

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 08

OPTIMISATION DE L'HORAIRE
DE PRISE MEDICAMENTEUSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Moad EZAI

Né le 12 Décembre 1990 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Chronobiologie – Chronopathologie – Chronopharmacologie –
Interaction médicament-aliment – Chronothérapie.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Saïd*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE
 DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 EL MARJANY MOHAMMED
 FEJJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
 Tahri latifa

Dermatologie
 Rhumatologie



JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

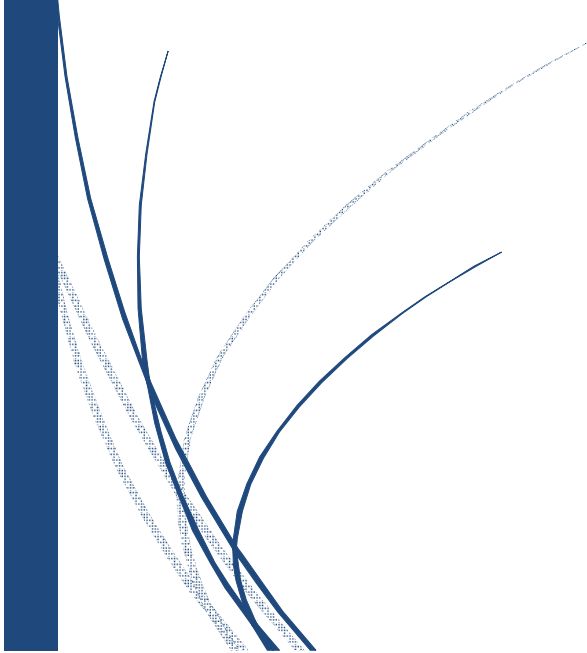
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



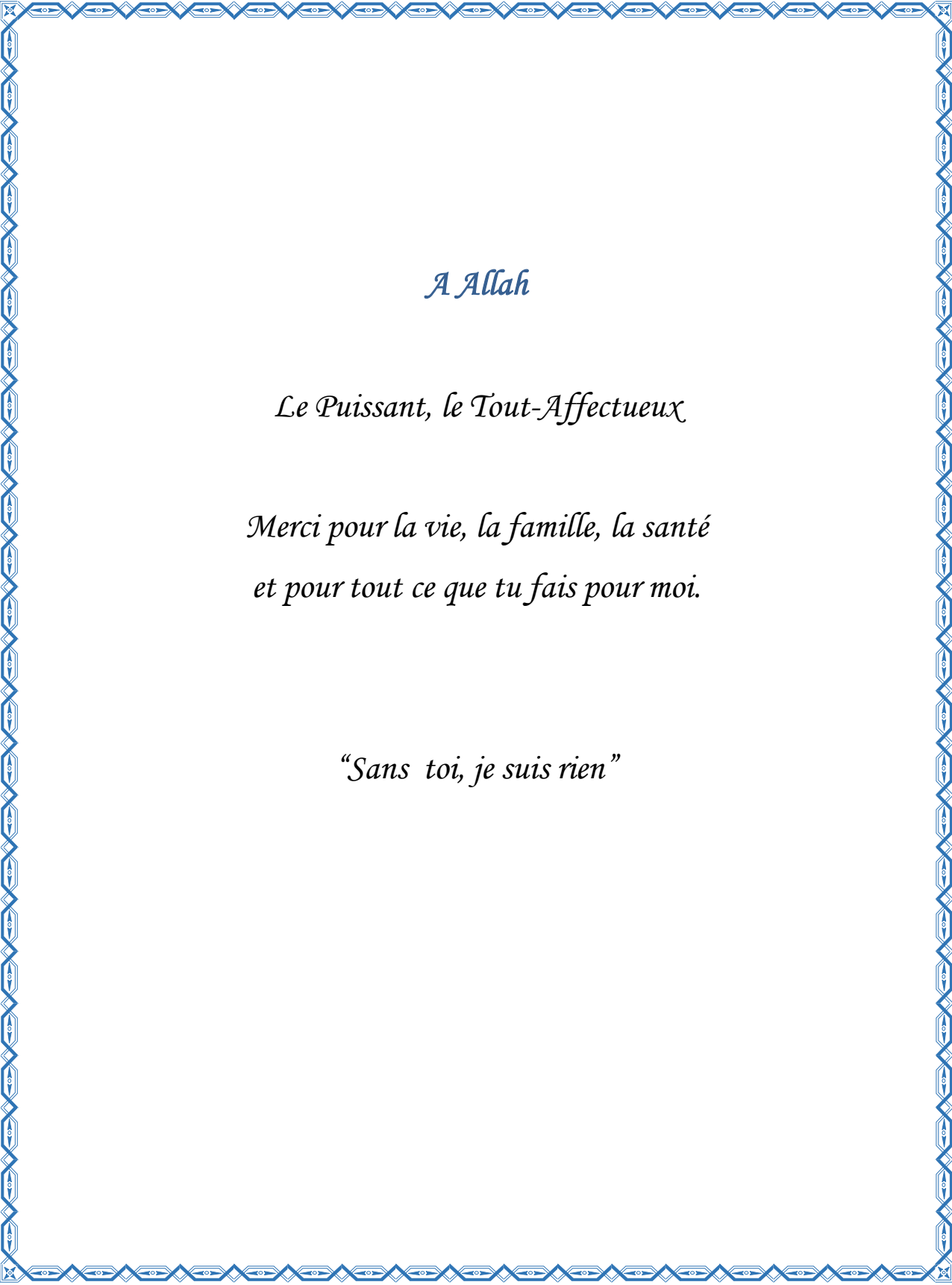


Dédicaces





Je dédie cette thèse à



A Allah

Le Puissant, le Tout-Affectueux

*Merci pour la vie, la famille, la santé
et pour tout ce que tu fais pour moi.*

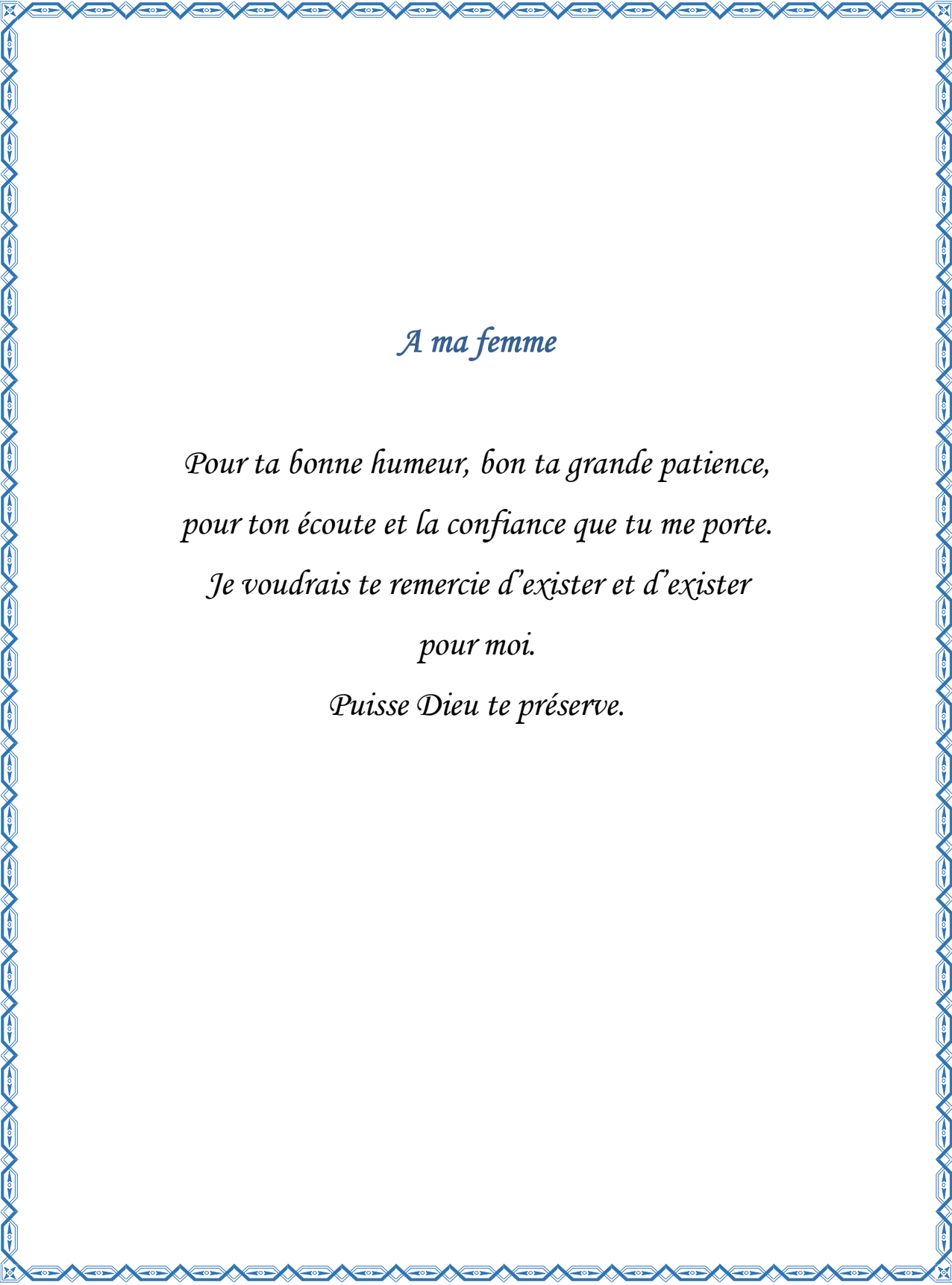
“Sans toi, je suis rien”

A mes très chers parents
Mr Omar et Mme Rabiaa

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait
exprimer mes meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas,
et vous étiez toujours une source intarissable
d'amour et de sacrifice. J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves,
et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle,
de votre éducation et de votre confiance.*

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.



A ma femme

*Pour ta bonne humeur, bon ta grande patience,
pour ton écoute et la confiance que tu me porte.*

*Je voudrais te remercie d'exister et d'exister
pour moi.*

Puisse Dieu te préserve.

À mes très Chers Sœurs

Fatimae zahra, Nouhaila et Soukaina

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent.

*Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection
et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé,
bonheur, et prospérité que vous méritiez.*

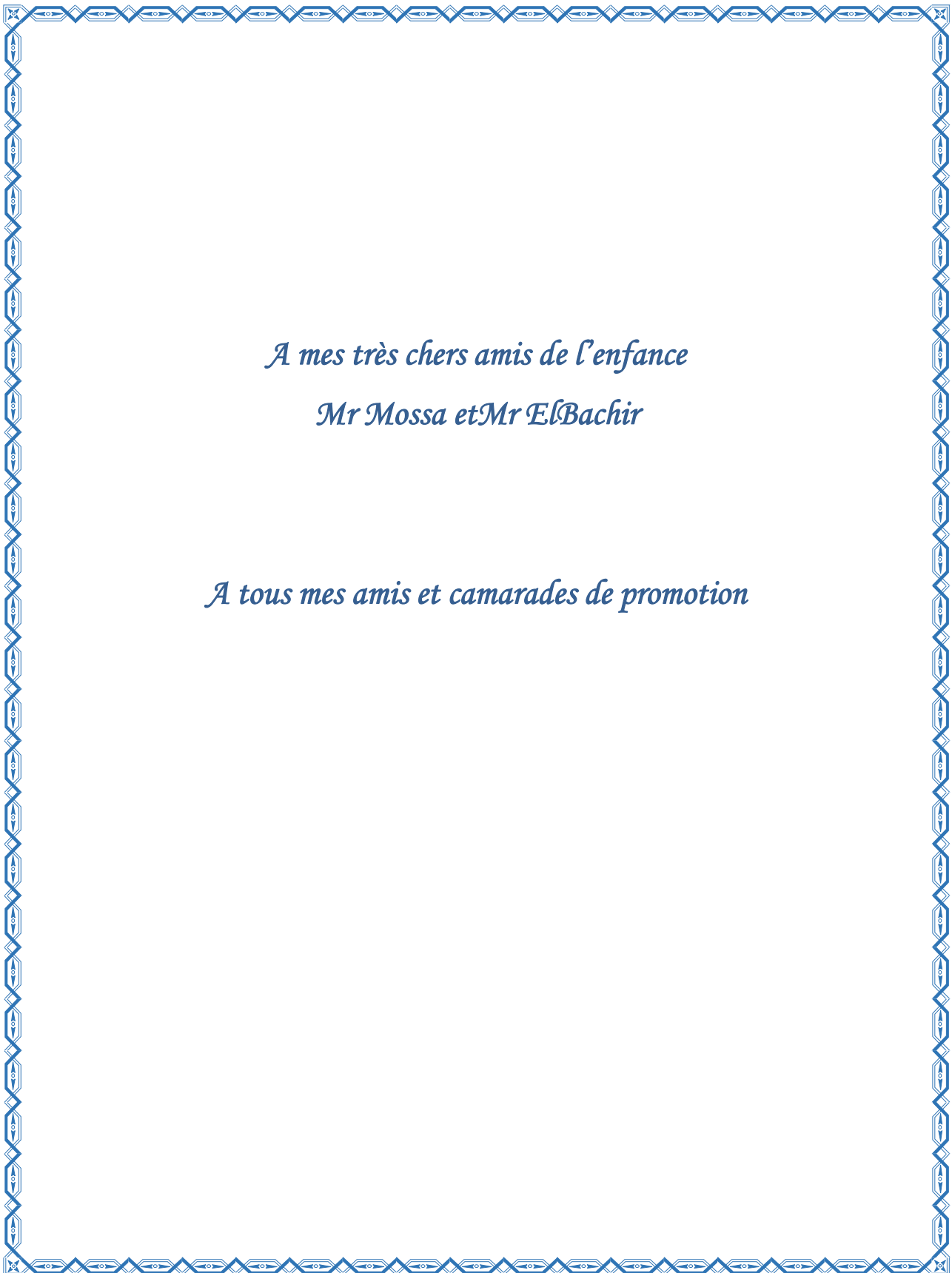
À ma belle-mère et mon beau-père

*Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement,
mon amour et mon respect. Je vous souhaite
une bonne santé et une vie pleine de bonheur.*

À mes belles-sœurs

Sara, Hajar, et Chadine

À toute la famille EZAI et la famille ASSENANE



A mes très chers amis de l'enfance

Mr Mossa et Mr ElBachir

A tous mes amis et camarades de promotion



Remerciements

*À notre Maître et Présidente de thèse Madame
le Professeur Saida TELLAL
Professeur De Biochimie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.
Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
Nous vous prions, chère Maître, d'accepter dans ce travail
le témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect.*

À notre maître et directeur de thèse
Monsieur Le Professeur Jaouad EL HARTI
Professeur De Chimie Thérapeutique

Merci pour m'avoir accueilli, pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordé du début à la fin du travail et pour votre disponibilité. Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail. Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infaillible.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse. Je vous prie de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur RACHID NEJJARI
Professeur de pharmacognosie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très
aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, cher maître,
en nos sentiments les plus respectueux.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur Yassin SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines
et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.
Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

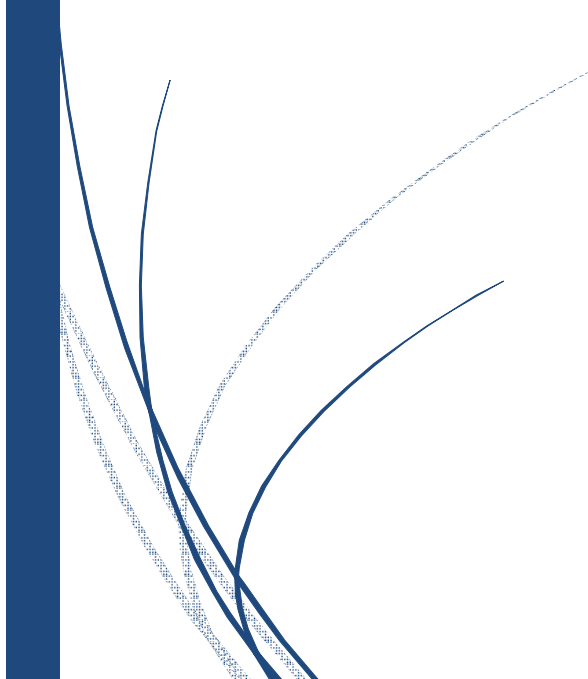
LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: Adréno-Cortico-Trophic Hormone
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdienne
APO A-1	: Apolipoprotéine A1
ARAI	: Antagonistes des récepteurs angiotensine II
ASC	: Aire sous la courbe
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Anti-vitamine K
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
C1G	: Céphalosporine de 3 ^e génération
CI	: Contre-indication
C_{max}	: Concentration maximale
COX	: Cyclooxygenase
CYP 3A4	: Le Cytochrome P450 3A4
GI	: Gastro-intestinale
HCT	: Hydrochlorothiazide
HDL	: High density lipoprotéine
HMG	- CoA :Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A
HTA	: Hypertension artérielle
IC :	Inhibiteur calcique
IDM	: Infarctus de myocarde
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INR	: International normalized ration
IPP	: Inhibiteurs de pompe à proton
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IST	: Infection sexuellement transmissible
LDLc	: low density lipoprotein cholesterol
LP	: Libération prolongée
MAPA	: Monitoring ambulatoire de pression artérielle

NSC	: Noyaux supra-chiasmatiques
OMS	: Organisation mondiale de santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PA	: Pression artérielle
RCP	: Résumé caractéristique du produit
RGO	: Reflux gastro-oesophagien
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
T1/2	: Temps de demi-vie
TG	: Triglycéride
Tmax	: Temps maximale correspond à la concentration maximale
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein.



