les études visant à optimiser le moment de prise des SHG n'ont pas encore été réalisées. Cependant, comme pour la metformine, le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline étant plus marqué dans la matinée, il serait préférable de conseiller une prise le matin au moment du petit déjeuner. Cependant, il conviendra de bien conseiller aux patients qui ne mangent pas suffisamment le matin, soit de changer leurs habitudes, soit de déplacer la prise le midi au moment du repas.

Des études se sont intéressées à différents schémas d'administration (une prise quotidienne *versus* plusieurs prises par jour pour la même dose), mais aussi à l'articulation de leur prise autour des repas (répercussion pharmacocinétique d'une prise pendant le repas). Ainsi une étude de 2007, réalisée par Matsuki et coll. (310) a montré que la prise unique de glimépiride (2 mg) se révèle aussi efficace que la même dose administrée en deux fois dans la journée (1 mg matin et 1 mg soir). Dans cette étude la prise se faisant juste avant le petit déjeuner.

Les mêmes conclusions ont été retrouvées dans une étude concernant le glibenclamide. Wan Mohamad et coll. (311) ont en effet conclu qu'une prise unquotidienne induit la plupart du temps une meilleure observance de la part des patients, donc à terme un meilleur contrôle de la maladie et ce en l'absence d'effets secondaires supplémentaires.

Le gliclazide reste la molécule la plus documentée. Cependant les résultats le concernant sont plus mitigés, même si les études les plus récentes arrivent aux mêmes conclusions que pour le glimépiride et le glibenclamide. En 1990, Ischibaschi et coll. (312) ont montré sur des patients volontaires sains que l'administration de gliclazide 30 minutes avant le petit déjeuner est bien meilleure pharmacocinétiquement parlant que la prise pendant ou juste après le petit déjeuner. En 2002, Delrat et coll. (313) ont eux montré que la forme LM du gliclazide n'est pas affectée par une prise avant, pendant ou juste après le petit déjeuner. Toujours sur cette forme LM, la plus utilisée actuellement, McGavin et coll. (314) ont décrit comme pour les deux autres, que la prise unique quotidienne est équivalente à la prise multiple de la forme à LI (gliclazide 80 à 320 mg/jour en 2 ou 3 prises).

Il paraît donc raisonnable de préférer la prise juste avant le repas sans respecter les 15 ou 30 minutes avant la prise de nourriture de manière à améliorer la compliance des patients (315). De plus, les associations permettant de diminuer les doses de chacun des constituants seraient intéressantes afin de réduire les potentiels effets secondaires et d'augmenter l'observance des patients (un seul comprimé à chaque prise) (316).

Conclusion

La prise unique de SHG sera préférée si c'est possible le matin, juste avant le petit déjeuner (Tableau 93).

Tableau 93 : Recommandation proposée de prise des sulfamides hypoglycémiants

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Glimépiride (Amarel®)	1 prise/jour	Le matin, juste avant le petit déjeuner*	B
Glibenclamide (Daonil®, Hémidaonil®)	1 à 3 prises/jour	Le matin, midi et soir juste avant chaque repas	
Gliclazide (Diamicron®)	1 prise/jour	Le matin, avant ou pendant le petit déjeuner*	

* il conviendra de déplacer la prise au repas du midi si le patient ne s'alimente pas le matin.

5. Le répaglinide (Novonorm®)

Le répaglinide est également un insulinosécréteur. Son mécanisme d'action est similaire aux sulfamides hypoglycémiant stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Cependant, il agit et s'élimine très rapidement. Il est indiqué dans le traitement d'un diabète de type II, lorsque les règles hygiéno-diététiques n'ont pas permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques souhaités.

Les effets secondaires des glinides sont identiques à ceux des SHG (hypoglycémie, troubles gastro-intestinaux...).

La pharmacocinétique de cette molécule lui est spécifique, lui conférant une sécurité et une souplesse de traitement supplémentaire. L'absorption du répaglinide est rapide et importante (C_{max} atteinte en une heure après la prise avec une biodisponibilité de 63 %). Le répaglinide est fortement lié aux protéines plasmatiques à hauteur de 98 %. Sa demi-vie est d'une heure ce qui permet son élimination totale en 5 heures. Il est presque totalement métabolisé et éliminé par voie biliaire (seulement 8 % sont retrouvés dans les urines), limitant les risques pour les personnes dont la fonction rénale est altérée.

Chronopharmacologie du répaglinide

La présence du répaglinide dans l'organisme étant très courte, l'optimisation de sa prise sera adaptée en fonction des repas, selon le rythme de vie de chaque patient. Des variabilités interindividuelles assez importantes sont retrouvées : un patient pourrait être bien équilibré avec 0,5 mg/prise alors qu'un autre aura besoin d'au moins 4 mg/prise).

La demi-vie étant très courte, une étude s'est intéressée au meilleur schéma de prise possible, entre 2 et 3 prises par jour (317). L'analyse des 19 patients suivis révèle que trois prises/jour permettent un meilleur contrôle de la glycémie.

De nombreuses études ont montré que le répaglinide permet une grande flexibilité pour les patients. D'après Moses et coll. (318) et Massi-Benedetti et coll. (319), il convient d'appliquer la stratégie du « *mealtime dosing* », correspondant à un comprimé de répaglinide à chaque repas, quelque soit l'heure du repas (Tableau 94).

En plus d'une grande souplesse dans les heures de repas pour le patient, le répaglinide *via* sa très courte présence dans l'organisme permet de réduire le risque d'hypoglycémie entre les repas et au cours de la nuit.

Tableau 94 : Recommandation proposée de prise du répaglinide

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 à 4 prises/jour	De 0 à 30 minutes avant chaque repas	A

6. Les gliptines : sitagliptine (Januvia®) et vildagliptine (Galvus®)

Les gliptines sont des inhibiteurs directs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-IV) permettant ainsi de préserver des hormones incrétines telles que le GLP-1. L'augmentation endogène des incrétines induit une amélioration de la sensibilité des cellules bêta des îlots de Langerhans au glucose, stimulant ainsi une sécrétion plus importante d'insuline glucose-dépendante. Les gliptines provoquent :

- Une augmentation de la sécrétion d'insuline ;
- Une diminution de la sécrétion de glucagon ;
- Une réduction de la vidange gastrique.

Les gliptines sont indiquées dans le traitement du diabète de type II, le plus souvent en bithérapie avec de la metformine.

Les effets secondaires ne sont pas encore complètement documentés pour ces molécules, mais sont rapportés des troubles gastro-intestinaux (nausées fréquentes, constipations, diarrhées), des céphalées ou des œdèmes périphériques.

Les paramètres pharmacocinétiques sont bien décrits (Tableau 95).

Tableau 95 : Propriétés pharmacocinétiques des gliptines (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Sitagliptine (Xélevia®, Januvia®)	1-4 H	87 %	38 %	12H30	Faible	87 % rénale 13 % biliaire
Vildagliptine (Galvus®)	1,7 H	85 %	9,3 %	3 H	Fort métabolisme hépatique	85 % rénale 15 % biliaire

Chronopharmacologie des gliptines

Les gliptines, antidiabétiques oraux récents n'ont pas encore attiré l'attention des équipes spécialisées en chronopharmacologie. A priori, comme pour les autres molécules présentant un lien avec la sécrétion d'insuline, il serait bénéfique d'un point de vue efficacité de proposer une prise le matin au moment du petit déjeuner. La sitagliptine comme la vildagliptine ne sont pas influencées par la prise de nourriture. Comme le montre une étude de 2007 menée par Bergman et coll. (320), la sitagliptine peut être indifféremment administrée pendant ou hors d'un repas.

La sitagliptine avec sa plus longue durée d'action ne nécessite qu'une seule administration quotidienne (ce qui est favorable pour l'observance des patients) contre 2 pour la vildagliptine. Cependant, une étude récente réalisée par Marfella et coll. (321) suggère que la prise biquotidienne de vildagliptine aurait un effet supérieur à la dose unique quotidienne.

Dans tous les cas, une administration sera proposée le matin au moment du petit déjeuner et éventuellement une seconde le soir pour la vildagliptine.

Pour les associations avec la metformine, il conviendra de respecter l'administration au moment des repas, afin de limiter les effets digestifs potentiels relatifs à la metformine (Tableau 96).

Tableau 96 : Recommandation proposée de prise des gliptines

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Sitagliptine (Januvia®, Xélévia®)	1 prise/jour	Le matin, avant ou pendant le petit déjeuner	C
Vildagliptine (Galvus®)	2 prises/jour	Le matin et le soir, juste avant ou au moment des repas	
Janumet®, Velmetia®, Eucréas®	2 prises/jour	Le matin et le soir, pendant ou juste après les repas	

7. Les incrétinomimétiques : analogues du *Glucagon-like-peptide-1* (GLP-1)

Les analogues stables du GLP-1, résistant à la dégradation par la DPP-IV sont des peptides ne pouvant qu'être administrés par voie injectable sous cutanée. Comme les gliptines, les analogues du GLP-1 stimulent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendant, réduisant ainsi le risque d'hypoglycémie.

Les analogues du GLP-1 sont indiqués dans le traitement du diabète de type II, la plupart du temps en association avec d'autres ADO (metformine et SHG).

Les effets secondaires sont encore principalement digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) mais l'administration étant injectable, la tolérance ne peut pas être améliorée par une prise concomitante d'aliments. Les deux molécules induisent une diminution de l'appétit et quelques céphalées, en particulier l'exénatide.

La pharmacocinétique des deux molécules est très distincte. L'exénatide nécessite deux prises par jour, alors que la liraglutide n'en requiert qu'une seule (322) (Tableau 97).

Tableau 97 : Propriétés pharmacocinétiques des analogues du GLP-1 (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Exénatide (Byetta®)	2 H	Non renseigné		2,4 H	Non	Rénale principale
Liraglutide (Victoza®)	8-12 H	55 %	98 %	13 H	Faible métabolisme hépatique	Non renseigné

Chronopharmacologie des incrétinomimétiques

Des études chronopharmacologiques spécifiques n'ont pas encore été réalisées avec cette récente classe d'antidiabétique. Seules des études comparant l'efficacité des deux molécules ou essayant d'optimiser les schémas de prise sont publiées. Ainsi, l'équipe de Chiquette et coll. (323) s'est intéressée à une nouvelle formulation d'exénatide dosée à 2 mg administrée à fréquence hebdomadaire, la dose habituellement recommandée étant de 10 µg 2 fois/jour. La forme d'exénatide à 2 mg en cours de développement, Byduréon®, semblerait mieux contrôler certains facteurs de risques cardiovasculaires (apolipoprotéine B et rapport apolipoprotéine B/apolipoprotéine A1) sans que les effets sur les critères cliniques ne soient connus.

Une seconde étude a comparé l'administration une fois par semaine de 2 mg d'exénatide à une injection unique quotidienne de liraglutide (324). Les résultats suggèrent un léger avantage pour le liraglutide 1 fois/jour sur le contrôle de la glycémie. Cette nouvelle forme d'exénatide serait pourtant une avancée pour la qualité de vie des patients avec seulement 4 injections sous-cutanées par mois contre 30 pour le liraglutide.

En ce qui concerne l'optimisation du moment d'injection dans la journée, les seules données disponibles sont celles des RCP respectifs de chaque molécule. L'exénatide nécessite une injection matin et soir (avec un délai d'au moins 6 heures entre les deux injections) devant être réalisée dans l'heure précédant le repas. Quand au liraglutide, il peut s'injecter à n'importe quel moment de la journée. C'est le patient qui définira le moment qui lui convient le mieux et qu'il devra maintenir par la suite (Tableau 98).

Tableau 98 : Recommandation proposée de prise des incrétinomimétiques

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Exénatide (Byetta®)	2 inj SC/jour	Matin et soir, dans l'heure précédant le repas	C
Liraglutide (Victoza®)	1 inj SC/jour	Selon le moment convenant le mieux au patient	

X. Ostéo-articulaire

1. Les médicaments de l'ostéoporose

1) Les bisphosphonates

Les bisphosphonates présentent des propriétés anti-ostéoclastes qui réduisent considérablement la résorption osseuse par les ostéoclastes, leur objectif étant d'abord de conserver la masse osseuse existante et si possible d'aider à sa reconstruction.

Les bisphosphonates sont principalement indiqués dans le traitement actif de l'ostéoporose, dans la prise en charge de la maladie de Paget (acide résidronique), dans le traitement des hypercalcémies induites par des tumeurs (myélome multiple des os) et dans la prévention de complications osseuses induites par de multiples tumeurs malignes (métastases osseuses).

Les effets secondaires comprennent des troubles digestifs de type douleurs abdominales, nausées, dyspepsies, régurgitations acides et ulcérations œsophagiennes (ces deux derniers effets secondaires impliquant de rester debout ou assis après leur prise). Il conviendra d'être attentif aux patients présentant une fragilité gastrique, souvent dérangés par des problèmes d'acidité gastro-œsophagienne. Sont également retrouvées des douleurs musculaires, céphalées et ostéo-nécroses de la mâchoire en particulier pour les fortes doses et dont la fréquence est estimée de 1/10000 à 1/100000 cas/an (325).

Du fait de leur structure responsable d'une très faible liposolubilité et d'un poids moléculaire important, les bisphosphonates sont très faiblement absorbés (Tableau 99).

Tableau 99 : Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Acide alandronique	Non renseigné	0,39 à 0,46 %	78 %	NR	Quasi nulle	50 % urinaire
Acide risédronique	1 H	0,63 %	24 %	480 H		Urinaire majoritaire
Acide ibandronique		0,60 %	85 %	NR		Urinaire
Acide clodronique	Non renseigné	1-3 %	Non renseigné	10 H		

Chronopharmacologie des bisphosphonates

Du fait du très faible taux d'absorption des bisphosphonates, de nombreuses études concernant leurs modalités de prise ont été menées pour tenter de l'améliorer. Il en ressort que si le moment de la journée importe peu, le paramètre primordial réside dans la limitation des interactions entre le bisphosphonate et tout ce qui peut entraver son absorption comme les ions en général, en particulier Ca^{2+} , les aliments et la prise d'autres médicaments.

Une étude sur la cinétique de l'acide alendronique chez l'homme (326) a décrit que sa biodisponibilité est totalement dépendante du délai entre l'administration et la prise alimentaire. Après une nuit de jeun et 2 heures avant le petit déjeuner, la biodisponibilité est de 0,75 % et diminue de 40 % quand on l'administre une heure à une demi-heure avant. Cependant, son efficacité n'est pas statistiquement différente entre une demi-heure, une heure ou deux heures avant le petit déjeuner. Par ailleurs, une prise dans les deux heures suivant la prise alimentaire est dramatique pour l'absorption qui est alors réduite de 80 à 90 % (par rapport au 0,75 % deux heures avant la prise d'aliments).

Une étude japonaise de 2004 (327) a confirmé que le meilleur moment de prise serait 30 minutes avant le petit déjeuner, sans boire ni manger pendant ce laps de temps, ce qui a aussi été démontré pour l'acide clodronique par Laitinien et coll. (328).

Une autre étude sur l'optimisation du moment de prise de l'acide alendronique (329), a proposé un nouveau moment de prise. Il semblerait en effet que l'efficacité d'une prise une demi-heure avant le petit déjeuner ou deux heures après le dîner soit statistiquement peu différente. Cependant, ces deux moments seraient moins intéressants que 1 à 2 heures avant le petit déjeuner (où l'absorption est significativement meilleure).

Les conditions de prise de ces traitements constituent un véritable frein à une bonne observance qui est pourtant indispensable à une bonne efficacité. En effet, un grand nombre de patients n'attend pas forcément la demi-heure minimum requise avant le petit déjeuner et dans ce cas, la prise le soir après le dîner pourrait être intéressante si toutefois le patient ne se couche pas dans la demi-heure suivant la prise.

Rosen et coll. (330) ont comparé sur 1053 personnes pendant un an, la prise d'alendronate (Fosamax®) 70 mg une fois par semaine contre du risédronate (Actonel®) 35 mg une fois par semaine. Le traitement par alendronate est supérieur au risédronate alors que l'apparition d'effets secondaires serait identique avec les deux molécules.

Une étude intéressante de Miller et coll. (331) a comparé le premier traitement mensuel à base d'ibandronate 150 mg contre l'administration hebdomadaire d'alendronate 70 mg. Selon les résultats de cette étude, l'efficacité des deux traitements serait similaire. Il pourrait donc être intéressant de proposer à un patient une prise unique mensuelle de son bisphosphonate s'il trouve son traitement hebdomadaire trop contraignant.

Cependant, une plus grande efficacité est un argument de poids pour les patients, même si les conditions de prises sont plus contraignantes. L'étude de Keen et coll. (332) le montre bien. C'est ainsi que la promesse d'une meilleure efficacité avec une prise hebdomadaire d'un comprimé contre un comprimé tous les mois fonctionne : les femmes de cette étude ont accepté la prise hebdomadaire des bisphosphonates malgré son caractère plus contraignant.

L'interaction des bisphosphonates avec les ions Ca^{2+} a récemment été confirmée sur des rats (333). L'étude précise que les cations contenus dans une eau minérale, surtout les ions calcium réduisent significativement l'absorption de l'alendronate. Il conviendra donc d'éviter l'ingestion d'une eau minérale trop riche en calcium, de compléments alimentaires riches en Ca^{2+} ainsi que de produits lactés lors de l'administration des bisphosphonates.

Conclusion

Les recommandations des RCP et des publications concordent. Les bisphosphonates requièrent une certaine rigueur dans les modalités d'administration, ce qui n'est pas sans poser problème pour les patients dépendants ou en institution. La prise à jeun, une demi-heure avant le petit déjeuner est indispensable pour optimiser une absorption très faible. Si le comprimé peut être pris encore plus précocement avant la prise alimentaire, cela ne peut être que plus favorable. L'administration sera effectuée avec une eau non minéralisée comme l'eau du robinet et le patient devra conserver la station debout ou assise jusqu'au petit déjeuner. Les produits laitiers devront être évités, les compléments en calcium reportés en fin de matinée ou à midi (Tableau 100).

Tableau 100 : Recommandation proposée de prise des bisphosphonates

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Jeûne pendant la nuit et ne rien ingérer (liquide ou solide) entre la prise du comprimé et le prise alimentaire	1 cpr/jour ou semaine ou mois selon la molécule	Le matin : au moins une demi-heure avant le petit déjeuner avec de l'eau du robinet	A

2) Le ranélate de strontium (Protélos®)

Le ranélate de strontium est un anti-ostéoporotique de première intention dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. Il est aussi efficace en première ligne que les bisphosphonates et pourra être utilisé pendant 3 à 5 ans (334).

Le strontium est un cation proche du calcium, stimulant la formation des précurseurs ostéoblastiques et la formation osseuse en diminuant l'activité des ostéoclastes.

Ses effets secondaires regroupent une hypocalcémie sans répercussion clinique, des nausées, diarrhées et céphalées surtout à l'instauration du traitement. Pour les plus graves bien que rares, sont décrits des événements thrombo-emboliques veineux et un DRESS syndrome (335). Ces risques profitent généralement aux bisphosphonates qui sont souvent préférés au ranélate de strontium en première intention. Le strontium est ainsi plutôt réservé en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates.

D'un point de vue pharmacocinétique, le ranélate de strontium présente une absorption assez faible de 25 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 5 heures. Cette faible et lente absorption nécessite une administration à distance des repas (plutôt après) et d'éviter la présence d'ions calcium (comme pour les bisphosphonates). La

liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 25 %. Il n'est pas métabolisé et sa demi-vie est de 60 heures. Son élimination est à la fois rénale et gastro-intestinale.

Chronopharmacologie du ranélate de strontium

Aucune étude chronopharmacologique relative au strontium n'a été retrouvée. Les données du RCP sont donc les seules sur lesquelles il est possible de s'appuyer pour optimiser au mieux son administration. L'administration sera donc recommandée le soir, au coucher au moins deux heures après le dîner (car les aliments diminuent fortement son absorption). Le sachet sera dilué dans de l'eau du robinet et l'ingestion de produits laitiers sera évitée lors de la prise et durant les heures qui suivent (Tableau 101).