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

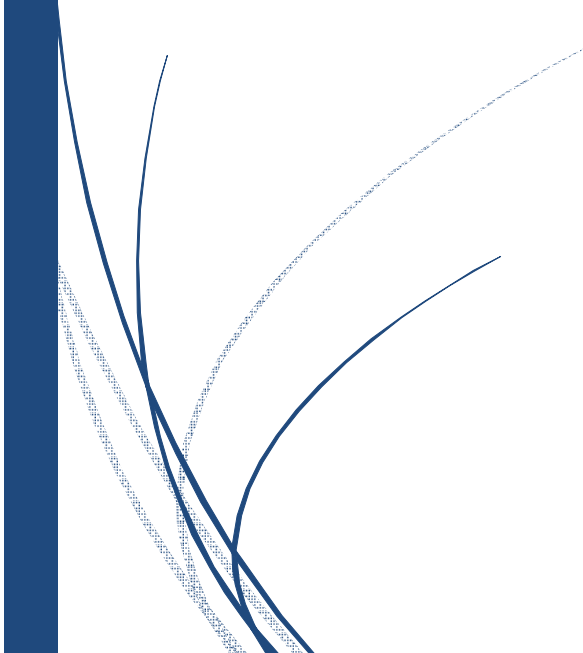
Figure 1 : Exemples de rythmes circadiens chez l'homme	5
Figure 2 : Illustration graphique d'un rythme hypothétique, d'après.....	6
Tableau1 : Domaine des rythmes biologiques et exemples d'après	7
Figure 3 - illustration des feuilles de <i>Mimosa pudica</i> selon le jour (A) ou la nuit (B).....	8
Figure 4 - localisation du NSC	9
Figure 5 : Les NSC, une horloge biologique.....	10
Figure 6 : Evolution de la concentration plasmatique d'indométacine, ...	15
en fonction de son heure d'ingestion	15
Figure 7 : Durée en minutes (mn) de l'anesthésie locale après injection de lignocaine.....	17
Figure 8 : Variations circadiennes de la pression artérielle systolique (en haut) et diastolique (en bas) chez l'homme sain (carré vide) et la femme saine (rond plein).....	70
Figure 9 : Variations circadiennes de la tension artérielle systolique et diastolique.....	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Domaine des rythmes biologiques et exemples d'après.....	7
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de l'amoxicilline/acide clavulanique en sachet 1000mg/125mg.	45
Tableau 3 : Recommandation de prise des bêta-lactamines en rapport avec les repas.	54
Tableau 4 : Recommandation de prise des macrolides en rapport avec les repas	61
Tableau 5 : Les principes actifs de la famille des cyclines des antibiotiques.	63
Tableau 6 : Valeurs de référence proposées pour le Monitoring Ambulatoire de la pression Artérielle (MAPA)	71
Figure 9 : Variations circadiennes de la tension artérielle systolique et diastolique.....	71
Tableau 7 : Les horaires optimal de prise des diurétiques	74
Tableau 8 : L'horaire optimal de prise des ARAII	76
Tableau 9 : l'horaire optimal de prise des IEC	78
Tableau 10 : L'horaire optimal de prise des IC	80
Tableau 11 : L'horaire optimal de prise des Bêta-bloquants	82



Table des matières



INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : CHRONOBIOLOGIE, CHRONOTHERAPIE, ET INTERACTION MEDICAMENTS-ALIMENTS.....	4
CHAPITRE 1 : CHROBIOLOGIE.....	5
1. DEFINITION	5
2.1 Définition et paramètres:	6
2.2 Propriétés fondamentales des rythmes biologiques	8
2.2.1 Caractère inné et acquis	8
2.2.2 Les horloges biologiques	9
2.2.3 Noyaux supra-chiasmatiques NSC	9
2.2.4 Autres horloges biologiques.....	11
2.2.5 Les gènes.....	11
3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX INFLUANT SUR LES RYTHMES BIOLOGIQUES : LES SYNCHRONISEURS.....	13
4. L'ALTERATION DES RYTHMES BIOLOGIQUES.....	13
CHAPITRE 2 : LA CHRONOTHERAPIE.....	14
1. DEFINITION	14
2. CHRONOPHARMACOLOGIE :	14
2.1 Chrono pharmacocinétique ou chrono cinétique	14
2.2 Chronesthésie.....	16
2.3 Chronergie	18
CHAPITRE 3 : INTERACTION MEDICAMENTS-ALIMENTS.....	19
1. DEFINITION	19
2. CLASSIFICATION.....	19
3. CONSEQUENCES DES INTERACTIONS MEDICAMENTS-ALIMENTS	21
4. LA PRISE DU MEDICAMENT PAR RAPPORT AU REPAS.....	21

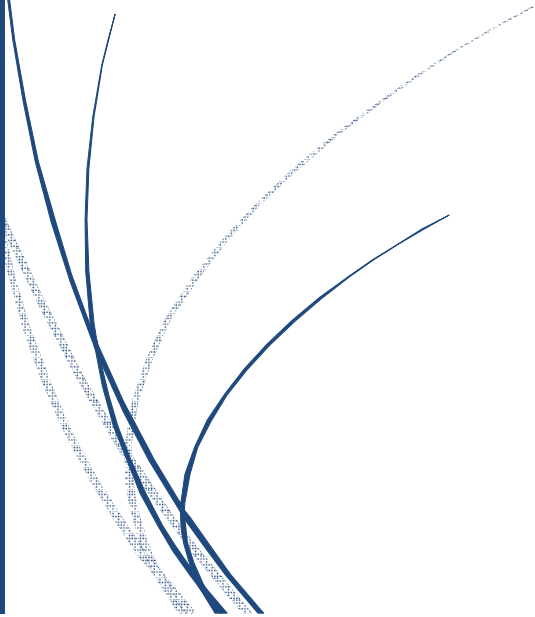
DEUXIEME PARTIE APPLICATION DE LA CHRONOTHERAPIE A L’OFFICINE	23
I. LES ANTALGIQUES.....	24
1. Chronobiologie de la douleur	24
2. Chronothérapie de la douleur	25
2.1 Effet placebo	26
2.2 Antalgiques de palier I	26
2.2.1 Paracétamol	26
2.2.2 Recommandations proposées	27
2.2.3 Anti-inflammatoires non-stéroïdiens	27
2.2.4 Recommandations proposées	28
2.3 Antalgiques de palier II.	28
2.3.1 Codéine, Tramadol.....	28
2.3.2 Recommandations proposées	29
3. Recommandations proposées sur les antalgiques.	29
II. GASTRO-ENTEROLOGIE	30
1. Ulcère gastrique.	30
1.1 Chronobiologie de la sécrétion gastrique.....	30
1.2 Chronothérapie de l’ulcère G.I.....	30
1.2.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	30
1.2.2 Recommandations proposées.	32
1.2.3 Les antiacides locaux	32
1.2.4 Recommandations proposées	34
1.2.5 Pansement digestif :	35
2. Antidiarrhéiques :	35
2.1 Lopéramide: Imodium®, Loperium® (2mg Gélules)	35
2.2 Saccharomyces boulardii : Ultra-Levure®	36
2.3 Nifuroxazide :Ercéfuryl®, Apazide®, Entéral®.....	37

3. Les laxatifs.....	38
4. Les antispasmodiques.....	38
5. Les antiémétiques : La Dompéridone : Motilium® ; la Métopimazine : Vogalène®	38
Métoclopramide : Primperan®	38
III. LES ANTIBIOTIQUES.....	40
1. Les bêta-lactamines : pénicillines et céphalosporines.....	40
1.1 Les pénicillines.....	40
1.1.1 Phénoxyméthylpénicilline: Oracilline®Ospen®.....	41
1.1.2 Flucloxacilline: Astaph®, Flupen®, Floxam®, Floxapen®	42
1.1.3 Amoxicilline et acide clavulanique.....	44
1.1.4 Pivmecillinam : Selexed®200mg comprimés	45
1.2 Les Céphalosporines.....	46
1.2.1 CEFACLOR : Alfatil®, cloracef®.	46
1.2.2 CEFALOXIME: Orex®	48
1.2.3 CEFUROXIME AXETIL :Zinnat®, Ceroxim®	48
1.2.4 CEFIXIME : Oroken® :.....	50
1.2.5 CEFPODOXIME :Orélox®.....	52
1.3 Recommandations proposées.....	54
2. Les macrolides, Apparentes aux macrolides et Kétolide	55
2.1 ERYTHROMYCINE : Ery®, Eryfluide®, Erythrocline®.....	57
2.2 CLARITHROMYCINE:Zeclar®, Claril®, C-bac®	58
2.4 AZITHROMYCINE : AZ®, Azix®, Azithrix®, Zithromax®.....	59
2.6 SPIRAMYCINE : Dontomycine®, Spiramide®, Rovamycine®	60
2.7 TELITHROMYCINE :	60
2.8 PRISTINAMYCINE : Pyostacine®.....	61
2.9 Recommandations proposées.....	61

3. Les Cyclines.	61
4. Les fluoroquinolones.....	64
5. Rimethoprimes + Sulfametoxazole : Bactrim®, Co-Trim®	65
IV. HYPERTENSION ARTERIELLE	69
1. Chronobiologie de l'HTA	69
2. Chronothérapie de l'hypertension artérielle	73
2.1 Les diurétiques	73
2.2 Les antagonistes des récepteurs angiotensine II : ARAII	75
2.3 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : IEC.....	77
2.4 Les inhibiteurs calciques IC.....	79
2.5 Les Bêta-bloquants	80
V. ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET ANTICOAGULANTS.....	83
1. Chronobiologie.	83
2. Chronothérapie	83
2-1 L'acide acétylsalicylique : l'aspirine.....	83
2.2 Les anti-vitamines K :AVK	84
VI. LES HYPOLIPEMIANTS.....	87
1. Les statines.	87
2. Les fibrates	88
VII. COMPLEMENTS ALIMENTAIRES.....	90
1. Le magnésium :.....	90
2. Le fer	90
3. L'acide folique.....	91
4. Le potassium.....	91
CONCLUSION GENERALE	92
RESUMES	94
ANNEXES	98
BIBLIOGRAPHIE	102



Introduction



L'être humain est conscient de la périodicité de son environnement, en particulier l'alternance entre le jour et la nuit, la durée du jour à différents moments de l'année, les changements saisonniers dans la nature telle que la floraison des fleurs. Il est surprenant de constater que l'importance de la périodicité n'est pas toujours perçue par ceux qui travaillent en biologie, en médecine, et en pharmacie ou en expérimentation animale et clinique.

L'idée que l'organisme est constant a été proposée par Claude Bernard qui parle du besoin d'un milieu intérieur stable dès 1865. Le physiologiste américain Cannon a développé cette idée en 1929 en proposant la théorie de l'homéostasie. Le concept de l'homéostasie a été tellement bien enseigné dans les différents programmes de formation en science de santé, que la présence de variations prédictibles et reproductibles des paramètres biochimiques et physiologiques est encore rarement considérée dans notre enseignement universitaire. Ces variations cycliques de l'organisme sont appelées rythmes biologiques.

Au début des années 1960, le terme chronobiologie commence à apparaître pour identifier un nouveau champ d'étude qui peut être défini ainsi « la discipline qui étudie l'organisation des êtres vivants en fonction des étapes temporelles, des mécanismes qui la contrôlent et des altérations qui peuvent la perturber ». Ce champ d'étude a rapidement pris l'expansion et à l'heure actuelle, plusieurs sociétés savantes internationales se consacrent à l'étude de la structure temporelle des êtres vivants. En médecine, une branche de la chronobiologie s'intéresse plus spécifiquement aux rythmes biologiques pouvant modifier l'efficacité et la toxicité des médicaments : c'est la chronopharmacologie qui se développe lentement vers la chronothérapie.

L'objectif général de cette thèse est de répondre à ces questions : A quel moment doivent-ils prendre ce médicament ? Le matin, midi ou soir ? Avant, après ou en dehors des repas ?

Ces interrogations nous amènent à se demander s'il n'y aurait pas une variation de l'efficacité ou de la tolérance du médicament en fonction de l'heure à laquelle il est pris

On est toujours confronté au comptoir de la pharmacie de répondre à ses questions car le patient attend toujours de lui dire « ce médicament avant ou après ». Ainsi que lorsqu'on dit avant le repas ça veut dire bien avant ou au début de repas ? Également on a constaté qu'on peut avoir des confrères qui ont un avis différent concernant le bon moment de prise d'un médicament ou ils négligent son importance, ce qui nous a donné la curiosité de faire des recherches là-dessus.

Donc pour au mieux répondre à ces questions et de l'importance de préciser le moment de prise aux patients, nous aborderons la première partie dont nous allons voir la notion de « chronobiologie », ainsi la notion qu'en découle qui est la chronothérapie, la technique médicale permettant de délivrer un médicament selon les heures de la journée afin d'augmenter les effets désirés de ce médicament tout en réduisant ses effets non désirés, et pour finir cette partie nous devons traiter les interactions médicaments-aliments.

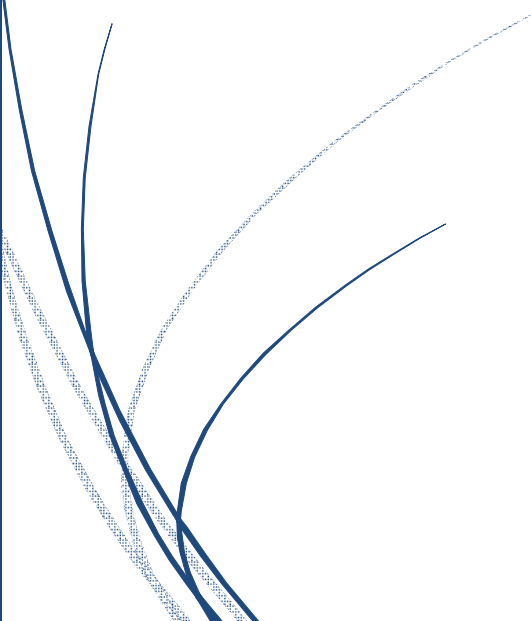
Nous aborderons une deuxième partie sur l'application de la chronothérapie à la pharmacie en essayant de traiter quelque classe thérapeutique.

Ce travail peut servir comme une base de données sur une liste non exhaustive de principes actifs en ce qui concerne leur bon moment d'administration afin d'aider les pharmaciens et les équipes officinales dans leur exercice quotidien à améliorer le conseil au patient.

A dark blue vertical bar is on the left. A lighter blue arrow points to the right, starting from the bar and pointing towards the title.

Première partie

Chronobiologie, Chronothérapie, Et Interaction Médicaments-Aliments



CHAPITRE 1 : CHROBIOLOGIE.

1. DEFINITION

Chez l'Homme, la plupart des fonctions végétatives, hormonales et comportementales suivent un rythme et sont soumises à une régulation horaire précise. Elles seraient régies par une horloge biologique interne, elle-même régulée par des synchroniseurs. Cette horloge est surtout influencée par l'alternance des jours et des nuits et par les activités sociales.

Cette Horloge biologique présente que ce soit chez les végétaux, les insectes, les mammifères, il existe à tous les niveaux d'organisations (cellule, organe, individu, écosystème...). Ils régissent notre cerveau, nos hormones et nos cellules.

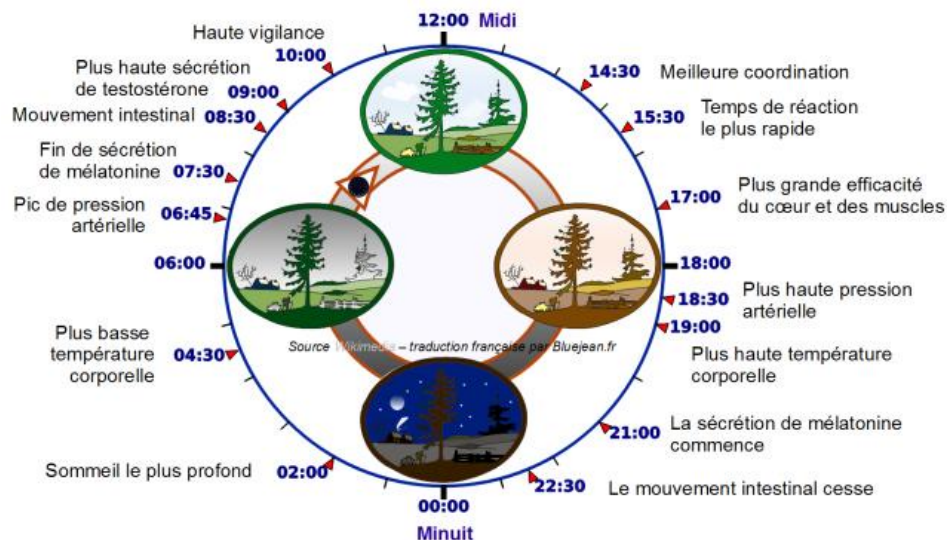


Figure 1 : Exemples de rythmes circadiens chez l'homme[1]

L'étude de ces rythmes a donné naissance à la chronobiologie, la discipline qui étudie l'organisation des êtres vivants en fonction des étapes temporelles, des mécanismes qui la contrôlent et des altérations qui peuvent la perturber.

Par la suite, la recherche de ces rythmes biologiques en physiologie, en pathologie et en pharmacologie a permis la création de nouvelles disciplines : la chrono-physiologie, la chronopathologie et la chronopharmacologie.

2. RYTHME BIOLOGIQUE

2.1 Définition et paramètres:[2]

C'est la variation périodique ou cyclique d'une fonction particulière d'un être vivant. Il est représenté mathématiquement par une fonction sinusoïdale. Figure2

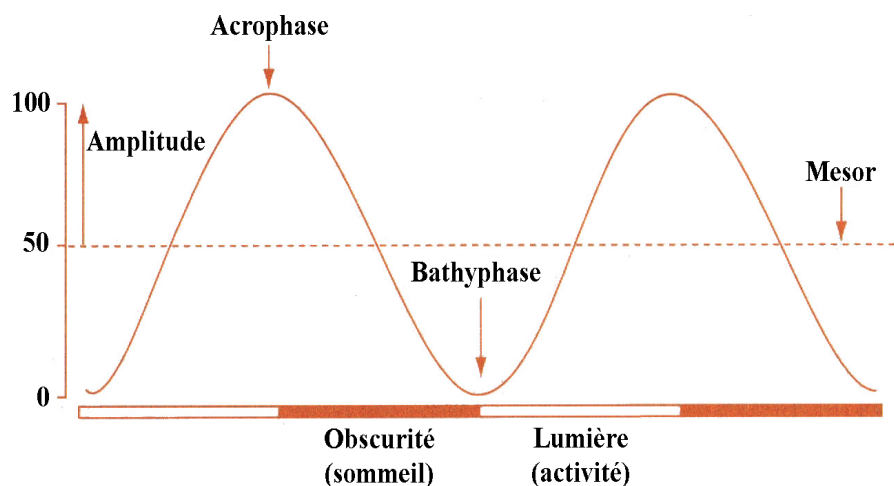


Figure 2 : Illustration graphique d'un rythme hypothétique, d'après[2]

Ces oscillations de forme reproductible peuvent être caractérisées par :

- Sa **période**, soit l'intervalle de temps séparant la survenue de deux phénomènes identiques
- Le **maximum**, (acrophase) et le **minimum** (bathyphase) de sa valeur, soit son **amplitude**
- Le **niveau moyen** de sa valeur : **Mesor**
- Sa **phase** par rapport à un temps de référence.

La période (ou son inverse, la fréquence) permet de classer les rythmes en rythmes :

- **Ultradiens** (période de moins de 24 heures)

Le sommeil paradoxal survient toutes les 90 minutes chez l'homme.

- Circadiens (période d'environ 24 heures)

Alternance veille-sommeil, température centrale, métabolisme de base

- **Infradiens** (période de plus de 24 heures)

Menstruation, naissance. Au sein des rythmes infradiens, on distingue :

- Les rythmes **circaseptiens** (période de 7 jours),
- **Circamensuels** (période de 30 jours)
- **Circannuels** (période d'un an) ou saisonniers.

Tableau1 : Domaine des rythmes biologiques et exemples d'après [2]

Domaines	Périodes	Exemples
Rythmes ultradiens	T < 20 heures	Prise de nourriture
Rythmes circadiens	20 heures < T ≤ 28 heures	Cortisol plasmatique Pression sanguine Cycle éveil-sommeil
Rythmes infradiens	T > 28 heures • T = jours Rejet de greffon • T = 30 jours Menstruation • T = 1an	• Rejet de greffon • Menstruation • Rhinite allergique

2.2 Propriétés fondamentales des rythmes biologiques

Il est judicieux de se demander si les rythmes biologiques sont la résultante d'une adaptation aux changements de l'environnement ou s'il s'agit d'une propriété intrinsèque de l'organisme.

2.2.1 Caractère inné et acquis

En 1729, Jean-Jacques Dortous de Mairan enferma des mimosas dans une chambre noire pendant plusieurs jours. On sait que le mimosa dresse ses feuilles dans la journée, et les laisse pendre la nuit. Il constata, que même placée dans l'obscurité totale et dans un environnement constant (Température et humidité), le rythme des mouvements des feuilles persistait.[7]

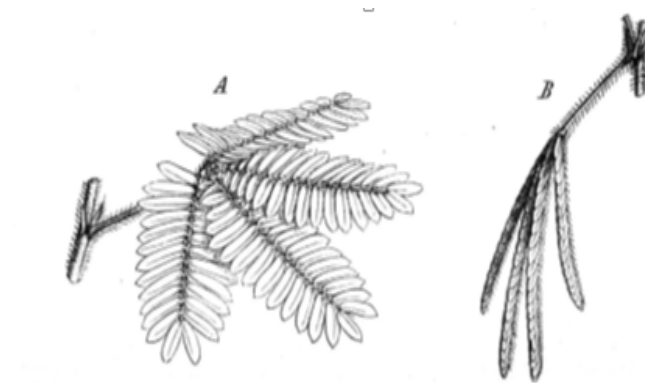


Figure 3 - illustration des feuilles de *Mimosa pudica* selon le jour (A) ou la nuit (B) [3]

Un siècle plus tard, le naturaliste Pyramus de Candolle, précisa que la période du rythme des feuilles du mimosa était de 24 heures en alternance jour/nuit naturelle et qu'en lumière continue, comme en obscurité continue, le rythme persistait mais n'était plus synchronisé sur 24 heures.[8, 9]

Un pharmacien, J.J Virey, en 1814, proposa que cette périodicité innée résultait de l'existence d'une sorte d'horloge vivante, « montée » par la nature et entraînée par le mouvement du soleil et de la terre[10]. Un argument indirect en faveur du caractère endogène des rythmes est la persistance de ceux-ci dans des conditions environnementales constantes et en absence de signaux extérieurs temporels connus. S'ils étaient exogènes, ils devraient disparaître lorsque les conditions de l'environnement sont constantes comme par exemple une obscurité continue, une température stable, un repos permanent, un jeun prolongé...

Les rythmes circadiens ont donc une origine endogène mais sont en même temps capables de s'ajuster aux signaux périodiques de l'environnement : la rythmicité a une origine endogène (innée) et sa période propre peut être modulée par les cycles exogènes, pourvu que la période de ces derniers soit assez proche de la période innée du système. Ainsi, les rythmes circadiens ont pour limites expérimentales 20 heures et 28 heures pour une sensibilité aux signaux de l'environnement. Les rythmes biologiques sont donc imposés par l'horloge interne mais leurs caractéristiques dépendent du contrôle exercé par les facteurs extérieurs sur cette horloge.[11]

2.2.2 Les horloges biologiques

Les horloges biologiques sont des structures de l'organisme capables d'induire des rythmes biologiques. Dans les années 1970, les chercheurs ont tenté de démontrer l'existence d'une seule horloge biologique maîtresse. L'hypothalamus semblait pouvoir jouer ce rôle, mais les données expérimentales ont infirmé cette hypothèse. Les travaux se sont ensuite portés sur les noyaux supra-chiasmatiques, composés de deux petits noyaux placés sur la base du troisième ventricule, chaque noyau contenant environ 10 000 neurones.

2.2.3 Noyaux supra-chiasmatiques NSC

NSC font partie de l'hypothalamus antérieur ; ils se situent au-dessus du croisement (chiasma) des nerfs optiques, d'où leur nom.

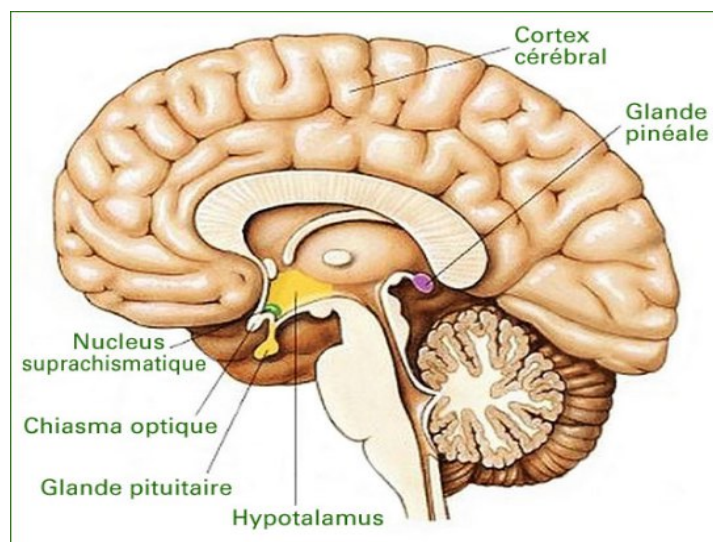


Figure 4 - localisation du NSC [4]

L'organisme reçoit, par le biais de l'horloge interne, une information temporelle qui lui permet de vivre en harmonie avec son environnement. Les différents synchroniseurs, en particulier l'alternance lumière-obscurité, vont entraîner l'horloge à une période de 24 heures. Les NSC, véritable horloge circadienne, transmettent le message circadien par des voies nerveuses efférentes aux autres structures cérébrales, chacune d'entre elles faisant le lien avec une ou plusieurs fonctions précises. Par exemple, les projections sur les noyaux para-ventriculaires de l'hypothalamus permettent l'intégration du signal circadien au niveau hormonal et au niveau du comportement émotionnel. Les projections sur les noyaux para-ventriculaires du thalamus sont connues pour jouer un rôle dans l'organisation temporelle du cycle veille-sommeil et de l'activité. [12]

Les NSC distribuent le signal circadien sur la glande pinéale par l'intermédiaire d'une voie poly-neuronale complexe se terminant par des fibres sympathiques [12]. L'épiphyse transforme alors ce message nerveux en message hormonal : la synthèse rythmique de la mélatonine synchronisée sur 24 heures par le cycle jour-nuit. Inhibée par la lumière, la sécrétion de mélatonine ne se maintient que pendant la période nocturne. Sa production nocturne peut être interrompue par un flash lumineux intense chez l'humain. La durée de sécrétion est proportionnelle à la durée de la nuit. Variant au cours de l'année, elle permet aux cerveaux de lire l'information photopériodique. Un grand nombre de structures périphériques et du système nerveux central contenant des récepteurs mélatoninergiques, le rythme de la mélatonine constitue un message circadien et saisonnier permettant à l'organisme de s'organiser temporellement [12]

Si les NSC sont détruits chez l'homme, suite à une pathologie (par compression dû à l'extension de tumeurs hypophysaires), il devient impossible à l'organisme d'exprimer les rythmes circadiens d'un certain nombre de variables, tels ceux du cycle veille/sommeil et de plusieurs fonctions endocriniennes [5]

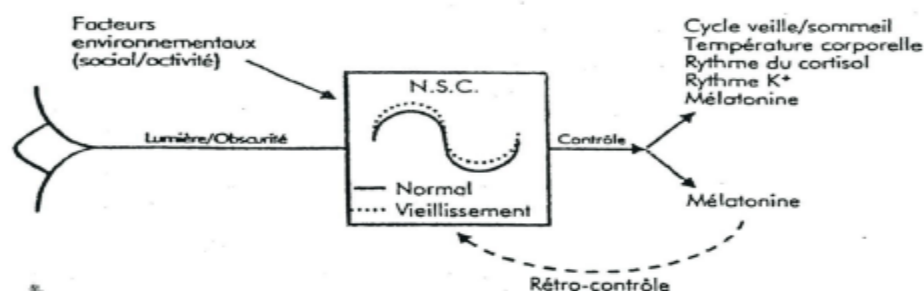


Figure 5: Les NSC, une horloge biologique[5]

2.2.4 Autres horloges biologiques

Les faits expérimentaux donnent à penser que, sans minimiser son importance, le NSC est une des horloges centrales, mais ni la seule ni même la principale dans tous les cas. Chez le Rat par exemple, la destruction du NSC n'entraîne pas la disparition de tous les rythmes circadiens ; celui de la sécrétion de corticostérone persiste, même si l'ACTH a perdu sa rythmicité dans ces conditions.

Par ailleurs, le fait qu'il puisse coexister chez le même sujet, des rythmes circadiens de périodes différentes conduit à penser qu'ils dépendent de plusieurs horloges et non pas d'une seule.

Chez l'homme, les oscillateurs circadiens seraient situés non seulement dans le cerveau archaïque où se trouvent les noyaux supra-chiasmatiques mais également dans le néocortex et le paléocortex. [13]

A l'heure actuelle, les découvertes vont dans le sens d'oscillateurs interconnectés et hiérarchisés.

Récemment, il a été montré que d'autres populations neuronales peuvent être génératrices de rythmes[11] ; il semblerait que l'horloge circadienne de l'hypothalamus intègre des signaux provenant de divers oscillateurs périphériques extérieurs au système nerveux centrale.[8]

2.2.5 Les gènes

Le premier argument expérimental en faveur du contrôle génétique de la bio rythmicité a été fourni par BUNNING en 1963. Par le jeu de la sélection, il a obtenu deux clones du haricot *Phaseolus multiflorus*, ayant des rythmes circadiens dont les périodes naturelles étaient respectivement de 23 h et 26 h. Par des expériences d'hybridation, BUNNING (1963) a montré que la valeur de la période naturelle se transmet suivant les règles prédictives de la génétique mendélienne classique.[14]

Par ailleurs, chez l'homme des expériences ont été réalisées chez des jumeaux monozygotes et dizygotes. Les vrais jumeaux, monozygotes, ont des rythmes circadiens de caractères identiques tandis que les faux jumeaux, dizygotes, ont des rythmes circadiens sensiblement différents. Il est donc intègre aujourd'hui que les rythmes biologiques sont inscrits dans le patrimoine héréditaire de chaque individu.

La génétique moléculaire a apporté des arguments décisifs en faveur du caractère héréditaire des rythmes circadiens. Elle a montré, chez des espèces variées, l'existence de gènes clock ou « gènes-horloge » que l'horloge circadienne utilise pour de nombreuses fonctions biologiques [8]

3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX INFLUANT SUR LES RYTHMES BIOLOGIQUES : LES SYNCHRONISEURS

La manifestation d'un rythme dépend d'une part, du patrimoine génétique et d'autre part, de certaines influences de l'environnement dans lequel il s'exprime. En effet, les variations rythmées de certains facteurs de l'environnement sont capables de moduler les rythmes biologiques et leurs paramètres caractéristiques. Ces facteurs de l'environnement sont appelés synchroniseurs ou Zeitgeber (donneurs de temps) ; ils ne créent pas les rythmes mais les modulent. Dans des conditions naturelles, un être vivant est soumis à l'action de plusieurs synchroniseurs. Afin de déterminer l'importance de chacun, les chercheurs placent les sujets en isolement sans synchroniseurs connus puis les facteurs rythmés de l'environnement sont réintroduits un par un.

4. L'ALTERATION DES RYTHMES BIOLOGIQUES[15]

Notre structure temporelle peut être altérée par plusieurs facteurs :

- Décalage horaire ;
- Travail posté ;
- Altération par la maladie (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)

Toutes ces découvertes sur l'organisation et le fonctionnement du rythme biologique, a permis l'élaboration d'une nouvelle approche thérapeutique : la chronothérapie.

CHAPITRE 2 : LA CHRONOTHERAPIE

1. DEFINITION

La chronothérapie est une technique médicale permettant de délivrer un médicament selon les heures de la journée afin d'augmenter les effets désirés de ce médicament tout en réduisant ses effets non désirés. Cette nouvelle science se base sur la validation expérimentale d'heure(s) optimale(s) d'administration d'un agent thérapeutique chimique ou physique.

Afin d'optimiser les traitements, la chronothérapie tient compte des données chronobiologiques, chronopathologiques ainsi que des résultats chrootoxicologiques et chronopharmacocinétiques. [16]

2. 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 [17].

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

2.1 Chrono pharmacocinétique ou chrono cinétique

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.

La pharmacologie classique (homéostasie), C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ et AUC sont invariables par rapport aux heures d'administration. Or les recherches de chrono-cinétique ont montré qu'un ou plusieurs de ces paramètres varie suivant un rythme circadien, en fonction des heures d'administration. Figure 6.

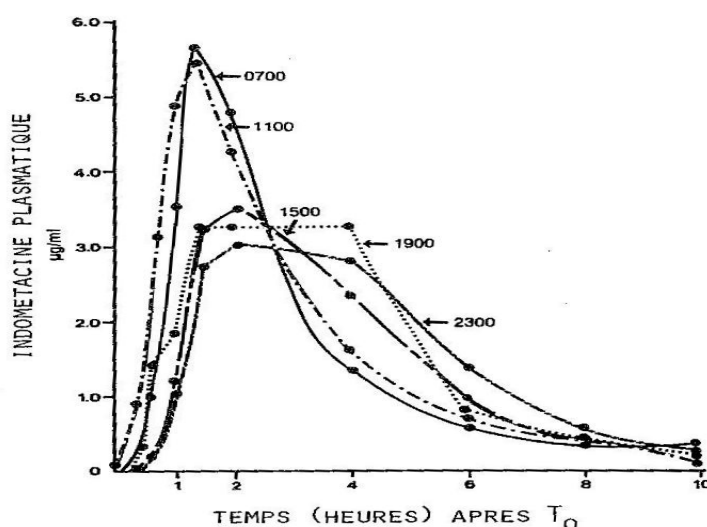


Figure 6 : Evolution de la concentration plasmatique d'indométacine, en fonction de son heure d'ingestion [6]

Dans cette expérience 100 mg d'indométacine (anti-inflammatoire non stéroïdien) ont été ingérées respectivement à 7, 11, 15, 19 et 23h (T₀) à une semaine d'intervalle. La concentration plasmatique est mesurée toutes les 20, 60 puis 120 mn après T₀. Il apparaît que les valeurs les plus élevées de C_{max} et les plus courtes de t_{max} s'observent pour les prises de 7 et 11h. Au contraire, C_{max} le plus bas et t_{max} le plus long correspondent à l'ingestion de 23h.[6]

Par ailleurs, l'administration veineuse continue, à débit constant, de certains médicaments ne conduit pas à des concentrations plasmatiques constantes au cours des 24h. Ceci a été démontré pour le ketoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien) et pour le 5-fluorouracile (anticancéreux). Des variations circadiennes plasmatiques de grande amplitude ont été obtenues lors de perfusion veineuse à débit constant. Si les heures des pics et des creux étaient prévisibles pour le kétoprofène et le 5-fluorouracile (qui ont une clairance rénale élevée), elles ne l'étaient pas pour l'adriamycine, d'où une situation chaotique.

Au contraire, l'administration veineuse continue mais à débit variable programmé sur 24h conduit à des variations circadiennes prévisibles de concentrations sanguines de l'adriamycine, de l'héparine, de la théophylline, entre autres substances. **Cela signifie que l'administration à débit constant de certains médicaments doit être évitée et remplacée par un débit modulé, suivant une période de 24h.**

2.2 Chronesthésie

Ce terme est utilisé pour désigner les rythmes circadiens de la susceptibilité ou la Sensibilité des systèmes cibles à un agent. Cette cible peut être un récepteur spécifique, cellule, tissu, organe). Ce concept intéresse non seulement les variations, liées au temps, du mode d'action du médicament, mais aussi tous les phénomènes métaboliques au niveau de la cible elle-même.

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.

Nous Prenons l'exemple de la réactivité de la peau suite à l'injection, à des heures variées, de lignocaine 2% (anesthésique local), présente dans la figure 7.

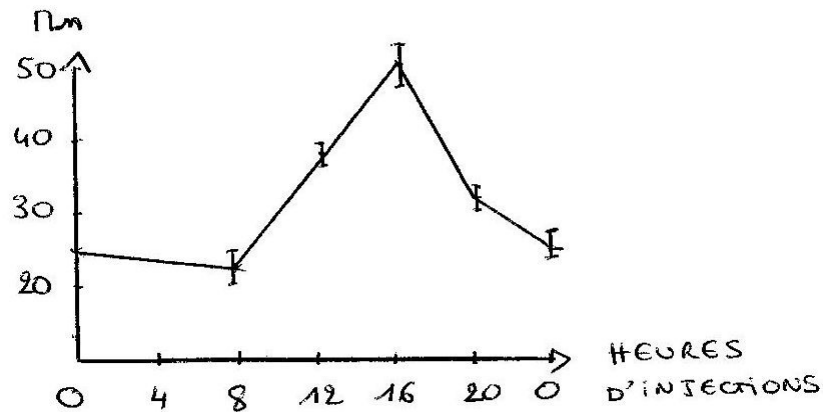


Figure 7 : Durée en minutes (mn) de l'anesthésie locale après injection de lignocaine à 2%, en fonction de son heure d'injection [6]

Par la méthode du bouton dermique, on étudie la durée de l'anesthésie locale provoquée par l'injection de 0,1mL de Lignocaine 2%. Les injections intradermiques et l'estimation de la durée de l'anesthésie (exprimée en minutes) ont été normalisées. L'étude porte sur 6 sujets synchronisés par une activité diurne de 07h à 00h et un repos nocturne. Les injections ont été faites au niveau de la face palmaire des deux avant-bras, toutes les 4h, pendant 24h, pour chaque sujet. Il apparaît, dans ces conditions, une variation statistiquement significative de la durée de l'anesthésie. Lorsque celle-ci est faite vers 07 ou 23h, elle est de l'ordre de 22 à 25mn. Au contraire, la durée de l'anesthésie dépasse 50mn lorsque l'injection intradermique est faite à 15h.

Une explication de cette apparente discordance a été donnée par B.LEMMER (1989). Des rythmes circadiens de très grande amplitude du système adénylate cyclase – phosphodiesterase peuvent être présents même si les rythmes des récepteurs ont une amplitude faible ou nulle. Ce système qui contrôle le métabolisme de l'AMP-cyclique, après que le récepteur eut été active, possède donc un rythme circadien dont l'amplitude est plus grande que celle du récepteur lui-même. Le système adénylate cyclase - phosphodiesterase agit comme un amplificateur de rythme circadien. Son existence permet de comprendre comment certaines substances, dont la concentration plasmatique est maintenue constante, peuvent avoir des effets qui varient au cours des 24h.

2.3 Chronérgie

Ce terme désigne les variations rythmiques des effets des médicaments sur l'organisme entier. 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 (chrono-efficacité) ou non désirés (chrono-toxicité). La chronoérgie prend donc en compte les paramètres chrono-pharmacocinétiques de la molécule étudiée et la chrono esthésie des cibles de l'organisme visées.

CHAPITRE 3 :

INTERACTION MEDICAMENTS-ALIMENTS

1. DEFINITION

Les interactions médicaments-aliments sont définies par les modifications de biodisponibilité, d'efficacité ou de toxicité d'un médicament par le biais de l'alimentation, d'extrait de plantes ou de compléments alimentaires pris simultanément. [18]

2. CLASSIFICATION

Quatre types d'interactions entre les médicaments et les aliments ont été décrits : [18]

▪ Type I : « Bio inactivation ex vivo », le médicament est rendu inactif avant d'être absorbé par une réaction chimique se produisant avec un aliment dans le tube digestif : hydrolyse, oxydation, neutralisation, précipitation, complexation.

Exemples :

- Inactivation par chélation et malabsorption :
 - Bisphosphonates (acide alendronique, acide clodronique, acide étidronique) ; didanosine, et tétracyclines par les cations divalents (Calcium, magnésium ou fer) si prise alimentaire concomitante.
 - Prise à distance des repas
 - Quinolone (ciprofloxacine et norfloxacine) par le calcium.
 - Pas de consommation de lait ou de produits laitiers lors de l'administration du médicament
- Inactivation par adsorption sur des fibres non digestibles: digoxine, lovastatine, thyroxine, phénoxy méthylpénicilline.

- Type II : L'alimentation altère l'absorption du médicament. Différents mécanismes peuvent être en cause :
- Type A : Modification de la fonction des enzymes du métabolisme intestinale (par induction ou inhibition) responsables de la biotransformation (cytochrome P450 3A4, etc.),
- Type B : Modification de la fonction des protéines de transport, Exemple : consommation concomitante de grande quantité de protéines avec lévodopa limite son absorption par compétition,
- Type C : Modification d'absorption par la réponse physiologique induite par l'alimentation :
 - Modification du pH gastrique : agit sur les molécules ionisables et modifiant leur stabilité et leur solubilité,
 - Modification du temps de transit intestinal,
 - Modification de la dissolution du médicament: Repas riche en graisses : augmentation des sécrétions biliaires et l'absorption de médicaments comme albendazole, atovaquone, itraconazole,...
- Type III : L'action du médicament est modifiée par un aliment affectant son transport, sa distribution ou sa pharmacodynamie. L'exemple le plus connu d'interaction de type III est celle entre les aliments riches en vitamines K et les anticoagulants oraux (AVK).
- Type IV : L'élimination biliaire, ou plus rarement rénale du médicament est altérée.

Les interactions médicaments-aliments peuvent aussi être classées comme :

- **Physico-chimiques** : impact sur la structure chimique du principe actif.
- **Pharmacocinétiques** : impact sur l'absorption (le plus fréquent) la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament, conséquences cliniques le plus souvent pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- **Pharmacodynamiques** : impact sur l'action du médicament.

3. CONSEQUENCES DES INTERACTIONS MEDICAMENTS-ALIMENTS

Les modifications induites par les interactions médicaments-aliments peuvent entraîner deux principales conséquences cliniques néfastes :

- Une baisse de l'efficacité voire un échec thérapeutique
- Une toxicité, par apparition d'effets indésirables dose-dépendants.

Dans certains cas, les aliments ont une influence positive sur l'efficacité des médicaments. C'est le cas du Posaconazole, dont la biodisponibilité est quasi-nulle, sauf lorsqu'il est administré avec un repas riche en graisses. C'est également le cas de l'atovaquone. Cette molécule peut être associée au Proguanil en prévention du plasmodium falciparum dans les zones chloroquino-résistantes. Il s'agit d'une molécule très lipophile et faiblement soluble dans l'eau dont la biodisponibilité est faible : mesurée après absorption de nourriture, elle est de l'ordre de 21%. Associée à un repas riche en graisses, son AUC est 2 à 3 fois plus importante et le Cmax 5 fois plus élevée que chez un sujet à jeun. Il est conseillé de prendre ce médicament avec une boisson lactée ou un fromage blanc par exemple. [19]

4. LA PRISE DU MEDICAMENT PAR RAPPORT AU REPAS

Les restrictions relatives à la prise des médicaments par rapport aux repas reposent sur deux principes :

- Garantir l'efficacité : le repas peut influencer les paramètres pharmacocinétiques des médicaments
- Améliorer la tolérance digestive : la prise de certains médicaments pendant le repas vise à en améliorer la tolérance digestive. C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de certains antibiotiques, etc...

Les listes suivantes fournissent des exemples concrets relatifs à la prise de certains médicaments par rapport aux repas. Les termes utilisés peuvent être définis comme suit [136] :

Pendant ou après le repas : la prise simultanée de nourriture augmente la concentration plasmatique maximale du médicament C_{max} et/ou l'aire sous la courbe décrivant les taux plasmatiques en fonction du temps du médicament OU le médicament est bien absorbé mais il est irritant au niveau gastro-intestinal et l'absorption simultanée d'aliments permet d'améliorer la tolérance.