Tableau 101 : Recommandation proposée de prise du ranélate de strontium

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Pas d'eau minérale ni de produits laitiers au moment de l'administration et dans les heures qui suivent.	1 sachet/jour	Le soir : au coucher, 2 heures au moins après le repas	C

3) Supplémentation en calcium et vitamine D

Le calcium et la vitamine D sont couramment utilisés dans de nombreuses indications : dans les carences calciques en période de croissance ou pendant la grossesse et l'allaitement, dans le traitement d'appoint après une longue immobilisation et surtout dans la prise en charge de l'ostéoporose (très souvent en association avec les bisphosphonates). L'absorption intestinale du calcium nécessite de la vitamine D, d'où le très grand nombre de spécialités associant les deux composés.

Les effets secondaires sont très rares, principalement d'ordre gastro-intestinal (constipation, flatulences et nausées).

L'absorption du calcium est d'environ 30 à 40 % de la dose ingérée. La plupart du calcium absorbé est stocké dans la structure dure des dents et des os. De plus, 40 % de la fraction circulante est liée aux protéines plasmatiques.

Chronopharmacologie du calcium et de la vitamine D

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement à la chronopharmacologie du calcium et de la vitamine D. L'administration pendant les repas est la plus pratiquée car elle serait bénéfique à son absorption (336). L'étude de Domrongkitchaiporn et coll. (337) va plus loin en affirmant que la prise pendant les repas est nécessaire pour limiter le risque de lithiase rénale.

Les études sur la vitamine D sont rares, mais une de 2002 (338) a ouvert le débat. Il y est montré que l'efficacité et les effets secondaires de la vitamine D chez des rats néphrectomisés sont variables selon le moment d'administration. La sensibilité des ostéoblastes à la vitamine D présenterait un cycle.

Une étude sur 36 femmes ménopausées a proposé que la prise du calcium soit réalisée le soir au coucher (339). Les biais majeurs de cette étude résident dans le faible effectif de patientes incluses et sa durée limitée à deux semaines. D'autres investigations devront être conduites avant de généraliser une éventuelle prise vespérale au coucher.

Une étude vient remettre en cause la co-administration de la vitamine D avec le calcium (340). Cette étude a été menée pendant 1 an chez 163 femmes ménopausées présentant un taux particulièrement bas de vitamine D circulante (< 20 ng/mL). Les résultats sont surprenants : la vitamine D n'augmenterait que de 6 % le taux de calcium absorbé ce qui ne représente seulement que la quantité présente dans environ 10 cL de lait.

Conclusion

L'administration quotidienne d'une supplémentation en calcium et en vitamine D semble préférable au cours des repas. Les études publiées comme les RCP respectifs ne préconisent pas de moment particulier dans la journée. Les formes de calcium/vitamine D3 devront être administrées en 2 à 3 prises par jour. La vitamine D seule doit se prendre en une seule prise quotidienne. Dans le traitement de l'ostéoporose, la supplémentation est indispensable à une reminéralisation satisfaisante. Une bonne observance est indissociable afin d'obtenir la meilleure efficacité (Tableau 102).

Une prise matinale, si elle existe, devra être supprimée en cas de co-administration avec un bisphosphonate.

Tableau 102 : Recommandation proposée de prise du calcium/vitamine D

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 à 3 prises/jour	Matin et midi pendant les repas	B
Si traitement par bisphosphonates		Midi et soir pendant les repas	
Si vitamine D seule	1 prise/jour	Matin	C

2. Les anti-arthrosiques

1) La chondroïtine sulfate (Structum®, Chondrosulf®)

La chondroïtine sulfate est un mucopolysaccharide présent dans les différents composants des articulations (cartilage, os, tissus conjonctif). Elle possède *in vitro* une action inhibitrice sur l'élastase (médiateur de la dégradation du cartilage) et stimule la synthèse des protéoglycanes.

Elle est indiquée dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

Les effets secondaires sont rares et prennent la forme d'éruptions cutanées ou de troubles gastro-digestifs.

La cinétique de ce composé est peu connue. L'absorption est *a priori* rapide, autour de 1,5 heure. La biodisponibilité est faible entre 13 et 20 %.

Chronopharmacologie de la chondroïtine sulfate

L'effet bénéfique de cette molécule se démontrant sur le long terme, il n'est pas forcément recherché de soulager rapidement un pic douloureux. De plus, comme le décrivent Levi et coll. (341), les symptômes douloureux sont dépendant de chaque patient et il semble très difficile de généraliser un moment algique en particulier. Ces données sont confirmées par Bellamy et coll. (342) qui essaient de démontrer un rythme circadien de la dextérité des patients souffrant d'arthrose. Des tendances peuvent être dégagées de cette étude, mais trop de variabilités individuelles rendent illisible le résultat.

Au niveau de l'efficacité, aucun moment de prise n'a été préféré. C'est très souvent la posologie classique qui est appliquée : 2 prises/jour pour Structum® et 3 prises/jour pour Chondrosulf®. Des études récentes semblent confirmer l'efficacité de la chondroïtine sulfate pourtant décriée ces dernières années (343-344).

Par ailleurs, une étude de Zegels et coll. (345) a testé si la prise unique de 1200 mg de chondroïtine sulfate est aussi efficace que la prise habituelle de 400 mg 3 fois par jour. Cette étude portant sur 353 patients montre une efficacité équivalente. Cette découverte est très intéressante car une prise unique engendrera certainement une meilleure observance. Cependant, cette étude ne précise pas de moment dans la journée à privilégier pour la prise. Pour finir, il faudra conseiller d'administrer la chondroïtine sulfate au moment des repas pour en limiter les effets secondaires gastro-intestinaux, même si la répercussion sur la biodisponibilité n'est pas clairement établie.

Conclusion

La prise de la chondroïtine sulfate sera proposée pendant les repas, deux à trois fois par jour selon la spécialité utilisée. Une prise unquotidienne pourra éventuellement être discutée avec un suivi plus important à l'instauration du nouveau schéma de prise (Tableau 103).

Tableau 103 : Recommandation proposée de prise de la chondroïtine sulfate

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 à 3 prises/jour	Matin, midi et soir pendant le repas	C
En cas de mauvaise observance	1 prise/jour (1 à 1,2 g en une prise)	Matin : au moment du petit déjeuner	B-C

2) La diacéréine (Art®, Zondar®)

La diacéréine est un antiarthrosique d'action lente. C'est un dérivé anthraquinonique aux propriétés anti-inflammatoires modérées dont les effets se feront ressentir en 30 à 45 jours. Son mécanisme d'action est double :

- l'inhibition *in vitro* de la synthèse d'interleukine 1 (IL-1) qui participe à la destruction du tissu cartilagineux ;
- la stimulation de la synthèse de l'acide hyaluronique et des protéo et glycoaminoglycanes qui sont les principaux constituants du cartilage (346).

La diacéréine est principalement indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose et sera un excellent adjuvant aux traitements anti-inflammatoires ce qui permettra de diminuer leur dose et donc leurs effets secondaires. Une étude (2012) de Singh et coll. (347) confirme l'intérêt de l'association diacéréine/diclofénac qui présenterait une synergie bénéfique pour le patient.

Les effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux : des selles molles et voir une diarrhée dans 30 % des cas, des douleurs abdominales et une coloration jaune foncée des urines.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la diacéréine sont bien connues. L'absorption s'effectue en 2,5 heures. La biodisponibilité peut être augmentée de 25 % par une administration concomitante avec un repas (348) mais retardera légèrement l'absorption (ce qui n'est pas forcément gênant dans la mesure où la diacéréine n'est pas indiquée dans l'algie aiguë). Elle est fortement métabolisée par le foie en rhéine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 99 %, la demi-vie de 5 heures et l'élimination principalement urinaire. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère devront recevoir des doses réduites de moitié (349).

Chronopharmacologie de la diacéréine.

La diacéréine est efficace à la dose de 50 mg deux fois par jour, comme l'atteste l'étude de Pelletier et coll. (350). Cette étude a comparé l'administration de 50 mg en une prise, 100 mg et 150 mg en 2 prises par jour sur 484 patients inclus. Le meilleur compromis efficacité/sécurité pour le patient est retrouvé avec la prise de 50 mg matin et soir. Ce schéma de prise avait déjà été validé en 1989 par l'équipe de Mazzaro (351) sur un plus petit échantillon de patients.

Conclusion

La diacéréine devra être administrée à raison de 50 mg deux fois par jour, le matin et le soir. Il est préférable que la prise se situe pendant les repas pour améliorer la tolérance digestive et la biodisponibilité (Tableau 104).

Tableau 104 : Recommandation proposée de prise de la diacéréine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	2 prises/jour	Matin et soir : pendant les repas	A-B

3) Insaponifiables d'avocat et de soja (Piasclédine®)

Piasclédine® est un anti-arthrosique particulier, dont les modalités d'action sont peu connues.

Elle est indiquée dans le traitement d'appoint des parodontopathies et en rhumatologie dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose du genou et de la hanche. Une étude de 2006 vient compléter ces indications : Piasclédine® aurait un bénéfice en tant qu'adjuvant dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (352). Elle diminuerait les taux de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), d'IL-1, du TNF- α et augmenterait les *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP-1). Ces données demandent à être confirmées à plus grande échelle mais démontrent un certain intérêt.

Son efficacité semble similaire à celle de Chondrosulf® dans la prise en charge des symptômes arthrosiques (353). En effet, cette étude sur 6 mois ayant inclus 361 patients a constaté une efficacité équivalente entre les deux traitements. Cependant, Piasclédine® est administrée une seule fois par jour contre 3 fois par jour pour Chondrosulf®, ce qui est un avantage non négligeable pour une meilleure observance.

Les effets secondaires sont peu nombreux : de rares régurgitations « lipidiques » pouvant être diminuées avec une prise durant les repas. Des réactions cutanées (eczéma, urticaire) et une légère augmentation des enzymes hépatiques. Une étude française de 2010 (354) a conclu que les effets secondaires sont rares et bénins mais sont à mettre en balance avec une efficacité souvent remise en cause.

La pharmacocinétique de cette molécule est inexistante. On peut simplement supposer une métabolisation hépatique, l'élévation des transaminases faisant partie des effets secondaires et une biodisponibilité assez conséquente, une prise unquotidienne étant suffisante.

Chronopharmacologie de Piasclédine®

Aucune donnée de chronopharmacologie n'a été retrouvée pour ce médicament. Les seules indications de prise proviennent donc du RCP qui recommande une administration unquotidienne pendant la prise alimentaire (limitation des phénomènes de régurgitation). Le moment de la journée n'est pas spécifié. La prise optimale sera donc celle du patient, l'observance devant être privilégiée (Tableau 105).

Tableau 105 : Recommandation proposée de prise de Piasclédine®

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 prise/jour	Le moment de la journée qui conviendra le mieux au patient, pendant un repas	C

XI. Les antiallergiques

1. Les antihistaminiques

Les antihistaminiques sont des antagonistes spécifiques des récepteurs histaminergiques de type H₁ situés principalement au niveau des bronches, de l'intestin et des vaisseaux sanguins impliqués dans les réactions d'ordre allergiques. Ces médicaments, en particulier de seconde génération sont principalement indiqués dans le traitement symptomatique des rhinites allergiques (simples ou persistantes), des dermatoses allergiques (réactions disproportionnées à des piqûres d'insectes divers, urticaires) et peuvent servir d'adjuvants dans les dermatoses prurigineuses de type eczéma.

Leurs effets secondaires sont rares si ce n'est une intolérance ou une faible somnolence dépendante des individus.

Ces molécules sont très bien absorbées au niveau intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes en moins d'une heure. Elles sont très peu métabolisées donc ne sont pas influencées par les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques. Leur élimination est principalement urinaire.

Chronopharmacologie des antihistaminiques

Afin de définir la meilleure fenêtre d'administration des antihistaminiques, il convient au préalable de connaître quand les symptômes à traiter sont les plus intenses. En ce qui concerne la rhinite allergique, Nicholson et Bogie (355) ont étudié la fréquence des symptômes sur 246 patients et ont conclu qu'ils seraient prédominants le matin au moment de l'éveil. Reinberg et coll. (356) qui ont mis en place une étude chronobiologique à grande échelle sur 765 patients ont confirmé les observations précédentes, avec un pic vers 6H00 et un creux vers 00H00.

Un rythme circadien de la réactivité à l'histamine a lui aussi été mis à jour. On sait maintenant grâce à plusieurs études dont celle de Reinberg et Sidi (357) que le pic de réponse cutanée à l'histamine se situe vers 23H00. On peut donc supposer un possible pic naturel d'expression des récepteurs à l'histamine vers 23H00 ce qui a été confirmé par Lee et coll. (358).

Puis les études se sont intéressées à l'horaire le plus approprié pour l'administration d'une dose journalière d'antihistaminique. C'est la méquitazine (Primalan®) qui fut la plus étudiée. Smolensky et coll. (359) ont rapporté que les effets inhibiteurs de l'antihistaminique dépendent de l'heure de prise. Ainsi, une administration à 7H00 est suivie de la plus longue inhibition (effet jusqu'à 3H00 le lendemain matin) mais avec une concentration maximale la plus faible. Une administration à 19H00 quand à elle, engendre un effet légèrement plus court (entre 11H00 et 15H00 le lendemain midi) mais une concentration maximale plus importante. Les symptômes gênant ressentis par les patients majoritairement le matin au réveil seraient donc mieux pris en charge par la prise vespérale de l'antihistaminique.

La conclusion de ces études sur la méquitazine est que l'administration vespérale est plus efficace que la prise matinale surtout chez le patient souffrant de rhinite allergique avec des symptômes à prédominance matinale (ce qui correspond à la majorité des patients).

De nombreux autres antihistaminiques de seconde génération ont été commercialisés comme la loratadine (Clarityne®), la desloratadine (Aerius®), l'ébastine (Kestin®, kestinlyo®), la cétirizine (Virlix®, Zyrtec®) et la lévocétirizine (Xyzall®).

Toutes ces molécules ne présentent pas, d'après leurs RCP respectifs de moment de prise particulier et peuvent être administrées par voie orale pendant ou hors des repas. Elles sont quotidiennement conseillées avec une administration préférentielle le soir. L'argument le plus régulièrement employé est celui de la possible somnolence qu'elles peuvent engendrer (alors que la caractéristique première de cette nouvelle génération d'antihistaminiques revendiquée quand elles ont été mises sur le marché était la réduction de cette somnolence).

Tout d'abord au niveau de la tolérance, une étude de 2005 (360) effectuée sur des souris a montré que la même dose de cétirizine engendre 83 % de survie avec une administration à 17H00 (pendant leur phase d'activité), contre seulement 23 % à 5H00. Des doses très élevées seraient donc mieux supportées pendant l'activité des souris, avec cependant quelques effets secondaires comme une ataxie et une hyperthermie. Une étude sur la loratadine est arrivée aux mêmes conclusions (361).

Une étude comparative d'efficacité de la cétirizine avec la rupatadine (Wystamm®) a été réalisée sur 4 semaines de traitement (362). Les patients, selon leur groupe, recevaient soit 10 ou 20 mg de rupatadine ou 10 mg de cétirizine le matin, une heure après le lever. Les symptômes étaient bien contrôlés sous rupatadine le matin comme le soir, mais la cétirizine ne serait statistiquement pas plus efficace que le placebo sur les symptômes du matin alors qu'elle était cependant efficace sur ceux du soir. Pour une efficacité sur les symptômes du matin, la cétirizine devrait donc être administrée le soir.

Une étude pour la desloratadine vient contredire ce qui est couramment admis. Une équipe norvégienne a testé sur 663 patients une administration matinale ou vespérale de desloratadine (363). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, laissant au patient le choix du moment de prise de son médicament selon ses préférences.

Une seconde étude sur des enfants (364) a confirmé ces observations. Les 37 patients prenaient soit régulièrement leur traitement, soit seulement à la demande, quand les symptômes les gênaient vraiment aucune différence significative d'efficacité n'a été observée.

Enfin une étude comparative d'efficacité entre la desloratadine et la lévocétirizine menée sur 18 patients en bonne santé pendant 48 heures a démontré que les deux molécules sont plus efficaces que le placebo et la lévocétirizine serait supérieure à la desloratadine (en temps et en vitesse d'action).

Conclusion

Les antihistaminiques sont des molécules efficaces et sûres. Le conseil habituel d'une prise vespérale est pleinement justifié. De plus, ce moment paraît approprié si des effets secondaires de type somnolence apparaissent (même si, à dose usuelle, ces molécules n'en présentent *a priori* que rarement).

Cette prise le soir est même indispensable pour la cétirizine et également certainement pour son énantiomère actif, la lévocétirizine.

L'étude sur la desloratadine vient élargir les possibilités de prise. On peut supposer que les antihistaminiques de deuxième génération peuvent occasionnellement être dispensés à la

demande du patient. Cette prise symptomatique conviendrait pour soulager un symptôme allergique passager (Tableau 106).

Tableau 106 : Recommandation proposée de prise des antihistaminiques

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Pathologies chroniques	1 cpr/jour	Le soir : pendant le repas ou au coucher	A
Cétirizine			
Allergie dermique passagère (piques, démangeaisons)		A tout moment de la journée, en fonction de la gêne occasionnée	B

2. Le montélukast (Singulair®)

Le montélukast, molécule plutôt antiasthmatique est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, médiateurs sécrétés par les éosinophiles et les mastocytes présentant de puissants effets inflammatoires et induisant une broncho-constriction, une augmentation de la sécrétion de mucus et favorisant des œdèmes des parois du tractus respiratoire.

Le montélukast est principalement indiqué en traitement adjuvant dans l'asthme persistant léger à modéré, insuffisamment soulagé par des agonistes β_2 à courte durée d'action et les corticostéroïdes inhalés. Il est également indiqué dans la prévention de l'asthme d'effort.

Cette molécule est rapidement absorbée (C_{max} atteinte en moins de 3 heures) et sa biodisponibilité est de 64 %. Il est massivement lié aux protéines plasmatiques (99 %) et fortement métabolisé. Enfin il est principalement éliminé par voie biliaire.

Les effets secondaires rencontrés sont rares, à type de céphalées. Une attention particulière aux possibles interactions sera nécessaire. En particulier avec les inducteurs enzymatiques qui pourraient largement en diminuer l'efficacité.

Chronopharmacologie du montélukast

Le RCP préconise une prise unique quotidienne, indifféremment par rapport aux repas. Peu d'études de chronopharmacologie sont disponibles, mais certaines assez récentes ouvrent des pistes.

Tout d'abord, deux études ont confirmé l'intérêt d'une prise vespérale pour cette molécule. La première, effectuée par Reiss et coll. (365) sur 681 patients atteints d'asthme chronique traités au moment du coucher pendant 12 semaines a prouvé une efficacité du montélukast par rapport au placebo pour réduire les crises d'asthme (et aucun événement indésirable n'avait été rapporté). La seconde étude (366), ayant inclus 1302 patients souffrant de rhinite allergique pendant 2 semaines a comparé le montélukast à un placebo et à la loratadine, tous administrés le soir au coucher. Les résultats démontrent que la loratadine et le montélukast sont efficaces pour réduire les symptômes liés à la rhinite allergique. La prise du soir est confortée et la molécule toujours aussi bien tolérée.

Une étude datant de Mars 2006 vient ouvrir un nouveau débat. L'équipe de Pajaron-Fernandez et coll. (367) a testé sur 24 enfants l'efficacité du montélukast sur l'asthme d'effort durant deux semaines. La moitié des patients recevait le traitement le matin et l'autre moitié le soir. Aucune différence notable n'a été détectée entre les deux groupes d'enfants, suggérant que l'efficacité serait identique quelque soit le moment de prise. Ces éléments restent à confirmer par des études plus larges.