Loin des repas : c'est-à-dire 1 heure avant ou 2 heures après le repas. La prise simultanée de nourriture diminue l'AUC et, généralement, la C_{max} et compromet l'efficacité du traitement.

Avant le repas : il faut préciser est-ce que au début de repas ou une heure avant le repas

Indifférent : La prise de nourriture n'influence pas la C_{max} ni l'AUC du médicament.

Liste 1 : Liste des exemples de principes actifs dont l'efficacité dépend du moment de prise. (Cf. annexe : Liste 1).

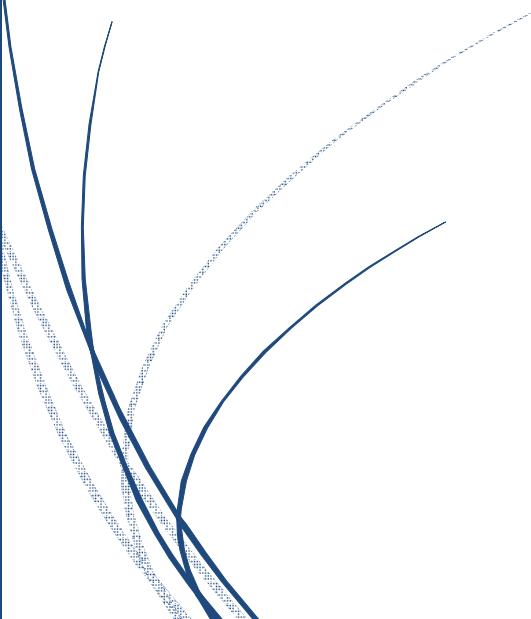
Liste 2 : Liste des exemples de principes actifs pour lesquels le moment de prise est indifférent pour l'efficacité mais qui sont mieux tolérés s'ils sont pris avec un repas. (Cf. annexe : Liste 2).

Liste 3 : Liste des Exemples de principes actifs pour lesquels le moment de prise par rapport au repas est indifférent. (Cf. annexe : Liste 3).

A thick dark blue vertical bar is on the left. A horizontal blue arrow points to the right, overlapping the vertical bar.

Deuxième Partie

Application de la Chronothérapie A L'officine



Dans cette seconde partie, nous présentons la chronobiologie, la chronopathologie et la chronothérapie de certaines pathologies.

I.LES ANTALGIQUES

1. Chronobiologie de la douleur

Les résultats expérimentales publiés sont relativement contradictoires, cela peut être dû aux stimulations douloureuses qui varient d'une étude à l'autre, aussi difficulté d'évaluer ce que ressentent les patients, et les différences interindividuelles de seuil de la douleur.

Des études montrent que les rongeurs sont très sensibles à la douleur en fin de période nocturne (C'est-à-dire en fin de période d'activité) suite à des stimuli douloureux différents [20]. Alors que chez l'homme les résultats sont moins cohérents. Les différents stimuli comme le choc électrique, chaleur radiante et autres provoquent chez l'homme une douleur variable au cours des 24 heures qui passe par un maximum le matin [21]. Au contraire, la douleur provoquée par coussinets gonflables et la douleur mesurée après application de garrots est maximale la nuit [22].

L'étude de Pöllman [23] est caractéristique : sur plus de 5 700 demandes d'analgésiques en pratique dentaire, le maximum de douleur (estimé par la plus forte demande d'antalgiques) est observé le matin vers 6 h dans les deux jours suivants l'intervention. En revanche, 4 jours plus tard, la demande maximale se situe en fin de journée vers 20 h : cette modification radicale peut tout à fait s'expliquer par une variation de la dominante protopathique ou épicroitique de la douleur. Il est donc évident que le phénomène est plus complexe qu'il n'y paraît et que d'autres études sont nécessaires, mais dans le respect de nombreuses contraintes méthodologiques selon les modèles choisis de douleur provoquée.

D'autres études se sont intéressées à la douleur observée au cours d'affections telles que la migraine, les douleurs dentaires, l'arthrite, l'angor, l'infarctus du myocarde : la plupart démontrent un pic matinal de la douleur. À l'opposé, une douleur plus importante en fin de journée ou en première partie de nuit est démontrée pour les douleurs cancéreuses ou au cours de coliques hépatiques[24].

Dans le domaine néphrologique, la fréquence des crises de coliques néphrétiques au petit matin décrites par plusieurs auteurs [25] peut s'expliquer par les variations au cours des 24 heures des caractéristiques physiopathologiques telles que la filtration glomérulaire rénale, le débit sanguin, le pH...

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

Il faut donc souligner la nécessité et l'importance de la prise en compte du moment de la de la douleur qui conditionne toute la suite de la thérapeutique, ce qui est, il faut le noter, très rarement effectué.

L'activation des nocicepteurs met en jeu de nombreux médiateurs (bradykinine, cytokines, glutamate, peptides opioïdes, prostanoïdes, sérotonine, substance P, NO...) qui vont constituer des cibles potentielles des antalgiques et qui pour beaucoup d'entre eux sont soumis à des variations nycthémerales[26]. La substance P varie au cours des 24 heures en passant par un maximum durant la nuit chez le rat[27]. De même les opioïdes, la bêta-endorphine, la met-enképhaline présentent des valeurs maximales en fin de journée ou au cours de la nuit, (période d'activité des rongeurs). Ces données sont cohérentes avec la meilleure efficacité des analgésiques observée au même moment¹ [28]. Chez l'homme (actif durant la journée), dont la synchronisation est inversée par rapport aux rongeurs (actifs durant la nuit), les peptides opioïdes et la bêta-endorphine sont plus élevés en début de matinée.

2. Chronothérapie de la douleur

Le traitement de la douleur fait appel à de nombreux médicaments dont les indications sont liées à l'intensité de la douleur en accord avec la classification de l'OMS en trois paliers ; ainsi peuvent être utilisés dans cet ordre : l'aspirine et les salicylés, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (palier I), le tramadol et les morphiniques faibles (palier II), puis les morphiniques forts (palier III).

2.1 Effet placebo

Symptôme subjectif, très dépendant de facteurs psychologiques, la douleur est sensible à l'action de placebo. Ainsi, Pöllman a démontré chez le volontaire sain qu'une douleur expérimentale provoquée par le froid est différemment soulagée par un placebo avec un maximum d'efficacité au cours de la journée alors que son administration la nuit n'entraîne aucun effet[29]. Sur le plan chronopharmacologique il est donc très important de noter que même un placebo (sensé être dénué de tout effet pharmacologique) ne possède pas les mêmes propriétés en fonction de son heure d'administration. D'un point de vue méthodologique, cet effet est donc à prendre en compte pour évaluer correctement tout effet chronopharmacologique, c'est-à-dire lié au moment de son administration.

2.2 Antalgiques de palier I

2.2.1 Paracétamol

Il a une action antalgique pour les douleurs faibles à modérées, antipyrétique et sans effet antiagrégant plaquettaire et anti-inflammatoire. Il peut être utilisé par la femme enceinte, le nourrisson, l'enfant et l'adulte avec une très bonne sécurité.

Une étude a été réalisée en 2007 sur la réponse de l'organisme à une dose de 8g/24 heures à raison de 2g/prise toutes les 6 heures chez les adultes pendant 3 jours. Les résultats de cette étude ne montrent pas des effets secondaires notables[30].

Un article récent [31] souligne qu'il est important de continuer de le conseiller à 4 g/24 heures sans dépasser 1g/prise même si l'organisme est capable de prendre en charge de plus fortes doses et d'éviter une inutile complication hépatique. 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).

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures et moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.[32]

Une étude pharmacocinétique s'est intéressée à une possible variation du rythme d'élimination. [33]. Les résultats obtenus sur l'homme ne montrent aucune différence significative, que l'administration soit à 7H30, 13H00 ou 21H00.

Une étude de 1994 [34] 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. Donc pour une action rapide le paracétamol doit être pris loin de repas pour une action rapide, l'alimentation peut retarder l'absorption mais la biodisponibilité n'est pas touchée.

2.2.2 Recommandations proposées

Le paracétamol est très utilisé dans la prise en charge de très nombreuses douleurs. Il peut être administré de façon concomitante avec d'innombrables traitements.

Nous conseillerons donc le paracétamol à n'importe quel moment de la journée, sachant que la nourriture ralentit très légèrement sa vitesse d'absorption.

En cas de fièvre chez l'adulte, une dose de 500mg/prise est très suffisantes et tous les 4 heures pour couvrir les 24 heures si la fièvre persiste.

En cas de douleur chez l'adulte, 500mg ou 1000g/prise sans dépassé 4g/24 heures, il doit administrer à la demande à n'importe quel moment. Le minimum est 4heures entre deux prises de 500mg et 6heures entre deux prises de 1g.

2.2.3 Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Chez l'animal, il a été clairement montré que la toxicité aiguë dépend de l'heure d'administration des salicylés [35]et que l'efficacité des AINS sur un modèle animal d'inflammation chronique pouvait varier de près de 50 % selon le moment d'administration[36].

Chez l'homme, plusieurs essais sont cohérents avec les données animales : dans l'ostéo-arthrite par exemple l'indométacine s'est avérée plus efficace selon le moment de son administration qui correspondant au moment de la douleur la plus intense et sa toxicité a été moindre lorsqu'elle était administrée le soir (33 %d'effets indésirables contre 7 % lorsque le médicament est pris le matin) [37].

2.2.4 Recommandations proposées

- Il faut tenir compte les disparités interindividuelles du rythme de la douleur.
- Les AINS s'est avérées plus efficaces au moment de la douleur la plus intense
- Il doit être pris après les repas pour une bonne tolérance gastrique, et en association avec
- Un inhibiteur de pompe à proton pour les patients qui ont une prédisposition ou antécédent ou d'ulcère gastrique
- Il est donc bien admis que les AINS sont mieux tolérés lors d'une prise le soir (chez des sujets actifs durant la journée et se reposant la nuit).

2.3 Antalgiques de palier II.

2.3.1 Codéine, Tramadol

La codéine est antalgique morphinique pur de faible activité (1/10^e Morphine VO et 20 fois l'Aspirine) d'action synergique avec le Paracétamol, Antitussif par dépression des centres bulbaires et action anti-diarrhéique. La résorption digestive rapide, la liaison aux protéines faible, durée d'action est 4 heures, métabolisme hépatique (10% de la codéine transforme en morphine), élimination rénal, et passe le placenta et le lait. Ses effets indésirables sont : constipation, nausées, vomissements, somnolence, et d'autres effets rares comme allergie, bronchospasme, et détresse respiratoire.[38]

La Tramadole est antalgique morphinique pur de faible activité mais plus puissant que la codéine (1/5^e de la Morphine VO) et inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. La résorption digestive rapide avec une bonne biodisponibilité 70 à 90%, le pic sérique est atteint après 2h, la liaison aux protéines plasmatiques est faible 20%, le volume de distribution important, la demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain, métabolisme hépatique 90% et élimination rénale 95%. Ses effets indésirables sont : des troubles digestifs, somnolence, convulsion, peu toxicomanogène, et dépresseur respiratoire. [32, 38]

La biodisponibilité du tramadol ne semble pas être affectée par la prise alimentaire comme le montre une étude [39] datant de 2004.

L'activité analgésique du Tramadol évaluée chez la souris sur des modèles de douleur provoquée (pression de la queue, plaque chauffante) a été maximale à la fin de la période d'activité. Chez l'homme, une plus forte activité analgésique lorsque le Tramadol (50 mg) est administré le soir par rapport à la prise du matin[40]

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.

2.3.2 Recommandations proposées

Ces antalgiques doivent administrer 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), La biodisponibilité n'est pas affecté par l'alimentation. Cependant, il faudra toujours informer les patients de l'effet secondaire tel que la somnolence pour les éviter en cas de conduite et du risque de dépendance avec ces molécules en évitant de les délivrer en automédication si doute d'un usage non approprié.

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.

3. Recommandations proposées sur les antalgiques.

la complexité des phénomènes douloureux et l'importance de la variabilité inter et intra-individuelle ne permettent pas actuellement de recommandations autres que le conseil de la prise en compte de la dimension temporelle individuelle de la douleur pour adapter le traitement antalgique pour améliorer le soulagement de manière plus rationnelle, prévisible et plus efficace.

II. GASTRO-ENTEROLOGIE

La rythmicité caractérise beaucoup des fonctions de l'organisme humain, inclus le système gastro-intestinal. Des fonctions temps-dépendant ont été documenté dans la motilité gastro-intestinale, absorption intestinal des substances, Activité enzymatique intestinale, et la sécrétion gastrique avec un réel ou potentiel influence sur l'expression et/ou traitement des maladies.

1. Ulcère gastrique.

1.1 Chronobiologie de la sécrétion gastrique

La variation circadienne de l'acidité gastrique a été l'une des premières étudiée. 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. 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.[41, 42]

1.2 Chronothérapie de l'ulcère G.I

1.2.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les molécules constituant cette famille sont pour l'instant l'Oméprazole, Esoméprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabéprazole.

Pro-drogue résorbées par l'intestin grêle. Cyclisation en sulfénamide actif en présence d'ions H^+ dans les cellules pariétales du corps de l'estomac provoque une inhibition spécifique et irréversible de la pompe H^+/K^+ ATPase, responsable de la sécrétion d'ions H^+ dans la lumière gastrique en échange d'ions K^+ . Les IPP donnent un effet antalgique rapide et une meilleure cicatrisation que les anti- H_2 .

Les IPP doivent administrer sous forme gastro-résistante car transforment en sulfénamide non résorbable par l'acidité de l'estomac. 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. Ils ont une demi vie très courte d'une heure mais blocage des pompes pendant 24h = 1prise /j.

Les effets indésirable sont rares, généralement bien supportés avec parfois des troubles digestifs : diarrhée ou constipation, prolifération bactérienne intra-gastrique par variation du pH gastrique.

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 et 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 [43]. 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. [44] 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. [45] ont montré que l'effet d'un IPP (20 mg d'oméprazole ou 30 mg de lanzoprazole) 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 [46], 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 inexistantes 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 [47]. L'administration matinale contrôlerait mieux l'acidité diurne alors que l'administration vespérale diminuerait plus significativement la montée acide nocturne.

1.2.2 Recommandations proposées.

La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons sera recommandée par défaut le matin, un quart d'heure ou demi-heure avant le petit déjeuner (uniquement si le patient prends son petit déjeuner). Si ce n'est pas le cas où il présente des RGO nocturne, 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.

1.2.3 Les antiacides locaux

Molécules neutralisant l'acidité digestive diminuant les douleurs ulcéreuses et le pyrosis, ne sont en aucun cas une solution à long terme pour le traitement d'un ulcère gastrique et leur efficacité est inférieure à celle des antihistaminiques H2 ou des IPP.

Ils sont en libre accès à l'officine et disposent d'une place importante dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des brûlures d'estomac et remontées acides, 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 : Maalox® ; Gastrogel®
- Phosphate d'aluminium : Phosphalugel®
- Bicarbonate de sodium + Alginate de sodium : Argo® ; Gaviscon®, Pyrosix®

Les Alginates gonflent en présence d'eau et plaque les aliments contre la paroi de l'estomac.

Les antiacides locaux sont non systémiques, dont l'absorption est négligeable dans les conditions normales d'utilisation. [48]

Les effets indésirables rares (sauf si utilisation à long terme) [38]:

- Liés à la présence d'aluminium = encéphalopathie si insuffisance rénale ; hypophosphatémie par complexation au phosphate alimentaire, constipation
- Liés à la présence de sodium = œdème et hypertension artérielle.
- Liés à la présence du Bicarbonate = Alcalose due au bicarbonate avec rebond d'acidité à l'arrêt
- Liés aux sels de calcium = hypercalcémies et hypocalciurie.

Argo® ; Gaviscon®, Pyrosix®

Les produits contenant l'alginate + bicarbonate de sodium sont indiqués dans le reflux gastro-œsophagien. Son action est 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 [49]. Dans le traitement du RGO, ils appartiennent 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 ces médicaments. 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, ces médicaments se transforment 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. Donc il convient de les 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 [50]. De plus, si le patient est quotidiennement sujet à un RGO, pourra lui être conseillé en prévention de prendre un sachet 30 minutes après la fin de chacun des principaux repas et éventuellement un dernier au moment du coucher (si les symptômes sont nocturnes).

Maalox® ; Gastrogel®, Phosphalugel®

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 d'espacer la prise de deux heures.

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

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

1.2.4 Recommandations proposées

Argo® ; Gaviscon®, Pyrosix®

Deux cuillères à café 3 fois par jour 30 minute après repas et au coucher, dose peut être doublé

Maalox® ; Gastrogel®, Phosphalugel®

1 cuillère à soupe ou 1 à 2 comprimés à sucer ou à croquer 1 heure et 30minute après les repas ou au moment des douleurs sans dépasser 6 prises par jour.

1.2.5 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 agissant localement dans la mesure où elle n'est pas résorbée 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 : 30min après les repas pour les œsophagites (comme pour Gaviscon®) et loin des repas pour une diarrhée. Dans tous les cas, l'administration concomitante avec d'autres médicaments devra être évitée.

2. Antidiarrhéiques :

2.1 Lopéramide: Imodium®, Loperium® (2mg Gélules)

Anti-diarrhéique analogue structurel des opiacés. Elle a une activité anti-sécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse. Egalement elle ralentisse le transit colique avec augmentation des contractions segmentaires. Elle respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

Effets rapides et durables, très efficace, peu résorbé par voie digestive et l'effet indésirable le souvent rencontré est la constipation.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 8 ans.

▪ Diarrhée aiguë: La posologie initiale est de 2 comprimés chez l'adulte et d'un comprimé chez l'enfant. Après chaque selle non moulée, un comprimé supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures chez l'adulte, et 6 comprimés chez l'enfant.

▪ Diarrhée chronique: 1 à 3 comprimés par jour chez l'adulte. 1 à 2 comprimés par jour chez l'enfant

Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

Le lopéramide ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et fièvre importante.

Le lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhées survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité

Chronopharmacologie du lopéramide.

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 anti-sécrétoire.

2.2 *Saccharomyces boulardii* : Ultra-Levure®

Ultra-levure® est composé de micro-organismes à vocation anti-diarrhéique. 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.

Posologie

A partir de 2ans : la forme sachets 100mg (poudre pour suspension buvable) :100mg 2fois par jour.

Gélules 100mg réservés aux adultes et enfants de plus de 6ans : 200mg en une prise ou en deux prises par jour.

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 [51] indique que la bactérie est sensible à des pH très acides. Ainsi elle trouve une survie totale à $\text{pH} > 4$, 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. Egalement, Ultra-levure® constitué de cellules vivantes se développant à 37°C, donc ne pas le mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50°C), glacé ou alcoolisé[52].

Elle est 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.

2.3 Nifuroxazide :Ercéfuryl®, Apazide®, Entéral®

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 [53].

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, durée limitée. 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.

3. Les laxatifs

Il n'existe aucune étude ni recommandation sur le bon moment de prise des laxatifs.

4. Les antispasmodiques

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.

5. Les antiémétiques :

« La Dompéridone : Motilium® ; la Métopimazine : Vogalène® Métoclopramide : Primperan® »

Dompéridone a une action périphérique pure : Action anti-émétique par antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ périphériques au niveau de la *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) au niveau de l'*area postrema*, située en dehors de la BHE, donc elle est dénuée d'effets centraux. Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone *per os* augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (effet anti-reflux), améliore la motilité gastroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

Métopimazide et Métoclopramide ont une action périphérique et centrale faible avec un effet anti-cholinergique (anti-sécrétoire) et anti H_1 pour la Métopimazide.

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 [54]. La Dompéridone et la Métopimazide sont efficaces et plutôt bien tolérées. Elle sont essentielles dans l'arsenal thérapeutique, en particulier comme adjuvant des effets secondaires post-chimiothérapies [55]. La Dompéridone est une excellente alternative thérapeutique au Métoclopramide [56].

Chronopharmacologie des antiémétiques

Une acidité gastrique réduite limite l'absorption de la Dompéridone. La biodisponibilité orale est réduite en cas d'administration préalable rapprochée de cimétidine, de bicarbonate de sodium. La survenue du pic d'absorption est légèrement retardée et l'aire sous la courbe augmente quelque peu lorsque le produit sous forme orale est pris après un repas.[57]

Une autre étude [58]montre que l'effet d'un traitement par IPP entraine une diminution de la Cmax de 16 % alors que la demi-vie est légèrement augmentée, mais aucune différence significative d'efficacité n'étant retrouvée, l'usage concomitant des deux molécules est compatible et que l'administration de la Dompéridone serait donc possible avant ou pendant un repas.