Conclusion

L'administration du montélukast sera conseillée le soir, de préférence au coucher en dose unique (Tableau 107).

Tableau 107 : Recommandation proposée de prise du montélukast

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
	1 cpr/jour	Le soir : au coucher	B

XII. L'asthme

1. Chronopathologie de l'asthme

L'asthme se caractérise par une inflammation de la paroi bronchique, les bronches voyant leur diamètre se réduire lors de la crise. Le mucus sécrété en réponse à l'inflammation diminue encore le diamètre des bronches, rendant l'expectoration plus difficile : c'est l'obstruction bronchique expiratoire.

Les principaux symptômes de l'asthme (dyspnée, respiration sifflante, expectoration difficile et toux prononcée) semblent suivre un rythme circadien où un pic matinal d'apparition est observé (359-368).

L'incidence de ces crises d'asthme est principalement nocturne. L'étude de Dethlefsen et coll. (369) a montré chez 1631 patients que les crises d'asthme sont rares entre 10H00 et 19H00, mais qu'elles apparaissent principalement à partir de 22H00 pour atteindre un pic d'apparition vers 5H00. L'étude épidémiologique de Turner-Warwick (370) a confirmé ces données.

D'après Martin RJ (371-372) la composante nocturne de l'asthme s'expliquerait par l'interaction entre les variations circadiennes de facteurs induisant la constriction des bronches, le développement de l'inflammation et des facteurs endogènes utilisés par l'organisme afin de contrôler cette réaction. Les concentrations plasmatiques d'un certain nombre de substances hormonales (cortisol) et de neuromédiateurs (histamine) présentant un rôle majeur dans la crise d'asthme évoluent selon un rythme circadien (373) et expliqueraient en partie cette incidence nocturne.

2. Chronothérapie de l'asthme

Les médicaments utilisés dans la prise en charge de l'asthme ne guérissent pas la maladie mais permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Les objectifs principaux de ces traitements sont nombreux :

- Réduire au minimum les crises et l'apparition de symptômes nocturnes ;
- Réduire, voire supprimer les consultations en urgences chez le médecin ou à l'hôpital ;
- Utiliser le moins possible les bêta2-mimétiques inhalés de courte durée d'action : (salbutamol (Ventoline®) et terbutaline (Bricanyl®)) ;
- Conserver la pratique régulière d'une activité physique ;
- Conserver une fonction respiratoire proche de la normale ;
- Eviter le plus possible les effets secondaires des traitements.

La voie d'administration principale dans l'asthme est logiquement la voie inhalée qui permet au principe actif d'agir directement au niveau pulmonaire.

3. Les corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés sont des anti-inflammatoires stéroïdiens exerçant leur action anti-inflammatoire localement au niveau de la muqueuse bronchique. Ils inhibent la migration des macrophages, des lymphocytes T et des éosinophiles impliqués dans la réaction inflammatoire. Ils diminuent également l'hyperréactivité bronchique et la sécrétion de mucus.

Sous cette forme spécifique, ils sont principalement indiqués en tant que traitement de fond de l'asthme persistant.

Les effets secondaires sont ceux des corticoïdes administrés par voie orale mais de moindre intensité (seule une quantité réduite de principe actif est résorbée dans la circulation générale). On retrouve cependant des irritations locales transitoires (gêne pharyngée, toux, voix rauque), une diminution de l'immunité locale nécessitant un rinçage de la bouche systématique après chaque utilisation et enfin un risque de freinage cortico-surrénalien.

La cinétique des corticoïdes sous cette forme est quasiment inexistante car leur action est principalement locale.

Chronopharmacologie des corticoïdes inhalés

Les effets des corticostéroïdes suivent clairement une variation circadienne de la liberté bronchique, comme cela a été démontré pour la première fois en 1974 par Reinberg et coll. (374). La meilleure amélioration du débit expiratoire de pointe a été obtenue avec la prise de 15H00 et dans une moindre mesure à 7H00 (amélioration très limitée de la prise vespérale). Ces données ont par la suite été confirmées de nombreuses fois : les corticoïdes présentent bien un pic d'efficacité vers 15H00 (375).

En ce qui concerne les effets secondaires des corticostéroïdes inhalés en particulier le freinage de l'axe cortico-surrénalien, c'est avec l'administration mimant la sécrétion naturelle que les répercussions sont les moins importantes, c'est-à-dire vers 8H00 (55). De plus, cette même étude met en garde contre le fractionnement de la dose. En effet, Grant et coll. ont démontré qu'à dose journalière équivalente mais fractionnée en 3 ou 4 prises tout au long du nyctémère, une suppression de l'activité cortico-surrénalienne est observée.

L'heure et le nombre de prise des corticoïdes inhalés sont donc primordiaux pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

Conclusion

La prise des corticoïdes inhalés sera conseillée de préférence à 15H00 si une seule prise est nécessaire, et à 8H00 et 15H00 pour deux prises quotidiennes (Tableau 108).

4. Les bêta-2 mimétiques inhalés d'action prolongée

Les bêta-2 mimétiques inhalés d'action prolongée sont des bronchodilatateurs exerçant une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique. Après une dose unique, une bronchodilatation rapide, au maximum en 2 heures après la prise est ressentie et persistante pendant environ 12 heures.

Les bêta-2 mimétiques inhalés d'action prolongée sont indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme, très souvent en association des corticoïdes inhalés. Ils sont également indiqués dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort et dans le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Les effets secondaires rencontrés avec ces molécules sont très rares. Sont exceptionnellement retrouvés : nervosité, tremblements des extrémités, céphalées et vertiges.

Chronopharmacologie des bêta-2 mimétiques inhalés d'action prolongée

Les études les plus nombreuses concernent les bêta-2 mimétiques d'action courte. Tout d'abord, d'après Cloutier et coll. (376) une nébulisation de salbutamol produit une efficacité maximale en soirée et la nuit, elle sera minimale en fin de matinée et en début d'après midi. Ces résultats ont été confirmés et précisés par Postma et coll. (377) qui ont révélé l'intérêt de doses inégalement fractionnées (1/3 de la dose quotidienne à 8H00 et 2/3 à 20H00). Ce schéma d'administration des bêta-2 mimétiques inhalés entraîne un effet maximum entre 4H00 et 8H00, moment où une crise d'asthme a la plus grande probabilité de se contracter. Les bêta-2 mimétiques d'action prolongée rentrent parfaitement dans ce schéma de prise, car, avec une durée d'action de 12 heures ils couvrent entièrement la période à risque pour les patients.

Conclusion

Les bêta-2 mimétiques inhalés d'action prolongée seront donc conseillés à une ou deux prises par jour. Le soir à 20H00 si une seule prise et 2/3 le soir à 20H00 et 1/3 le matin à 8H00 si deux prises (Tableau 108).

5. Les associations bêta-2 mimétiques/corticoïdes

Les spécialités présentant une association bêta-2 mimétiques d'action prolongée et corticoïdes inhalés constituent certes une avancée du point de vue de l'observance du traitement pour les patients, mais un non sens d'un point de vue chronothérapeutique. En effet, ils sont très souvent utilisés à la posologie de deux inhalations quotidiennes, matin et midi ou matin et soir. Dans chacun des cas, un problème peut se poser. Les corticoïdes administrés le soir sur le long terme exposeront le patient à un blocage de son axe cortico-surrénalien et les bêta-2 mimétiques administrés le midi ou en début d'après midi n'auront qu'une faible efficacité. La meilleure solution serait donc d'avoir un flacon pour chaque type de principe actif. Ce conseil pertinent ne sera sans doute pas applicable dans l'exercice quotidien malgré un coût légèrement inférieur pour l'Assurance maladie (Symbicort® 400/12 µg coûte 0,89 €/inhalation, Foradil® 12 µg et Pulmicort® 400 µg coûtent respectivement 0,44 € et 0,38 €/ inhalation). En effet, il est à craindre que peu de patients seraient suffisamment observant pour appliquer correctement le bon schéma posologique. Si une seule prise quotidienne est requise, cela ne pose pas de souci, l'administration se fera le matin à 8H00. Si deux prises journalières sont nécessaires, l'action et la tolérance des corticoïdes seront à privilégier en préconisant une prise la matin à 8H00 et une seconde à 15H00 (Tableau 108).

Tableau 108 : Recommandation proposée de prise des bêta-2 d'action prolongée et des corticoïdes inhalés

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Corticoïdes inhalés	1 à 2 prises/jour	Le matin 8H00 et début d'après-midi 15H00	A
Bêta-2 mimétique inhalé d'action prolongée		1/3 de la dose à 8H00 et 2/3 à 20H00	
Association bêta-2 d'action prolongée / corticoïde		Le matin 8H00 et début d'après midi 15H00	B

XIII. Les troubles du système nerveux central

1. Les anxiolytiques et hypnotiques

1) Les benzodiazépines

Bien que la législation soit assez stricte avec les benzodiazépines (4 semaines maximum non renouvelables pour les hypnotiques et 12 semaines non renouvelables pour les anxiolytiques), elles sont très utilisées, particulièrement chez les personnes de plus de 60 ans.

Cette famille de molécules est vaste mais présente des propriétés pharmacologiques assez homogènes. Les benzodiazépines sont des activateurs des récepteurs GABA-A, qui entraînent une potentialisation de l'ouverture des canaux Cl⁻ ce qui leur confère des propriétés anxiolytiques, myorelaxantes, sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes, amnésiantes voire anesthésiantes. Elles présentent également toutes, à plus ou moins long terme l'apparition d'une tolérance et par conséquent d'une potentielle dépendance.

Ces molécules sont principalement indiquées pour les anxiétés aiguës suite à un stress, un trouble anxieux ou dépressif, voire un trouble psychotique. La deuxième principale indication concerne l'insomnie d'endormissement. Enfin on les retrouve en traitement adjuvant pour les sevrages alcooliques et parfois chez les épileptiques.

Leurs propriétés pharmacocinétiques sont très éloignées les unes des autres, en particulier en ce qui concerne leur demi-vie (Tableau 109).

Tableau 109 : Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaisons protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination	
Oxazépam	2 H	92 %	85 %	8 H	Hépatique	90% urinaire	
Alprazolam	0,5-2 H	90 %	70 %	10-20 H		Urinaire	
Lorazépam	0,5-4 H	90 %	93 %	10-20 H			
Bromazépam	0,5-4 H	65 %	75 %	20 H			
Prazépam	4-6 H	90 %	97 %	30-150 H			
Clorazépate dipotassique	1 H	Non renseigné	97 %	30-150 H			
Diazépam	1 H	90 %	96 %	32-47 H			
Zopiclone	1-2 H	80 %	45 %	5 H			85 % urinaire
Zolpidem	0,5-3 H	70 %	92 %	2,5 H			60 % urinaire
Loprazolam	1 H	80 %	80 %	8 H			Urinaire
Lormétazépam	3 H	80 %	88 %	10 H			

Les effets indésirables des benzodiazépines sont bien connus et découlent directement de leur action pharmacologique. Les somnolences diurnes, les amnésies et une possible accoutumance sont les principaux à prendre en compte. Il conviendra de toujours rappeler au patient qu'il est fortement déconseillé de les administrer avec une prise d'alcool, potentialisant l'action des BZD.

Chronopharmacologie des benzodiazépines

Les études d'optimisation du moment de prise des benzodiazépines sont rares. Aucune n'annonce clairement une prise préférentiellement vespérale qui semble logique à la vue des effets secondaires attendus. Mais on trouve des études sur les paramètres pharmacocinétiques. D'autres ont essayé d'esquisser un cycle circadien de l'expression des récepteurs au GABA et des effets secondaires.

Des études réalisées sur des rats montrent que le nombre de récepteurs au GABA varie au cours de la journée (378). En effet, ces récepteurs sont plus nombreux pendant la phase diurne, c'est-à-dire lors de la période de repos de l'animal. L'allongement de l'effet du médicament est à corréliser avec l'expression de ces récepteurs.

Toujours au niveau de la variation des récepteurs, d'autres équipes ont essayé d'influencer leur expression en changeant les habitudes de vie de l'animal. La privation de sommeil ne l'influence pas (379) ni la désynchronisation de leur rythme de vie (380). Les benzodiazépines seraient potentiellement plus actives le soir et la nuit car leurs récepteurs cibles seraient plus largement exprimés à cette période.

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer les effets des benzodiazépines à visée hypnotiques sur le comportement, les fonctions cognitives et les capacités locomotrices. En 1986 (381), chez 10 hommes à qui a été administré 0,5 mg de triazolam le matin à 7H00 ou à 22H00, il a pu être montré que la demi-vie d'élimination est plus longue avec l'administration du soir alors que l'absorption est plus rapide le matin. Les performances physiques étaient moins bonnes 2 heures après l'administration du soir, mais une amnésie antérograde était plus prononcée avec la prise matinale. Les capacités psychomotrices des patients étaient toutes redevenues normales 10 ou 12 heures après l'administration.

Plus récemment, des études réalisées sur le zopiclone et le zolpidem ont montré une atteinte minimale des facultés locomotrices et de l'acuité mentale lorsque l'administration est réalisée au coucher (382).

Une autre étude concernant le zolpidem observe le danger potentiel de l'administration d'une benzodiazépine après minuit chez des patientes insomniaques (383). Dix-neuf femmes ont ainsi reçu à 2H00 du matin, soit 10 mg de zolpidem, soit 20 mg de témazépam, soit un placebo. Bien qu'aucune différence significative n'ait été identifiée sur le comportement au volant, des sensibilités individuelles à ces molécules ont été relevées et deux femmes de l'étude ont ressenti des effets secondaires le lendemain matin.

Une étude de cohorte rétrospective encore plus récente (2011) menée par Finkle et coll. (384) s'est intéressée à l'utilisation du zolpidem par rapport aux autres benzodiazépines en tant qu'hypnotique de référence. Les risques de fractures vertébrales ou de la hanche suivant l'instauration du traitement chez les personnes âgées sont plus importants avec la prise de zolpidem ou de diazépam qu'avec celle d'alprazolam ou de lorazépam.

Ainsi, malgré une courte demi-vie, les benzodiazépines hypnotiques de dernière génération semblent plus dangereuses qu'on ne le supposait.

Une étude de 2012 traitant de la pharmacothérapie des insomnies (385) confirme qu'il convient de prendre de grandes précautions avec ces molécules. Des différences significatives d'absorption existent selon l'heure de prise des benzodiazépines. Les résultats de Buguerolle et coll. (386) dévoilent que l'absorption d'une dose de lorazépam est trois fois plus longue lorsque qu'elle est prise le soir (19H00) par rapport au matin à 7H00. Une étude très proche réalisée avec le triazolam arrive aux mêmes observations : l'absorption est deux fois plus longue à 22H00 qu'à 7H00 (387).

Nakano et coll. (388) ont testé l'administration de diazépam le matin (9H30) ou le soir (21H30), en post prandial ou après un jeûne de 9H00. La résorption digestive varie de façon similaire à jeun ou non. Dans tous les cas, le diazépam est plus vite résorbé le matin. Que le patient soit à jeun ou non ne semble pas affecter la biodisponibilité de la molécule.

Ensuite, au niveau de la distribution, les benzodiazépines sont pratiquement toutes fortement liées aux protéines plasmatiques (mis à part le zopiclone). Une étude de Naranjo et coll. (389) a montré que la fraction libre de diazépam varie significativement durant la journée, les valeurs maximales étant comprises entre 23H00 et 8H00 et des valeurs minimales aux alentours de 9H00. Les concentrations plasmatiques totales étaient quand à elles à l'inverse de la fraction libre, soit plus basses entre 23H00 et 8H00, et maximales vers 9H00. Les concentrations plasmatiques et la liaison aux protéines plasmatiques semblent avoir chacune un rythme circadien naturel. De plus, l'heure d'administration changerait sensiblement ces paramètres.

Enfin en ce qui concerne l'élimination, des disparités sont retrouvées entre les molécules. Certaines ne sont pas influencées par le moment de prise comme le diazépam (388), alors que d'autres comme le triazolam (387) ou le lorazépam (386) sont éliminés plus rapidement après la prise du médicament le matin.

Conclusion

La famille des benzodiazépines qui est pourtant assez homogène par ses propriétés pharmacologiques, ne l'est absolument pas d'un point de vue chronocinétique, chacune possédant des caractéristiques qui lui sont propres. Les récepteurs gabaergiques semblent eux aussi posséder un rythme circadien d'expression et chaque individu présenterait sa propre sensibilité à cette famille de médicament. L'horaire de prise sera principalement basé sur la tolérance du traitement. Les effets secondaires étant importants et potentiellement dangereux (conduite d'un véhicule, chute d'une personne âgée, amnésie antérograde), une administration vespérale sera préférable pendant ou après le repas si un effet anxiolytique est recherché ou au coucher si l'effet hypnotique est voulu.

Pour les patients prenant des anxiolytiques pendant la journée, il serait préférable de trouver l'équilibre entre la plus faible dose efficace le matin et une dose quotidienne le soir plus conséquente (Tableau 110).

Tableau 110 : Recommandation proposée de prise des benzodiazépines

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Effet anxiolytique	1 à 3 prises/jour	Le soir : pendant ou en dehors du repas ; ¼ matin, ¼ midi et ½ le soir si les doses sont fragmentées.	A
Effet hypnotique	1 prise/jour	Au coucher de préférence avant minuit.	B

En théorie, l'utilisation des benzodiazépines est transitoire, quelques mois tout au plus afin de limiter au maximum l'induction d'une pharmacodépendance. La sensibilisation des patients est primordiale et l'objectif d'arrêt ne doit pas être oublié. Des adaptations posologiques chez les personnes âgées doivent être mises en place, des phénomènes d'accumulation pouvant très vite apparaître chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

2) L'hydroxyzine (Atarax®)

L'hydroxyzine est aussi très utilisée dans les troubles anxieux. Cette molécule est un antihistaminique H₁ présentant les mêmes caractéristiques antiallergiques et anti-prurit que les antihistaminiques de 2nd génération tels que la cétirizine (qui est d'ailleurs un des métabolites actif de l'hydroxyzine) ou la loratadine. Cependant, l'hydroxyzine possède une forte activité sédatrice et anxiolytique (sans présenter le risque dépendance des benzodiazépines). Cette molécule constitue donc une alternative thérapeutique incontournable dans le traitement des anxiétés légères et des insomnies d'endormissement. Les principaux effets secondaires de cette molécule sont liés à son action sur le système nerveux central et sa composante anticholinergique. On retrouvera principalement une somnolence (moins marquée qu'avec les benzodiazépines), parfois des céphalées, une fatigue passagère et une potentielle sécheresse buccale.

L'hydroxyzine est rapidement absorbée (2 heures). Elle subit un important métabolisme lors de son premier passage hépatique. Sa demi-vie se situe entre 13 et 20 heures. Il convient d'être vigilant à une possible accumulation chez le sujet âgé.

Chronopharmacologie de l'hydroxyzine.

Une étude de 1989 de Goetz et coll. (390) ayant comparé l'efficacité de l'hydroxyzine et de la terféndine (antihistaminique de 2nd génération) ne montre pas de phénomène de tolérance vis-à-vis de l'hydroxyzine durant les 5 jours d'administration. Sans surprise, l'hydroxyzine entraîne des effets sédatifs qui se dissipent assez rapidement.

Deux ans plus tard, la même équipe (391) a comparé si la prise vespérale réduit les effets secondaires tout en conservant l'effet anti-allergique initialement recherché. Les résultats montrent que l'administration vespérale d'hydroxyzine réduit certains effets secondaires comme la diminution du temps de réaction (bien plus marquée quand l'administration est fragmentée dans la journée). Son efficacité est quand à elle supérieure à celle de la

terfénadine et dure plus longtemps. D'après ces tests, les effets secondaires seraient moins nombreux avec l'administration en soirée.