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 [59]. 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.

La RCP recommande de prendre les antiémétiques 15 à 30 minutes avant chaque repas. On peut ajouter une prise au coucher. Cette recommandation peut être faite que les nausées peuvent supprimer l'envie de manger, ainsi que l'alimentation peut déclencher les vomissements et qu'il faudrait éviter une prise concomitante avec un repas si un effet rapide est souhaité. C'est pourquoi il serait préférable d'administrer les antiémétiques 15 à 30 minutes avant une prise alimentaire.

III. LES ANTIBIOTIQUES

Une des premières applications de la chronothérapie immunitaire a été l'optimisation du moment de la vaccination. Une étude [60] 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.

L'infection est un problème majeur de santé publique et il est très important de conserver l'activité des antibiotiques du fait de la multiplication de bactéries multi-résistantes. Pour cela, nul doute que la chronopharmacologie pourra participer à optimiser l'utilisation des antibiotiques, les administrer aux moments les plus adaptés et diminuer certains de leurs effets secondaires.

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 et l'efficacité du traitement.

1. Les bêta-lactamines : pénicillines et céphalosporines

1.1 Les pénicillines.

Un pH acide est responsable d'une dégradation de certaines molécules en particulier celles des premières générations. C'est pourquoi il est conseillé de prendre les pénicillines en dehors du repas pour éviter un environnement acide lié au phénomène de digestion. Cependant, comme de nombreux antibiotiques, les pénicillines peuvent chez certains patients entraîner des troubles digestifs liés directement à leur activité. Ils s'attaquent aux bactéries saprophytes intestinales et génèrent le plus souvent des diarrhées et des douleurs abdominales.

Pour pallier aux problèmes digestifs on peut associer des médicaments tels que Ultralevure ou Lacteol, qui permettent de reconstituer la flore intestinale ou tout simplement consommer des yaourts qui présentent le même avantage[61].

Dans de telles situations, on conseillera, notamment pour les molécules les moins sensibles à l'acidité de l'estomac et présentant une bonne biodisponibilité comme l'amoxicilline de les prendre au cours du repas.

1.1.1 Phenoxyethylpenicilline: Oracilline®Ospen®

Pénicilline du groupe V. Stable en milieu acide, donc active par voie orale. Spectre étroit aux Gram⁺ : Espèces habituellement sensible : Aérobie Gram⁺ (*Streptococcus pyogène*, *Corynebacterium Diphtheriae*), *Fusobacterium nucleatum* (Anaérobie), *Treponema* (*Spirochète*). *Streptococcus pneumoniae* (Résistance acquise > 10%)

Indications :

En curatif:

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,
- infections cutanées bénignes à germes sensibles,

En prophylaxie:

- prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA),
- prophylaxie de l'érysipèle récidivant,
- prophylaxie des sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine,
- prophylaxie des infections à pneumocoques chez les splénectomisés, les drépanocytaires majeurs et les autres aspléniques fonctionnels.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie :

En curatif

La posologie quotidienne doit être fractionnée en 2 à 3 prises pour les angines voire en 3 ou 4 prises pour les autres indications.

Chez l'adulte: 2 000 000 UI à 4 000 000 UI /jour.

Chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 40 kg: 50 000 à 100 000 UI/kg/jour.

La durée de traitement des angines est de 10 jours. Pour éviter les complications tardives (rhumatisme articulaire aigu), le traitement des infections dues au streptocoque bêta-hémolytique doit être de 10 jours.

En prophylaxie

La posologie quotidienne doit être fractionnée en deux prises.

Nourrisson et enfant:

- jusqu'à 10 kg: 100 000 UI/kg/jour;
- de 10 kg à 40 kg: 50 000 UI/kg/jour sans dépasser 2 000 000 UI/jour.

Adulte: 2 000 000 UI/jour.

Absorption et Incidence de l'alimentation :

Chez l'adulte, la biodisponibilité orale de la pénicilline V est de l'ordre de 55 à 60 %. Elle est diminuée par la prise d'aliments (peut être adsorbé par les fibres alimentaires non résorbés). Chez l'enfant, la prise de pénicilline V avec un biberon de lait diminue la valeur du C_{max} . Cependant, l'influence des repas ne justifie pas de recommandation sur la prise du médicament[62].

Le médicament peut être pris soit indépendamment des repas pour avoir une C_{max} élevée soit après repas pour diminuer les effets digestifs indésirables sachant que l'efficacité reste suffisante.

1.1.2 Flucloxacilline:

« Astaph®, Flupen®, Floxam®, Floxapen® »

La Flucloxacilline est stable dans un environnement acide, et peut donc être administrée aussi bien par voie orale que par voie parentérale. La quantité totale absorbée en cas d'administration par voie orale équivaut à 50 à 55% de la dose administrée, bien qu'une grande variabilité de l'absorption ait été observée dans diverses études.

La flucloxacilline diffuse largement dans les tissus. Elle est retrouvée dans le muscle, les poumons, les liquides d'épanchement péricardique pleural, synovial, la lymphe, l'abcès non caséux, le tissu sous-cutané, les amygdales, l'os et l'oreille moyenne.

Flucloxacilline est indiqué pour le traitement des infections provoquées par des staphylocoques sensibles telles que :

- infections de la peau (Furonculose, Anthrax, Abcès, Impétigo), des tissus mous et sous-cutanés (Phlegmons, Cellulite, Lymphangite),
- infections des plaies traumatiques et chirurgicales et des brûlures,
- infections de l'os (Arthrite, Ostéite, Ostéomyélite, Spondylodiscite),
- infections de l'oreille externe (Otite externe),
- infections des voies respiratoires inférieures (abcès pulmonaire, pneumonie, bronchopneumonie, pleurésie),
- endocardite,
- septicémie.
- prophylaxie de la chirurgie cardiovasculaire (prothèses valvulaires et vasculaires) et de la chirurgie orthopédique (arthroplastie, ostéosynthèse et arthrotomie), étant donné que les staphylocoques sont les principaux agents pathogènes potentiels lors de ces actes chirurgicaux.
- Flucloxacilline est efficace pour le traitement des infections à streptocoques A β -hémolytiques, telles que les angines et l'érysipèle, ainsi que lors de brûlures infectées

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antimicrobiens.

Posologie

- Adultes et enfants de plus de 12 ans :
- Infections modérées : 1,5 à 3g/j en 3 à 4 prises par jour

- Infections sévères : 100mg/kg/j jusqu'à 8g/j en 4 à 6 prises par jour
- Enfants et Nourrissons :
- Infections modérées : 25 à 50mg/kg/j en 3 à 4 prises.
- Infections sévères : 50 à 100mg/kg/j en 4 à 6 prises.

Selon la RCP de la molécule, les formes orales sont à prendre une ½ heure à 1 heure avant le repas.

1.1.3 Amoxicilline et acide clavulanique.

La prise alimentaire n'a pas d'incidence sur l'absorption de l'amoxicilline, et ce n'est pas le cas de l'acide clavulanique. En effet, comme le soulève une étude [63]: 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.

C'est la même recommandation est insérée dans le RCP du produit : Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.[64]

Absorption[64]

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale.

L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas.

Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle l'association amoxicilline/acide clavulanique (poudre pour suspension buvable en sachet 1000 mg/125 mg, trois fois par jour) était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de l'amoxicilline/acide clavulanique en sachet 1000mg/125mg.

Substances actives administrées	Dose	C _{max}	T _{max} *	ASC _(0-∞)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	1000	14,4 ±3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 ±8,0	1,1 ±0,2
Acide clavulanique					
AMX/AC 1000/125 mg	125	3,2 ±0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 ±1,8	0,91 ±0,09
AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique					
* Médiane (intervalle)					

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec l'association amoxicilline/acide clavulanique sont similaires à celles obtenues après administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline ou d'acide clavulanique seuls.

1.1.4 Pivmecillinam : Selexed®200mg comprimés

Prodrogue hydrolysée en Mécillinam actif. Diffusion très importante dans le foie, les reins, la prostate, et plus particulièrement dans la bile et l'urine mais faible dans le LCR et le placenta.

Ses indications sont limitées aux infections urinaires dues aux Entérobactéries.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie

600 à 800 mg en 2 ou 3 prises matin (midi) et soir (soit environ 10 à 13 mg/kg/j), pouvant être portée à 1 200 à 1 600 mg en 2 ou 3 prises, matin (midi) et soir en cas de nécessité.

Dans tous les cas, il ne semble pas utile de dépasser 1 600 mg/jour.

La durée du traitement est de 6 à 8 jours dans la majorité des cas selon l'intensité des symptômes. Dans les affections courantes non compliquées, un traitement de 6 jours est en général suffisant et peut être éventuellement de 3 à 4 jours dans certains cas.

La posologie à adapter en cas d'insuffisance rénale.

Incidence de l'alimentation :

Le taux et la vitesse d'absorption ne sont pas modifiés par la prise de nourriture.[65]

1.2 Les Cephalosporines

Les paramètres pharmacocinétique sont variables selon les molécules et également l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité des céphalosporines.

1.2.1 CEFACLOR : Alfatil®, Cloracef®.

Spectre [38]:

Céphalosporine de 2^e génération qui a un spectre étroit limité aux espèces ne produisant pas de Céphalorinase : surtout aux bactéries gram + comme Staphylocoques Méti-S, Streptocoques et certains Gram - : Haemophilus, Entérobactéries des groupes 1 et 2, Branhamella Catarrhalis.

Indications :

- Les infections ORL: angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites, otites;
- Les infections respiratoires basses:
 - surinfections des bronchites aiguës,
 - exacerbations des bronchites chroniques,
 - Pneumopathies communautaires chez des sujets:

- Les infections urinaires non compliquées, exceptées les prostatites et pyélonéphrites.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie :

Chez l'adulte : la posologie journalière habituelle est de 250 mg toutes les huit heures, soit 750 mg/jour. Pour des infections plus sévères ou celles dues à des bactéries de sensibilité intermédiaire, les doses peuvent être doublées (500 mg toutes les huit heures, soit 1,5 g/jour).

Chez l'enfant, la posologie usuelle journalière recommandée est de 20 mg/kg/jour, une dose toutes les huit heures. Pour des infections plus sévères, en particulier les otites moyennes, et celles dues à des bactéries de sensibilité intermédiaire, des doses de 40 mg/kg/jour, divisées en trois prises, sont recommandées avec une dose maximale de 1 g/jour.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie est adaptée en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie

La durée de traitement est de 7 à 10 jours en moyenne pour l'ensemble des indications thérapeutiques, pouvant aller jusqu'à 14 jours pour les pneumopathies. La durée de traitement des angines est de 10 jours.

Trois prises par 24 heures sont nécessaires

Incidence de l'alimentation :[64]

Le Céfaclor est bien absorbé par voie digestive après administration orale chez le sujet à jeun. Le pic apparaît au bout de 60 à 70 minutes. L'absorption digestive est d'environ 80 % à 90 % de la dose administrée par voie orale.

Quand le Céfaclor est absorbé au moment des repas, le pic de concentration sérique atteint 50 à 75 % du pic sérique obtenu chez le sujet à jeun, et son apparition est retardée de trois quarts d'heure à une heure, mais la biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

1.2.2 CEFALEXINE: Orex®

Céphalosporine de 1^{ère} génération. Même spectre et même indications que la Céfaclor

Posologie

Adultes : 2 g par jour en au moins deux prises.

Enfants : 25 à 50 mg/kg par 24 heures en au moins deux prises, sans dépasser la posologie adulte.

Il faut adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale.

Même durée de traitement que la Céfaclor.

Incidence de l'alimentation.

A prendre de préférence en dehors des repas notamment chez l'enfant en raison d'une biodisponibilité diminuée de 40 % avec la prise de lait.[64]

1.2.3 CEFUROXIME AXETIL :

« Zinnat®, Ceroxim® »

Céphalosporine de 2^e génération, pro-drogue estérifiée, cette estérification a permis d'augmenter la biodisponibilité orale.[38]

Faible gain d'activité par rapport aux céphalosporines de 1^{ère} génération sur certaines Entérobactéries (meilleure stabilité à l'hydrolyse des Beta-lactamase que les C1G par encombrement stérique en R₂).[38]

Indications :

En ORL :

Adulte et enfant :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique
- Otites moyennes aiguës.

Adulte :

- Sinusites.

Infections respiratoires basses:

Adulte:

- Bronchites aiguës et chroniques.
- Pneumopathies bactériennes.

Enfant:

- Infections respiratoires basses.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Absorption et Incidence de l'alimentation :

Une équipe [66] 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.

Biodisponibilité du céfuroxime axetil[67]:

Sous forme de comprimé:

- Elle est, après administration de la forme comprimé chez le sujet à jeun, de 30 à 40%,-elle est -augmentée par la prise d'aliments atteignant 50 à 60%. Il est donc recommandé que le médicament soit absorbé 15 à 30 minutes après un repas.

Sous forme de granulés:

- Elle est, après administration de la forme granulée à jeun, inférieure de 20 à 25% à celle de la forme comprimée,
- Elle n'est pas augmentée par la prise d'aliments pour cette forme.

D'où l'intérêt que les comprimés soient avalés, sans être croqués, avec un verre d'eau.

Posologie[67]

Chez l'adulte :

En ORL (Angine, Otite, Sinusite) : 250mg deux fois par jour soit 500mg/24 heures.

Dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité.

La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.

En infections respiratoires basses :

- Bronchites aiguës et chroniques: 250mg deux fois par jour soit 500mg/24 heures
- Pneumopathies bactériennes : 500mg deux fois par jour soit 1g/24 heures

Chez enfant :

Infections de la sphère ORL, infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne:

- Enfants à partir de 6 ans avec un poids ≥ 17 kg: 500 mg/jour en deux prises.
- Enfants à partir de 6 ans avec un poids < 17 kg: 30 mg/kg/jour en 2 prises.

Pneumopathies bactériennes:

- Enfants à partir de 6 ans avec un poids < 34 kg: 30 mg/kg/jour en 2 prises.
- Enfants à partir de 6 ans avec un poids ≥ 34 kg: 1000 mg/jour en 2 prises.

Il faut adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale.

La posologie recommandée est à prendre en 2 prises espacées de 12 heures, environ 15 à 30 minutes après les repas du matin et du soir.

1.2.4 CEFIXIME : Oroken® :

Céphalosporine de 3^e génération avec un spectre plus spécifique sur les bacilles Gram– et moins active sur les Gram +, les espèces sensibles :

- **Aérobies à Gram positif** : Streptococcus et Streptococcus pneumoniae.

- **Aérobies à Gram négatif** : *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*.
- **Anaérobies** : *Fusobacterium*, *Prevotella*.

Indications :

- **Surinfections** bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques,
- **Pneumopathie d'allure bactérienne**,
- **Sinusites et otites aiguës**,
- **Pyélonéphrites aiguës sans uropathie**,
- **Infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites**,
- **Urétrite gonococcique** masculine.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie :

Chez l'adulte et enfant de plus de 12 ans:

400mg/j en deux administrations, à 12 heures d'intervalle.

En cas d'urétrite gonococcique : une prise unique de deux comprimés de 200mg soit une dose de 400mg.

Enfant au-dessus de 6mois :

8mg/kg/j en deux administrations, à 12 heures d'intervalle soit 4mg/kg/prise

Il faut adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Incidence de l'alimentation[68]:

La biodisponibilité du Céfixime est d'environ 50 % à la dose de 200 mg. Elle n'est pas modifiée par la prise de repas. Le temps d'apparition des concentrations sériques maximales est toutefois retardé d'environ une heure. Donc l'administration pourra se faire pendant ou hors des repas, mais de préférence d'être administrer après les repas pour réduire les troubles gastro-intestinales.

1.2.5 CEFPODOXIME : Orélox®

Céphalosporine de 3^e génération.

Les espèces habituellement sensibles sont :

- à Gram + : Staphylococcus aureus Methi-S et Staphylococcus pyogènes
- Aérobie **Aérobies** à Gram - : Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis

Indications :

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections dues aux germes sensibles, et notamment:

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,
- Sinusites aiguës,
- Suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque (notamment alcooliques, tabagiques, sujets de plus de 65 ans...),
- Exacerbations des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque,
- Pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Le Cefpodoxime ne doit pas être prescrit en première intention dans le traitement des pneumonies staphylococciques, et ne doit pas être administré dans le cadre de pneumonies atypiques causées par des organismes tels que *Legionella*, *Mycoplasma* et *Chlamydiae*.

Le Cefpodoxime n'est pas recommandé dans le traitement des pneumonies dues à *S.pneumoniae*.

Incidence de l'alimentation

Les comprimés doivent être pris au cours des repas afin d'en optimiser l'absorption[69].

Le Cefpodoxime est absorbé dans l'intestin et hydrolysé en son métabolite actif Cefpodoxime.

L'absorption du Cefpodoxime proxétel administré par voie orale au sujet à jeun, sous forme d'un comprimé correspondant à 100 mg de Cefpodoxime, est de 51.5%. Celle-ci est augmentée par la prise d'aliments.

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. [70] sur 17 patients, Borin et coll. [71] sur 20 sujets sains et est recommandé par le RCP de la molécule

En 1995, en effet, une étude a établi que la biodisponibilité du Cefpodoxime était nettement améliorée lorsqu'il était administré pendant ou peu après un repas. Ceci s'explique par la présence sur la molécule d'une chaîne ester, qui augmente le caractère lipophile de la molécule et qui facilite le passage de la barrière intestinale en présence d'aliments qui induisent un milieu lipophile [72].

Posologie

Chez l'adulte: 200 mg ou 400 mg par jour en 2 prises à 12 heures d'intervalles.

2 x 200 mg par jour, soit 2 comprimés matin et soir dans les:

- Sinusites aiguës. Dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité.

- suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque,
- exacerbations des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque,
- pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque,

Adulte

2 x 100 mg par jour, soit 1 comprimé matin et soir dans les angines. La durée de traitement des angines est de 5 jours.

Enfants et Nourrissons :

La posologie moyenne est de 8 mg/kg/jour répartis en 2 administrations à 12 heures d'intervalle.

1.3 Recommandations proposées.

Tableau 3: Recommandation de prise des bêta-lactamines en rapport avec les repas.

Molécules	Prise par rapport aux repas
Phénoxyethylpénicilline	De préférence avant repas mais si intolérance : Après repas (efficacité reste suffisante)
Flucloxacilline	½ à 1 heure avant le repas
Amoxicilline	Après repas
Amoxicilline/Acide Clavulanique	En début de repas
Pivmécillinam	Après repas
Céfaclor	Avant mais si intolérance : Après repas
Céfalexine	En dehors des repas
Céfuroxime axétil	Après repas
Céfixime	Après repas
Céfpodoxime	Pendant les repas

2. Les macrolides, Apparentes aux macrolides et Kétolide

Comme pour les bêta-lactamines, les données bibliographiques concernant l'optimisation du moment de prise des macrolides sont assez limitées. Seules quelques études traitent le moment optimal par rapport à la prise de nourriture.

Spectre

Spectre orienté vers les germes Gram⁺ et intra-cellulaires (pénètrent difficilement à travers la membrane des Gram⁻):

- Cocci Gram⁺ : Staphylocoques, Streptocoques et entérocoques
- Bacilles gram - : *Campylobacter*, *Bordetella*
- Bactéries intracellulaires : *legionella*, *Chlamydiae*, *Coxiella*, *Mycoplasmes*
- Spirochètes : *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospires*

Action spécifiques :

- Spiramycine : *Toxoplasma gondii*, *Neisseria meningitidis*
- Clarithromycine : *Helicobacter pylori*, *Mycobactères non tuberculeuses*
- Azithromycine : *Neisseria gonorrhoeae*

Cinétique :

Le volume de distribution est très élevé car les molécules sont lipophile et basique, donc une excellente diffusion tissulaire et intracellulaire (surtout l'Azithromycine) sauf dans le LCR

Le métabolisme hépatique en métabolites inactifs par le CYP 3A4 :

- Très inhibiteurs : Erythromycine, Josamycine, Clarithromycine : Nombreuses IM
- Moyennement inhibiteurs : Azithromycine, Roxithromycine
- Faiblement inhibiteur : Spiramycine

Élimination principalement biliaire sauf Clarithromycine (élimination rénale), donc utilisation possible si insuffisance rénale.

T_{1/2} est 2h pour Erythromycine et 40 heures pour Azithromycine.