Une étude récente confirme que l'hydroxyzine se révèle toujours une alternative valable aux benzodiazépines (392). Sur les 59 patients atteints d'anxiété phobique chronique ayant progressivement remplacé leur traitement habituel de benzodiazépine par l'hydroxyzine, seulement 23 % d'entre eux avaient repris leur traitement de benzodiazépine contre 65 % des patients recevant le placebo.

Conclusion.

L'hydroxyzine se révèle être une bonne alternative aux benzodiazépines dans le traitement des anxiétés légères. Bien qu'elle présente également des effets secondaires de type sédatif, ceux-ci sont moins prononcés qu'avec les benzodiazépines et la prise vespérale d'hydroxyzine permet encore de les diminuer significativement le lendemain matin.

Comme pour les benzodiazépines, la prise d'hydroxyzine sera recommandée le soir au moment du repas ou juste après pour un effet anxiolytique ; au moment du coucher pour un effet plus hypnotique. Une administration fragmentée dans la journée est envisageable mais il sera nécessaire d'anticiper une possible somnolence et une diminution de l'attention et du temps de réaction (Tableau 111).

Tableau 111 : Recommandation proposée de prise de l'hydroxyzine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Effet anxiolytique	1 à 3 prises/jour	Le soir : pendant ou en dehors du repas.	A
Effet hypnotique	1 prise/jour	Au coucher	B

3) L'étifoxine (Strésam®)

L'étifoxine est un anxiolytique non apparenté aux benzodiazépines ou aux neuroleptiques qui appartient à la famille chimique des benzoxazines.

Il exerce une action régulatrice neurovégétative.

Il est bien absorbé, très peu lié aux protéines plasmatiques et éliminé principalement par voie urinaire.

Il est indiqué dans les anxiétés excessives, notamment celles présentant une composante psychosomatique.

L'effet secondaire principal se caractérise par une légère somnolence à l'instauration du traitement se dissipant par la suite.

Chronopharmacologie de l'étifoxine.

L'étifoxine a très peu été étudié. Quelques études se sont intéressées à son efficacité vis-à-vis des benzodiazépines comme celle de Nguyen et coll. (393) qui a comparé l'efficacité d'une administration trois fois par jour de 50 mg d'étifoxine et de trois administrations par

jour de lorazépam pendant 28 jours. Cette étude conclue que les patients traités par étifoxine semblent mieux contenir leur l'anxiété et présentent moins d'effets secondaires. Le RCP du produit indique que la prise d'étifoxine doit être répartie en deux ou trois prises quotidiennes. L'incidence de la nourriture n'a pas été précisée.

Conclusion

Du fait de potentiels effets secondaires sédatifs entraînant une somnolence résiduelle, une prise vespérale de l'étifoxine sera conseillée. La prise trois fois par jour peut parfaitement être envisagée. Il faudra simplement prévenir le patient à l'instauration du traitement afin qu'il soit prudent s'il doit conduire un véhicule ou avoir des activités demandant une grande concentration ou précision (Tableau 112).

Tableau 112 : Recommandation proposée de prise de l'étifoxine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Surveillance à l'instauration du traitement	1 à 3 prises/jour	Le soir : pendant ou en dehors du diner Matin, midi pendant ou en dehors des repas	C

4) La doxylamine (Donormyl®)

La doxylamine est un antihistaminique aux propriétés sédatives et anticholinergiques. Elle est principalement indiquée dans le traitement occasionnel des insomnies chez l'adulte. Les effets secondaires sont très limités. Les rares cas rapportés concernent des somnolences diurnes avec de fortes doses (hors indication) et des effets anticholinergiques de type de sécheresse buccale ou constipation.

L'absorption est bonne et la concentration maximale dans le sang est atteinte en 2 heures pour le comprimé pelliculé, en 1 heure pour la forme effervescente. La demi-vie moyenne est de 10 heures et la doxylamine est faiblement métabolisée. Son élimination est urinaire.

Chronopharmacologie de la doxylamine.

L'optimisation du moment de prise de cette molécule n'a pas encore fait l'objet d'études spécifiques. Comme tous les hypnotiques une administration le soir au coucher paraît la plus favorable.

Des études récentes sur certains effets secondaires relatent des cas de rhabdomyolyse sous doxylamine. Dans une étude de 2009, la plupart des patients présentant des troubles de type cholinergique avaient des taux de CPK élevés (394).

Conclusion

La doxylamine est indiquée le soir juste avant le coucher, à raison d'un ou deux comprimés par prise maximum. Il conviendra de sensibiliser les patients sur les potentiels effets secondaires (même si ils sont bien moins invalidants qu'avec les autres hypnotiques) et leur

rappeler que le traitement doit rester occasionnel et de courte durée. En cas d'absence de résultats probant après cinq jours de traitement, il sera nécessaire de réorienter le patient vers une autre solution thérapeutique (Tableau 113).

Tableau 113 : Recommandation proposée de prise de la doxylamine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Utilisation comme hypnotique à court terme (5 jours max)	1 prise/jour	Le soir : au coucher	C

5) Alimémazine (Théralène®)

Comme l'hydroxyzine, l'alimémazine appartient à la famille des antihistaminiques H_1^- de première génération. Elle présente les propriétés pharmacologiques classiques de la famille, antiallergiques et sédatives. Elle est principalement indiquée dans l'insomnie occasionnelle, le traitement symptomatique de manifestations allergiques (rhinite allergique, conjonctivite, crise d'urticaire) et le traitement de toux non productives.

Les effets secondaires découlent des propriétés pharmacologiques, comme une sédation prononcée en début de traitement qui peut être résiduelle dans la journée malgré une prise le soir. Des effets anticholinergiques de type sécheresse buccale, constipation et mydriase, de potentielles hypotensions orthostatiques voire des vertiges sont décrits.

Chronopharmacologie de l'alimémazine

Très peu de données pharmacocinétiques et chronopharmacologiques sont disponibles pour cette molécule. Les seules indications sont issues du RCP. L'effet maximal est obtenu au bout de 2 à 4 heures. La demi-vie assez longue peut varier de 4 à 18 heures. Une administration vespérale avant le coucher constituera le meilleur moment de prise. Il faudra tout de même prévenir le patient d'une possible somnolence diurne résiduelle le lendemain matin qui peut être couplée à une hypotension orthostatique ou des vertiges. Ce médicament est indiqué chez les enfants de plus de 6 ans.

Une étude norvégienne de 2008 (395) conseille de limiter le plus possible son utilisation en tant qu'hypnotique. Pour les auteurs, le manque d'études sur cette molécule et les effets secondaires importants qu'elle peut engendrer suffisent à en limiter l'utilisation sachant que d'autres médicaments mieux tolérés, comme l'hydroxyzine existent.

Conclusion

L'alimémazine sera indiquée le soir au coucher. Elle pourra être administrée en journée pour des crises allergiques importantes. Dans ce cas, il conviendra d'être particulièrement vigilant sur les effets secondaires sédatifs pouvant apparaître (Tableau 114).

Tableau 114 : Recommandation proposée de prise de l'alimémazine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Si visée hypnotique	1 prise/jour	Le soir : au coucher de préférence avant minuit	C
Si visée antiallergique : vigilance accrue pour les effets secondaires	1 prise/jour	Au moment du pic des symptômes	

2. Les antidépresseurs

1) L'amitriptyline (Laroxyl®)

L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminique inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines comme la noradrénaline et la sérotonine, lui conférant une action thymo-analéptique. L'amitriptyline exerce également une activité antihistaminergique à l'origine d'effets sédatifs.

Les indications de cette molécule sont multiples : prise en charge d'épisodes dépressifs majeurs, des douleurs neuropathiques périphériques et de l'éneurésie nocturne de l'enfant.

Les effets secondaires sont nombreux et patients-dépendants. Sont rapportés en particulier des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation) et de possibles hypotensions orthostatiques. Les effets centraux peuvent engendrer une somnolence ou sédation (parfois recherchées par les soignants). Enfin, peuvent apparaître une prise de poids, des troubles du rythme cardiaque ou des troubles endocriniens.

La cinétique de l'amitriptyline permet une administration unique quotidienne si besoin. L'absorption est très moyenne, de 25 à 50 % selon les individus. La liaison aux protéines plasmatiques approche les 90 % et la demi-vie varie entre 22 et 40 heures (Tableau 109). Elle subit un fort effet de premier passage hépatique et présente une élimination principalement rénale. C'est pourquoi la posologie devra être adaptée chez les sujets âgés, en particulier s'ils présentent des insuffisances hépatiques et/ou rénales.

Chronopharmacologie de l'amitriptyline.

Les études d'optimisation de prise de l'amitriptyline sont assez anciennes mais toujours d'actualité. Dès 1979, De Maio et coll. (396) ont testé trois schémas d'administration différents : soit toute la dose était délivrée le soir au coucher, soit le matin au petit déjeuner, soit elle était répartie en trois prises matin, midi et coucher. D'un point de vue thérapeutique, les résultats ne montrent pas de différences significatives. Cependant, une diminution de l'incidence d'effets secondaires avec la prise du soir est observée. Une étude de Nakano et coll. (397) a confirmé que l'administration vespérale diminue les risques d'apparition d'effets secondaires sans perte d'efficacité thérapeutique.

La prise d'amitriptyline sera ainsi conseillée de préférence le soir au coucher, sachant que le patient peut, s'il le souhaite, utiliser un autre schéma de prise qui lui conviendrait mieux. D'après le RCP, la prise peut se faire indifféremment pendant ou en dehors de repas (Tableau 115).

2) La venlafaxine (Effexor®LP)

La venlafaxine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Son efficacité est théoriquement comparable aux imipraminiques et supérieure à celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Elle est indiquée dans le traitement et la prévention de récurrence d'événements dépressifs majeurs et dans les troubles anxieux généralisés (type agoraphobie, phobie sociale). Les effets secondaires les plus rencontrés rassemblent des nausées, diarrhées et céphalées. Ces effets secondaires sont moins fréquents avec une prise pendant un repas.

D'un point de vue chronopharmacologique, la venlafaxine n'a pas été étudiée. Le RCP indique une prise préférentiellement au moment des repas. Une étude de 2010, menée par Homero de Souza Filho et coll. (398) vient préciser cette recommandation. Selon ces auteurs, la prise pendant le repas diminuerait de façon significative l'incidence d'effets secondaires. De plus, cette prise n'affecte pas la biodisponibilité et rallonge la période durant laquelle la concentration plasmatique est maximale. La prise pourra se faire le matin ou le soir selon le ressenti du patient. Une fois le moment de prise instauré et convenant au patient, la prise devra être constante (Tableau 115).

3) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)

Les ISRS sont des antidépresseurs sérotoninergiques purs ne présentant pas d'effets anticholinergiques (souvent handicapant pour le patient), ni de toxicité cardiaque. Ils sont principalement indiqués dans la prise en charge d'épisodes dépressifs majeurs, dans les troubles obsessionnels compulsifs, dans la boulimie, dans les troubles paniques et l'anxiété généralisée (sauf la fluoxétine).

Tableau 115 : Propriétés pharmacocinétiques des antidépresseurs (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Élimination
Amitriptyline (Laroxyl®)	Non renseigné	Non renseigné	90 %	22-40 H	Oui	Rénale majoritaire
Venlafaxine (Effexor®LP)	2-3 H	40-45 %	30 %	5 H	Fort métabolisme hépatique	90 % rénale
Fluoxétine (Prozac®)	6-8 H	Non renseigné	95 %	4 à 6 jours	Forte métabolisation hépatique CYP2D6	60 % rénale
Paroxétine (Déroxat®, Divarius®)	2-8 H		95 %	24 H		65 % rénale
Sertraline (Zoloft®)	4-8 H		98 %	26 H		Fort métabolisme hépatique

Citalopram (Séropram®)	3 H	80 %	50 %	33 H	Oui	85 % hépatique
Escitalopram (Séroplex®)	4 H	Non renseigné	50 %	30 H		Hépatique majoritaire
Tianeptine (Stablon®)	1 H	99 %	94 %	2H30	Hépatique importante	Rénale majoritaire
Miansérine (Athymil®)	2-3 H	30 %	90 %	17 H		70 % rénale 30 % biliaire

Chronopharmacologie des ISRS :

La fluoxétine (Prozac®)

Assez peu d'informations chronopharmacologiques sont disponibles sur la fluoxétine. Cette molécule pourtant très utilisée n'a pas encore fait l'objet d'étude d'optimisation de son moment de prise. Le RCP apporte très peu d'informations objectives : l'administration peut être unique, le matin, le midi ou le soir, ou fragmentée en plusieurs prises dans la journée. Cette prise peut être réalisée pendant ou en dehors des repas. La seule obligation est de garder la même heure de prise une fois que le schéma a été arrêté par le patient. Des études comme celle de Sprouze et coll. (399) confirme que le moment de la journée (matin ou soir) n'a pas d'influence sur l'action pharmacologique. La fluoxétine est généralement prescrite à dose unique quotidienne le matin au petit déjeuner, souvent gage d'une meilleure observance (Tableau 116).

Une étude plus récente de Reiersen et coll. (400) indique que chez le rongeur, la fluoxétine augmenterait la sécrétion endogène de mélatonine (durant sa période de repos). Ce phénomène serait plutôt positif dans un objectif secondaire de resynchroniser les rythmes de sommeil du patient et les différents cycles qui le constituent.

La paroxétine (Déroxat®, Divarius®)

Pour la paroxétine, aucune étude n'a été trouvée sur l'optimisation de son moment de prise. Seules les recommandations du RCP préconisent une prise unique quotidienne, le matin au moment du petit déjeuner (Tableau 116).

La sertraline (Zoloft®)

La chronopharmacologie de cette molécule n'a pas encore été explorée. Les recommandations du RCP proposent une prise le matin ou le soir pendant les repas. La prise pendant les repas augmenterait le taux d'absorption de la sertraline. Cependant, une étude de 1997 de Ronfeld et coll. (401) n'appuie pas ce point. Pour ces auteurs, les paramètres cinétiques de la sertraline ne sont pas affectés par la prise de nourriture et permettent une grande flexibilité dans le moment de prise, matin ou soir, pendant ou en dehors des repas (Tableau 116).

Le citalopram (Séropram®) et l'escitalopram (Séroplex®)

Pour ces deux molécules, la chronopharmacologie n'a pas encore été explorée. Comme pour la sertraline, les recommandations validées sont très flexibles et autorisent une prise unquotidienne au moment voulu de la journée, indépendamment de la prise alimentaire (Tableau 116).

Comme pour tous les antidépresseurs, une fois le moment d'administration défini le patient devra respecter une prise constante au niveau de l'horaire.

4) La tianeptine (Stablon®)

La tianeptine est un antidépresseur inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine (à l'opposé des ISRS) au niveau des neurones du cortex et de l'hippocampe. Par cette action, elle augmenterait l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et accélérerait leur processus de récupération après une inhibition fonctionnelle. Elle est dépourvue d'effets secondaires de nature anticholinergique et n'affecte pas le sommeil ni la vigilance.

Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Les effets secondaires, assez rares, comprennent quelques troubles digestifs ainsi qu'une légère fatigue avec parfois des vertiges et des céphalées.

Une fois de plus, cette molécule n'a pas encore fait l'objet d'étude chronopharmacologique. Seule une étude traitant de l'influence d'un repas sur la prise de la tianeptine apporte quelques informations. Dresse et coll. (402) indiquent que de légères variations pharmacocinétiques sont possibles si l'administration est réalisée au cours d'un repas. La prise de tianeptine au cours des repas est tout de même possible si cela permet d'en augmenter l'observance. Cette étude n'est pas en grande contradiction avec les recommandations validées préconisant trois prises par jour, au début des repas (Tableau 116).

5) La miansérine (Athymil®)

La miansérine est un antidépresseur tétracyclique, sédatif et anxiolytique. Il ne présente pas d'effets anticholinergiques ni de toxicité cardiaque.

Il est indiqué dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs.

Les effets secondaires les plus retrouvés consistent en une somnolence plus ou moins marquée, des anomalies biologiques hépatiques et exceptionnellement une agranulocytose.

Aucune donnée chronopharmacologique n'a été trouvée. Les recommandations du RCP précisent une prise de préférence au coucher (60 mg maximum en une prise). La dose quotidienne pourra être répartie dans la journée en conservant une prise au coucher. Il n'est pas indiqué si la prise d'aliments interagit avec les paramètres cinétiques de la miansérine (Tableau 116).

Conclusion

Les recherches chronopharmacologiques sur les antidépresseurs spécifiques aux molécules utilisées en thérapeutique n'en sont encore qu'à leurs débuts. Pourtant, de nombreuses équipes ont remarqué des variations anormales de certains marqueurs biologiques dans les troubles de l'humeur. Dès 1985, Souète et coll. (403) ont observé que les variations circadiennes de l'humeur seraient complètement dérégées chez des patients déprimés, ces derniers devenant opaques à leur environnement. La plupart des troubles du système nerveux central entraîneraient des changements importants dans les cycles de sommeil/éveil, indispensables à un bon équilibre psychique.

Beaucoup plus récemment, l'équipe de Coogan (404) a montré que des marqueurs comme la mélatonine et la température interne de l'organisme peuvent nous aider à comprendre ces dérèglements.

Bon nombre de recherches s'intéresse à l'effet d'un recadrage du cycle sommeil/éveil, qui serait un atout supplémentaire dans la prise en charge des maladies psychiatriques. Cette resynchronisation pourrait agir en synergie avec les traitements médicamenteux habituels et permettrait certainement de diminuer les doses administrées et donc de réduire l'incidence des effets secondaires.

Tableau 116 : Recommandation proposée de prise des antidépresseurs

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Amitriptyline (Laroxyl®)	1 à 3 prises/jour	Le soir au coucher de préférence, sinon administrer le plus gros de la dose au coucher.	A
Venlafaxine (Effexor®LP)	1 prise/jour	Le matin ou le soir, pendant le repas	B
Fluoxétine (Prozac®)	1 à 3 prises/jour	Le matin de préférence, pendant ou hors des repas. A adapter selon le ressenti du patient.	C
Paroxétine (Déroxat®, Divarius®)	1 prise/jour	Le matin, pendant le petit déjeuner	
Sertraline (Zoloft®)		Matin ou soir, pendant le repas	
Citalopram (Séropram®)		Matin ou soir, indifféremment du moment des repas	
Escitalopram (Séroplex®)			
Tianeptine (Stablon®)	1 à 3 prises/jour	Matin, midi et soir, au début des principaux repas	
Miansérine (Athymil®)		Préférentiellement au coucher (60 mg en 1 prise) ou répartir la dose dans la journée	

3. Les anticonvulsivants

1) L'acide valproïque (Dépakine®, Dépakine®Chrono)

Le valproate est un antiépileptique actif dans tous les types d'épilepsie (prévenant les crises généralisées chez 80 % des patients). Il possède une activité essentiellement au niveau du système nerveux central en augmentant le taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA). L'indication principale est le traitement des épilepsies généralisées ou partielles. Les effets secondaires principalement rencontrés consistent en une hépatotoxicité, une prise de poids, une légère somnolence, des troubles digestifs transitoires, une possible confusion et parfois une thrombopénie ou une leucopénie.

2) Le valpromide (Depamide®)

Le valpromide est un antiépileptique modéré, présentant également une action thymorégulatrice. Il exerce une action renforcée sur le système gabaergique. Un de ses métabolites principal est l'acide valproïque. Il est plutôt indiqué pour la prise en charge des troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine. Les effets secondaires sont assez proches de ceux de l'acide valproïque. On retrouve une possible sédation, des manifestations confusionnelles, des troubles digestifs à l'instauration, de rares thrombopénies et leucopénies. Enfin, une atteinte hépatique est à surveiller.

3) La gabapentine (Neurontin®)

La gabapentine est un antiépileptique de structure très proche de celle du GABA, dont les mécanismes d'action sont encore mal connus. Elle est indiquée en association dans la prise en charge des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans et dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (neuropathies diabétiques ou post-zostériennes). C'est un produit généralement bien toléré. Sont décrits des somnolences, des sensations vertigineuses, des troubles de l'équilibre, des asthénies et céphalées et des troubles de la vision.