Seules l'Erythromycine et Spiramycine utilisables pendant la grossesse, Roxithromycine est utilisable pendant l'allaitement.

Indications :

Alternative de choix aux bêta-lactamines dans les infections suivantes :

Infection ORL, pulmonaires et stomatologiques.

- Angine à streptocoque A si allergie aux B-lactamines
- Pneumopathie atypique (*Mycoplasma*, *Chlamydophila*, *Legionella*...), coqueluche
- Affections dentaires : abcès (Spiramycine+Métronidazole)

Affections génitales, IST.

- Infections à *Chlamydia trachomatis*
- Syphilis : Erythromycine si allergie aux pénicillines
- Chez la femme enceinte (Cyclines et Quinolones CI) traitement des IST et prévention de la transmission materno-fœtale du streptocoque B

Infection dermatologiques.

- Erysipèle (Streptocoque A)
- Dermatoses surinfectées à staphylococcus aureus (Impétigo)

Indications particulières à certains Macrolides :

- Erythromycine, Clindamycine : traitement local d'acné
- Spiramycine : *Toxoplasmose* de la femme enceinte et du nouveau-né, prophylaxie des méningites à *meningocoque* si CI de la Rifampicine
- Clarithromycine : éradication d'*Helicobacter pylori* en trithérapie

- Azithromycine : infections à *Chlamydia trachomatis* (urétrite non gonococique, cervicite, trachome inflammatoire par voie orale en monodose), diarrhées à germe invasif (*Campylobacter*) en cas de résistance au traitement habituel
- Clarithromycine et Azithromycine : prévention ou traitement des infections à mycobactéries non tuberculeuses.

Les effets secondaires de cette classe de molécules sont encore majoritairement digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales) auxquels il faut rajouter un possible allongement de l'espace QT.

2.1 ERYTHROMYCINE :

« Ery®, Eryfluide®, Erythrocin® »

Posologie

Adulte : 2 à 3 g par jour, soit 2 comprimés de 500mg 2 à 3 fois par jour.

Cas particulier : Acné : 1 g par jour, soit 1 comprimé 2 fois par jour pendant au moins 3 mois.

Enfant : 30 à 50 mg/kg par jour.

La durée du traitement des angines est de 10 jours.

Absorption et incidence de l'alimentation:

L'érythromycine, première molécule du groupe, est absorbé dans la portion supérieur de l'intestin grêle, elle est sensible à l'acidité gastrique, aussi, les sucs gastriques peuvent dégrader le macrocycle. Elle doit être administrer une heure avant le repas pour assurer les meilleurs taux sérique.[73]

2.2 CLARITHROMYCINE:

« Zeclar®, Claril®, C-bac® »

Posologie

Adulte :

- Angines: 500 mg/j en une prise. La durée du traitement des angines est de 5 jours.
- Exacerbations de bronchites chroniques: 1000 mg/j en une prise. La durée de traitement est de 5 jours.
- Sinusites aiguës: 1000 mg/j en une prise.

Enfant :

La posologie recommandée est de 15 mg/kg par jour, à répartir en 2 prises, jusqu'à un maximum de 500 mg 2 fois par jour.

La durée habituelle de traitement est de 5 à 10 jours, en fonction de l'infection traitée et de sa sévérité. La durée de traitement des angines est de 5 jours.

Incidence de l'alimentation

Il est recommandé de prendre les comprimés au cours d'un repas[74]. L'administration des comprimés au cours d'un repas favorise leur biodisponibilité.

2.3 ROXITHROMYCINE :

« Romac®, Roxolid® »

Posologie

Comprimés de 150mg et de 300mg

La posologie est de 5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises par voie orale

Le traitement ne sera pas prolongé au-delà de 10 jours. Pour les angines, la durée de traitement est de 10 jours

Incidence de l'alimentation

La Roxithromycine se révèle stable en milieu acide et l'absorption est rapide mais recommandé d'être administrée avant les repas. Il a été montré que la prise d'un comprimé 1/4 heure avant le repas n'entraîne pas de modifications de la pharmacocinétique chez le sujet sain.[75]

2.3 AZITHROMYCINE :

« AZ®, Azix®, Azithrix®, Zithromax® »

Posologie

✓ Adulte

- Angines, infections stomatologiques : 500 mg par jour pendant 3 jours.

Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'Azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.

- surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg le premier jour puis 250 mg les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours.

Sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée

✓ Enfant :

20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours

Incidence de l'alimentation

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale et n'est pas influencée par la prise de nourriture. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière[76]. La prise pendant les repas sera recommandé pour réduire les effets indésirables digestifs

2.5 JOSAMYCINE : Josacine®

Posologie

La posologie est de 50 mg/kg de poids et par jour, à répartir en deux prises par jour.

Les comprimés sont **réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans et de plus de 40 kg** :

La posologie est de 1 à 2 g/jour à répartir en deux prises par jour, selon le poids du sujet et la sévérité de l'infection.

La durée du traitement des angines est de 5 jours.

Incidence de l'alimentation :

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

2.6 SPIRAMYCINE :

« Dontomycine®, Spiralide®, Rovamycine® »

Cf. Spiramycine + Métronidazole

Une prise pendant les repas pour limiter les effets secondaires sera conseillée.

2.7 TELITHROMYCINE :

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 n'influencé pas par la prise de nourriture [77, 78] 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.

2.8 PRISTINAMYCINE : Pyostacine®.

La pristinamycine appartient à la famille 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 posologie habituelle est de deux à trois prises par jour, absolument pendant les repas pour améliorer la tolérance digestive.

2.9 Recommandations proposées

Tableau 4 : Recommandation de prise des macrolides en rapport avec les repas

Molécules	Prise par rapport aux repas
Erythromycine	Une heure avant le repas
Clarithromycie	Pendent le repas
Roxithromycine	¼ heure avant repas
Azithromycine	Pendent repas
Josamycine	Début de repas
Spiramycine	Pendent repas
Télithromycine	Après le diner (au coucher)
Pristinamycine	Pendent le repas

3. Les Cyclines.

Antibiotiques bactériostatiques, agissent sur la sous unité 30S du ribosome en inhibant la synthèse protéique. Ils ont une pénétration intracellulaire et intrabactérienne excellente, ils sont des molécules de choix pour les infections à germes intracellulaires.

Spectre

- Germes intracellulaire : *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsies*, *Spirochète* (*Treponema*, *Leptospire*, *Borrelia*)

- Cocci Gram⁺ : *Staphylocoques*, *Streptocoques*, *Entérocoques*.
- Cocci Gram - : *Neisseria gonorrhoeae*
- Bacilles Gram⁺: *Corynebacterium acnes*
- Bacilles Gram - : *Brucella*, *Pasteurella*, *Vibrio cholera* et certaines *Entérobactéries* (*E.coli*, *Klebsiella*...)
- Parasites: *Plasmodium*.

Indications:

Les cyclines sont utilisées uniquement dans le cadre d'infections ciblées et surtout les infections à germes intracellulaires :

- IST documentées : urétrites non gonococciques à *Chlamydia trachomatis*, infections à mycoplasme, traitement de la syphilis et du gonocoque en cas d'allergie aux B-lactamines.
- Infections pulmonaires à germe intra-cellulaire : *Chlamydophila pneumoniae* et *mycoplasma pneumoniae*
- Brucellose, pasteurelloses, rickettsioses, fièvre Q à *coxiella burnetti*, maladie de lyme, leptospirose
- Traitement du choléra dans les pays à faibles ressources

Indications spécifiques

Doxycycline® :

- Acné inflammatoire modéré à sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes
- Traitement prophylactique en zone 3 de *Plasmodium falciparum* en cas de résistance, contre-indication ou intolérance à la Mefloquine (sauf chez les femmes enceintes)
- Stardex® et Aureomycine® : pommades ophtalmiques

Traitement local anti-inflammatoire et antibactérienne de l'œil (conjonctivite, kératites à *Chlamydia trachomatis* par voie locale si CI de l'Azithromycine par voie orale)

Auréomycine® pommade dermique

Infections de la peau due aux staphylocoques (Impétigos, furoncles...)

Tableau 5 : Les principes actifs de la famille des cyclines des antibiotiques.

Les générations	Molécules	Spécialités
La 1 ^{ère} génération	Chlortétracycline Oxytétracycline	Auréomycine® : pommade ophtalmique. Sterdex® (+Dexamétasone) : pommade ophtalmique.
La 2 ^{ème} génération	Lymécycline Métacycline	Tetralysal® : Gélules Physiomycine® : Gélules
La 3 ^{ème} génération	Doxycycline Minocycline	Vibramycine®, Istacyn® : Comprimé Minotrex® : Gélules

Incidence de l'alimentation [38]:

Les cyclines sont de chélateurs de cations di ou trivalents qui forment des complexes inactifs.

Absorption incomplète influencée par les aliments sauf les molécules de 3^{ème} génération peu influencées par les repas : biodisponibilité est de 90%

Moment de prise :

2^{ème} génération : en dehors des repas pour éviter la formation de complexes-inactifs non résorbés et éviter la prise concomitante des cations tels que le Magnésium, Calcium, et le Fer. On doit espacer la prise au moins 2h.

3^{ème} génération : pendant les repas pour améliorer la tolérance digestive.

4. Les Fluoroquinolones.

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 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. 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 [79].

Les conséquences de l'administration des Fluoroquinolones au moment des repas ont été largement documentées. 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 Lévo[®]floxacin, la Moxif[®]floxacin, la ciprofloxacin, la Lomé[®]floxacin, la Gemif[®]floxacin et la Sparf[®]floxacin [80, 81].

Donc les Fluoroquinolones peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, seule la Péfloxacin requiert une prise obligatoire pendant les repas, mais l'information provient uniquement du RCP de la molécule.

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 ciprofloxacin et la Norfloxacin. Les autres comme la Moxifloxacin, ne sont pas affectées par la prise concomitante de produits laitiers comme l'ont étudié Stass et coll. [82] en 2001.

En cas d'infections urinaires certains Fluoroquinolones sont souvent prescrits telles que la Ciprofloxacin, Norfloxacin et Lévo[®]floxacin, la prise du soir est recommandée de la prendre au coucher pour une efficacité optimale.

Les Fluoroquinolones a administré en dehors du repas (la substance active est absorbée plus rapidement et sans incidence du à l'alimentation), mais pour augmenter la tolérance digestif les prises pendant les repas sont recommandés mais à éviter les produits laitiers (Moxifloxacin n'est pas concerné), les jus enrichi de minéraux, les antiacides locaux et les suppléments en fer, en magnésium, ou en calcium.

En cas d'infection urinaire, la prise du soir à prendre au coucher.

5. Rimethoprimes + Sulfaméthoxazole :

« Bactrim®, Co-Trim® »

Sulfaméthoxazole est un bactériostatique, analogue structurale de l'acide para-aminobenzoïque faisant un antagoniste compétitifs de la synthèse de l'acide folique et la Triméthoprim agit à un autre niveau de la chaîne de synthèse de l'acide folique en inhibant la réductase. Cette association bloque de manière efficace la synthèse de l'acide folique, 20 à 100 fois plus puissants que la Sulfaméthoxazole seule et le spectre est élargi.

Spectre

Aérobies à Gram positif : *Corynébactéries*, *Entérocoques*, *Listeria*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus à coagulase négative*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*

Aérobies à Gram négatif : *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*

Anaérobies : *Peptostreptococcus*

Autres : *Mycobacterium* (*Sauf Tuberculosis, avium, intracellulare*), *Borrelia*, *Isospora belli*, *Pneumocystis carinii* ; *Spirochètes* *Toxoplasma*

Indications :

- Des infections à *Pneumocystis carinii*,
- Des infections uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites;
- Prévention des infections à *Pneumocystis carinii*, chez l'immunodéprimé

- Des infections urinaires hautes et basses de la femme; notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans;
- Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique;
- De certaines infections broncho-pulmonaires;
- Des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie :

Adulte : 800mg/160 toutes les 12 heures, peut atteindre 3 comprimés par jour en cas d'infections sévères.

Enfants et Nourrissons : 30mg/kg/j de Sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de Triméthoprimé en 2 prises par jour. En cas d'infections sévères, la posologie peut être augmentée de moitié.

Cas particuliers:

Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans: 3 comprimés en prise unique.

Incidence de l'alimentation

anciennes études montrent que la biodisponibilité n'est pas affectée par la prise de nourriture [83]. Des prises durant les repas seront conseillées pour augmenter la tolérance digestive.

1- SPIRAMYCINE + METRONIDAZOLE:

« Birodogyl®, Bispirazole® (1,5MUI/250mg). Rodogyl®, Spirazole® (0.75MUI/125mg) »

C'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 et dans la prise en charge des abcès dentaires, des gingivites et parodontites.

Posologie :

Enfants de plus de 15 ans et Adulte :Birodogyl®, Bispirazole® (1,5MUI/250mg)

2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit: 3 à 4,5 M.U.I de Spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole). Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 comprimés par jour.

Enfants: Rodogyl®, Spirazole®(0.75MUI/125mg)

De 6 à 10 ans: 2 comprimés par jour soit 1,5 MUI de Spiramycine et 250 mg de métronidazole

De 10 à 15 ans: 3 comprimés par jour soit 2,25 MUI de Spiramycine et 375 mg de métronidazole

Incidence de l'alimentation :

La biodisponibilité des deux molécules n'est pas altérée par la prise concomitante d'aliments, tandis que la tolérance digestive est largement augmentée. Il est très recommandé que les prises soient au milieu des repas et pas d'alcool durant le traitement car un effet antabus à ne pas exclure.

2- FOSFOMYCINE TROMETAMOL : Monuril® sachets

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 efficaces 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 [84], 5 jours de Céfuroxime 500 mg toutes les 12 heures ou 5 jours d'amoxicilline/acide clavulanique toutes les 12 heures, [85]. Monuril® 2 doses à 72 heures d'écart, s'avère aussi efficace que 250 mg 2 fois/jour de ciprofloxacine pendant 3 jours[86]. 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. S'ils apparaissent, ce sera souvent sous forme de diarrhées ou de nausées se dissipant assez rapidement.

Chronopharmacologie de la fosfomycine trométamol.

Une étude française [87] 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.

IV. HYPERTENSION ARTERIELLE

Les maladies cardio-vasculaires sont à l'origine du quart des décès enregistrés dans le monde et représentent la première cause de décès prématurés de l'adulte. Elle constitue un problème majeur de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Au Maroc, les résultats de l'enquête prospective réalisée en 2000 par le Ministère de la Santé ont donné une prévalence globale de l'HTA de 33,6% chez la population de plus de 20ans[88].

Par conséquent, la classe des antihypertenseurs est l'une des classes les plus délivrées au comptoir. Une bonne connaissance de la chronobiologie du système cardiovasculaire me semble donc essentielle pour optimiser la prise en charge du patient et la qualité de nos conseils associés.

1. Chronobiologie de l'HTA

Il faut se rappeler qu'il existe une variation circadienne de la PA, démontrée initialement par mesure continue intra-artérielle. En effet, ce profil de la PA, confirmé par la technique de mesure ambulatoire de pression artériel ou MAPA sur 24 heures, est caractérisé par une pression maximale le matin dès le lever, une baisse de la PA en début d'après-midi, une remontée de la PA et reste en plateau jusqu'à la fin de la journée et, puis commencent à descendre avant que le sujet n'aille se coucher. Et elles continuent de descendre jusqu'aux valeurs les plus basses entre minuit et 4h avant d'augmenter lentement jusqu'à l'éveil. Ce profil existe à la fois chez la personne normo-tendue et le sujet hypertendu. Cette chute nocturne, aussi appelée « dipping », est de l'ordre de 10 à 20% de la pression diurne[89].

Figure 9

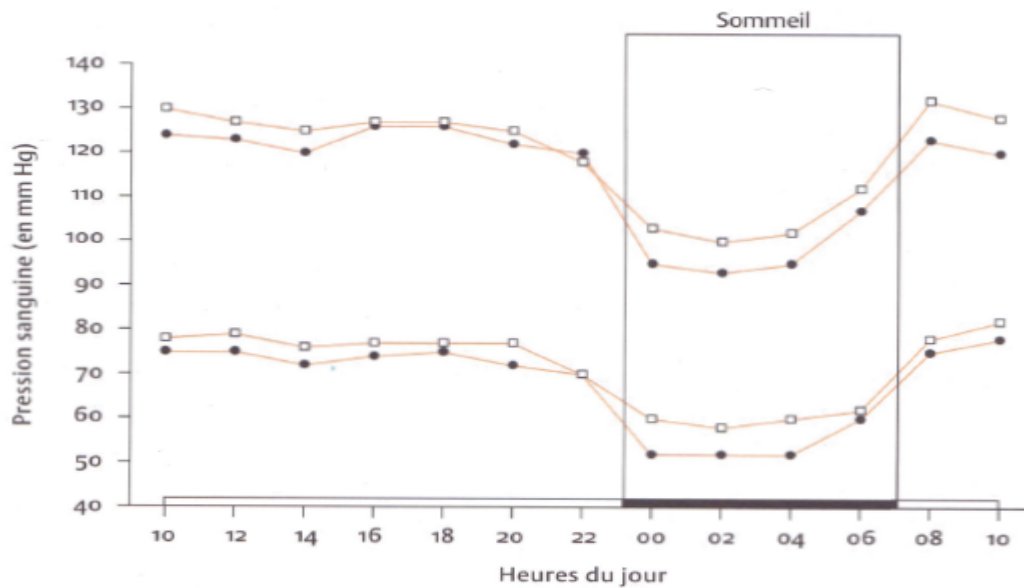


Figure 8: Variations circadiennes de la pression artérielle systolique (en haut) et diastolique (en bas) chez l'homme sain (carré vide) et la femme saine (rond plein)[90]

La MAPA est devenue un outil essentiel pour apprécier le contrôle de la PA tout au long du nycthémère. Elle permet d'apporter une information sur le niveau moyen de la PA, sur l'existence d'un rythme jour/nuit, sur la variabilité de la PA, sur la charge de la PA (pourcentage de valeurs de PA dépassant les valeurs normales hautes), sur les moments de PA maximale ou minimale. Cette MAPA permet aussi d'identifier les sujets dits hypertendus de la blouse blanche; elle peut aussi authentifier les patients qui ont une HTA masquée (à savoir une HTA présente seulement en dehors du cabinet médical). Elle peut, par ailleurs, valider l'existence d'une HTA qui résiste au traitement antihypertenseur ou relier la PA avec des malaises signalés par le patient.[91] Son intérêt et ses indications ont été bien rappelés dans l'article de Pickering et coll.[92]

Tableau 6: Valeurs de référence proposées pour le Monitoring Ambulatoire de la pression Artérielle (MAPA)[93]

	24 heures	Jour	Nuit
Limite supérieure de la normale en mmHg (au-delà HTA probable)	139-87	146-91	127-79
HTA avérée en mmHg	149-94	157-99	137-87

L'utilisation de la MAPA permet de caractériser la pression artérielle d'un individu donné selon la présence ou l'absence de cette chute nocturne de PA :

- Les « *dippers* » sont les patients dont la PA baisse au cours de la nuit ;
- Les « *non dippers* » sont les patients qui ne présentent pas de baisse nocturne de leur Tension artérielle (22% des hommes et 21% des femmes).

Lorsque la différence de pression entre le jour et la nuit est supérieure à 20%, les sujets sont dits « *ultra-dippers* ». Ce profil peut entraîner d'importantes hypotensions nocturnes donnant lieu à une augmentation des risques d'accidents au cours de la nuit tels qu'une ischémie oculaire, des chutes et par conséquent des fractures.

Il existe un profil « *riser* » qui qualifie les sujets présentant un pic de pression artérielle la nuit à la place du creux.

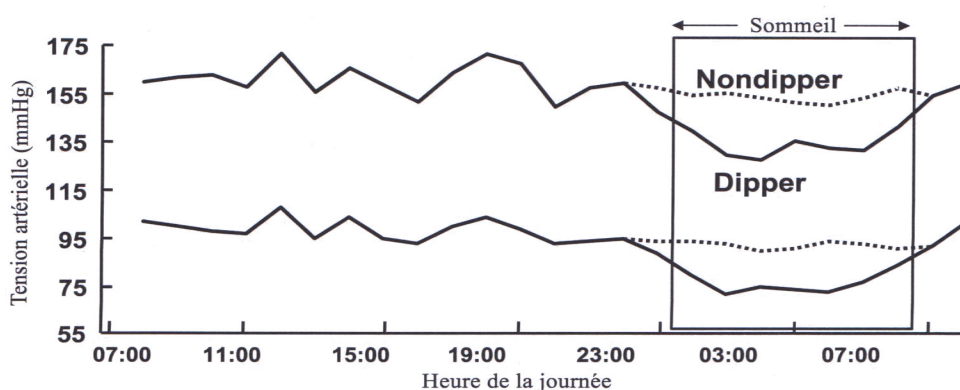


Figure 9 : Variations circadiennes de la tension artérielle systolique et diastolique chez les patients dipper et non-dipper[94]

Cette baisse de la PA est généralement accompagnée de modifications hémodynamiques et neuro-humorales : réduction de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et vasodilatation, réduction de l'activité sympathique avec diminution des catécholamines plasmatiques. Par contre, les niveaux de la rénine et de l'aldostérone plasmatiques augmentent, avec un maximum pendant la deuxième partie de la nuit. Il y a aussi élévation de la sécrétion de l'hormone de croissance, de la prolactine, de la vasopressine ainsi que du facteur natriurétique auriculaire. Le cortisol a un pic de sécrétion vers sept heures du matin, avec un minimum à minuit. On sait aussi que, dans les heures qui précèdent le réveil, l'agrégabilité plaquettaire et la viscosité sanguine augmentent. Le parallélisme entre ces paramètres et les variations tensionnelles est difficile à interpréter [91].

Différents travaux ont montré que la différence de PA entre la période d'éveil et la période de repos diminue avec l'âge. Cette chute nocturne de la PA est très fortement réduite à partir de 70 ans [95].

L'absence de baisse tensionnelle nocturne est corrélée à un risque cardiovasculaire accru, avec davantage d'hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, de lacunes cérébrales détectées par IRM, de micro-albuminurie chez les malades diabétiques et déclin de la fonction rénale en cas de néphropathie chronique[91] Il y a davantage de patients « *non-dippers* » dans la population d'origine africaine.

Dans la littérature scientifique, il est décrit une incidence de l'infarctus du myocarde trois fois plus élevée entre 6H00 et midi que dans le reste de la journée[96] Le principal facteur responsable serait le pic de tension au début de la phase d'activité. Ainsi, quantifier l'amplitude de cette augmentation peut servir de prédicteur des attaques cardiaques ou infarctus du myocarde matinaux. L'hypothèse proposée par la communauté scientifique serait que la différence de pression artérielle entre le creux nocturne et le pic matinal favoriserait les accidents vasculaires[97].

D'autres rythmes biologiques viennent accentuer ce phénomène, c'est le cas du pic de cortisolémie le matin qui favorise la sensibilité des artères coronaires aux catécholamines, mais aussi de l'augmentation matinale de la viscosité sanguine et de l'agrégabilité des plaquettes qui favorise l'hypercoagulabilité cependant la forme hémorragique a son incidence la plus élevée le soir entre 17H00 et 21H00[98]

Donc, pour obtenir une hypertension contrôlée avec une prévention optimale des risques cardiovasculaires associés, le modèle à atteindre est le profil *dipper* avec une différence de pression artérielle entre le creux nocturne et le pic matinal soit normale. C'est l'objectif de la chronothérapie de l'hypertension.

2. Chronothérapie de l'hypertension artérielle

La prise des traitements antihypertenseurs doit être déterminée en fonction du profil du patient. Pour bute de convertir les profils de tension anormaux en profils *dipper* qui est associé à une diminution du risque cardiovasculaire par modération du pic matinal et de conserver un creux nocturne physiologique tout en normalisant les valeurs élevées au cours du 24 heures.

Afin de répondre à ces attentes, il faut se baser sur le profil chronopharmacologique des différents antihypertenseurs.

2.1 Les diurétiques

Les données de chronobiologie ont montré que l'excrétion urinaire de sodium, potassium et chlore atteint son maximum en milieu ou en fin d'après-midi. L'excrétion minimale ayant lieu durant la période de repos nocturne[99]. Il apparait donc logique que l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse recherchée lors du traitement par un diurétique est maximale lors de l'administration de ces médicaments durant la journée.

Ces observations ont été confirmées par une étude sur le Xipamide (apparenté à un thiazidique, proche structurellement de l'HCT) [100], 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 [101].

La prise de diurétiques peut induire une baisse de la pression artérielle présente sur l'ensemble du nycthémère, même si l'efficacité maximale est également obtenue durant la période d'activité diurne.

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).

Il y'a pas d'études qui peut évaluer l'impact de la prise de nourriture concomitante à l'administration des diurétiques. Seule une étude donne un début de réflexion. Elle porte sur l'administration de 75 mg d'hydrochlorothiazide à jeun ou pendant un repas standard [102]. 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 apparait justement dans cette présente étude que l'HCT est mieux absorbé avec le repas qu'avec la prise à jeun.

Donc on peut conclure que la prise des diurétiques est préférentiellement le matin, pendant le petit déjeuner. Et toujours dans la même heure.

Tableau 7 : Les horaires optimal de prise des diurétiques[103]

Molécules	Horaire optimale	Indication
Indapamide	Matin	HTA
Hydrochlorothiazide	Matin	HTA
Prise unique quotidienne d'hydrochlorothiazide en association	Avant 18 heures et de préférence le matin	HTA
Furosémide	Matin	HTA

2.2 Les antagonistes des récepteurs angiotensine II : ARAII

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

Une étude de 2003 [104] 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 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 [105] 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.

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 de diminution de la pression artérielle la nuit (patients *non-dipper*).

Olmésartan

Une étude de 2007 a expérimenté sur 18 patients une prise unique d'olmésartan à 8H00 et 20H00. Les résultats sont identiques : la pression moyenne est aussi bien régulée avec les deux moments de prises. [106]

Telmisartan

Une étude polonaise de 2005 [107] 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 [108] 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 statiquement mieux abaissée avec la prise au coucher.

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.

Tableau 8 : L'horaire optimal de prise des ARAII[103]

Molécules	Horaire optimal	Indications
Irbésartan	N'importe quelle heure	hypertension faible à modérée et sans complication
Olmésartan		
Valsartan	Coucher	hypertendu non-dipper
Telmésartan	Coucher	Hypertendu non-dipper
	Matin	Patient jeune avec une hypertension légère à modérée
Candésartan	Réveil	Hypertension essentielle faible à modérée

2.3 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : IEC

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

Une équipe [109] 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'Enalapril

Une étude [110] sur le profil de la tension suite à l'administration de l'Enalapril 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 [111], montre que la prise vespérale de l'Enalapril 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'Enalapril 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 Quinalapril

Pour le quinalapril, une étude [112] montre 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. Donc la prise du Quinalapril pourrait se faire préférentiellement le soir à condition que le patient ne présente pas un creux de tension plus bas que la normale avant le traitement pour ne pas avoir un risque d'hypotension.

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.

Des MAPA sur 24 heures sont nécessaires pour exclure les risques d'hypotension nocturne. Ce nouveau plan de prise vespérale semblerait bénéfique pour les patients ne présentant pas naturellement de baisse de pression nocturne « *non-dipper patient* ».

Tableau 9 : l'horaire optimal de prise des IEC[103]

Molécules	Horaire optimal	Indications
Bénazèpril	Matin	hypertension primaire faible à modérée
Périndopril	Soir	
Quinapril	Soir	
Ramipril	Coucher	
Trandolapril	Coucher	
Lisinopril	coucher	
Enalapril	Soir	

2.4 Les inhibiteurs calciques IC

Les IC constituent une classe assez homogène de molécules, la plupart étant des Dihydropyridines, donc assez semblables hormis le Vérapamil et le Diltiazem.

Une étude chez 30 patients souffrant d'hypertension artérielle traités par une prise unique quotidienne de 200mg de Diltiazem à libération prolongée, a conclu que l'administration à 8h00 induisait une baisse maximale de la tension artérielle durant la nuit, surtout chez les patients « *non dippers* ». A l'opposé, l'administration du médicament à 19h00 était à l'origine d'une baisse de la PA plus importante durant l'activité diurne[113]

Afin de limiter l'augmentation matinale de la pression artérielle, ils ont développé en Amérique du Nord le Chronovera®, il s'agit d'une formulation de Vérapamil dont la forme galénique correspond à une pompe osmotique permettant une libération de Vérapamil sur 24heures. Afin d'obtenir une concentration plasmatique maximale en fin de nuit, une membrane a été placée à l'intérieur du comprimé, ce qui retarde de 4 à 6 heures la libération de Vérapamil après son administration vespérale (libération de la molécule à partir de 2-3heures du matin). Des études réalisées chez 382 patients hypertendus ont montré que la prise au coucher de ce Chronovera® diminue fortement la pression artérielle durant l'ensemble du nycthémère et que c'est 8 à 12 heures après la prise que l'effet hypotenseur est maximal (pic d'efficacité vers 8-9 heures du matin), ce qui coïncide avec l'augmentation progressive de la PA.

Une étude assez récente [114] 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 été énoncé dans une étude [115].

Cette prise vespérale des formes LP des IC serait donc à préconiser, elle permet de réduire le nombre de prise (Classiquement 2 à 3 prises par jour au moment du repas) et que la galénique de ces formes engendre une concentration plasmatique maximale au petit matin, ce qui permet de lutter contre le pic matinale de tension artérielle.

Tableau 10 : L'horaire optimal de prise des IC[103]

Molécules	Horaire optimal	Indications
Nifédipine à libération prolongée	N'importe quelle heure	Patients hypertendus recevant 30mg/jour
Nifédipine à libération prolongée	Coucher	Patients ne répondant pas aux 30mg/j et recevant alors 60mg/jour, et/ou afin d'éviter les effets indésirables
Nicardipine	Coucher	
Isradipine à libération prolongée	Soir	Hypertension avec insuffisance rénale chronique
Amlodipine	Matin	hypertension essentielle faible à modérée
Vérapamil à libération prolongée	Coucher	Patients hypertendus ou angoreux
Diltiazem à libération prolongée	Coucher	Patients hypertendus ou angoreux
	Matin	Angor de Prinzmetal

2.5 Les Bêta-bloquants

La mise en relation et l'observation des résultats obtenus d'après une vingtaine d'études concernant l'effet de la prise d'un antagoniste des récepteurs β sur les variations circadiennes de la pression artérielle a abouti à la conclusion que les β -bloquants ne modifient pas le rythme circadien de la pression artérielle, mais que leur effet hypotenseur s'exprime essentiellement sur la pression artérielle diurne, lors de la période d'activité du patient. Au contraire, la prise de β -bloquants n'a que très peu d'influence sur la PA lors du repos nocturne ainsi que sur l'augmentation de la pression artérielle, qui a lieu dans la dernière partie de la nuit et au moment de l'éveil du patient [113]

En pratique, il faut savoir que la prise matinale des β -bloquants permet d'obtenir une réduction du rythme cardiaque la plus forte. Un traitement chronique par une forme à libération prolongée induit également une baisse maximale des pressions artérielles durant la période d'activité diurne[116]. L'effet hypotenseur de ces molécules lors de la période nocturne est négligeable. Ces données sont à prendre en compte notamment chez les patients présentant une tension artérielle anormalement élevée durant la nuit.

Par ailleurs, Une étude [117] a mis en évidence chez le rat que la cinétique des bêta-bloquants est fortement liée à leurs caractéristiques physicochimiques. En effet, la Cmax des molécules hydrophiles (Sotalol, Aténolol) n'est pas influencée par l'horaire d'administration alors que pour les lipophiles (Métoprolol et Propranolol), la Cmax est très significativement plus élevée durant la phase d'activité que pendant la phase de repos.

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.

Tableau 11 : L'horaire optimal de prise des Bêta-bloquants[103]

Molécules	Horaire optimal	Indications
Succinate de métoprolol à libération prolongée	Matin	Patients hypertendus, angoreux ou insuffisants cardiaque
Carvédilol	Soir	Patients ayant une forte tension le matin malgré un traitement de première intention
Carvédilol phosphate à libération prolongée	Matin	Patients hypertendus ou insuffisants cardiaques suite à un infarctus du myocarde
Propranolol	Matin	Hypertension et/ou angor
Propranolol à libération prolongée	Coucher	Hypertension
Aténolol	N'importe quelle heure	Patients hypertendus, angoreux ou insuffisants cardiaques
Sotalol	N'importe quelle heure	hypertension et/ou troubles du rythme

V. ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET ANTICOAGULANTS.

1. Chronobiologie.

Une étude publiée par Tofler et coll. [118] a montré que le pic naturel d'agrégation plaquettaire se situe entre 6H00 et 9H00.

Lago et coll. [119] ont montré qu'un accident vasculaire cérébral a un plus fort risque de se produire entre 6H00 et 12H00. Les infarctus de myocarde, eux aussi, présentent une forte probabilité d'apparaître dans une fourchette horaire très similaire. L'étude de Smolensky[120] indique que l'infarctus de myocarde 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.[121] confirme ces faits : les infarctus de myocarde qu'il a recensés se situent entre 4H00 et 10H00, centrés sur 7H00 du matin.

2. Chronothérapie

2-1 L'acide acétylsalicylique : l'aspirine

A faible dose a une action antiagrégante plaquettaire par inhibition des Cyclooxygénase plaquettaires en inhibant la synthèse de Thromboxane A₂ TXA₂ pro-agrégant, ce qui provoque des propriétés anti-agrégantes plaquettaires. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la COX, l'effet persistera pendant 7 jours (durée de vie des plaquettes).[38]

L'acide acétylsalicylique à faible dose (75 à 300mg par jour) indiqué en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires majeurs, tels que l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) aiguë. La posologie recommandée est de 1 sachet par jour.[38]

Des études ont montré que l'aspirine à faible dose prise quotidiennement réduit de façon indéniable les IDM durant 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 sachant que l'acidité gastrique naturelle est la plus élevée en début de soirée. Mais une étude menée par Moore et Goo [122] 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. [123]. 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. [124] 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 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.

Recommandations proposées

L'aspirine à dose faible (75 à 300mg par jour) en prévention des complications cardiovasculaire de préférence doit administrer le soir après le dîner pour une prévention optimale au lieu de la prise traditionnelle à midi après la déjeuner.

2.2 Les anti-vitamines K : AVK

Les AVK sont des inhibiteurs de l'époxyde réductase par analogie de structure avec la vitamine K qui intervient dans la formation des facteurs de la coagulations actifs dites facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, et X), le vitamine K est indispensable à leur l'activation et qui entre en compétition avec les AVK, ce qui fait une diminution dose-dépendante des facteurs de la coagulation sous forme active et donc une diminution de la coagulabilité.

Les AVK sont très bien absorbés au niveau digestif, 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).

Les indications des AVK sont nombreuses :

- Prévention des maladies thromboemboliques veineuses
- 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 anti-vitamines K 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 de la marge thérapeutique étroite engendrant un risque hémorragique important pour le patient en cas de surdosage ou une inefficacité en cas de sous dosage. Cette marge est influencé par la prise concomitante d'autre médicaments, l'alimentation ou une mauvaise observance d'où l'intérêt de contrôle biologique « INR » régulièrement et prise en charge particulière.

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. [125] 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.

Recommandations proposées

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.

VI. LES HYPOLIPEMIANTS

1. Les statines.

- Pravastatine ELISOR
- Simvastatine ZOCOR
- Fluvastatine LESCOL
- Atrovastatine TAHOR, LD-NOR
- Rosuvastatine CRESTOR

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, assurant la transformation de l'HMG-CoA en Mévalonate, ce qui fait une diminution de la synthèse endogène de cholestérol et augmentation de l'expression des LDL récepteurs et par conséquence diminution du LDLc, triglycérides et cholestérol totale[38]

- Action hypotriglycéridémiant modérée = 15%
- Action hypocholestérolémiant = 30%

Ils sont indiqués dans [38]:

- L'hypercholestérolémie pure IIa ou mixte IIb et III en 1^{er} intention
- Prévention primaire ou secondaire des accidents vasculaires et de l'infarctus du myocarde

L'équipe de Higgins et coll. [126] 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 [127]. 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. [128] 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 [129] 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, L'atorvastatine et la Rosuvastatine pouvant être pris à tout moment de la journée [38], du fait de sa longue demi-vie, semble ne pas être affectée par une prise matinale ou vespérale. Pourtant, une étude de 2006 [130] 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 et de LDL-cholestérol avec une remontée du HDL-cholestérol (*High Density Lipoprotein*).

Recommandations proposées:

Les statines en une prise le soir pendant ou après le repas.

2. Les Fibrates

Fénofibrate LIPANTHYL

Ciprofibrate LIPANOR

Agoniste PPAR α (active la β -oxydation hépatique des acides gras) et activation de la lipoprotéine lipase LPL diminuant la production des VLDL et augmentant la synthèse de l'APO A-I. Par conséquence diminution des VLDL (et donc des TG) et élévation du HDLc[38].

- Action hypotriglycériémique = 30%
- Action hypocholestérolémiante modérée = 10%

Ils sont indiqués dans [38]:

- L'hypertriglycémie pures IV et V
- L'hypercholestérolémie pure IIa ou mixte IIb et III en 2^e intention.

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 [131].

Recommandations proposées:

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

VII. COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

1. Le magnésium :

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. Des études chrono pharmacologiques 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 1, 2 ou 3 prises

2. Le fer

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.

D'un point de vue chronopharmacologique, un rythme circadien a été mis en évidence pour le fer. D'après Cao et coll. [132] le taux sanguin en fer est maximal à 10H00 et décroît tout le long de la journée pour atteindre sa valeur minimal à 20H00.

Le fer ferreux est mieux absorbé que le fer élément [133] sans dépasser un taux d'absorption de 10 à 20 %. Il est principalement absorbé dans la partie supérieure du duodénum.

Par ailleurs, une étude de Ekenved et coll. [134] 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 [135].

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.

3. L'acide folique

Les effets secondaires sont limités à quelques troubles gastro-intestinaux chez quelques individus. L'acide folique est rapidement absorbé (Cmax 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 unquotidienne le matin au moment du petit déjeuner de manière à en améliorer l'observance.

4. Le potassium

L'indication principale est le traitement préventif ou curatif 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.



Conclusion générale

A travers cette thèse, nous espérons avoir apporté une aide au personnel officinale à propos de la question très fréquente des malades : A quelle heure dois-je prendre mon médicament ?

Au niveau de la recherche bibliographique et des informations collectées. Le nombre de classes médicamenteuses et de molécules dont les études chronothérapeutiques ont été effectuées est encore limité. Ainsi 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.

Les recherches chronobiologiques et chronopharmacologiques seront de plus en plus nombreuses à l'avenir, et l'actualisation régulière des données semble nécessaire.

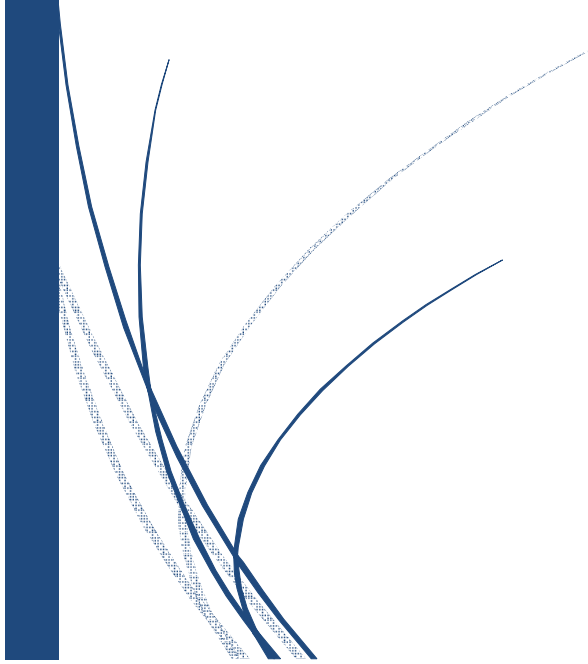
Il est intéressant de compléter ce travail afin de couvrir toute les classes thérapeutiques et pourquoi pas la réalisation d'un projet de bouquin sur l'optimisation de l'horaire de prise médicamenteuse destiné aux professionnels de santé et que les données chronothérapeutiques soient intégrer dans des logiciels comme pour les interactions médicamenteuses afin de faciliter leur l'application.

Il serait aussi intéressant, que les résultats de ce travail et des autres à venir puissent s'inscrire dans un programme de formation aux professionnels de santé afin de promulguer des conseils harmonieux aux patients et il faut faire une collaboration pharmaciens, médecins, et infirmières pour une prise en charge thérapeutique optimiser et permettant un suivi régulier des patients. 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.

.



Résumés



RESUME

Titre : Optimisation de l'horaire de prise médicamenteuse.