4) La prégabaline (Lyrica®)

C'est un antiépileptique dont la substance active, la prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique. Elle est indiquée en association dans le traitement des crises épileptiques partielles, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques et centrales et dans le traitement des troubles anxieux généralisés. Les effets secondaires sont très proches de ceux de la gabapentine : des étourdissements, somnolence et dans une moindre mesure, un léger effet orexigène, une euphorie et des troubles de la vision (405).

Les demi-vies des composés sont assez variables (Tableau 117).

Tableau 117 : Propriétés pharmacocinétiques des antiépileptiques (32)

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison protéines plasmatiques	½ vie	Métabolisme	Elimination
Acide valproïque (Dépakine®)	Bonne	100 %	90 %	8-20 H	Moyenne	Rénale principalement
Acide valproïque L.P (Dépakine Chrono®)						
Valpromide (Dépamide®)	4 H	Non renseigné	Non renseigné	8-15 H	Non renseigné	
Gabapentine (Neurontin®)	2-3 H	60 %		5-7 H		
Prégabaline (Lyrica®)	1 H	90 %	Ne se lie pas	6,3 H	Très faiblement métabolisée	

Chronopharmacologie des antiépileptiques :

La chronopharmacologie spécifique n'a pas encore explorée. Les données sont encore à leurs débuts et la majorité des informations collectées concernent l'articulation du moment de prise autour des repas.

Tout d'abord, une étude de 2012 (406) informe que chez la souris la tolérance à l'acide valproïque est maximale dans la deuxième partie de sa période de repos, ce qui correspondra chez l'humain aux heures du petit matin.

Toujours pour l'acide valproïque, la prise de nourriture n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques de la forme « chrono » selon l'étude de Retzow et coll. (407). Une étude plus ancienne d'Hamilton et coll. (408), apportait déjà les mêmes conclusions pour la forme à libération immédiate. De plus, l'équipe de Pisani (409) a montré que la majorité des effets secondaires gastro-intestinaux et une augmentation de l'absorption du valpromide et de l'acide valproïque sont obtenus quand la prise est effectuée juste à la fin du repas. Les recommandations d'administrer ces médicaments pendant les repas semblent logiques et applicables.

Concernant la gabapentine, la seule étude traitant de l'optimisation de prise compare une administration de 600 mg de gabapentine à jeun par rapport à une administration lors d'un repas riche en protéines (410). La C_{max} s'est retrouvée augmentée de 36 % et le T_{max} semblerait être plus court. De plus, les 10 patients inclus dans cette étude présentaient moins d'effets secondaires ressentis qu'avec l'administration à jeun.

En ce qui concerne la prégabaline, seules des études d'efficacité par rapport à d'autres antiépileptiques ont majoritairement été conduites. D'après Bockbrader et coll. (411) la prégabaline serait supérieure à la gabapentine. Aucune donnée n'est publiée concernant l'optimisation de l'administration pendant ou en dehors des repas. Seule une étude de 2009 par Salazar et coll. (412) a testé les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline. Les

auteurs préconisent seulement deux prises par jour qui devraient être suffisantes pour obtenir une réponse thérapeutique acceptable, la recommandation du RCP étant de fractionner la dose quotidienne en 2 ou 3 prises (Tableau 118).

Tableau 118 : Recommandation proposée de prise des antiépileptiques

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Acide valproïque (Dépakine®)	2 à 3 prises/jour	Matin et soir, matin, midi et soir à la fin des repas	B
Acide valproïque L.P (Dépakine chrono®)	1 à 2 prises/jour	Le Soir ou matin et soir à la fin des repas	
Valpromide (Dépamide®)	2 prises/jour	Matin et soir à la fin du repas	
Gabapentine (Neurontin®)	3 prises/jour	Matin, midi et soir au moment des repas (riche en protéine de préférence)	
Prégabaline (Lyrica®)	2 à 3 prises/jour	Matin et soir ou matin, midi et soir avant les repas (pendant les repas si mauvaise tolérance digestive)	

4. La maladie de Parkinson

1) La lévodopa (Modopar®, Sinemet®)

La lévodopa est un acide aminé précurseur physiologique de la dopamine. Elle est rapidement absorbée au niveau du tube digestif et très rapidement prise en charge par la dopa-décarboxylase périphérique qui va la métaboliser en dopamine. La lévodopa ayant une demi-vie très courte, une heure et demi maximum, elle est toujours présente sous forme d'association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase :

- L-dopa + bensérazide (Modopar®)
- L-dopa + carbidopa (Sinemet®)

La lévodopa est indiquée dans la prise en charge de la maladie de Parkinson d'origine neurodégénérative.

Les effets secondaires de la lévodopa sont bien connus : anorexie, nausées, vomissements, mouvements anormaux involontaires (surtout après quelques années de traitement) à type de dystonies et/ou dyskinésies, somnolences et parfois une tendance compulsive au jeu ou à l'hypersexualité.

La pharmacocinétique est cependant moins claire. La lévodopa est rapidement et complètement absorbée au niveau du jéjunum (aucune absorption au niveau de l'estomac). La biodisponibilité est importante et quasi complète ; C_{max} est atteinte en 1 à 2 heures après l'ingestion. La demi-vie de la lévodopa étant très courte, elle subira soit une transformation par la dopa-décarboxylase périphérique dans la circulation sanguine soit par la décarboxylase cérébrale dans la BHE, son site d'action. L'inhibiteur de décarboxylase sera rapidement prit en charge par un métabolisme hépatique.

Chronopharmacologie de la lévodopa

En ce qui concerne la lévodopa, les publications disponibles traitent principalement des interactions avec l'alimentation. La posologie sera strictement individuelle et adaptée à chaque patient, le nombre de prise pouvant varier de 1 à 4 par jour (jusqu'à ce que le patient ressente le moins de troubles possibles). Le schéma posologique le plus courant est un fractionnement à 3 ou 4 prises par jour. Existente des formes LP afin d'améliorer l'observance et le confort des patients.

Les modalités de prises ont fait l'objet de nombreuses études. La première de 1993 (413) s'est intéressée à l'instauration et le changement du traitement. Les repas modifiant légèrement la cinétique de ces molécules, il conviendra de proposer une administration à distance des repas jusqu'à atteindre la fenêtre thérapeutique visée. De nombreuses études s'accordent pour conseiller la prise de lévodopa une demi-heure avant ou deux heures après une prise alimentaire (414). Nyholm et coll. vont même aller plus loin en étudiant la cinétique d'absorption couplée à la vidange gastrique tout au long du nyctémère (415). Les auteurs ont constaté que la nuit, l'absorption est ralentie sans affecter la biodisponibilité et qu'il existe un rythme circadien de la vidange stomacale très sensible à la position du patient après la prise du médicament. Cela explique qu'il sera conseillé de respecter une position assise correcte voire de rester debout dans la demi-heure suivant la prise de lévodopa.

Conclusion

La prise de lévodopa sera donc conseillée une demi-heure avant ou deux heures après les repas, le nombre de prises quotidiennes étant à adapter en fonction de chaque patient. Il conviendra de préciser au patient de se maintenir droit, assis ou debout dans la demi-heure suivant la prise (Tableau 119).

Tableau 119 : Recommandation proposée de prise de la lévodopa

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
L-dopa + bensérazide (Modopar®)	1 à 4 prises/jour à adapter à chaque patient	½ heure avant ou 1 à 2 heures après les repas	B
L-dopa + carbidopa (Sinemet®)			

2) Le piribédil (Trivastal®)

Le piribédil est un agoniste dopaminergique stimulant directement les récepteurs dopaminergiques et les voies dopaminergiques cérébrales.

Son indication principale concerne la prise en charge de la maladie de Parkinson, soit en monothérapie (pour les formes s'exprimant surtout par des tremblements), soit en association (le plus souvent) avec une dopathérapie. Il est aussi utilisé dans le traitement d'appoint du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel de la personne âgée ainsi que pour la prise en charge de la claudication intermittente des AOMI.

Les effets secondaires sont peu marqués tels que des troubles digestifs (nausées, vomissements, ballonnements) et une légère somnolence.

D'un point de vue pharmacocinétique, la C_{max} est atteinte en 1 heure après la prise orale. L'élimination est biphasique, engendrant deux demi-vies apparentes de 1,7 et 6,9 heures. Le piribédil est fortement métabolisé et majoritairement éliminé par voie urinaire (68 % rénale et 25 % biliaire).

Chronopharmacologie du piribédil

Des données chronobiologiques ont été rapportées en ce qui concerne la maladie de Parkinson. Des études expérimentales ont confirmé que la réponse pharmacologique aux molécules dopaminergiques varie selon leur horaire d'administration. D'anciennes études montraient un pic nocturne (au milieu de la période d'activité) de dopamine au niveau du striatum chez des rats (416). Des variations circadiennes ont également été mises en évidence chez le rat, les agonistes dopaminergiques utilisés étant plus actifs au cours de la période d'activité (417). De même chez l'homme, la variation diurne de la sensibilité des récepteurs à la dopamine a été testée par la mesure du bâillement induit par l'administration d'apomorphine (418).

Des études effectuées sur la L-dopa chez le rat arrivent également aux mêmes conclusions. De réelles études chronopharmacologiques sont encore nécessaires pour statuer sur un moment de prise optimal des antiparkinsoniens. Mais l'existence d'un rythme biologique de la sécrétion dopaminergique et de la sensibilité des récepteurs est moteur pour l'élaboration future de nouveaux schémas de prise plus spécifiques et engendrant moins d'effets secondaires.

En ce qui concerne le piribédil, aucune donnée chronopharmacologique n'est disponible. Sa courte demi-vie comme celle de la dopamine libérée après son action nécessite des prises constantes et répétées au long du nyctémère. La forme à LI est à prendre en 3 à 5 prises tout au long de la journée. Cette prise, comme l'indique précisément le RCP, doit être réalisée juste après les repas (Tableau 120).

Tableau 120 : Recommandation proposée de prise du piribédil

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Maladie de Parkinson	3 à 5 prises par jour	A prendre en fin de repas	C
Autres indications	1 à 2 cpr/jour		

5. Les Neuroleptiques

1) La cyamémazine (Tercian®)

La cyamémazine est un antipsychotique neuroleptique doté d'une activité antidopaminergique majoritaire, d'une légère activité antihistaminique et d'une activité anticholinergique assez marquée.

Elle est principalement indiquée dans les états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénie, délire, psychose), dans l'état anxieux de l'adulte si échec des thérapeutiques conventionnelles et dans les états dépressifs majeurs en tant qu'adjuvant d'un antidépresseur classique.

Les effets secondaires peuvent être nombreux et gênants. A faible posologie, on retrouve des hypotensions orthostatiques, des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, confusion) et une certaine sédation. A des doses plus importantes, des cas de dyskinésie et de syndrome pyramidal ont été rapportés ainsi que des troubles endocriniens (hyperprolactinémie, prise de poids).

Les paramètres pharmacocinétiques sont mal connus : la demi-vie effective de la cyamémazine est d'environ 10 heures, elle subit une faible métabolisation et son élimination est principalement rénale.

2) L'olanzapine (Zyprexa®)

L'olanzapine est un antipsychotique de 2nde génération, dit « atypique ». Elle exerce une action polyvalente à la fois sur les symptômes productifs et déficitaires, tout en présentant moins d'effets secondaires liés à une action anticholinergique et antidopaminergique.

Elle est indiquée dans la prise en charge du patient schizophrène, dans les épisodes maniaques et dans la prévention des récives des troubles bipolaires.

Les effets secondaires sont moins fréquents qu'avec les antipsychotiques de première génération. Le problème le plus important avec l'olanzapine réside dans son effet orexigène potentiellement important (419). En effet, elle induira une prise de poids non négligeable (allant de quelques kilos à 10 voire 20 kg en quelques mois) chez plus de 10 % des patients. Les autres effets retrouvés concernent une somnolence, une éosinophilie, une hyperprolactinémie et une augmentation de la glycémie et du cholestérol.

La cinétique est bien connue : l'absorption est bonne mais les concentrations plasmatiques maximales sont seulement atteintes en 5 à 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est forte (93 %), elle subit une métabolisation hépatique importante et son élimination est mixte (urinaire et biliaire). Elle présente une demi-vie de plus de 30 heures à prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Ces caractéristiques pharmacocinétiques induisent une prise unique quotidienne de l'olanzapine.

Chronopharmacologie des antipsychotiques.

Des études purement chronopharmacologiques des antipsychotiques n'ont pas encore été menées. Aucune donnée n'a été retrouvée dans le but d'optimiser leur moment de prise.

Cependant, des recherches ont observé les changements chronobiologiques induits par ce type de pathologie, principalement sur les rythmes de sommeil. Une rupture dans le cycle circadien du sommeil paradoxal et parallèlement une réduction du sommeil lent profond ont été montrés (420-421). Il paraît important d'un point de vue hygiène de vie que les patients sous neuroleptiques respectent des horaires de coucher et de réveil constants, en essayant de respecter un rythme physiologique classique. Une tentative de resynchronisation des rythmes du sommeil sera sans doute un allié du traitement pharmacologique.

D'après le RCP, la cyamémazine nécessite deux à trois prises par jour. Aucune information n'est donnée sur l'incidence des repas au niveau de sa biodisponibilité. Elle sera donc conseillée matin et soir ou matin, midi et soir au moment des repas.

Pour l'olanzapine, une seule prise quotidienne est suffisante, pendant ou dehors des repas. Une administration le matin ou le soir sera proposée, en fonction du ressenti du patient, à respecter par la suite (Tableau 121).

Tableau 121 : Recommandation proposée de prise de l'olanzapine et de la cyamémazine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Olanzapine (Zyprexa®)	1 prise/ jour	Le matin ou le soir, pendant ou en dehors des repas	C
Cyamémazine (Tercian®)	2 à 3 prises/jour	Matin et soir, ou matin, midi et soir pendant ou en dehors des repas	

XIV. Les veinotoniques

La diosmine est un veinotonique et un vasculoprotecteur. Elle est issue de la famille des flavonoïdes, obtenue par modification de l'héspéridine. Elle est principalement indiquée dans l'insuffisance veineuse chronique ainsi que le traitement d'appoint lors de la crise hémorroïdaire.

Les effets secondaires de cette molécule sont peu nombreux, si ce n'est une possible diarrhée induite à l'instauration du traitement.

Chronopharmacologie :

La diosmine est connue pour son action protectrice vasculaire. La dose efficace établie est de deux prises par jour, comme l'a démontré une équipe lyonnaise en 1988 (422) et confirmé par un laboratoire américain en 2005 (423).

La prise de la diosmine sera conseillée deux fois par jour le midi et le soir, lors de la prise des repas.

Cependant, lors d'une crise hémorroïdaire, les doses peuvent être largement augmentées comme l'indique le RCP jusqu'à 4 à 6 comprimés par jour au moment des repas. Une étude menée sur 90 personnes le confirme, la moitié des patients ayant reçu 6 comprimés par jour pendant 4 jours, puis 4 comprimés par jour les 3 jours suivant, l'autre moitié un placebo, (424). Il apparaît que les flavonoïdes sont bien tolérés et efficaces dans le traitement de la crise hémorroïdaire (Tableau 122).

Tableau 122 : Recommandation proposée de prise de la diosmine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Jambes lourdes	2 prises/jour	Le midi et le soir pendant les repas	C
Crise hémorroïdaire	4 à 6 cpr/jour	Matin, midi et soir pendant les repas	

Discussion

A ce jour, les données scientifiques en chronobiologie et en chronothérapie sont suffisamment importantes pour être utilisées dans le quotidien du pharmacien d'officine.

Difficultés rencontrées

De nombreuses difficultés ont été rencontrées tout au long de l'élaboration de ce projet.

Tout d'abord, le choix du nombre de molécules à traiter afin que ce travail puisse servir concrètement aux professionnels de santé et aux patients a été compliqué. Il fallait absolument couvrir 60 à 70 % des molécules les plus souvent délivrées pour que l'utilisation de l'outil informatique présente un intérêt plutôt qu'une perte de temps pour l'équipe officinale. La liste des 100 molécules les plus vendues ayant été construite, les autres ont été choisies avec l'objectif d'englober toutes les pathologies les plus courantes, ainsi qu'une sélection d'antibiotiques suffisante (même s'ils n'étaient pas tous dans les plus délivrés). Ce choix est resté subjectif et certainement incomplet mais semble être assez large pour être utilisé.

Ensuite, au niveau de la recherche bibliographique et des informations collectées. Il a été difficile de trouver des études traitant de chronobiologie ou de chronopharmacologie spécifiquement parmi les milliers disponibles. De plus, il a souvent été difficile d'imputer le bon indice de fiabilité aux études retenues. Est-ce que le nombre d'études indiquant les mêmes recommandations était suffisant ? Est-ce que certaines études incluant un trop petit nombre de patients devaient être citées ? Le travail consistant à donner le bon niveau de preuve aux recommandations proposées a été effectué le plus objectivement possible mais s'applique uniquement à ce travail et ne s'impose d'aucune façon aux recommandations validées.

Limites identifiées

Toutes les informations collectées ne seront vraies qu'un certain temps, elles seront sans doute confirmées ou remises en question dans quelques années. Les recherches chronobiologiques et chronopharmacologiques seront de plus en plus nombreuses à l'avenir, et l'actualisation régulière des données semble nécessaire.

Le nombre de classes médicamenteuses et de molécules dont les études chronothérapeutiques ont été effectuées est encore limité. Les réelles avancées découvertes lors de ces recherches sont quantitativement peu importantes, mais qualitativement très intéressantes.

De plus, ce travail n'étant pas exhaustif et le choix des molécules traitées ayant été arbitraire, il serait très intéressant dans un futur proche qu'un travail similaire soit effectué pour les molécules intégrant les protocoles de chimiothérapie. En effet, même si elles sont encore peu nombreuses au sein de l'officine, elles sont très courantes dans les hôpitaux et de très

nombreux professionnels de santé y sont confrontés quotidiennement. De nombreuses études concernant ces produits sont en cours et les retombées pour les patients seraient sans aucun doute bénéfiques. La plupart de ces molécules présentent de lourds effets secondaires et l'étude approfondie de l'optimisation de leur moment de prise permettrait certainement à terme :

- D'augmenter l'efficacité des chimiothérapies ;
- De diminuer les doses administrées ;
- De diminuer l'incidence d'effets secondaires dégradant la qualité de vie des patients ;
- De diminuer l'administration de traitements visant à soulager les effets secondaires.

Rôle du pharmacien et des autres professionnels de santé

Il serait intéressant, à terme, que les résultats de ce travail et des autres à venir puissent s'inscrire dans un programme d'éducation thérapeutique du patient. On pourrait très bien envisager un ou deux rendez-vous thérapeutiques annuels lors desquels le patient et son pharmacien tenteraient de faire un point sur le moment de prise de chaque médicament. Des rappels pourraient être faits ainsi qu'une optimisation s'adaptant le mieux possible à la vie du patient.

De plus, cette optimisation de l'administration s'inscrira dans un travail de collaboration pharmaciens/médecins/infirmières et nécessitera un suivi régulier. Par exemple, de nombreux antihypertenseurs pourraient être administrés le soir afin d'obtenir une meilleure prévention des risques cardiovasculaires. Cette décision ne pourrait être prise que par le médecin. Sa mise en place nécessiterait un MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle) sur 24 heures afin de mieux connaître le profil tensionnel du patient. Seuls certains patients pourraient bénéficier d'une administration vespérale, qui s'avérerait dangereuse pour les autres. Il en sera de même pour une bonne administration des bisphosphonates. Les recommandations en cours, pourtant très cohérentes avec les données chronothérapeutiques disponibles, ne sont pas appliquées systématiquement chez de nombreux patients. Une coordination des différents acteurs de santé ayant le même discours afin de promulguer de bonnes pratiques d'administration permettrait largement d'augmenter l'efficacité de la lutte contre l'ostéoporose.

La communication entre médecins, infirmières et pharmaciens devra être renforcée (surtout pour les personnes âgées). Il sera important que tout le corps médical ait le même discours. Le risque serait de fragiliser l'observance du patient si un seul d'entre eux essayait de changer un moment de prise alors que les autres conseilleraient la recommandation habituelle. L'exemple avec l'administration du Kardégic® est parlant : si le pharmacien veut à juste titre recommander à un de ses patients sa prise le soir au moment du repas au lieu de l'habituelle prise le midi, il devra en informer le prescripteur, car à sa prochaine consultation chez son généraliste, le patient lui demandera certainement son avis sur ce point. Le partage des informations en amont permettra d'éviter des tensions et sera bénéfique pour la prise en charge du patient.

Enfin, il faudra redoubler de vigilance avec les traitements à marge thérapeutique étroite. Si un patient est bien équilibré avec un moment de prise non optimal, il ne sera pas forcément nécessaire de changer ses habitudes. Les risques d'un tel changement, même justifié d'un point de vue chronothérapeutique, seraient nombreux :

- Le patient oubliera peut être plus souvent sa prise (diminution de l'observance) ;
- S'il reste au même dosage qu'avant, il pourrait être surdosé (une plus grande quantité de principe actif sera assimilée par l'organisme).

Les conseils d'optimisation de prise doivent se faire en tenant compte de la molécule en question et du contexte de vie du patient. Il sera indispensable d'essayer d'apprécier son observance avant d'entamer avec lui une modification du plan de prise de ses traitements.

Conclusion

« Comment dois-je prendre mon traitement ? », cette question simple mais tout à fait pertinente de la part des patients m'a été posée lors de mes expériences professionnelles au comptoir.

Ce travail a pour première vocation d'aider tous les pharmaciens et équipes officinales dans leur exercice quotidien afin d'améliorer leur conseil au patient. L'optimisation du moment de prise de nombreuses molécules pourrait se révéler bénéfique pour celui-ci. On pourra observer une diminution des effets secondaires et/ou une augmentation de l'efficacité thérapeutique.

Les résultats de ce travail ne sont que des propositions de recommandations de prise et ne doivent pas systématiquement s'imposer au patient. Il faudra prendre en compte son mode de vie, son observance et s'y adapter le mieux possible.

La chronobiologie et la chronothérapie sont désormais des outils indispensables du pharmacien du XXI^{ème} siècle. Cependant, il faudra rester vigilant : même le meilleur conseil chronothérapeutique ne fonctionnera pas s'il n'est pas adapté et accepté par le patient. L'observance restera toujours le paramètre primordial à privilégier ainsi que la communication entre les différents soignants.

Bibliographie

1. Collectif, Labrecque G, Sirois-Labrecque M. Chronopharmacologie. Rythmes biologiques et administration des médicaments. PU Montréal; 2003.
2. Reinberg A. Les apports de la chronopharmacologie. *Concours médical*. 1991;113(23):2066–8.
3. Shanahan TL, Czeisler CA. Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;73(2):227–35.
4. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Culture et Civilisation; 1965.
5. Vanden Driessche TH. Les rythmes circadiens, mécanismes de la régulation cellulaire. *La Recherche*. 1971;2:255–61.
6. Reinberg AE. Chronobiologie médicale, chrono-thérapeutique. 2e ed. Médecine Sciences Publications; 2003.
7. Rytmes biologiques et rythme veille-sommeil [Internet]. OverBlog. [cited 2013 Jan 14]. Available from: <http://www.delapsychologie.com/article-rytmes-biologiques-et-rythme-veille-sommeil-59018312.html>
8. Bruguerolle B. Chronopharmacologie: importance du moment d'administration des médicaments. Ellipses; 1984.
9. Folkard S, Glynn CJ, Lloyd JW. Diurnal variation and individual differences in the perception of intractable pain. *J Psychosom Res.* 1976;20(4):289–301.
10. Pöllmann L. [Study on the chronobiology of the teeth (author's transl)]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1981;82(3):201–3.
11. Solomon GD, others. Circadian rhythms and migraine. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 1992;59(3):326.
12. Pöllmann L. Circadian variation of potency of placebo as analgesic. *Funct. Neurol.* 1987;2(1):99–103.
13. Bruguerolle B, Boulamery A, Simon N. Prise en compte des rythmes biologiques dans le traitement de la douleur. *Médecine du Sommeil.* 2008;5(16):18–22.
14. Labrecque G, Vanier MC. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol. Ther.* 1995;68(1):129–47.
15. Petraglia F, Facchinetti F, Parrini D, Micieli G, De Luca S, Genazzani AR. Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol. *Horm. Res.* 1983;17(3):147–52.
16. Von Knorring L, Almay BGL, Johansson F, Terenius L, Wahlström A. Circannual variation in concentrations of endorphins in cerebrospinal fluid. *Pain.* 1982;12(3):265–72.

17. Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR, Slattery JT. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007;81(6):840–8.
18. Wessels JC, Koeleman HA, Boneschans B, Steyn HS. The influence of different types of breakfast on the absorption of paracetamol among members of an ethnic group. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1992;30(6):208–13.
19. Kolawole JA, Chuhwak PD, Okeniyi SO. Chronopharmacokinetics of acetaminophen in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;27(3):199–202.
20. Matsunaga N, Nakamura N, Yoneda N, Qin T, Terazono H, To H, et al. Influence of feeding schedule on 24-h rhythm of hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004;311(2):594–600.
21. Klotz U. Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung.* 2012;62(8):355–9.
22. Hummel T, Kraetsch HG, Lötsch J, Hepper M, Liefhold J, Kobal G. Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening. *Chronobiol. Int.* 1995;12(1):62–72.
23. Warnke A, Schug B, Vanderbist F, Erbist, Blume H. Significance of the biopharmaceutical properties of tramadol sustained-release formulations for chrono-pharmacologically optimized treatment of pain from various sources. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47(6):405–12.
24. Liu XP, Song JG. [Chronopharmacology of tramadol in mice]. *Yao Xue Xue Bao.* 2001;36(8):561–4.
25. Malonne H, Sonet B, Strel B, Lebrun S, De Niet S, Sereno A, et al. Pharmacokinetic evaluation of a new oral sustained release dosage form of tramadol. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(3):270–8.
26. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001547.
27. Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl.).* 2010;211(4):457–66.
28. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661–80.
29. Labrecque G, Doré F, Bélanger PM. Circadian variation of carrageenan-paw edema in the rat. *Life Sciences.* 1981;28(12):1337–43.
30. Loubaris N, Cros G, Serrano JJ, Boucard M. Circadian and circannual variation of the carrageenin inflammatory effect in rat. *Life Sci.* 1983;32(12):1349–54.
31. Labrecque G, Bélanger PM, Doré F. Circannual variations in carrageenan-induced paw edema and in the anti-inflammatory effect of phenylbutazone in the rat. *Pharmacology.* 1982;24(3):169–74.
32. Vidal. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition. Vidal; 2012.

33. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS, Swannell AJ, Mahoney PG. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(5):477–84.
34. Harkness JA, Richter MB, Panayi GS, Van de Pette K, Unger A, Pownall R, et al. Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 1982;284(6315):551–4.
35. Job-Deslandre C, Reinberg A, Delbarre F. Chronoeffectiveness of indomethacin in four patients suffering from an evolutive osteoarthritis of hip or knee. *Chronobiologia.* 1983;10(3):245–54.
36. Levi F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985;37(1):77–84.
37. Pownall R, Pickvance NJ. Does treatment timing matter?--A double blind crossover study of ibuprofen 2400 mg per day in different dosage schedules in treatment of chronic low back pain. *Br J Clin Pract.* 1985;39(7):267–75.
38. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2007;41(11):1782–91.
39. Stillings M, Little S, Sykes J. Common cold and influenza symptom management: the use of pharmacokinetic considerations to predict the efficacy of a twice-daily treatment for colds and flu. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):791–9.
40. Bijlsma A. The long-term efficacy and tolerability of Voltaren (diclofenac sodium) and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1978;(22):74–80.
41. Bach GL. Comparative clinical trials with diclofenac sodium (Voltarol) and naproxen in rheumatic conditions: investigation of possible changes in diclofenac dose and dose interval. *Rheumatol Rehabil.* 1979;Suppl 2:69–74.
42. Bakshi R. Comparative efficacy and tolerability of two diclofenac formulations in the treatment of painful osteoarthritis. *Br J Clin Pract.* 1996;50(6):294–7.
43. Perpoint B, Mismetti P, Simitsidis S, Hocquart J, Rambaud C, Buchmuller A, et al. Dosing time optimizes sustained-release ketoprofen treatment of osteoarthritis. *Chronobiol. Int.* 1994;11(2):119–25.
44. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Naproxen up to date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs.* 1979;18(4):241–77.
45. Clench J, Reinberg A, Dziewanowska Z, Ghata J, Smolensky M. Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981;20(5):359–69.
46. Markiewicz A, Semenowicz K. Time dependent changes in the pharmacokinetics of aspirin. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1979;17(10):409–11.
47. Ollagnier M, Decousus H, Cherrah Y, Levi F, Mechkouri M, Queneau P, et al. Circadian changes in the pharmacokinetics of oral ketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 1987;12(5):367–78.

48. Reinberg A, Manfredi R, Kahn MF, Chaouat D, Chaouat Y, Delcambre B, et al. [Chronotherapy of tenoxicam]. *Therapie*. 1991;46(2):101–8.
49. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J. Pharm. Pharmacol.* 2012;64(4):465–9.
50. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1832–47.
51. Halberg F, Reinberg A. [Circadian rhythm and low frequency rhythms in human physiology]. *J. Physiol. (Paris)*. 1967;59(1 Suppl):117–200.
52. Reinberg A, Halberg F, Falliers CJ. Circadian timing of methylprednisolone effects in asthmatic boys. *Chronobiologia*. 1974;1(4):333–47.
53. Beam WR, Weiner DE, Martin RJ. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146(6):1524–30.
54. Pincus DJ, Szeffler SJ, Ackerson LM, Martin RJ. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995;95(6):1172–8.
55. Grant SD, Forsham PH, DiRaimondo VC. Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamcinolone. *N. Engl. J. Med.* 1965;273(21):1115–8.
56. Reinberg A, Gervais P, Chaussade M, Fraboulet G, Duburque B. Circadian changes in effectiveness of corticosteroids in eight patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983;71(4):425–33.
57. Howland RH. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2012;1–4.
58. Gorsane M-A, Kebir O, Hache G, Blecha L, Aubin H-J, Reynaud M, et al. Is baclofen a revolutionary medication in alcohol addiction management? Review and recent updates. *Subst Abus.* 2012;33(4):336–49.
59. Lyon JE, Khan RA, Gessert CE, Larson PM, Renier CM. Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hosp Med.* 2011;6(8):469–74.
60. Corwin RL, Boan J, Peters KF, Ulbrecht JS. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Behav Pharmacol.* 2012;23(5-6):616–25.
61. Cange L, Johnsson E, Rydholm H, Lehmann A, Finizia C, Lundell L, et al. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002;16(5):869–73.
62. Peterson GM, McLean S, Millingen KS. Food does not affect the bioavailability of baclofen. *Med. J. Aust.* 1985;142(13):689–90.
63. Blyton F, Chuter V, Burns J. Unknotting night-time muscle cramp: a survey of patient experience, help-seeking behaviour and perceived treatment effectiveness. *J Foot Ankle Res.* 2012;5:7.
64. Leclerc KM, Landry FJ. Benign nocturnal leg cramps. Current controversies over use of quinine. *Postgrad Med.* 1996;99(2):177–8, 181–4.

65. El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, Lunn MP, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD005044.
66. Sidorov J. Quinine sulfate for leg cramps: does it work? *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(5):498–500.
67. Marcel C, Rezvani Y, Revel M. [Evaluation of thicolchicoside as monotherapy in low back pain. Results of a randomized study versus placebo]. *Presse Med.* 1990;19(24):1133–6.
68. Valtonen EJ. A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr Med Res Opin.* 1975;3(6):382–5.
69. Simiand J, Keane PE, Biziere K, Soubrie P. Comparative study in mice of tetrazepam and other centrally active skeletal muscle relaxants. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989;297:272–85.
70. Jovčić A, Ivanisević V. [Tetrazepam in the treatment of painful muscle spasms]. *Vojnosanit Pregl.* 1991;48(5):394–9.
71. Salzmann E, Wiedemann O, Löffler L, Sperber H. [Tetrazepam in the treatment of acute cervical syndrome. Randomized double-blind pilot study comparing tetrazepam and placebo]. *Fortschr. Med.* 1993;111(34):544–8.
72. Shinosaki T, Inagaki H, Nakai T, Yamashita T, Yonetani Y. Circadian rhythm of plasma uric acid and handling stress-induced hyperuricemia in conscious cebus monkeys. *Jpn. J. Pharmacol.* 1992;58(4):443–50.
73. Ogawa Y. Impact of sodium-potassium citrate therapy on the circadian rhythm of urinary uric acid and urate saturation in normal individuals. *Hinyokika Kiyo.* 1993;39(10):883–90.
74. Chappey O, Scherrmann JM. [Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology]. *Rev Med Interne.* 1995;16(10):782–9.
75. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1060–8.
76. Richette P, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(17):2933–8.
77. Halberg F, Johnson EA, Brown BW, Bittner JJ. Susceptibility rhythm to *E. coli* endotoxin and bioassay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1960;103:142–4.
78. Pollmächer T, Mullington J, Korth C, Schreiber W, Hermann D, Orth A, et al. Diurnal variations in the human host response to endotoxin. *J. Infect. Dis.* 1996;174(5):1040–5.
79. Reinberg A, Gervais P, Halberg F, Gaultier M, Roynette N, Abulker C, et al. [Mortality of adults: circadian and circannual rhythms in a Paris hospital and in France]. *Nouv Presse Med.* 1973;2(5):289–94.
80. Bureau JP, Labrecque G, Coupé M, Garrelly L. Influence of BCG administration time on the in-vivo migration of leukocytes. *Chronobiol. Int.* 1986;3(1):23–8.

81. Bureau JP, Labrecque G, Garrelly L, Coupé M. Monthly changes in the effect of BCG on the migration of polymorphonuclear leucocytes. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1985;49(2):317–20.
82. Langlois PH, White RF, Glezen WP. Diurnal variation in human response to influenza vaccination? A pilot study of 125 volunteers. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1986;3:123.
83. Rebuelto M, Ambros L, Rubio M. Daily variations in ceftriaxone pharmacokinetics in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(2):809–12.
84. Monfrinotti A, Ambros L, Montoya L, Prados AP, Rebuelto M. Chronokinetics of ceftazidime after intramuscular administration to dogs. *Chronobiol. Int.* 2010;27(3):549–59.
85. Barbhaiya RH, Shukla UA, Gleason CR, Shyu WC, Pittman KA. Comparison of the effects of food on the pharmacokinetics of cefprozil and cefaclor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34(6):1210–3.
86. Oguma T, Yamada H, Sawaki M, Narita N. Pharmacokinetic analysis of the effects of different foods on absorption of cefaclor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(9):1729–35.
87. Finn A, Straughn A, Meyer M, Chubb J. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos.* 1987;8(6):519–26.
88. Faulkner RD, Bohaychuk W, Haynes JD, Desjardins RE, Yacobi A, Silber BM. The pharmacokinetics of cefixime in the fasted and fed state. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988;34(5):525–8.
89. Hughes GS, Heald DL, Barker KB, Patel RK, Spillers CR, Watts KC, et al. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989;46(6):674–85.
90. Borin MT, Driver MR, Forbes KK. Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(5):505–9.
91. Weitschies W, Friedrich C, Wedemeyer RS, Schmidtman M, Kosch O, Kinzig M, et al. Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;70(2):641–8.
92. Zhou Q, Zhu L-L, Yan X-F, Pan W-S, Zeng S. Drug utilization of clarithromycin for gastrointestinal disease treatment. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(39):6065–71.
93. Foulds G, Luke DR, Teng R, Willavize SA, Friedman H, Curatolo WJ. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996;37 Suppl C:37–44.
94. Bhargava V, Lenfant B, Perret C, Pascual M-H, Sultan E, Montay G. Lack of effect of food on the bioavailability of a new ketolide antibacterial, telithromycin. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002;34(11):823–6.
95. Guggenbichler JP, Takacs F. [Relative clinical biological availability of a combination of trimethoprim-sulfamethoxazole in fasting children and after a meal]. *Padiatr Padol.* 1980;15(4):305–20.

96. Seedher N, Agarwal P. Effect of metal ions on some pharmacologically relevant interactions involving fluoroquinolone antibiotics. *Drug Metabol Drug Interact.* 2010;25(1-4):17–24.
97. Stass H, Böttcher MF, Ochmann K. Evaluation of the influence of antacids and H₂ antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400mg dose to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40 Suppl 1:39–48.
98. Rao VV, Rambhau D, Rao BR, Srinivasu P. Circadian variation in urinary excretion of ciprofloxacin after a single-dose oral administration at 1000 and 2200 hours in human subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(8):1802–4.
99. Sánchez Navarro MD, Sayalero Marinero ML, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h for urinary infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;50(1):67–72.
100. Rebuelto M, Ambros L, Rubio M. Chronopharmacological Study of an Antimicrobial Agent, Norfloxacin, in the Rat. *Biological Rhythm Research.* 2003;34(1):51–60.
101. Gajjar DA, Sukoneck SC, Bello A, Ge Z, Christopher L, Grasela DM. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of the des-F(6)-quinolone BMS-284756. *Pharmacotherapy.* 2002;22(2):160–5.
102. Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ. Effect of food on absorption of lomefloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34(9):1797–9.
103. Allen A, Bygate E, Clark D, Lewis A, Pay V. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000;16(1):45–50.
104. Johnson RD, Dorr MB, Hunt TL, Jensen BK, Talbot GH. Effects of food on the pharmacokinetics of sparfloxacin. *Clin Ther.* 1999;21(6):982–91.
105. Stass H, Kubitzka D. Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40 Suppl 1:33–8.
106. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999;21(11):1864–72.
107. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;114(3):229–33.
108. Palou J, Angulo JC, Ramón de Fata F, García-Tello A, González-Enguita C, Boada A, et al. Randomized Comparative Study for the Assessment of a New Therapeutic Schedule of Fosfomycin Trometamol in Postmenopausal Women with Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection. *Actas Urol Esp.* 2012;
109. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int. J. Infect. Dis.* 2011;15(11):e732–739.
110. Muller-Serieys C, Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou ML. [Fosfomycin-trometamol (monuril): pharmacokinetics and food-drug interactions]. *Pathol. Biol.* 1987;35(5 Pt 2):753–6.

111. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;46 Suppl 1:23–27; discussion 63–65.
112. García-Rubio I, Martínez-Cócerca C, Santos Magadán S, Rodríguez-Jiménez B, Vázquez-Cortés S. Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(2):70–2.
113. Hussein R, El-Halabi M, Ghaith O, Jurdi N, Azar C, Mansour N, et al. Severe hepatotoxicity associated with the combination of spiramycin plus metronidazole. *Arab J Gastroenterol*. 2011;12(1):44–7.
114. Poulet P-P, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005;55(3):347–51.
115. Wilson CG, Washington N, Hardy JG, Bond SW. The influence of food on the absorption of acyclovir: a pharmacokinetic and scintigraphic assessment. *International Journal of Pharmaceutics*. 1987;38(1–3):221–5.
116. Van Duyn Graham L, Elewski BE. Recent updates in oral terbinafine: its use in onychomycosis and tinea capitis in the US. *Mycoses*. 2011;54(6):e679–685.
117. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(3):415–24.
118. Nedelman J, Cramer JA, Robbins B, Gibiansky E, Chang CT, Gareffa S, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose terbinafine in young and elderly healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos*. 1997;18(2):127–38.
119. Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, Grill JP, Nelson DB, Quintero V, et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;53(4):578–84.
120. Sigurgeirsson B, Elewski BE, Rich PA, Opper C, Cai B, Nyirady J, et al. Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: a randomized, double-blind comparison. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(1):38–44.
121. Berger DJ, Lewis TP, Schick AE, Stone RT. Comparison of once-daily versus twice-weekly terbinafine administration for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis - a pilot study. *Vet. Dermatol*. 2012;23(5):418–e79.
122. Gupta AK, Paquet M, Simpson F, Tavakkol A. Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012;
123. Wehr TA, Moul DE, Barbato G, Giesen HA, Seidel JA, Barker C, et al. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am. J. Physiol.* 1993;265(4 Pt 2):R846–857.
124. Allan JS, Czeisler CA. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79(2):508–12.
125. Elliott DP. Effect of levothyroxine administration time on serum TSH in elderly patients. *Ann Pharmacother*. 2001;35(5):529–32.

126. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, Van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007;66(1):43–8.
127. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JGP, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(22):1996–2003.
128. Bach-Huynh T-G, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(10):3905–12.
129. Frénais R, Burgaud S, Horspool LJI. Pharmacokinetics of controlled-release carbimazole tablets support once daily dosing in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008;31(3):213–9.
130. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Muller JE, Hennekens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation*. 1990;82(3):897–902.
131. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.* 1987;316(24):1514–8.
132. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke*. 1998;29(9):1873–5.
133. Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine. *Am. J. Hypertens.* 1996;9(4 Pt 3):11S–21S.
134. Moore JG, Goo RH. Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. *Chronobiol. Int.* 1987;4(1):111–6.
135. Vener KJ, Moore JG, Szabo S. Chronobiology and ulcerogenesis. *Chronobiol. Int.* 1987;4(1):117–22.
136. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(6):975–83.
137. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999;25 Suppl 2:29–33.
138. McEwen J, Strauch G, Perles P, Pritchard G, Moreland TE, Necciari J, et al. Clopidogrel bioavailability: absence of influence of food or antacids. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999;25 Suppl 2:47–50.
139. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005;31(2):184–94.
140. Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2009;29(9):1089–102.

141. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(8):1285–95.
142. Teng R, Maya J, Butler K. Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor co-administered with aspirin in healthy volunteers. *Platelets*. 2012;
143. Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y12 receptor antagonist. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):524–37.
144. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Kassimis G, Theodoropoulos KC, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;60(3):193–9.
145. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):65–77.
146. Bleske BE, Welage LS, Warren EW, Brown MB, Shea MJ. Variations in prothrombin time and international normalized ratio over 24 hours in warfarin-treated patients. *Pharmacotherapy*. 1995;15(6):709–12.
147. Nagarakanti R, Ellis CR. Dabigatran in clinical practice. *Clin Ther*. 2012;34(10):2051–60.
148. Táborský M, Heinc P, Hřčková Y. [Dabigatran etexilate in clinical practice for prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation]. *Vnitr Lek*. 2012;58(10):769–77.
149. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292–303.
150. Redondo S, Martínez M-P, Ramajo M, Navarro-Dorado J, Barez A, Tejerina T. Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy. *J Hematol Oncol*. 2011;4:53.
151. Simonyi G, Medvegy M. [Rivaroxaban in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation]. *Ideggyogy Sz*. 2012;65(11-12):365–8.
152. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(1):27–32.
153. Nutescu E, Rhoades R, Bailey C, Zhou S. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(13):1113–26.
154. Martin A, Stewart R. Safety and efficacy of apixaban in the treatment of atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:103–9.
155. Konstantinides S, Münzel T. [Apixaban]. *Hamostaseologie*. 2012;32(3):203–11.
156. Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e47473.

157. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;
158. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab. Dispos*. 2008;36(2):386–99.
159. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2007;59(9-10):923–39.
160. Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol. Int*. 1991;8(6):506–10.
161. Witte K, Weisser K, Neubeck M, Mutschler E, Lehmann K, Hopf R, et al. Cardiovascular effects, pharmacokinetics, and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1993;54(2):177–86.
162. Fujimura A, Ebihara A, Shiigai T, Shimada K, Tagawa H, Gomi T, et al. Amelioration of enalapril-induced dry cough by changing dosing time from morning to evening: a preliminary trial. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 1999;30(5):741–4.
163. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, Pirrelli A. Management of antihypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999;3(6):269–75.
164. Palatini P, Racioppa A, Raule G, Zaninotto M, Penzo M, Pessina AC. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1992;52(4):378–83.
165. Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J. Hypertens*. 1997;15(2):205–11.
166. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension*. 2009;54(1):40–6.
167. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, et al. Administration Time-Dependent Effects of Valsartan on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2003;42(3):283–90.
168. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, Rodríguez M, Chayán L, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol. Int*. 2005;22(4):755–76.
169. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fontao MJ, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol. Int*. 2011;28(7):601–10.

170. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of olmesartan in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol. Int.* 2007;24(1):171–81.
171. Tofé Povedano S, García De La Villa B. 24-Hour and Nighttime Blood Pressures in Type 2 Diabetic Hypertensive Patients Following Morning or Evening Administration of Olmesartan. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2009;11(8):426–31.
172. Hermida RC, Ayala DE, Chayan L, Mojon A, Fernandez JR. Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients. *Chronobiol. Int.* 2009;26(1):61–79.
173. Niegowska J, Niegowska M, Jasiński B. [Telmisartan in monotherapy of essential hypertension in young men--time of drug administration and 24-hours blood pressure and heart rate]. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005;114(3):868–73.
174. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Comparison of the Efficacy of Morning Versus Evening Administration of Telmisartan in Essential Hypertension. *Hypertension.* 2007;50(4):715–22.
175. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical evaluation of aliskiren for hypertension treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(1):115–28.
176. Wal P, Wal A, Rai AK, Dixit A. Aliskiren: An orally active renin inhibitor. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(2):189–93.
177. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:42.
178. 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. *Journal of clinical pharmacology* [Internet]. 2011 [cited 2012 Oct 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174431>
179. Rebello S, Zhao S, Hariry S, Dahlke M, Alexander N, Vapurcuyan A, et al. Intestinal OATP1A2 inhibition as a potential mechanism for the effect of grapefruit juice on aliskiren pharmacokinetics in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012;68(5):697–708.
180. Reinberg A, Ghata J, Halberg F, Gervais P, Abulker C, Dupont J, et al. [Circadian rhythm of pulse, arterial blood pressure, urinary excretions of 17-hydroxycorticosteroids catecholamines and potassium in healthy adult humans active and during rest]. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 1970;31(2):277–87.
181. Solomon R, Weinberg MS, Dubey A. The diurnal rhythm of plasma potassium: relationship to diuretic therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991;17(5):854–9.
182. Raftery EB, Melville DI, Gould BA, Mann S, Whittington JR. A study of the antihypertensive action of xipamide using ambulatory intra-arterial monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(3):381–5.

183. Firsov D, Tokonami N, Bonny O. Role of the renal circadian timing system in maintaining water and electrolytes homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;349(1):51–5.
184. Fujimura A, Ohira H, Shiga T, Ohashi K, Ebihara A. Chronopharmacology of furosemide in the elderly. *J Clin Pharmacol.* 1992;32(9):838–42.
185. Tateishi T, Fujimura A, Miura T, Ebihara A. Chronopharmacological study of furosemide in human subjects. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(6):401–7.
186. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999;100(15):1635–8.
187. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Chayán L, Domínguez MJ, Fontao MJ, et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol. Int.* 2008;25(6):950–70.
188. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide enhanced by concomitant intake of food. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1978;13(2):125–8.
189. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE, Rodríguez M, Chayán L, et al. Dose- and administration time-dependent effects of nifedipine gits on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Chronobiol. Int.* 2007;24(3):471–93.
190. Nold, Strobel, Lemmer. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 1998;3(1):17–25.
191. Sista S, Lai JC-K, Eradiri O, Albert KS. Pharmacokinetics of a novel diltiazem HCl extended-release tablet formulation for evening administration. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(10):1149–57.
192. White WB, Sica DA, Calhoun D, Mansoor GA, Anders RJ. Preventing increases in early-morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on arising. *Am. Heart J.* 2002;144(4):657–65.
193. Nobre F, Nogueira JL. [Treatment of systemic arterial hypertension with urapidil. Study in mild and moderate hypertension with ambulatory monitoring of arterial pressure]. *Arq. Bras. Cardiol.* 1993;61(1):63–8.
194. Liebau H, Solleder P, Harder I, Wurst W. [Long-term antihypertensive therapy with urapidil. A 3-year open, multicenter trial of tolerance, safety and effectiveness]. *Fortschr. Med.* 1990;108(16):325–8.
195. Kirsten R, Nelson K, Molz KH, Gielsdorf W, Haerlin R. Influence of food intake on the bioavailability of urapidil in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989;27(6):298–301.
196. Trimarco B, Rosiello G, Feldhaus P, Steinijans VW, Vecchione F, Cuocolo A, et al. Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Drugs.* 1988;35 Suppl 6:173–81.
197. Sakai K, Akima M, Kamachi S, Moriyasu M, Kitajima S. Interrelationship of cardiovascular effects, plasma levels of nicorandil, and vascular cGMP formation in conscious rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1998;50(6):661–6.

198. Gayet J-L, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(10):536–44.
199. Terai H, Yamanishi H, Shimahara M. Nicorandil-induced tongue ulceration with or without fungal infection. *Odontology.* 2012;100(1):100–3.
200. Frydman AM, Chapelle P, Diekmann H, Bruno R, Thebault JJ, Bouthier J, et al. Pharmacokinetics of nicorandil. *Am. J. Cardiol.* 1989;63(21):25J–33J.
201. Leonetti G, Fruscio M, Gradnik R, Chianca R, Bolla GB, Prandi P, et al. Nicorandil, a new vasodilator drug, in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(6):S292–293.
202. Nicorandil: serious gastrointestinal ulceration. *Prescrire Int.* 2008;17(95):110–1.
203. Ostrowski J, Resag K. Pharmacokinetics of molsidomine in humans. *Am. Heart J.* 1985;109(3 Pt 2):641–3.
204. Rosenkranz B, Winkelmann BR, Parnham MJ. Clinical pharmacokinetics of molsidomine. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(5):372–84.
205. Messin R, Bruhwylers J, Dubois C, Famaey J-P, Géczy J. Tolerability to 1-year treatment with once-daily molsidomine in patients with stable angina. *Adv Ther.* 2006;23(4):601–14.
206. Messin R, Dubois C, Famaey J-P. Comparative effects of once-daily molsidomine in coronary patients from two distinct European ethnicities. *Adv Ther.* 2008;25(11):1200–14.
207. Van Hove C, Carreer-Bruhwyler F, Géczy J, Herman AG. Long-term treatment with the NO-donor molsidomine reduces circulating ICAM-1 levels in patients with stable angina. *Atherosclerosis.* 2005;180(2):399–405.
208. Drago F, Floriddia ML, Cro M, Giuffrida S. Pharmacokinetics and bioavailability of a Ginkgo biloba extract. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18(2):197–202.
209. Kees F, Dominiak P, Grobecker H. [Bioavailability of heptaminol in healthy subjects]. *Arzneimittelforschung.* 1987;37(10):1182–5.
210. Hulot T, Gamand S, Dupain T, Ahtoy P, Bromet M. Influence of age on the pharmacokinetics of naftidrofuryl after single oral administration in elderly versus young healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1998;48(9):900–4.
211. Ozbay L, Unal DO, Erol D. Food effect on bioavailability of modified-release trimetazidine tablets. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(10):1535–9.
212. Higgins M, Kawachi T, Rudney H. The mechanism of the diurnal variation of hepatic HMG-CoA reductase activity in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971;45(1):138–44.
213. Shefer S, Hauser S, Lapar V, Mosbach EH. Diurnal Variation of HMG CoA Reductase Activity in Rat Intestine. *J. Lipid Res.* 1972;13(5):571–3.
214. Wallace A. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;327(7418):788–788.

215. Plakogiannis R, Cohen H. Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering--morning versus evening statin administration. *Ann Pharmacother*. 2007;41(1):106–10.
216. Ozaydin M, Dede O, Dogan A, Aslan SM, Altinbas A, Ozturk M, et al. Effects of Morning Versus Evening Intake of Atorvastatin on Major Cardiac Event and Restenosis Rates in Patients Undergoing First Elective Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(1):44–7.
217. Caldwell J. The biochemical pharmacology of fenofibrate. *Cardiology*. 1989;76 Suppl 1:33–41; discussion 41–44.
218. Pharand C, Williamson D, Rave M. 22 - Traitement des dyslipidémies. *Pharmacie clinique et thérapeutique (3e édition entièrement revue) [Internet]*. Paris: Elsevier Masson; 2008 [cited 2012 Apr 9]. page 443–62. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294062346500223>
219. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):467–94.
220. Yoon HS, Kim SH, Kim JK, Ko SH, Ko JE, Park SJ, et al. Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):841–9.
221. Craig MW, Kenny D, Mann S, Balasubramanian V, Raftery EB. Effect of once-daily atenolol on ambulatory blood pressure. *Br Med J*. 1979;1(6158):237–8.
222. Langner B, Lemmer B. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1988;33(6):619–24.
223. Lemmer B, Winkler H, Ohm T, Fink M. Chronopharmacokinetics of beta-receptor blocking drugs of different lipophilicity (propranolol, metoprolol, sotalol, atenolol) in plasma and tissues after single and multiple dosing in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 1985;330(1):42–9.
224. Mann S, Craig MW, Balasubramanian V, Raftery EB. Propranolol LA and ambulatory blood pressure. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10(5):443–7.
225. Bruguerolle B. Clinical chronopharmacology in the elderly. *Chronobiol. Int*. 2008;25(1):1–15.
226. Cheng JWM, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):419–27.
227. Bernard DW, Bowman RL, Grimm FA, Wolf BA, Simson MB, Shaw LM. Nighttime dosing assures postdistribution sampling for therapeutic drug monitoring of digoxin. *Clin. Chem*. 1996;42(1):45–9.
228. Bruguerolle B, Bouvenot G, Bartolin R, Manolis J. [Chronopharmacokinetics of digoxin in patients over 70 years of age]. *Thérapie*. 1988;43(4):251–3.
229. Erol K, Kiliç FS, Batu OS, Yildirim E. Morning-evening administration time differences in digoxin kinetics in healthy young subjects. *Chronobiol. Int*. 2001;18(5):841–9.

230. Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, Krejci J, Larson T, Erlien D, et al. Pharmacodynamics and side effects of flecainide acetate. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986;40(1):101–7.
231. Takada M, Goto T, Kotake T, Saito M, Kawato N, Nakai M, et al. Appropriate dosing of antiarrhythmic drugs in Japan requires therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(1):5–12.
232. Nitsch J, Neyses L, Köhler U, Lüderitz B. [Elevated plasma flecainide concentrations in heart failure]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1987;112(44):1698–700.
233. Somberg JC. Flecainide: safety and efficacy. *Cardiology.* 2008;111(2):82.
234. Tjandra-Maga TB, Verbesselt R, Van Hecken A, Mullie A, De Schepper PJ. Flecainide: single and multiple oral dose kinetics, absolute bioavailability and effect of food and antacid in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22(3):309–16.
235. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy.* 1998;18(6 Pt 2):138S–145S.
236. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(6):2529–35.
237. Gassanov N, Dietlein M, Caglayan E, Erdmann E, Er F. [Amiodarone-induced thyroid gland dysfunctions]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010;135(16):807–11.
238. Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008;6(3):228–36.
239. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL, Khan M, Naccarelli GV. A review of the pharmacokinetics, electrophysiology and clinical efficacy of dronedarone. *Future Cardiol.* 2005;1(2):135–44.
240. Le Heuzey J-Y, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy J-M. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010;21(6):597–605.
241. Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, et al. Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. *Biol. Pharm. Bull.* 2005;28(10):1934–8.
242. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, Strupp M, Canis M. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo. *PLoS ONE.* 2012;7(6):e39086.
243. Karapolat H, Celebisoy N, Kirazli Y, Bilgen C, Eyigor S, Gode S, et al. Does betahistine treatment have additional benefits to vestibular rehabilitation? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(8):1207–12.
244. Della Pepa C, Guidetti G, Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(4):208–15.
245. Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 1986;31(11):1185–91.

246. Merki HS, Fimmel CJ, Walt RP, Harre K, Röhmel J, Witzel L. Pattern of 24 hour intragastric acidity in active duodenal ulcer disease and in healthy controls. *Gut*. 1988;29(11):1583–7.
247. Zou Y, Yang M, Gong D-Z, Guan L-L, Tian N. [Effects of vagotomy on UCP2 mRNA expression and gastric acid secretion in rats]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2005;21(3):290–2.
248. Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer: chronobiological statistical characteristics and comparison of acid secretory and plasma gastrin patterns with healthy subjects and postvagotomy and pyloroplasty patients. *Chronobiol. Int*. 1987;4(1):101–10.
249. Chiverton SG, Howden CW, Burget DW, Hunt RH. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1992;6(1):103–11.
250. Hendel J, Hendel L, Aggestrup S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1995;9(6):693–7.
251. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2000;14(10):1267–72.
252. Pehlivanov ND, Olyae M, Sarosiek I, McCallum RW. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(9):883–90.
253. Thomson ABR, Cohen P, Ficheux H, Fiorentini P, Domagala F, Homerin M, et al. Comparison of the effects of fasting morning, fasting evening and fed bedtime administration of tenatoprazole on intragastric pH in healthy volunteers: a randomized three-way crossover study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;23(8):1179–87.
254. Pouchain D, Bigard M-A, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:18.
255. Washington N, Greaves JL, Wilson CG. Effect of time of dosing relative to a meal on the raft formation of an anti-reflux agent. *J. Pharm. Pharmacol*. 1990;42(1):50–3.
256. Baker DE. Loperamide: a pharmacological review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7 Suppl 3:S11–18.
257. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(2):319–23.
258. Van Beijsterveldt LE, Geerts RJ, Wuyts K, Woestenborghs RJ, Meuldermans WE, Heykants JJ. Gastrointestinal distribution of the prodrug loperamide oxide and its active drug loperamide in the dog. *Drug Metab. Dispos*. 1995;23(2):216–22.
259. Eberlin M, Mück T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front Pharmacol*. 2012;3:93.

260. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs*. 2000;59(4):829–835; discussion 836–837.
261. Graff S, Chaumeil J-C, Boy P, Lai-Kuen R, Charrueau C. Influence of pH conditions on the viability of *Saccharomyces boulardii* yeast. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2008;54(4):221–7.
262. Buisson Y, Larribaud J. [Effects of nifuroxazide on fecal flora in healthy subjects]. *Therapie*. 1989;44(2):123–6.
263. Bourée P, Chaput JC, Krainik F, Michel H, Trépo C. [Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1989;13(5):469–72.
264. Carlin A, Justham D. A literature review of two laxatives: lactulose and polyethylene glycol. *Br J Community Nurs*. 2011;16(12):584, 586, 588–90.
265. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis. Colon Rectum*. 2001;44(8):1201–9.
266. Tabassum S, Tabassum S, Afridi B, Aman Z. Phloroglucinol for acceleration of labour: double blind, randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2005;55(7):270–3.
267. Lacroix I, Hurault-Delarue C, Kessler S, Guitard C, Vidal S, Albouy-Cossard C, et al. [First epidemiologic data about phloroglucinol exposure during first trimester of pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(12):694–7.
268. Inoue M. [Pharmaceutical treatment of irritable bowel syndrome]. *Nippon Rinsho*. 1992;50(11):2746–51.
269. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin*. 1980;6(6):437–43.
270. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
271. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):82–90.
272. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 1997;12(6):952–7.
273. Herrstedt J, Sigsgaard T, Handberg J, Schousboe BM, Hansen M, Dombernowsky P. Randomized, double-blind comparison of ondansetron versus ondansetron plus metopimazine as antiemetic prophylaxis during platinum-based chemotherapy in patients with cancer. *J. Clin. Oncol*. 1997;15(4):1690–6.
274. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother*. 1999;33(4):429–40.
275. Collins KK, Sondheimer JM. Domperidone-induced QT prolongation: add another drug to the list. *J. Pediatr*. 2008;153(5):596–8.

276. Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A, Hurdle JA, Sachdeva P, Gaughan JP, et al. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(1):115–24.
277. Zhang Y, Chen X, Dai X, Zhang Y, Liu Q, Yu H, et al. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients. *Acta Pharmacol. Sin.* 2007;28(8):1243–6.
278. Markey O, Shafat A. Does domperidone, a D2-antagonist alter gastric emptying rates and appetite sensations in healthy adults with high-fat meal? A block-randomised, single-blind placebo-controlled study. *Ir J Med Sci.* 2012;181(2):215–9.
279. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(9):2036–45.
280. Herrstedt J, Jørgensen M, Angelo HR. The effect of food on serum concentrations of metopimazine. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30(2):237–43.
281. Herrstedt J, Sigsgaard T, Angelo HR, Kampmann JP, Hansen M. Dose-finding study of oral metopimazine. *Support Care Cancer.* 1997;5(1):38–43.
282. Malhotra S, Garg SK, Khullar GK, Malhotra AS, Kondal A, Rana H, et al. Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(6):417–20.
283. Cao GY, Li Y, Jin PF, Hu X. Circadian rhythm in serum iron levels. *Biol Trace Elem Res.* 2012;147(1-3):63–6.
284. Ekenved G, Arvidsson B, Sölvell L. Influence of food on the absorption from different types of iron tablets. *Scand J Haematol Suppl.* 1976;28:79–88.
285. Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983;37(3):416–20.
286. Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double-blind trial. Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. *Gastroenterology.* 1980;78(3):542–8.
287. Rodenstein D, DeCoster A, Gazzaniga A. Pharmacokinetics of oral acetylcysteine: absorption, binding and metabolism in patients with respiratory disorders. *Clin Pharmacokinet.* 1978;3(3):247–54.
288. Vidal. *Le Dictionnaire Vidal 2010.* 86e édition. Vidal; 2010.
289. Wilt T, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Mulrow C, Lau J. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001423.
290. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, Miclea F, Coman I, et al. Long-term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol. Int.* 2011;86(3):284–9.
291. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2009;32(8):637–47.

292. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011;8(3):872–84.
293. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011;108(3):388–94.
294. Na Y, Ye Z, Zhang S. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clin Drug Investig.* 2012;32(1):29–39.
295. Kumazaki M, Ando H, Ushijima K, Maekawa T, Motosugi Y, Takada M, et al. Influence of dosing time on the efficacy and safety of finasteride in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011;338(2):718–23.
296. Kongkanand A, Chodchoy V, Lojanapiwat B, Pumpaisanchai S, Ratana-Olarn K, Sae-Tang P, et al. Safety and efficacy of a prolonged-release formulation of alfuzosin 10 mg once daily in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(7):969–78.
297. Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, Van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur. Urol.* 2000;37(3):306–13.
298. Michel MC, Neumann HG, Mehlburger L, Schumacher H, Goepel M. Does the time of administration (morning or evening) affect the tolerability or efficacy of tamsulosin? *BJU Int.* 2001;87(1):31–4.
299. Sonigo C, Dray G, Chabbert-Buffet N. Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2012;41(7, Supplement):F3–F12.
300. Panay N, Pritsch M, Alt J. Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Gynecol. Endocrinol.* 2007;23(11):611–8.
301. Overton CE, Lindsay PC, Johal B, Collins SA, Siddle NC, Shaw RW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. *Fertil. Steril.* 1994;62(4):701–7.
302. Burch DJ, Spowart KJ, Jesinger DK, Randall S, Smith SK. A dose-ranging study of the use of cyclical dydrogesterone with continuous 17 beta oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(3):243–8.
303. Coelingh Bennink HJT, Boerrigter PJ. Use of dydrogesterone as a progestogen for oral contraception. *Steroids.* 2003;68(10–13):927–9.
304. Donham RS, Von Posern F, Stetson MH. Daily rhythms of serum luteinizing hormone in the immature hamster are estradiol-dependent. *Biol. Reprod.* 1987;36(4):864–70.

305. Hannan MA, Fuenzalida MJ, Siddiqui MAR, Shamsuddin M, Beg MA, Ginther OJ. Diurnal variation in LH and temporal relationships between oscillations in LH and progesterone during the luteal phase in heifers. *Theriogenology*. 2010;74(8):1491–8.
306. Gagliardino JJ, Hernandez RE, Rebolledo OR. Chronobiological aspects of blood glucose regulation: a new scope for the study of diabetes mellitus. *Chronobiologia*. 1984;11(4):357–79.
307. 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*. 1975;11(1):83–8.
308. Del Ponte A, Capari F, Domani A. Diurnal variation of hypoglycemic action of insulin in diabetics. *Chronopharmacology*, Pergamon Press, Oxford. 1979;311–4.
309. Mirouze J, Selam JL, Pham TC. Le pancréas artificiel extra-corporel: nouvelle orientation du traitement insulinique, XVe Congrès Internat. Thérapeutique, Montpellier, Expansion Scientifique, Paris. 1977;79–91.
310. 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.* 2007;54(4):571–6.
311. 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.* 2000;49(2-3):93–9.
312. Ishibashi F, Takashina S. The effect of timing on gliclazide absorption and action. *Hiroshima J. Med. Sci.* 1990;39(1):7–9.
313. Delrat P, Paraire M, Jochemsen R. Complete bioavailability and lack of food-effect on pharmacokinetics of gliclazide 30 mg modified release in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2002;23(4):151–7.
314. McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Gliclazide modified release. *Drugs.* 2002;62(9):1357–1364; discussion 1365–1366.
315. De Smet PA, Fischer HR. [Timing of administration of sulfonyl urea derivatives]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144(25):1206–9.
316. Bell DSH. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. *Clin Ther.* 2004;26(11):1714–27.
317. 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.* 2002;25(2):342–6.
318. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(1):11–5.
319. Massi-Benedetti M, Damsbo P. Pharmacology and clinical experience with repaglinide. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9(4):885–98.

320. 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.* 2007;28(6):315–22.
321. 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 Complicat.* 2010;24(2):79–83.
322. Sisson EM. Liraglutide: clinical pharmacology and considerations for therapy. *Pharmacotherapy.* 2011;31(9):896–911.
323. 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.
324. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH-H, 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.* 2012;
325. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22(10):1479–91.
326. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S13–16.
327. Ogura Y, Gonsoho A, Cyong J-C, Orimo H. Clinical trial of risedronate in Japanese volunteers: a study on the effects of timing of dosing on absorption. *J. Bone Miner. Metab.* 2004;22(2):120–6.
328. Laitinen K, Patronen A, Harju P, Löyttyniemi E, Pylkkänen L, Kleimola T, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone.* 2000;27(2):293–6.
329. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(4):536–42.
330. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J. Bone Miner. Res.* 2005;20(1):141–51.
331. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster J-Y. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):207–13.
332. Keen R, Jodar E, Iolascon G, Kruse H-P, Varbanov A, Mann B, et al. European women's preference for osteoporosis treatment: influence of clinical effectiveness and dosing frequency. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2375–81.
333. Akagi Y, Sakaue T, Yoneyama E, Aoyama T. [Influence of mineral water on absorption of oral alendronate in rats]. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131(5):801–7.
334. Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 2010;70(6):733–59.

335. Jonville-Bera A-P, Autret-Leca E. [Adverse drug reactions of strontium ranelate(Protelos[®]) in France]. *Presse Med.* 2011;40(10):e453–462.
336. De Jonge HJM, Gans ROB, Huls G. [Calcium suppletion for patients who use gastric acid inhibitors: calcium citrate or calcium carbonate?]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(34):A4343.
337. Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, Prapaipanich S, Ingsathit A, Rajatanavin R. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65(5):1835–41.
338. Tsuruoka S, Nishiki K, Sugimoto K, Fujimura A. Time of day improves efficacy and reduces adverse reactions of vitamin D3 in 5/6 nephrectomized rat. *Life Sci.* 2002;71(15):1809–20.
339. Chuengsamarn S, Suwanwalaikorn S. Comparing the effect of short term post meals and bedtime calcium supplementation on the C-terminal telopeptide crosslinks and PTH levels in postmenopausal osteopenic women. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 1:S12–20.
340. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin d on calcium absorption in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(10):3550–6.
341. Levi F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985;37(1):77–84.
342. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J, Buchanan WW. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61(12):1075–80.
343. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3383–91.
344. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum[®]. *Open Rheumatol J.* 2012;6:183–9.
345. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a 3-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr. Cartil.* 2012;
346. Solignac M. [Mechanisms of action of diacerein, the first inhibitor of interleukin-1 in osteoarthritis]. *Presse Med.* 2004;33(9 Pt 2):S10–12.
347. Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):69–77.
348. Nicolas P, Tod M, Padoin C, Petitjean O. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(5):347–59.
349. Debord P, Louchahi K, Tod M, Cournot A, Perret G, Petitjean O. Influence of renal function on the pharmacokinetics of diacerein after a single oral dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1994;19(1):13–9.

350. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43(10):2339–48.
351. Mazzaro C, Bocchieri E, Tesolin GF, Ventre L, Romagnoli A. [Clinical evaluation of diacerein in the treatment of osteoarthritis]. *Minerva Med.* 1989;80(9):1025–7.
352. Cinelli M, Guiducci S, Del Rosso A, Pignone A, Del Rosso M, Fibbi G, et al. Piascledine modulates the production of VEGF and TIMP-1 and reduces the invasiveness of rheumatoid arthritis synoviocytes. *Scand. J. Rheumatol.* 2006;35(5):346–50.
353. Pavelka K, Coste P, Géher P, Krejci G. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin. Rheumatol.* 2010;29(6):659–70.
354. Olivier P, Montastruc J-L. [Post-marketing safety profile of avocado-soybean unsaponifiables]. *Presse Med.* 2010;39(10):e211–216.
355. Nicholson PA, Bogie W. Diurnal variation in the symptoms of hay fever: implications for pharmaceutical development. *Curr Med Res Opin.* 1973;1(7):395–400.
356. Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del Cerro L, Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988;81(1):51–62.
357. Reinberg A, Ghata J, Sidi E. Circadian Reactivity Rhythms of Human Skin to Histamine or Allergen and the Adrenal Cycle. *J Allergy.* 1965;36:273–83.
358. Lee RE, Smolensky MH, Leach CS, McGovern JP. Circadian rhythms in the cutaneous reactivity to histamine and selected antigens, including phase relationship to urinary cortisol excretion. *Ann Allergy.* 1977;38(4):231–6.
359. Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2007;59(9–10):852–82.
360. Dridi D, Ben Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. [Circadian rhythms in the toxic effects of the histamine antagonist cetirizine in mice]. *Pathol. Biol.* 2005;53(4):193–8.
361. Dridi D, Boughattas NA, Aouam K, Reinberg A, Ben Attia M. Circadian time-dependent differences in murine tolerance to the antihistaminic agent loratadine. *Chronobiol. Int.* 2005;22(3):499–514.
362. Izquierdo I, Giralt. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Asthma and Allergy.* 2011;27.
363. Haye R, Høy K, Berg O, Frønes S, Odegård T. Morning versus evening dosing of desloratadine in seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled study [ISRCTN23032971]. *Clin Mol Allergy.* 2005;3(1):3.
364. Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, Kalayci O, Adalioglu G, Dogan C, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007;71(6):843–9.

365. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(11):1213–20.
366. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32(7):1020–8.
367. Pajaron-Fernandez M, Garcia-Rubia S, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2006;41(3):222–7.
368. Prevost RJ, Smolensky MH, Reinberg A, Raymer WJ, McGovern JP, Smolensky MH, et al. Circadian rhythm of respiratory distress in asthmatic, bronchitic and emphysemic patients. *Recent Advances in the Chronobiology of Allergy and Immunology.* 1980;237–50.
369. Dethlefsen U, Repges R. Ein neues therapieprinzip bei nächtlichem asthma. *Med. Klin.* 1985;80:44–7.
370. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.* 1988;85(1B):6–8.
371. Martin RJ. Nocturnal asthma: mechanisms and treatment. Futura Pub.; 1993.
372. Martin RJ. Nocturnal asthma: circadian rhythms and therapeutic interventions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;147(6 Pt 2):S25–28.
373. Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *The New England journal of medicine.* 1980;303(5):263.
374. Reinberg A, Halberg F, Falliers CJ. Circadian timing of methylprednisolone effects in asthmatic boys. *Chronobiologia.* 1974;1(4):333–47.
375. Beam WR, Weiner DE, Martin RJ. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146(6):1524–30.
376. Cloutier M, Labrecque G, Rivard GB. Chronopharmacology of albuterol in hospitalized asthmatic children. *Chronobiol. Int.* 1993;10(4):290–7.
377. Postma DS, Koeter GH, Vd Mark TW, Reig RP, Sluiter HJ. The effects of oral slow-release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction. *Chest.* 1985;87(5):653–7.
378. Brennan MJW, Volicer L, Moore-Ede MC, Borsook D. Daily rhythms of benzodiazepine receptor numbers in frontal lobe and cerebellum of the rat. *Life Sciences.* 1985;36(24):2333–7.
379. Wirz-Justice A, Tobler I, Kafka MS, Naber D, Marangos PJ, Borbély AA, et al. Sleep deprivation: effects on circadian rhythms of rat brain neurotransmitter receptors. *Psychiatry Res.* 1981;5(1):67–76.
380. Kafka MS, Wirz-Justice A, Naber D, Moore RY, Benedito MA. Circadian rhythms in rat brain neurotransmitter receptors. *Fed. Proc.* 1983;42(11):2796–801.

381. Smith RB, Kroboth PD, Phillips JP. Temporal variation in triazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral administration. *J Clin Pharmacol*. 1986;26(2):120–4.
382. Goa KL, Heel RC. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs*. 1986;32(1):48–65.
383. Partinen M, Hirvonen K, Hublin C, Halavaara M, Hiltunen H. Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia. *Sleep Med*. 2003;4(6):553–61.
384. Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(10):1883–90.
385. Roehrs T, Roth T. Insomnia Pharmacotherapy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2012 [cited 2012 Sep 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22976558>
386. Bruguerolle B, Bouvenot G, Bartolin R, Descottes C. Temporal variations of lorazepam pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985;23(7):352–4.
387. Smith RB, Kroboth PD, Phillips JP. Temporal variation in triazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral administration. *J Clin Pharmacol*. 1986;26(2):120–4.
388. Nakano S, Watanabe H, Nagai K, Ogawa N. Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1984;36(2):271–7.
389. Naranjo CA, Sellers EM, Giles HG, Abel JG. Diurnal variations in plasma diazepam concentrations associated with reciprocal changes in free fraction. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;9(3):265–72.
390. Goetz DW, Jacobson JM, Murnane JE, Reid MJ, Repperger DW, Goodyear C, et al. Prolongation of simple and choice reaction times in a double-blind comparison of twice-daily hydroxyzine versus terfenadine. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1989;84(3):316–22.
391. Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Repperger DW, Martin ME. Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine. *Ann Allergy*. 1991;67(4):448–54.
392. Avedisova AS, Iastrebov DV. [Use of anxiolytic atarax as a substitutive drug for benzodiazepine tranquilizers]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2007;107(3):37–41.
393. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, Jouve E, Alquier C, Le Guern M-E, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(3):139–49.
394. Syed H, Som S, Khan N, Faltas W. Doxylamine toxicity: seizure, rhabdomyolysis and false positive urine drug screen for methadone. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2009 [cited 2012 Sep 22];2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21686586>
395. Slørdal L, Bramness JG. [Is alimemazine a suitable sleeping agent for children?]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. 2008;128(19):2194–6.
396. De Maio D, Levi-Minzi A. Amitriptyline: comparison of three different dosage schedules in neurotic depression. *Br J Psychiatry*. 1979;135:73–6.

397. Nakano S, Hollister LE. Chronopharmacology of amitriptyline. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983;33(4):453–9.
398. Homero de Souza Filho J, Bonifácio FN, Bedor DCG, Ramos VL, De Sousa CEM, Sardón LLF, et al. Relative bioavailability of two formulations of venlafaxine extended-release 75-mg capsules in healthy brazilian male volunteers: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in the fasting and fed states. *Clin Ther.* 2010;32(12):2088–96.
399. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol. Psychiatry.* 2006;60(8):896–9.
400. Reiersen GW, Mastronardi CA, Licinio J, Wong M-L. Chronic fluoxetine treatment increases daytime melatonin synthesis in the rodent. *Clin Pharmacol.* 2009;1:1–6.
401. Ronfeld RA, Wilner KD, Baris BA. Sertraline. Chronopharmacokinetics and the effect of coadministration with food. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32 Suppl 1:50–5.
402. Dresse A, Rosen JM, Brems H, Masset H, Defrance R, Salvadori C. Influence of food on tianeptine and its main metabolite kinetics. *J Clin Pharmacol.* 1988;28(12):1115–9.
403. Souetre E, Pringuey D, Salvati E, Robert P. [Circadian rhythms and depression]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1985;143(9):845–70.
404. Coogan AN, Thome J. Chronotherapeutics and psychiatry: setting the clock to relieve the symptoms. *World J. Biol. Psychiatry.* 2011;12 Suppl 1:40–3.
405. Finnerup NB, Jensen TS. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(6):885–91.
406. Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, Ben-Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice. *J Circadian Rhythms.* 2012;10:3.
407. Retzow A, Vens-Cappell B, Wangemann M. Influence of food on the pharmacokinetics of a new multiple unit sustained release sodium valproate formulation. *Arzneimittelforschung.* 1997;47(12):1347–50.
408. Hamilton RA, Garnett WR, Kline BJ, Pellock JM. Effects of food on valproic acid absorption. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38(10):1490–3.
409. Pisani F, D'Agostino AA, Fazio A, Oteri G, Primerano G, Di Perri R. Increased dipropylacetic acid bioavailability from dipropylacetamide by food. *Epilepsia.* 1982;23(2):115–21.
410. Gidal BE, Maly MM, Budde J, Lensmeyer GL, Pitterle ME, Jones JC. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. *Epilepsy Res.* 1996;23(1):71–6.
411. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(10):661–9.
412. Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2009;36(6):574–80.

413. Roos RA, Tijssen MA, Van der Velde EA, Breimer DD. The influence of a standard meal on Sinemet CR absorption in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993;95(3):215–9.
414. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F. Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in parkinsonian patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998;54(4):303–8.
415. Nyholm D, Lennernäs H, Johansson A, Estrada M, Aquilonius S-M. Circadian rhythmicity in levodopa pharmacokinetics in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(4):181–5.
416. Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, Merello M, Williams A, Lamberti P, et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing priribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006;21(4):500–9.
417. Kuribara H, Tadokoro S. Circadian variation in methamphetamine- and apomorphine-induced increase in ambulatory activity in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982;17(6):1251–6.
418. Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil JX, Skorzewska A, Schwartz G. Effect of time-of-day on the yawning response to apomorphine in normal subjects. *Neuropsychobiology.* 2000;41(4):178–80.
419. Davoodi N, Kalinichev M, Korneev SA, Clifton PG. Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl.).* 2009;203(4):693–702.
420. Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser AS. Effect of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1991;30(9):904–12.
421. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984;41(1):72–80.
422. Duchene Marullaz P, Amiel M, Barbe R. Evaluation of the clinical pharmacological activity of a phlebotonic agent. Application to the study of Daflon 500 mg. *Int Angiol.* 1988;7(2 Suppl):25–32.
423. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology.* 2005;56 Suppl 1:S21–24.
424. Jiang Z-M, Cao J-D. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1141–7.