Auteur : Moad EZAI

Mots clés : Horaire de prise médicamenteuse, Chronobiologie, Chronopathologie, chronopharmacologie, interaction médicament-aliment, Chronothérapie,

Chaque principe actif se caractérise par des propriétés physico-chimiques particulières qui lui confèrent la possibilité d'être affecté ou pas avec l'alimentation, ce principe actif se caractérise par une chronopharmacologie particulière pour traiter une maladie qui se caractérise elle-même par une chronopathologie particulière. L'ensemble de ces notions donnent naissance à la chronothérapie médicamenteuse.

Il est indispensable pour le pharmacien de connaître et de mettre en application les données de chronothérapie dans sa pratique officinale afin de permettre à ces patients d'une part la bonne efficacité du traitement et/ou réduire les effets indésirables, et d'autre part de favoriser l'observance par l'explication du pharmacien de l'importance de l'heure de prise.

ABSTRACT

Title : optimizing the take timing of drugs

Author : MOAD EZAI

Keywords : The take timing of drugs, Chronobiology, Chronopathology, Chronopharmacology, Drugs-foods interaction, Chronotherapy,

Each active ingredient is characterized by particular physicochemical properties that give it the possibility of being affected or not with food, this active ingredient is characterized by a particular chronopharmacology to treat a disease that is itself characterized by a chronopathology special. All of these notions give rise to drug chronotherapy

It is essential for the pharmacist to know and apply the data of chronotherapy in his officinal practice in order to allow these patients on the one hand the good effectiveness of the treatment and / or to reduce the undesirable effects, and on the other hand promote compliance with the pharmacist's explanation of the importance of the time of taking.

ملخص

العنوان : الوقت الأمثل لأخذ الدواء

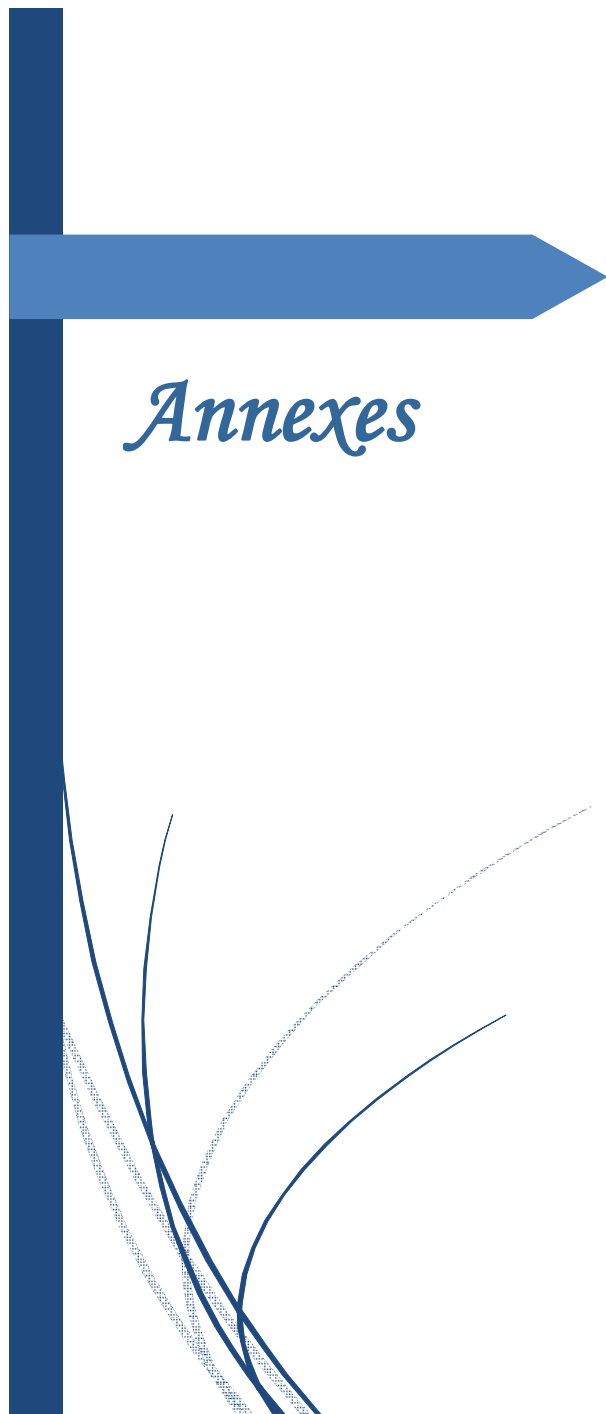
من طرف : معاذ الزاي

الكلمات الأساسية : البيولوجيا الزمنية، الباثولوجيا الزمنية، علمية الدواء الزمنية، تفاعل

دواء_غذاء، العلاجية الزمنية

كل جوهر فعال يتميز بخصائص فيزيائية وكيميائية التي تعطيه إمكانية أن يتأثر أو لا بالطعام. هذا الجوهر الفعال يتميز أيضا بفارماكولوجيا زمنية خاصة لعلاج مرض ما. هذا الأخير يتميز في حد ذاته بباثولوجيا زمنية خاصة به. كل هذه المفاهيم أدت إلى ولادة مفهوم جديد هو زمنية العلاج الدوائي.

من الضروري للصيادلة أن يعرفوا و يطبقوا بيانات زمنية العلاج في ممارساتهم داخل الصيدلية من أجل السماح للمرضى من الاستفادة من جهة؛ بالفعالية القصوى للدواء و/أو تجنب أعراضه الجانبية، ومن جهة أخرى تحفيز مراعاة وقت أخذ الدواء بالنسبة للمريض وذلك عبر تفسير الصيدلي لأهمية الوقت الذي حدده عن غيره من باقي الأوقات.



Liste 1 : Liste des exemples de médicaments dont l'efficacité dépend du moment de prise

Principes actifs	Moment de prise
Spironolactone	Avec le repas
Carbonate de calcium + Vitamine D3	Avec le repas
Gluconate et carbonate de calcium	Avec le repas
Ciprofloxacine	Loin des repas, sans lait
Pancréatine	Avec le repas
Diltiazem	Avec le repas
Mébévérine	20min avant le repas (Suspension), indifférent (Cpr retard)
Lévothyroxine	30min avant le petit-déjeuner
Erythromycine	Loin des repas ¹
Fumarate de fer (II)	10 min avant le petit-déjeuner ¹
Metronidazole	Avec le repas
Flucloxacilline	Loin des repas
Alendronate	30 min avant le petit-déjeuner, au lever avec un grand verre d'eau
Glipizide	30 min avant le repas
Metformine	Avec le repas
Chlortalidone	Avec le petit-déjeuner
Propranol	Indifférent ²
Dinitrate d'isosorbide	Loin des repas
Clarithromycine	Avec le repas
Furosémide	Loin des repas
Métoprolol	Indifférent ²
Lévodopa + bensérazide	Avec le repas
Magnésium	Avant le repas
Dexaméthasone	Après le repas
Hydrochlorothiazide + amiloride	Avec le repas
Tropisetron	1h avant petit-déjeuner
Norfloxacine	Loin des repas
Bromocriptine	Avec le repas
Métoclopramide	30 min avant le repas
Cisapride	15 min avant le repas
Rifampicine	Loin des repas
Isoniazide	Loin des repas
Acénocoumarol	Avec le repas ²
Itraconazole	Après le repas
Phénoxyethylpénicilline	Loin des repas
Théophylline	Avec le repas ²
Céfuroxime	Avec le repas
Simvastatine	Avec le repas

Liste 2 : Liste des exemples de principes actifs pour lesquels le moment de prise est indifférent pour l'efficacité mais qui sont mieux tolérés s'ils sont pris avec un repas.

Principes actifs
Acide acétylsalicylique ³
Bipéridine
Amoxicilline + Acide clavulanique
Triméthoprim + Sulfaméthoxazole
Ibuprofène
Célécoxibe
Amoxicilline
Amiodarone
Clindamycine
Valproate de sodium ²
Digoxine ⁴
Piroxicam
Chlorure de potassium
Thioridazine
Polystyrène sulfoné sodique
Doxycycline
Diclofénac

Liste 3 : Listedes exemples de principes actifs pour lesquels le moment de prise par rapport au repas est indifférent

Principes actifs
Acide folique
Néfidipine
Clomipramine
Oméprazole
Complexe vitaminique B
Paracetamol + Codeïne
Molsidomine
Losartan
Paracetamol
Gliclazide
Fluconazole
Halopéridol
Bromazépam
Captopril
Chloryhydrate de morphine
Sulfate de morphine
amlodipine
lévomépromazine
Félodipine
Prednisone
Enalapril
Clonazépam
amitriptyline
Oxazépam
Citalopram
Tizanidine
Tamoxifène
Carbamazépine
Lorazépam
Aténolol
Torasémide
Tramadol
Clorazépate
Thiamine (vitamine B ₁)
Aciclovir
Cétirizine (dichlorhydrate)

¹ Mais peut être pris avec un repas en cas d'irritation gastrique

² Prise toujours à la même heure de la journée

³ Si un effet rapide est souhaité, le médicament peut être pris avant le repas.
viter de prendre au cours d'un repas riche en fibre



1. Wikipedia, [cited 01/09/21017]. Available from:
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Chronobiologie>.
2. Labrecque, G. and M. Sirois-Labrecque, Chronopharmacologie : rythmes biologiques et administration des médicaments. 2003, [Montréal]: Presses de l'Université de Montréal.
3. Taubert., P.H.W., Leguminosae. in Engelmann (ed.): Natürliche Pflanzenfamilien, . 1891: p. 3.
4. Site internet visité le 27/09/2017. Available from :
<https://freewiseman.com/2014/07/30/les-cristaux-de-la-glande-pineale/>
5. B, G.-L., Toxicology of melatonin. Journal of biological rhythms, 1997.
6. Reinberg, A., Chronobiologie médicale, chronothérapie. 2003 Paris: Médecine-Sciences Flammarion. 291.
7. Jean-Jacques Dortous de Mairan, Observation botanique. 1729: Histoire de l'Académie royale des sciences; p. 35-36.
8. Boissin J, C.B., Les rythmes du vivant : origine et contrôle des rythmes biologiques. 1998: Nathan CNRS. 320.
9. Candolle, A.P.d., Physiologie végétale. 1832: Bechet Jeune.
10. Alain Reinberg, L'Art et les secrets du temps : une approche biologique. 2001, p. 33-34: du Rocher.
11. MJ, C., Rythmes de l'enfant. De l'horloge aux rythmes scolaires. 1998: Inserm. 123.
12. P, P., Rythmes biologiques et melatonine. 1998.
13. A, R., Les rythmes biologiques. Que sais-je. 1989: p. 734.
14. L, A., La chronobiologie : conception cyclique du monde, rythmes biologiques, chronophysiologie. Paris : Masson, 118p, 1984.
15. B, B., Chronopharmacologie: importance du moment d'administration des médicaments. Ellipses, 1984.
16. al, R.A.e., New aspects in Pharmacology. Annual Review of Chronopharmacology, 1986: p. 2 : 3-26.
17. A, R., Les apports de la chronopharmacologie. Concours médical, 1991: p. 113(23).

18. D, G., Food and drug interaction : consequences for the nutrition/health status. Annual nutrition metabolique, 2008: p. 52.
19. M, B., Clinical pharmacology of atovaquone and proguanil hydrochlorid. J. Travel. Med, 1999: p. 6.
20. Frederickson RC, B.V., Edwards JD., Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsivity to painful stimuli. Science 1977;198:756-8.
21. Bourdalle-Badie C, A.M., Pourquier P, et al. , Circadian rhythm of pain in man: study by measure of nociceptive flexion reflex. Ann Rev Chronopharmacol 1990;7:249-52.
22. Koch HJ, R.C., Diurnal variation of pain perception in young volunteers using the tourniquet pain model. Chronobiol Int 2004;21:171-3.
23. L., P., Duality of pain demonstrated by the circadian variation in tooth sensibility, in: Haus E, Kabat H. (Eds), Chronobiology. Basle:Karger 1984:225-8.
24. Rigas B, T.J., McDougall CJ, et al. , The circadian rhythm of biliary colic. J Clin Gastroenterol 1990;12:409-14.
25. Manfredini R, G.M., Cecilia O, et al., Circadian pattern in occurrence of renal colic in an emergency department: analysis of patients' notes. Br Med J 2002;324:767.
26. Petraglia F, F.F., Parrini D, et al., Simultaneous circadian variation in plasma ACTH, beta lipoprotein, beta endorphine and cortisol. Horm Res 1983;17:147-52.
27. Kelderhue B, P.M., Kerteszi M, et al., Circadian parathion in substance P, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and thyrotropin-releasing hormone (TRH) contents in hypothalamic and extra hypothalamic brain nuclei of adult rats. Brain Res 1981;206:405-13.
28. Labrecque G, V.M., Rhythms, pain and pain management. In: Redfern P (Ed), Chronotherapeutics. London: Pharmaceutical Press. 2003:212-33.
29. L., P., Circadian variation of potency of placebo as analgesic. Funct Neurol 1987;22:99-103.
30. Gelotte CK, A.J., 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.
31. U., K., Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used nonopioid analgesic. Arzneimittelforschung. 2012;62(8):355-9.

32. Agence nationale de sécurité de médicament. Résumé des caractéristiques du produit. visité le 10/09/17 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.
33. Kolawole JA, C.P., Okeniyi SO., Chronopharmacokinetics of acetaminophen in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;27(3):199–202.
34. Wessels JC, K.H., 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.
35. Ohdo S, A.N., Song JG. , Chronopharmacological study of acetylsalicylic acid in mice. *Eur J Pharmacol* 1995;293:151-7.
36. Labrecque G, B.P., Dore F., Chronopharmacologie de l'indométhacine dans des modèles expérimentaux d'inflammation aiguë ou chronique. *Tribune Médicale* 1982;1:21-6.
37. Lévi F, L.L.C., Reinberg A., Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:77-84.
38. Vincent Bianchi; Sarra El Anbassi. Médicaments. Groupe de Boeck SA. ISBN: 9782804168964.
39. Malonne H, S.B., Streel 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.
40. Guissou P, C.G., Llorca G, et al. , Chronopharmacokinetic study of a prolonged release form of indomethacin. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:667-70.
41. Moore JG, H.F., Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 1986;31(11):1185–91.
42. Merki HS, F.C., Walt RP, Harre K, Röhm J, Witzel L, Pattern of 24 hour intragastric acidity in active duodenal ulcer disease and in healthy controls. *Gut.* 1988;29(11):1583–7.
43. Chiverton SG, H.C., Burget DW, Hunt 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

44. Hendel J, H.L., Aggestrup S, Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995;9(6):693–7.
45. Hatlebakk JG, K.P., 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.
46. Pehlivanov ND, O.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.
47. Thomson ABR, C.P., Fichoux 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.
48. Le dictionner Vidal 2017. 93e Edition. 02/2017. 3648.
49. Pouchain D, B.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.
50. Washington N, G.J., 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.
51. Graff S, C.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.
52. Résumé des caractéristiques du produit. Agence nationale de sécurité du médicament. [Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245998.htm>.
53. Buisson Y, L.J., Effects of nifuroxazide on fecal flora in healthy subjects. *Thérapie.* 1989;44(2):123–6.

54. Soykan I, S.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.
55. Herrstedt J, S.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.
56. JA., B., Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* 1999;33(4):429–40.
57. Résumé des caractéristiques du produit. Agence nationale de sécurité du médicament. [Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186106.htm>.
58. Zhang Y, C.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.
59. Herrstedt J, J.M., Angelo HR. , The effect of food on serum concentrations of metopimazine. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30(2):237–43.
60. 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.
61. Léon Perlemuter, Gabriel Perlemuter *Guide de thérapeutique* (5ième édition) Publié par Elsevier Masson 2006: p 518.
62. Résumé des caractéristiques du produit. Agence nationale de sécurité du médicament. [Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235027.htm>.
63. 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.

64. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 30/11/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.
65. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219169.htm>.
66. 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.
67. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 30/11/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240091.htm>.
68. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 30/11/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230499.htm>.
69. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 30/11/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205154.htm>.
70. 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.
71. Borin MT, Driver MR, Forbes KK. Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(5):505–9.
72. Borin MT, Driver MR, Forbes KK.: Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil. *J Clin Pharmacol.* 1995 May;35(5):5059
73. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224384.htm>.
74. Résumé des caractéristiques du produit. Agence national de sésurité du médicament.[Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224236.htm>.

75. Résumé des caractéristiques du produit. Agence nationale de sécurité du médicament. [Cited 04/12/17]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0247661.htm>.
76. 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.
77. 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.
78. Bhargava V, Lenfant B, Perret C, Pascual MH, 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):8236.
79. 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.
80. Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ. Effect of food on absorption of lomefloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34(9):1797–9.
81. 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.
82. Stass H, Kubitza 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.
83. Guggenbichler JP, Takacs F. [Relative clinical biological availability of a combination of trimethoprim-sulfamethoxazole in fasting children and after a meal]. *Pediatr Padol.* 1980;15(4):305–20.
84. 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.

85. 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.
86. 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;.
87. 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.
88. Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales :L'hypertension artérielle de l'adulte. Ministère de la santé.Code ANAM : E 113. 2028 - 7720. Janvier 2012.
89. W.B., W., « A chronotherapeuti c approach to the management of hypertension ». *Am. J. Hypert.* , 1996, 9, 29S-33S.
90. al., B.P.e., Ambulatory intra-arterial blood pressure in normal subjects. *American Heart Journal*, 1990, 120 : 160-166.
91. Jean-Marie Krzesinski, P.V., Pauline Erpicum, Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Suisse* 2012; volume 8. 1604-1610.
92. Pickering TG, S.D., Haas D. , Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354: 2368-74.
93. RAGOTS. and . « Anomalies du rythme nycth éméral de la pression artérielle. Mécanismes physiopathologiques et implications cliniques» *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 92, 12, 1999, 1745-53.
94. P., L., Circadian variation in blood pressure : dipper or nondipper. *The Journal Of Clinical Hypertension*, 2002, 4 : 3-8.
95. HASLER C, B.M., Rythme circadien de la tension artérielle et chronothérapie : Hypertension. *Médecine Hygiène.* 2003 ; Vol 61(2449):1694-1698.
96. al., J.M.e., The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events. *American Journal Of Hypertension*, 1996, 9 (Supplément) : 22s-28s.

97. al., M.R.e., Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation*, 2002, 106 : 1110-1115.
98. al., O.T.e., Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure : the Ohasama study. *Journal Of Hypertension*, 2002, 20 : 2183-2189.
99. Solomon R, Weinberg MS, Dubey A. The diurnal rhythm of plasma potassium: relationship to diuretic therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991;17(5):854–9.
100. 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.
101. 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.
102. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide enhanced by concomitant intake of food. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1978;13(2):125–8.
103. al., Z.L.L.e., Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *International Journal Of Clinical Practice*, 2008, 62 : 1560-1571.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol. Int.* 1991;8(6):506–10.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. LABRECQUE G, SIROIS-LABRECQUE M. Chronopharmacologie: rythmes biologiques et administration des médicaments. PUM; 2003.
114. 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.
115. 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.
116. Mann S, Craig MW, Balasubramanian V, Raftery EB. Propranolol LA and ambulatory blood pressure. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(5):443–7.
117. 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 Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1985;330(1):42–9.

118. 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.
119. Lago A, G.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.
120. Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine. *Am. J. Hypertens.* 1996;9(4 Pt 3):11S–21S.
121. 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.
122. 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.
123. Vener KJ, Moore JG, Szabo S. Chronobiology and ulcerogenesis. *Chronobiol. Int.* 1987;4(1):117–22.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Wallace A. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;327(7418):788–788.
129. Plakogiannis R, Cohen H. Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering--morning versus evening statin administration. *Ann Pharmacother.* 2007;41(1):106–10.

130. 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.
131. 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>.
132. Cao GY, L.Y., Jin PF, Hu X. , Circadian rhythm in serum iron levels. *Biol Trace Elem Res*. 2012;147(1-3):63–6.
133. Malhotra S, G.S., 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.
134. Ekenved G, A.B., Sölvell L., Influence of food on the absorption from different types of iron tablets. *Scand J Haematol Suppl*. 1976;28:79–88.
135. Morck TA, L.S., Cook JD., Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am. J. Clin. Nutr*. 1983;37(3):416–20.
136. Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique, N°15 Novembre 2000, Bip 8 65 60.

Serment de Galien



- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزال مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله علم ما أقول شهيداً

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 08

سنة : 2018

الوقت الأمثل لأخذ الدواء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: معاذ الزاي

المزاد في: 12 دجنبر 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البيولوجيا الزمنية – الباثولوجيا الزمنية – علمية الدواء الزمنية –
تفاعل دواء-غذاء – العلاجية الزمنية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية