

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 22

LA CHRONOPHARMACOLOGIE :
APPLICATION AUX TRAITEMENTS DES CANCERS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

M^{me}. LAILA AMEZRHAR

Née le 04 Mars 1986 à Taroudant

**Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie**

MOTS CLES: Chronopharmacologie , Rythmes biologiques, Cancer. .

MEMBRES DE JURY

Mr. Y.CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. M.A. FAOUZI

Professeur agrégé de Pharmacologie

Mr. J.LAMSAOURI

Professeur agrégé de Chimie-Thérapeutique

Mr. T.DAKKA

Professeur habilité de physiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUHA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSALD Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 54. Pr. LACHKAR Hassan
 55. Pr. OHAYON Victor*
 56. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
 58. Pr. DAFIRI Rachida
 59. Pr. FAIK Mohamed
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
 61. Pr. HERMAS Mohamed
 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Urologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
 65. Pr. ADNABOUY Mohamed
 66. Pr. AOUNI Mohamed
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 70. Pr. CHAD Bouziane
 71. Pr. CHKOFF Rachid
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
 73. Pr. HACHIM Mohammed*
 74. Pr. HACHIMI Mohamed
 75. Pr. KHARBACH Aïcha
 76. Pr. MANSOURI Fatima
 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 78. Pr. SEDRATI Omar*
 79. Pr. TAZI Saoud Anas
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
 Chirurgicale
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 82. Pr. ATMANI Mohamed*
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOUHA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine*
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed*
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim
148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie

Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie

197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie

242. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
245. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
248. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
250. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
251. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
252. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed	Dermatologie
261. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
262. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*	Traumatologie Orthopédie
265. Pr. BOUTALEB Najib*	Neurologie
266. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
270. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
273. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
274. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
276. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
280. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
281. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
282. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
283. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
284. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
285. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
286. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
287. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
288. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
290. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique

291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila

Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique

343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

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

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdolkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtiham
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie

444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq
446. Pr. KILI Amina
447. Pr. KISRA Hassan
448. Pr. KISRA Mounir
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
451. Pr. MANSOURI Hamid*
452. Pr. NAZIH Naoual
453. Pr; OUANASS Abderrazzak
454. Pr. SAFI Soumaya*
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SEFIANI Sana
457. Pr. SOUALHI Mouna
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
2. Pr. ALAOUI KATIM
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
4. Pr. ANSAR M'hammed
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
7. Pr. DRAOUI Mustapha
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
9. Pr. ETTAIB Abdelkader
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
12. Pr. REDHA Ahlam
13. Pr. TELLAL Saida*
14. Pr. TOUATI Driss
15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

Je remercie le bon dieu

De m'avoir donner

La force

La patience

La détermination

La foi

Le courage



Dédicaces

Dédicaces





À mon chère père

Amezrhar mohammed

*En témoignage de tant d'années de sacrifices,
d'encouragement et de prières.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que
j'éprouve pour vous.*

*Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos
peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de ma
grande reconnaissance.*

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue
vie et bonne santé.*





A ma très chère mère

Fadil daoudia

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai
vous remercier pour tous vos sacrifices et prières durant
ce long cheminement.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que
j'éprouve pour vous.*

Mon diplôme vous appartient.

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie et
bonne santé.*





A ma sœur, et mon frère

Ghizlane et ayoub

*Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert
beaucoup de tendresse et d'affection et toujours
épaulés pendant mon parcours Estudiantin.*

*Merci, d'avoir montré tant de complaisance et de
serviabilité à mon égard.*

*Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder
une vie heureuse et un avenir prospère*

.





A MES CHÈRES AMIES

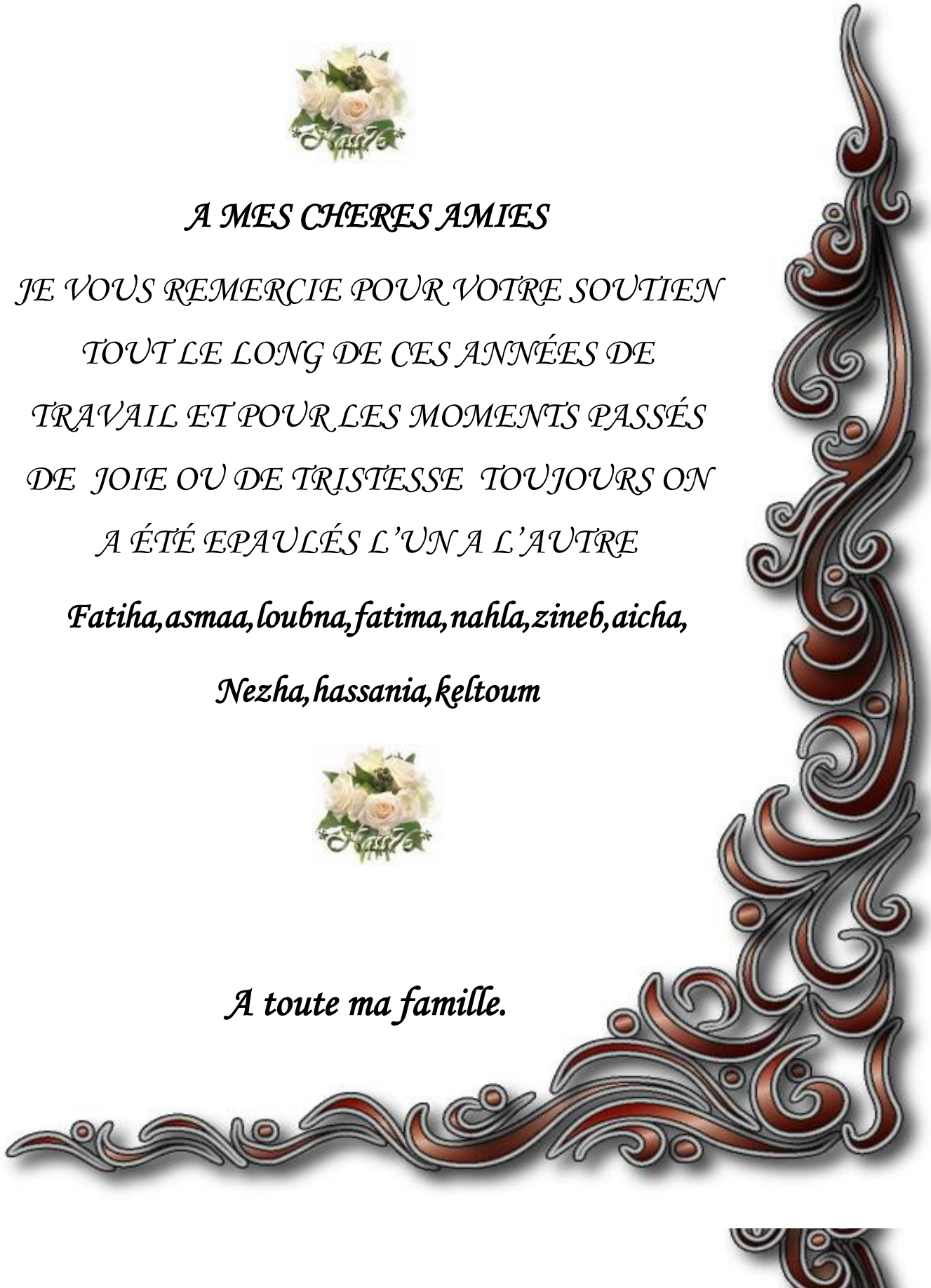
*JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE SOUTIEN
TOUT LE LONG DE CES ANNÉES DE
TRAVAIL ET POUR LES MOMENTS PASSÉS
DE JOIE OU DE TRISTESSE TOUJOURS ON
A ÉTÉ EPAULÉS L'UN A L'AUTRE*

Fatiha, asmaa, loubna, fatima, nahla, zineb, aicha,

Nezha, hassania, keltoum



A toute ma famille.



*À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai
omis de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

À tous mes maîtres.

Remerciements

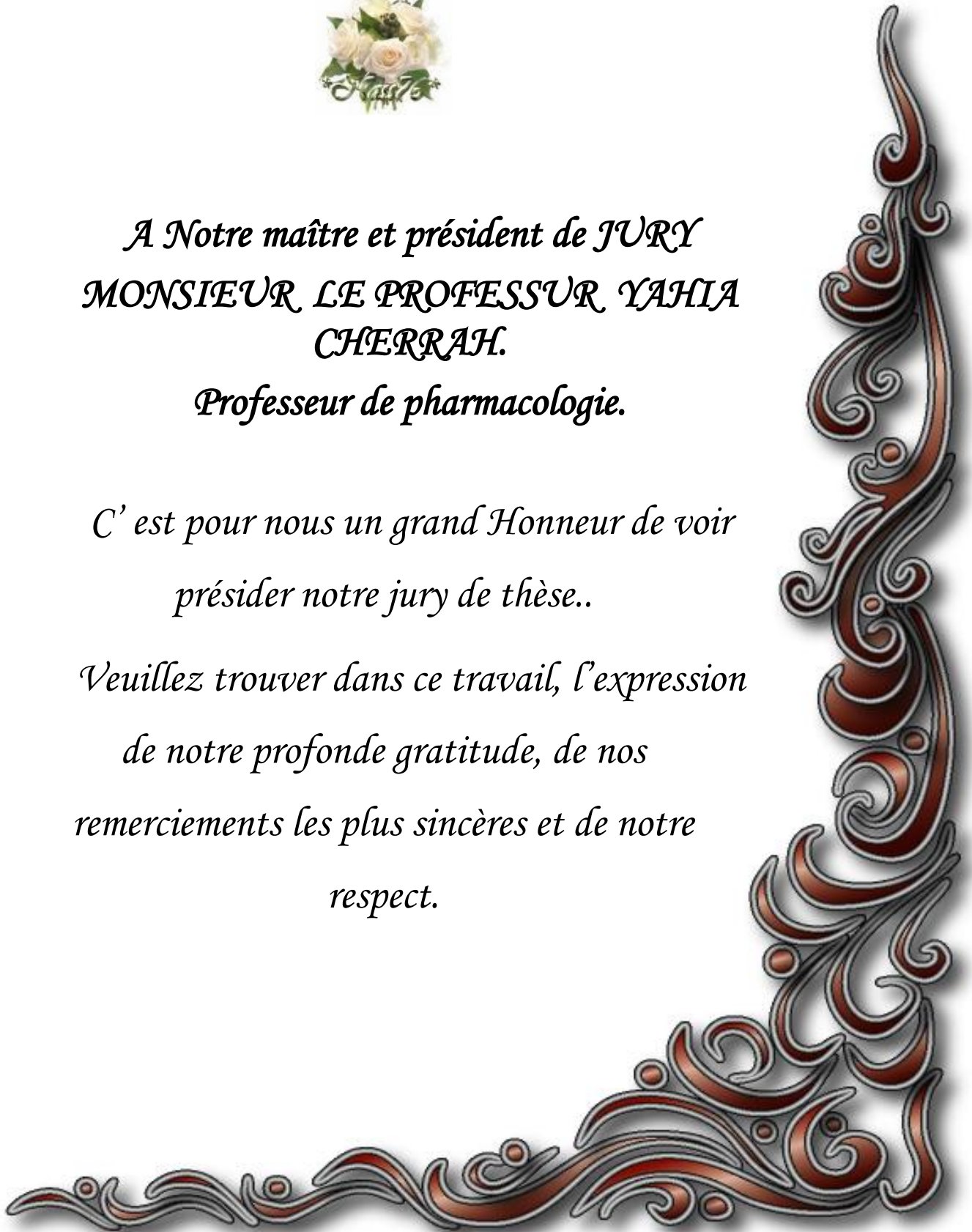


*A Notre maître et président de JURY
MONSIEUR LE PROFESSEUR YAHIA
CHERRAH.*

Professeur de pharmacologie.

*C' est pour nous un grand Honneur de voir
présider notre jury de thèse..*

*Veuillez trouver dans ce travail, l'expression
de notre profonde gratitude, de nos
remerciements les plus sincères et de notre
respect.*





À Notre maître et rapporteur de thèse

Mr LE PROFESSEUR

My.ABBES FAOUZI

Professeur Agrégé de pharmacologie.

*Vous nous avez confié ce travail et vous nous
avez aidé minutieusement avec compétence,
amabilité et patience.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités
humaines n'ont d'égal que votre compétence..*

*Veuillez, Monsieur, accepter l'expression
de notre devouement, notre profond respect et notre
reconnaissance.*



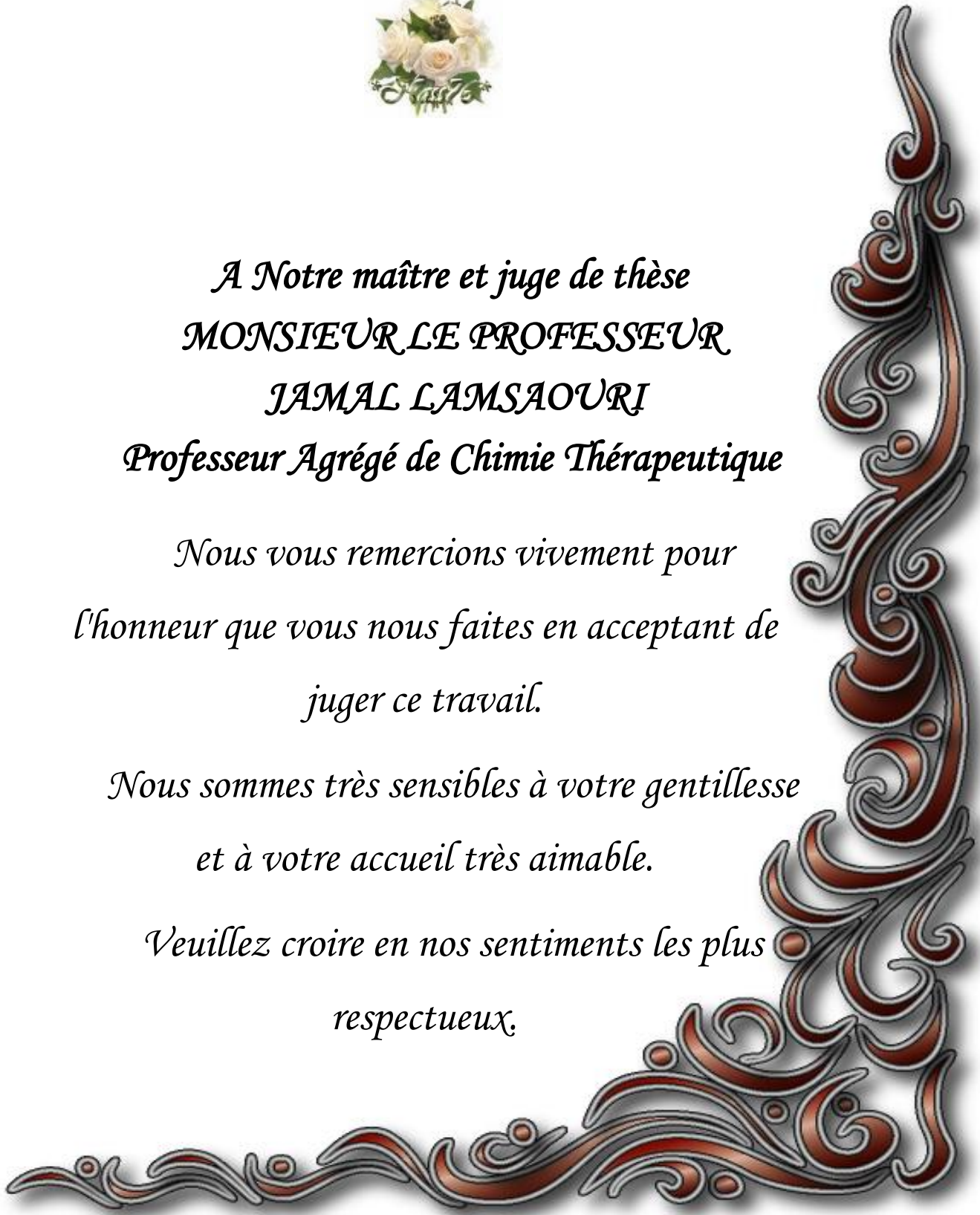


À Notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR
JAMAL LAMSAOURI
Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

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

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse
et à votre accueil très aimable.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus
respectueux.*

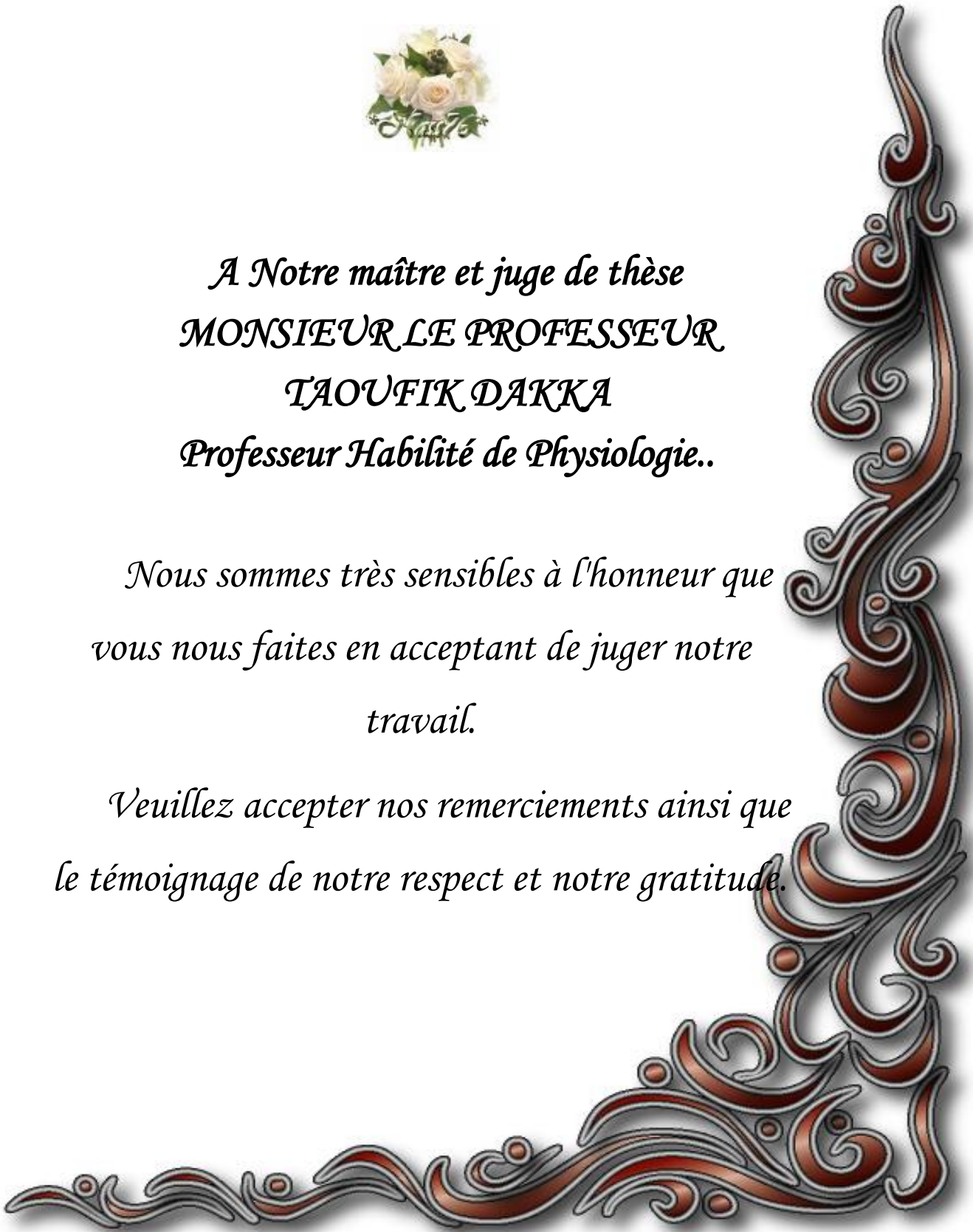




À Notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR
TAOUFIK DAKKA
Professeur Habilité de Physiologie..

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger notre
travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements ainsi que
le témoignage de notre respect et notre gratitude.*



*LISTES DES
ABREVIATIONS, TABLEAUX
FIGURES*

LISTE DES ABREVIATIONS

AF	: ACIDE FOLINQUE
ASC	: AIRE SOUS LA COURBE
BU	: BUSULFAN
CDDP	: CISPLATINE
DL50	: DOSE LETALE 50
FUDR	: FLUORODEOXYURIDINE
5-FU	: 5-FLUORO-URACILE
GSH	: GLUTATHION
IC	: INTERVALLE DE CONFIANCE
CPT11	: IRINOTECAN
MTX	: METHOTREXATE
NSC	: NOYAUX SUPRACHIASMATIQUES
THP	: 4-TETRAHYDROXYLDONORUBICINE
VRH	: VOIE RETINO-HYPOTHALAMIQUE

Liste des figures

Figure	Titre de la figure	Page
Figure 1	Les diverses étapes de la voie d'Embden-Meyerhof	9
Figure 2	voie pentose phosphate.	10
Figure 3	A : Structure tridimensionnelle d'un tétramère de G6PD. B : Vue stéréoscopique de ce tétramère.	13
Figure 4	Schéma montrant le site de fixation du coenzyme (région I), le site catalytique (région IV) et la zone de contact entre les sous-unités A et B stabilisées par la molécule de NADP+.	15
Figure 5	Vue de la région où se fixe la molécule de NADP+ structurelle.	15
Figure 6	Rôle biochimique de la G6PD à l'entrée de la voie des pentoses phosphates.	20
Figure 7	voie de pentose.	23
Figure 8	Métabolisme du glutathion.	24
Figure 9	Métabolisme de glutathion et voie de pentose phosphate en association contre les agents oxydants	25
Figure 10	Formation corps de Heinz.	26
Figure 11	Globules rouges avec corps de Heinz.	26
Figure 12	lors d'une crise hémolytique aiguë, l'hémoglobine des globules rouges précipite en formant des corps de Heinz, visibles au microscope optique (à gauche - coloration a méthyl violet) ou électronique (à droite).	27
Figure 13	Représentation du chromosome X et position du gène de la G6PD au locus Xq28	29
Figure 14	Localisation du gène de G6PD au niveau chromosome X.	29
Figure 15	Le gène de la G6PD est localisé dans la région q28 du chromosome X.	30

Figure 16	La transmission du déficit est héréditaire et familiale.	34
------------------	--	----

Figure	Titre de la figure	Page
Figure 17	La mère est "transmettrice" du déficit en G6PD (un X est anormal, l'autre X normal) et le père normal (son seul X est normal): il y a une chance sur deux (50 p.100) que chacune de leur fille soit également transmettrice, et une chance sur deux (50 p. 100) que leurs garçons naissent avec ce déficit.	35
Figure 18	Si le père a un déficit en G6PD (son seul X est anormal) et que la mère est normale (ses 2 X sont normaux): tous leurs garçons seront normaux et toutes leurs filles seront transmettrice. Cela veut dire que les filles d'un mâle déficitaire pourront avoir des enfants déficients.	36
Figure 19	Les femmes à la fois transmettrices et atteintes du déficit sont très rares, et sont le fait d'un couple où le père est atteint et la mère transmettrice. Si elles épousent un homme normal tous leurs garçons auront le déficit et toutes leurs filles seront transmettrices.	37
Figure 20	Variantes de la G6PD.	43
Figure 21	Diminution de l'activité G6PD en fonction de l'âge de l'érythrocyte pour les formes normale, A- et méditerranéenne de l'enzyme.	46
Figure 22	La représentation tridimensionnelle de la G6PD nous montre que les deux modifications structurales présentes dans la plus fréquente des formes A- sont très proches l'une de l'autre dans l'espace.	46
Figure 23	La représentation tridimensionnelle de la G6PD nous montre que l'anomalie de structure, à l'origine de la forme méditerranéenne située à distance du site catalytique.	47
Figure 24	Répartition – exprimée en pourcentage de la population mondiale – .	49
Figure 25	Répartition mondiale du déficit en G6PD, pays par pays.	51
Figure 26	le paludisme dans l'Ancien Monde au XIXe siècle. Noter la similarité avec la répartition du déficit en G6PD (voir figure 25).	53

	Les seules exceptions où le déficit en G6PD est fréquent mais où le paludisme ne sévit pas (Europe du Sud et Amérique du Nord) s'expliquent aisément.	
Figure 27	Mécanisme de réduction de la méthémoglobine par le bleu de méthylène administré au cours des intoxications par les produits méthémoglobinisants.	66
Figure 28	Les fèves sont consommées séchées ou fraîches.	72
Figure 29	A. Monomère de pyruvate kinase (PK) : le site catalytique fixant une molécule de phosphoénol pyruvate (PEP) (en rouge) se situe entre les domaines A et B. Un ion Mn^{++} (en vert) et un ion K^{+} (en bleu) interviennent dans le site actif. Le site régulateur est visualisé par la molécule de fructose diphosphate (F1-6dP) (en jaune). B. La forme active de l'enzyme est un homotétramère.	79
Figure 30	isouramil et divicine seules <i>deux molécules</i> de type pyrimidinique sont reconnues comme molécules à risque chez les personnes déficitaires en G6PD.	97

Liste des tableaux

Tableau	Nom du tableau	Page
Tableau I	Localisation et fonction des 12 régions conservées dans la molécule de G6PD	17
Tableau II	Corrélations structure–fonction et nombre de variantes des divers types identifiées dans chaque région	40
Tableau III	produit susceptibles d’occasionner un accident hémolytique chez un sujet déficient en G6PD ..	68

Sommaire

I-Introduction1

II-Concepts de la chronobiologie :3

II.1-Définition de la chronobiologie:3

II.2-Homéostasie ou chronobiologie:3

II.3-Introduction aux rythmes biologiques:4

II.3.1-Définitions 4

II.3.2-Rythmes en chimie et en biochimie 5

II.3.3-Rythme cellulaire 5

II.3.4-Paramètres des rythmes biologiques: 6

II.3.5- Variété des rythmes chez l'homme 7

II.4-Le système circadien: 11

II. 4.1-La nature endogène des rythmes circadiens: 11

II.4.2-L'horloge biologique centrale: 13

II.4.3-La synchronisation des rythmes: 17

II.4.4-Les rythmes marqueurs : 19

III-Chronopharmacologie:22

III.1-Définition: 22

III.2-Chronotolérance et chronotoxicité: 23

III.3-De la Pharmacocinétique à la Chronophar-macocinétique ou chronocinétique: 24

III.3.1- Pharmacocinétique: 24

III.3.2-Chronopharmacocinétique: 27

b-Variation temporelle du transport: 31

c-Variation temporelle de la distribution: 32

d-Variation temporelle du métabolisme 33

e-Variation temporelle de l'élimination: 34

III.3.3-Conclusion: 35

III.4-Chronesthésie et chronergie 37

III.4.1-La chronesthésie: 37

III.4.2-La chronergie: 38

IV-Chronothérapie des cancers:39

IV.1-chronothérapie: 39

IV.1.1-Définition: 39

IV.1.2-Buts : 39

IV.2-Le cancer:[61]	41
IV.2.1-Définition et généralités :	41
<i>a-Définition:</i>	41
<i>b-Classification des cancers</i>	41
<i>c-Caractéristiques des cellules cancéreuses</i>	42
<i>d-Causes et mécanismes des cancers</i>	44
<i>e-Traitements</i>	48
IV.2.2-Principales classes d'anticancéreux :	52
IV.2.3-Toxicités aiguës et chroniques des chimiothérapies :[62]	55
IV.3-Rythmes biologiques en cancérologie :	57
IV.3.1-Rythmes de la susceptibilité tissulaire:(livre chrono)	57
<i>a-rythmes des tissus sains:</i>	57
<i>b-Rythmes des tumeurs :</i>	59
IV.3.2-Chronovulnérabilité des cellules cancéreuses aux agents chimiques et physiques:	60
IV.3.3-Chronotolérance des cellules saines vis-à-vis d'agents anticancéreux:	61
IV.3.4-Variations circadiennes de l'action des anticancéreux:	62
<i>a-Fluoropyrimidines:</i>	62
<i>b-Fluorodésoxyuridine(FUDR):</i>	69
<i>c-Irinotecan:</i>	71
<i>d-Anthracyclines:</i>	72
<i>e-Complexes de platine:</i>	75
<i>f-6-Mercaptopurine et Methotrexate:</i>	77
<i>g-Busulfan:</i>	78
<i>h-Alcaloïdes d'origine végétale:</i>	79
IV.4-Validation du principe de chronothérapie pour les cancers colorectaux:	80
IV.5-Altération des rythmes biologiques durant le cancer,et impact sur l'individualisation du traitement chronothérapeutique:	81

V-Perspectives cliniques de la chronopharmacologie des anticancéreux:89

V.1-Outils actuellement disponibles:	89
V.2-Intérêt des systèmes à usage ambulatoire:	92
V.2-Limites de la chronomodulation de la chimiothérapie anticancéreuse:	94
V.3-Chronoradiothérapie et chronochirurgie:	95
V.3.1-Chronoradiothérapie :	95
V.3.2-Chronochirurgie :	95
Conclusion générale.....	97

I-Introduction

La chronobiologie étudie l'organisation dans le temps des êtres vivants. Les anciens comme Hippocrate, avaient compris l'intérêt de l'étude des rythmes biologiques. Celui-ci est indiscutablement le père de la chronopathologie.

Au début des années 70 la chronopharmacologie a acquis droit de cité, en tant que discipline scientifique grâce à A.Reinberg et F.Halberg. Elle se définit comme l'étude des variations des effets des médicaments en fonction des heures d'administration.

L'objectif de ce travail est de montrer l'intérêt de la chronopharmacologie dans l'amélioration des thérapeutiques de maladies qui elles mêmes connaissent des variations rythmiques (chronopathologie).

Dans une première partie, nous allons nous attacher à montrer l'existence de rythmes biologiques cadencés par une horloge biologique centrale qui est : les noyaux supra-chiasmatiques puis nous prendrons l'exemple du rythme circadien pour une étude détaillée.

Dans une deuxième partie, nous étudierons la chronopharmacologie et ses concepts ainsi nous allons définir la chronotolérance, chronotoxicité, chronesthésie, chronergie et chronopharmacocinétique cette dernière détaillée par des exemples concrets de variation temporelle de pharmacocinétique de médicaments.

Dans une troisième partie nous aborderons la chronothérapie des cancers, nous étudierons les rythmes des tissus sains et des tumeurs ainsi que les rythmes de l'action des anticancéreux.

Enfin, nous finirons par les perspectives cliniques de la chronopharmacologie des anticancéreux.

II-Concepts de la chronobiologie :

II.1-Définition de la chronobiologie:

La chronobiologie (des latins : chronos "temps"; bios "vie"; et logos "science") est l'étude de l'organisation temporelle des êtres vivants, des mécanismes qui en assurent la régulation (contrôle, maintien) et ses altérations. Cette discipline traite essentiellement de l'étude des rythmes biologiques. [1 ; 2,3,4]

II.2-Homéostasie ou chronobiologie:

La physiologie moderne, née au milieu du siècle dernier, a prétendu que les rythmes journaliers, mensuels ou annuels se produisaient sur une base organique stable, le but de chaque fonction physiologique étant de maintenir en équilibre constant le milieu intérieur. Ce principe "d'homéostasie" a été imposé comme une vérité première et a servi de base à plusieurs générations de chercheurs. [5]

Dans les années 50, les chercheurs ont découvert l'existence de variations spontanées et rythmiques de nombreuses fonctions physiologiques. Ces observations étaient contraires à tous les préjugés de l'époque. [5]

En 1962, Michel Siffre passe 62 jours seul dans le gouffre du Scarrasson, à la frontière franco-italienne. On découvre l'existence d'un rythme spontané veille-sommeil d'environ 24h. Les expériences sur l'isolement et les rythmes deviennent alors mieux connues du grand public :

Les rythmes se présentent comme une propriété fondamentale de la matière vivante, relativement indépendante de l'environnement, et ils sont fréquents. Ces cycles, rythmes et pulsations des fonctions physiologiques maintiennent le milieu intérieur en équilibre apparent et se produisent dans un ordre déterminé.[5]

II.3-Introduction aux rythmes biologiques:

II.3.1-Définitions

Un rythme biologique est une variation régulière et involontaire d'une fonction physiologique, d'un métabolisme, d'une activité cellulaire ou tissulaire, d'une tendance instinctive ou d'une fonction neuro-psychique.[5]

On rencontre des cycles et des rythmes chez tous les organismes vivants, de l'algue unicellulaire à l'organisme le plus complexe. Une huître, placée dans un aquarium isolé des variations de température et de lumière, continue à s'ouvrir et à se fermer au rythme d'une marée fictive. [5]

Les rythmes ont une origine endogène, liée aux propriétés des systèmes biologiques et aux particularités génétiques des êtres vivants.

Les rythmes concernent aussi le dynamisme des instincts primaires, c'est à dire les pulsions instinctives, l'activité neuropsychique et le comportement des êtres vivants. Ils se manifestent dans le développement, la pleine activité et le déclin de grandes fonctions comme la reproduction au cours de l'existence. Grâce à eux, les activités physiologiques s'enchaînent et s'adaptent à un environnement naturel qui, lui aussi, varie régulièrement. [5]

II.3.2-Rythmes en chimie et en biochimie

Au niveau le plus élémentaire, les chimistes étudient des réactions naturellement périodiques. On connaît actuellement une soixantaine de réactions susceptibles de produire des oscillations, avec de nombreuses variantes. (Rythmes et formes en chimie, PUF 97)

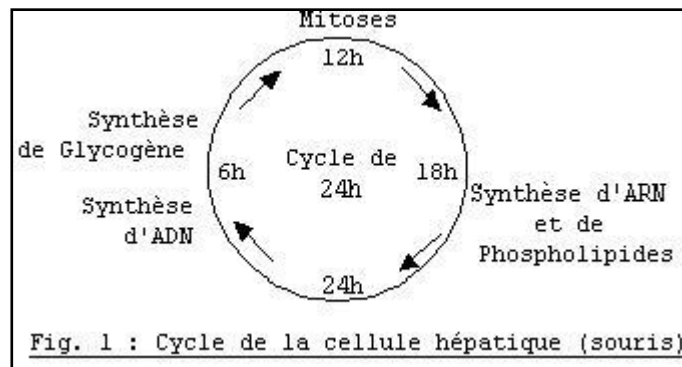
- Dans l'expérience de Bray, 1921, la décomposition catalytique de l'eau oxygénée H_2O_2 produit un dégagement périodique de dioxygène O_2 .
- En 1973, Briggs et Rausher améliorent cette réaction et obtiennent une sorte de "clignotant chimique". Le mélange passe périodiquement de l'incolore au bleu puis au jaune en une dizaine de secondes, jusqu'à épuisement de la réaction.
- L'oscillation du système glycolytique des cellules de levures, découverte en 1956, est étudiée systématiquement depuis 1964. Il s'agit alors d'un phénomène biochimique périodique naturel.

II.3.3-Rythme cellulaire

Une cellule isolée possède déjà un rythme simplifié, aspect fondamental de son activité (fig. 1). Cette cellule ne peut pas tout faire à la fois et les différentes synthèses s'y succèdent selon un ordre et un horaire déterminés sur une durée de 24 h.

Cette suite se répète régulièrement et la majorité des organismes unicellulaires fonctionnent ainsi selon un rythme spontané de 24 h. Ce cycle cellulaire persiste quand la cellule est complètement isolée du monde extérieur, ce qui indique une origine endogène, liée aux métabolismes

cellulaires et aux gènes. Dans le foie d'un animal nocturne comme la souris, les mitoses se produisent à un moment assez précis, vers 12 h, et elles dépendent de toutes les autres synthèses cellulaires qui précèdent. [5]



II.3.4-Paramètres des rythmes biologiques:

Quatre paramètres caractérisent un rythme biologique (figure 2) :

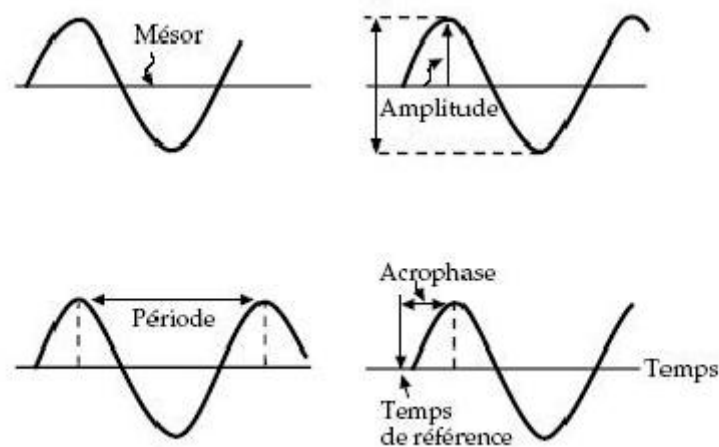


Figure 2 : Les paramètres caractéristiques d'une fonction rythmique

(d'après Touitou Y.,1996).

- Période : c'est le temps qui sépare deux pics ou deux creux successifs.

- Amplitude : c'est la moitié de la variation totale du rythme.
- Acrophase : représente le point maximal de la variation.
- Mesor (Midline Estimeted Statistic Of Rhythm): Ligne représentant une moyenne des variations du rythme constante dans le temps.

II.3.5- Variété des rythmes chez l'homme

Les rythmes concernent les métabolismes cellulaires, les grandes fonctions vitales, le système nerveux et la motricité. Certains rythmes durent quelques minutes, d'autres une ou plusieurs heures. Les rythmes de 24 heures sont habituellement synchronisés avec l'alternance jour et nuit, activité et repos. Il en est encore qui durent plusieurs semaines, voire des mois ou des années.

Quelques exemples, classés selon les systèmes biologiques concernés :

- **Individu** : rythme de croissance, puberté puis cycles de reproduction.
Variations annuelles de l'activité sexuelle, qui tend à augmenter en automne chez l'homme.
- **Organes** : cycle d'alimentation et de repos digestif. Révolution cardiaque et rythme respiratoire. Cycle menstruel de 28 jours, grossesse de 9 mois.
- **Motricité** : mouvements naturels alternatifs comme la marche.
- **Système nerveux central** : alternance veille-sommeil sur un rythme de 24 h. Phases de sommeil paradoxal qui se renouvellent

en moyenne toutes les 90 mn. Rythmes enregistrés par l'électro-encéphalogramme.

- **Système nerveux végétatif** : mouvement régulier et automatique du tube digestif (péristaltisme).
- **Psychisme** : fluctuations de la vigilance diurne sur une période de 90 mn.
- **Glandes exocrines** : sécrétion acide gastrique pendant la première partie de la nuit.
- **Variations hormonales plus ou moins rapides** : la sécrétion du cortisol intervient selon deux rythmes d'environ 90 et 45 mn, superposés à un rythme de 24 h. Rythme de base de 24 h pour la plupart des sécrétions hormonales.
- **Sécrétions pulsatiles** : chez la femme en milieu de cycle, l'hypothalamus sécrète la LH-RH par pics de quelques minutes toutes les 90 mn, ce qui entraîne une libération pulsatile de LH et FSH. D'autres sécrétions hormonales comme celle d'insuline, de glucagon ou d'hormone de croissance sont également pulsatiles.
- **Tissus** : cycles de la sensibilité tissulaire à l'action d'une hormone.
- **Cellules sanguines** : variation nycthémérales du nombre de lymphocytes B ou d'éosinophiles dans le sang.
- **Défenses immunitaires** : variation nycthémérale et annuelle.
- **Epithélium cilié** : mouvement régulier des cils.
- **Cellules myocardiques** : mises en culture, elles conservent un rythme spontané de contraction.
- **Cycle cellulaire des mitoses** : pic nocturne chez l'homme.

Classement de ces nombreux rythmes

❖ Selon la période observée pour un paramètre ou une activité biologique, on distingue les rythmes (Figure 3) :

- **ultradiens**, inférieurs à 24 h (haute fréquence).
- **circasemidien**, d'environ 12 h.
- **circadiens**, d'environ 24 h (rythme nycthéméral).
- **infradiens** au delà de 24 h (basse fréquence), ces rythmes se subdivisent en:

- ✓ **circaseptidiens**: environ 7 jours
- ✓ **circamensuels** : environ 1 mois
- ✓ **circanuels** : environ 1 an (rythmes saisonniers)

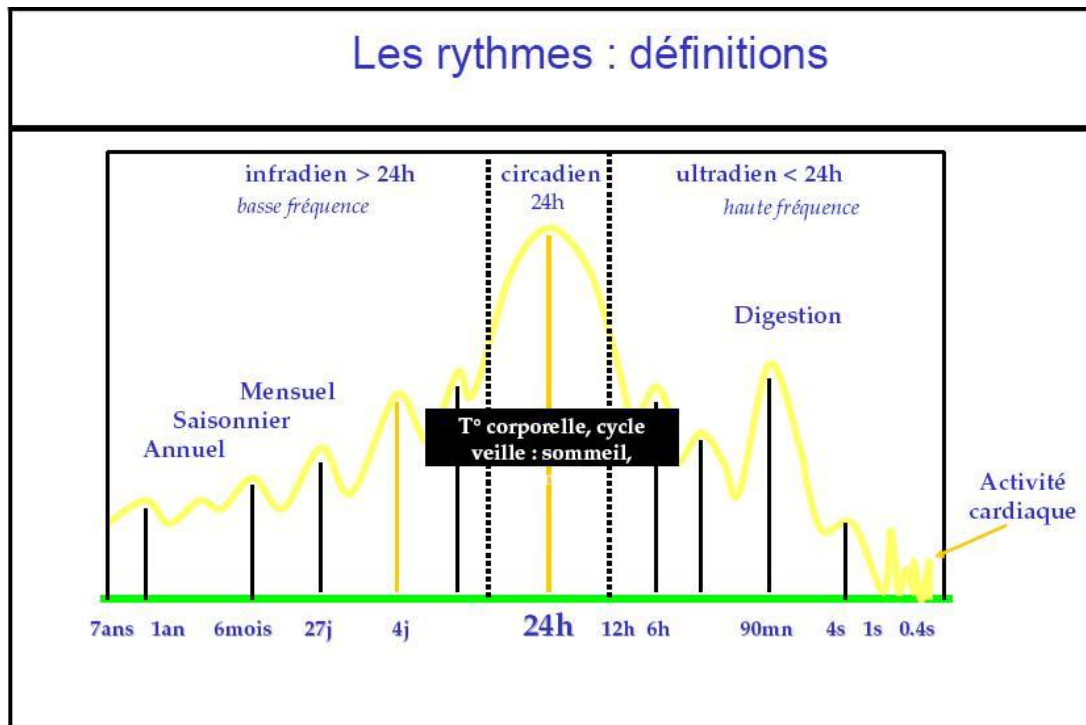
❖ Selon l'horaire on distingue des activités nocturnes, diurnes ou autres.

❖ Selon la courbe de variation on distingue :

- Des fluctuations modérées autour d'une valeur moyenne : taux de potassium, température.
- Des variations sinusoïdales : respiration, taux moyen de cortisol sur 24 h.
- Des alternances entre activité et repos : cycle veille-sommeil, sécrétion de mélatonine.
- Des pics brefs et réguliers d'une sécrétion ou d'une activité biologique : LH et FSH.

Chez l'homme, la multiplicité des rythmes fait penser aux différents rouages d'une montre qui s'entraînent les uns les autres, et il existe certainement des couplages entre les différentes activités biologiques. Le rythme nycthéméral de 24 heures est le plus apparent, et le cycle génital de 28 j chez la femme semble le mieux connu sur le plan hormonal. Même des paramètres relativement stables comme la température ou le taux de potassium présentent des variations nycthémérales, de sorte que l'homéostasie peut être regardée comme une limite des phénomènes rythmiques. Il y a dans le monde vivant toutes sortes de rythmes, 7 j pour la reproduction de certains champignons, 1 an pour l'hibernation et de nombreux cycles de reproduction ou de migration, 15 ans pour la floraison d'une variété de bambous quelle que soit son implantation géographique. Il existe une espèce de poisson qui change de sexe à l'âge de 6 ans... [5]

Figure 3



II.4-Le système circadien:

II. 4.1-La nature endogène des rythmes circadiens:

Compte tenu que l'être humain vit dans un milieu qui fluctue en fonction de l'heure du lever et du coucher du soleil ou encore selon les saisons, on peut se demander si les rythmes biologiques se produisent en réaction aux changements dans l'environnement ou s'il s'agit d'une propriété intrinsèque de l'organisme.

Selon Touitou et Haus [6 ;7], les philosophes anciens, tels Aristote et Dioclès, pensaient que les phénomènes cycliques étaient reliés à l'astronomie et Hippocrate aurait même recommandé que le médecin ne

devrait pas soigner des patients à moins qu'il n'ait une reconnaissance des signes astronomiques. Cette croyance suggérait donc que les rythmes biologiques étaient exogènes à l'organisme et qu'ils étaient causés par des facteurs externes à l'organisme.

La première observation tendant à démontrer la nature endogène de certains rythmes biologiques a été faite par le Français J.J. d'Ortous de Mairan qui étudiait les changements diurnes du mimosa, une plante dont les feuilles s'ouvrent et se referment durant la nuit [6 ;8]. En 1729, De Mairan a démontré que l'exposition au soleil n'était pas nécessaire pour expliquer le mouvement des feuilles puisque celui-ci se produit même lorsque la plante est placée à l'obscurité complète pendant le nycthémère [6 ;8]. Des données similaires ont été rapportées en 1758 par Duhamel du Monceau pour les mouvements des feuilles de sensitive [6 ; 9]. Ces observations initiales suggèrent donc que la périodicité n'est pas nécessairement causée par la présence ou l'absence de la lumière du soleil, mais qu'elle pourrait être d'origine endogène à l'organisme.

C'est aussi en physiologie végétale que fut démontrée initialement la composante génétique des rythmes circadiens. En 1935, Bunning a observé que le rythme circadien de la tige et des feuilles du *Phaseolus* variait de façon importante selon l'origine de la plante. La période du rythme variait de 23 à 27 heures selon la source de la plante [6 ; 10], et cette caractéristique se transmettait de génération en génération selon les lois de la génétique.

Chez l'humain, Reinberg indique qu'en étudiant les rythmes circadiens de l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes de garçons mono- et

dizygotes "l'allure des courbes, leurs composantes circadiennes et ultradiennes, leurs analyses spectrales montraient une similitude chez les monozygotes, persistantes avec la croissance, alors que les mêmes analyses des séries temporelles des dizygotes, faisaient au contraire apparaître des dissemblances" [6 ;11]. Les progrès fulgurants de la biologie moléculaire et de la génétique ces dernières années ont permis d'accéder au cœur même des mécanismes cellulaires responsables des rythmes circadiens et de leur relation avec l'environnement extérieur, des anomalies génétiques pourraient être à l'origine de certains troubles des rythmes [6 ;12]. Une caractéristique du gène humain "CLOCK" a même déjà été identifiée en relation avec la préférence diurne qui fait de nous une personne matinale ou un oiseau de nuit [6 ;13]. En 2001, Bjarnason et Coll.[6 ;14] ont observé la présence de 5 gènes "CLOCK" dans la muqueuse buccale de 8 volontaires sains dont le profil circadien était semblable à celui des noyaux supra chiasmatiques (NSC) [6 ;14]. Les caractéristiques génétiques des rythmes circadiens sont étonnamment semblables à travers toute la phylogénie, que ce soit chez les bactéries, les insectes ou les mammifères .ceci suggère que la rythmicité circadienne et l'organisation temporelle des fonctions physiologiques sont des caractéristiques fondamentales des êtres vivants.

II.4.2-L'horloge biologique centrale:

La recherche des mécanismes de l'origine et du contrôle de rythmes biologiques chez les mammifères a conduit les chercheurs à suggérer l'existence d'une structure pouvant agir comme une horloge biologique centrale. Pour contrôler les rythmes circadiens, cette horloge biologique devait remplir plusieurs critères: elle devait osciller avec une période stable

d'environ 24 heures, être indépendante des variations de température mais capable de répondre aux facteurs environnementaux, et être capable d'entraîner l'oscillation de plusieurs autres rythmes circadiens. De plus lorsque cette structure est enlevée chirurgicalement, les autres rythmes circadiens devraient être perturbés et l'implantation de ladite structure devait être capable de rétablir les rythmes circadiens de l'organisme.

Les noyaux supra chiasmatiques sont de petites formations hypothalamiques situées à la base du troisième ventricule, juste au dessous du chiasma optique (voir figure 4 [19]). Le rôle "d'horloge centrale", ou oscillateur circadien, des NSC est appuyé par plusieurs données expérimentales:

- 1- La périodicité de l'activité électrique des NSC est d'environ 24 h, même lorsque ces noyaux sont isolés du reste du cerveau et enregistrés in vitro.

- 2- La destruction bilatérale des NSC ou leur isolement chirurgical entraîne la disparition de rythmes circadiens comme ceux de l'activité locomotrice, du cycle éveil-sommeil, de la prise des aliments, la température corporelle, la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale, de prolactine et d'ACTH. Les rythmes circadiens de plusieurs récepteurs cérébraux disparaissent après une destruction des NSC; c'est le cas des récepteurs cholinergiques, adrénergiques, et morphiniques [6 ;15]. Par contre, l'activité corticosurrénalienne du rat persiste, bien que la

suppression des NSC ait entraîné l'abolition du rythme de l'ACTH.[6 ;16]

3- La transplantation de NSC fœtal restaure la rythmicité circadienne chez des rats et des hamsters rendus arythmiques par une lésion de leurs NSC. La démonstration la plus concluante provient toutefois des études de transplantation utilisant une espèce mutante de hamsters caractérisées par une période endogène très courte (20h). Dans ce protocole expérimental, on détruit d'abord les NSC de hamsters "normaux", ayant une périodicité circadienne de 24heures. Suite à cette opération, les animaux perdent toute rythmicité dans leur cycle activité-repos.on leur implante ensuite les NSC de hamsters mutants. Cette opération non seulement restaure la rythmicité, mais elle la restaure avec la période circadienne des donneurs, soit 20 heures [6 ;17].

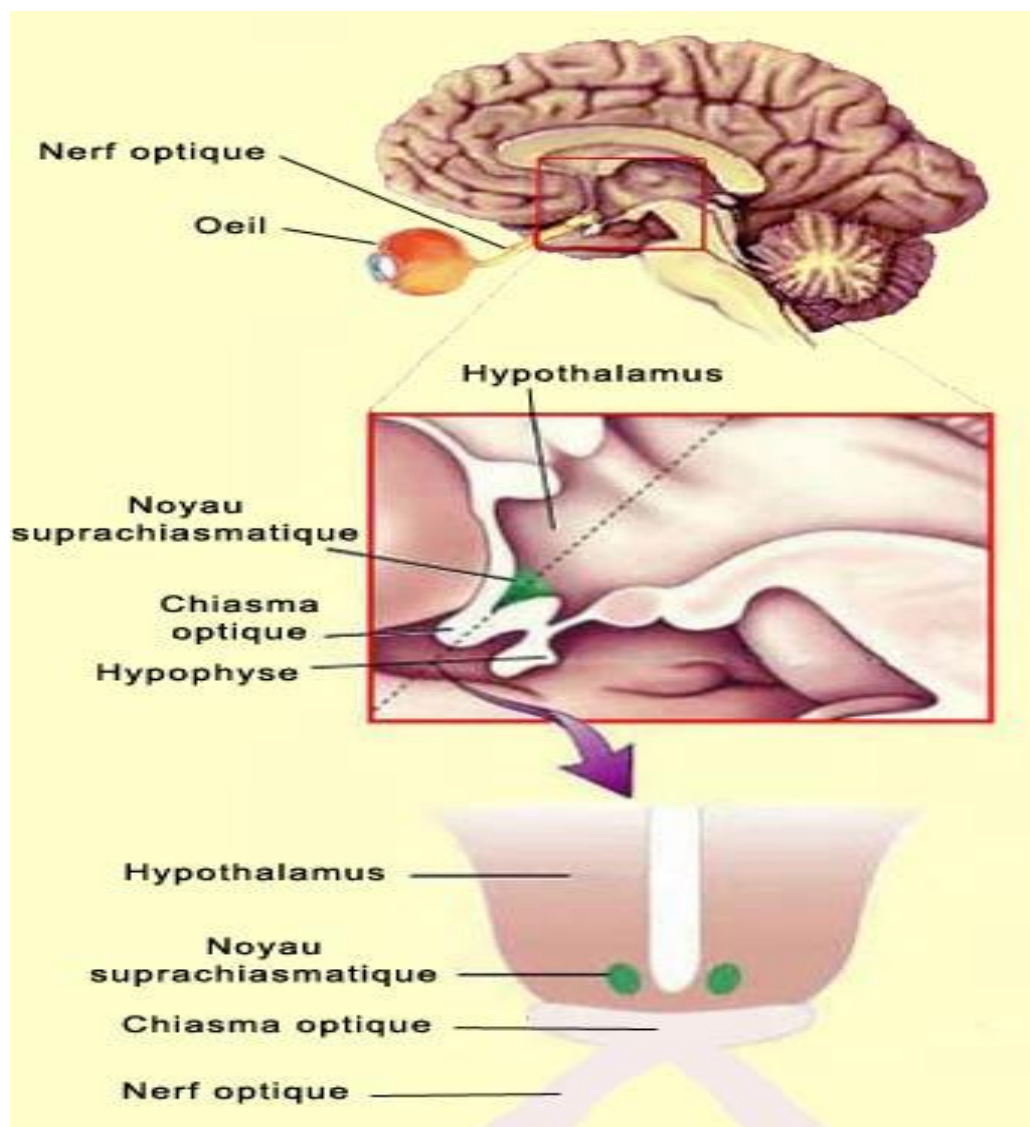
4-Finalement, les NSC reçoivent les signaux lumineux nécessaires à la synchronisation avec les cycles environnementaux.

Il ne fait donc aucun doute que les NSC sont le site de l'oscillateur circadien principal, mais il est possible que celui-ci ne soit pas unique.

D'autres structures, comme la rétine par exemple, semblent contenir des horloges capables de générer un rythme circadien [6 ;18]. Il est possible aussi que d'autres structures, corticales ou autres, puissent générer des rythmes circadiens et même agir comme synchroniseur de plusieurs

rythmes. Toutefois, dans l'état actuel des connaissances, ces oscillateurs "esclaves" demeureraient sous le contrôle de l'oscillateur central situé dans les NSC. Seule la recherche permettra d'appuyer ou d'infirmer cette hypothèse.

Figure 4: Les noyaux supra chiasmatiques



II.4.3-La synchronisation des rythmes:

Bien que les rythmes biologiques soient d'origine endogène, ils sont modulés ou ajustés dans le temps par l'environnement. En fait, même si les expériences d'isolement en absence de repères temporels, dans des grottes ou dans les laboratoires spécialement aménagés, indiquent que les rythmes circadiens persistent dans de tels environnements, elles montrent aussi que leur période diffère de 24 heures. On dit que les rythmes sont alors en libre cours endogène (free-running), c'est-à-dire qu'ils sont libres d'exprimer leur période endogène. Chez l'humain, cette période est généralement un peu plus longue que 24 heures et a été estimée à 24,2heures en moyenne [6 ; 19].C'est donc dire que, en absence d'ajustement, notre horloge biologique décalerait d'environ 12 minutes par jour par rapport au cycle jour-nuit du monde extérieur.

Afin de s'adapter de façon optimale à leur environnement, les organismes vivants ont donc besoin de synchroniser leur système circadien sur le cycle jour-nuit de l'environnement qui, lui, suit une périodicité d'exactly 24heures. Pour ce faire, le système circadien utilise des indices temporels présents dans l'environnement, appelés "synchroniseurs". Un synchroniseur est une caractéristique de l'environnement capable d'ajuster et de calibrer les rythmes biologiques.

Plusieurs termes ont été utilisés pour nommer ces facteurs donneurs de temps: "zeigebers [6 ;20], "agents entrainants"[6 ;21]. "Synchroniseurs" [6 ; 22,23].

Chez l'être humain comme chez l'animal, le synchroniseur le plus puissant c'est le cycle lumière-obscurité. Chez les mammifères, il existe anatomiquement une voie nerveuse spécialisée qui a pour fonction spécifique de transmettre le

signal lumineux directement à l'oscillateur circadien: c'est la voie rétino-hypothalamique (VRH) (voir figure 5 [24]). Comme son nom l'indique, cette voie part de la rétine et se rend directement dans les NSC de l'hypothalamus. La VRH est indépendante du système qui permet la vision et il est donc possible pour certaines personnes aveugles, chez qui la rétine est en partie fonctionnelle et la VRH est intacte, de synchroniser leur système circadien avec le cycle lumière-obscurité, même s'ils n'ont aucune perception consciente de la lumière. Le système visuel classique envoie aussi des signaux par une voie indirecte, la voie géniculo-hypothalamique (VGH). Cette information est ensuite traitée par des cellules spécialisées des NSC, qui ont la capacité d'intégrer l'information lumineuse en fonction de sa durée et de son intensité [6 ; 25]. L'oscillateur circadien s'ajuste ensuite selon le moment où l'information lumineuse lui parvient.

On a cru longtemps que le cycle éveil-sommeil était un synchroniseur important pour l'oscillateur circadien. Toutefois, les études récentes suggèrent que cette influence est simplement la conséquence de la modulation du cycle lumière-obscurité, puisque nous recevons beaucoup moins de lumière durant notre sommeil que durant nos périodes éveillées. Dans les expériences où les volontaires sont maintenus en obscurité constante, un changement de l'horaire de sommeil semble être incapable à lui seul de modifier l'ajustement de l'oscillateur circadien [6 ; 26]. D'autres facteurs; comme l'exercice physique, l'horaire des repas, les contacts sociaux et les variations de température et de bruit semblent aussi avoir un certain potentiel pour synchroniser l'oscillateur circadien. Ils sont toutefois beaucoup moins puissants que la lumière et leurs mécanismes d'action sont encore mal connus.

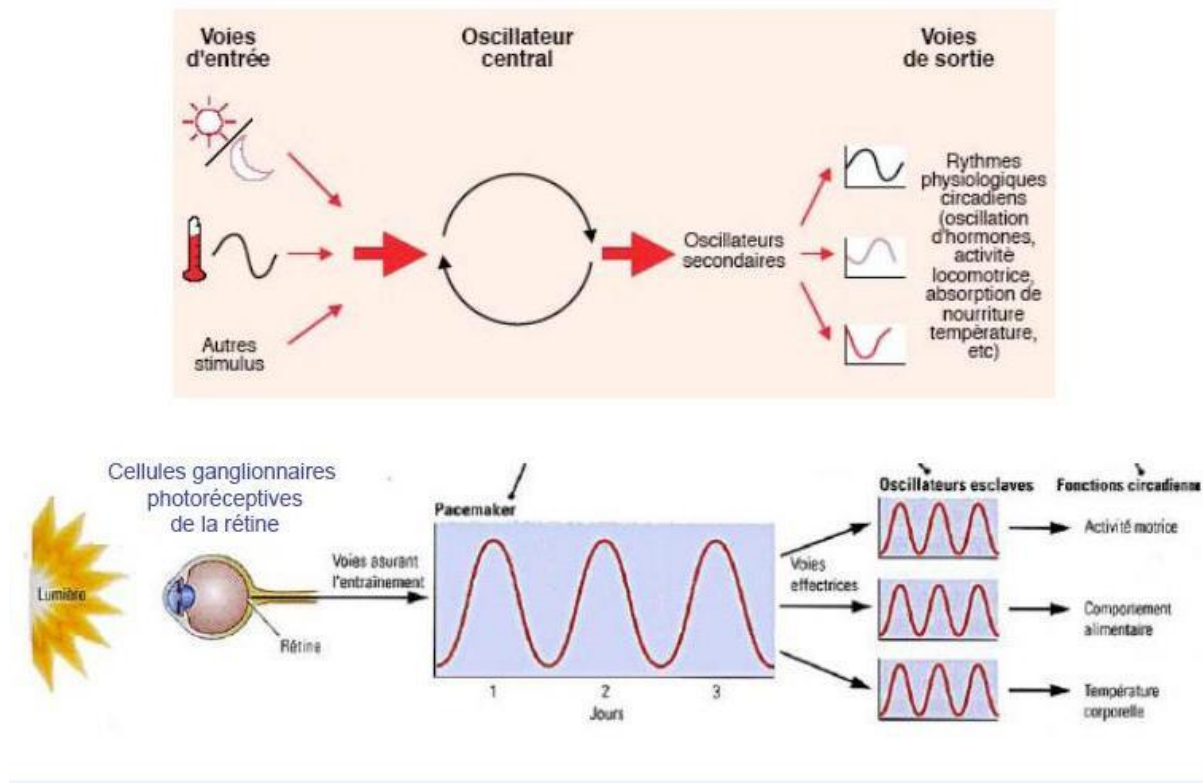


Figure 5 : voie rétinohypothalamique

II.4.4-Les rythmes marqueurs :

La connaissance de la synchronisation d'un sujet ou d'un patient doit être connue si un clinicien veut être en mesure d'interpréter correctement les données biologiques soumises à un rythme biologique donné. Pour connaître l'heure interne (ou la phase) de l'horloge biologique, la façon la plus directe consisterait à implanter une électrode dans les NSC afin d'identifier les moments de forte et faible activité des neurones. Cette approche, parfois utilisée chez l'animal, est évidemment inapplicable chez l'homme. Il est donc nécessaire d'utiliser un rythme circadien qui servira de marqueur et dont la mesure servira d'indicateur pour déterminer les paramètres de l'horloge interne.

Les rythmes commandés par l'oscillateur circadien n'ont pas tous leur maximum en même temps, mais ils conservent normalement la même relation (ou angle de phase) entre eux. Par exemple, la température corporelle atteint son maximum 1 à 2 heures après le maximum de sécrétion de mélatonine par la glande pinéale [6 ;27]. Le rythme de température corporelle peut donc être utilisé pour identifier le moment de l'acrophase de la mélatonine chez un individu sans doser la mélatonine plasmatique. En pharmacologie si on peut démontrer que la toxicité d'un anticancéreux est minimale au moment où la température corporelle est très élevée, le clinicien peut décider d'administrer l'anticancéreux au pic de la température corporelle, car on sait que c'est le moment circadien où les effets indésirables du médicament seront moindres. La température corporelle est alors utilisée comme un rythme marqueur de la meilleure tolérance du patient face aux effets indésirables du médicament.

Le choix d'un bon rythme marqueur est toutefois un exercice délicat. En effet si toutes les variables physiologiques et même psychologiques sont sensibles aux signaux de l'oscillateur circadien, il faut se rappeler qu'elles répondent aussi à beaucoup d'autres influences. Lorsqu'on mesure une variable physiologique de façon répétée, le rythme obtenu comporte toujours une composante endogène, en provenance de l'oscillateur circadien, et une composante évoquée, due à des événements internes ou externes à l'organisme. Par exemple, la température corporelle est affectée directement par le sommeil. Si on mesure la température d'une personne qui travaille la nuit et dort durant la journée, on observera un minimum de température durant le jour, sans que ce soit nécessairement un reflet de sa phase circadienne endogène. De même, la sécrétion de mélatonine est directement inhibée par l'exposition à la lumière, donc si on expose une personne à la lumière durant la nuit (un patient hospitalisé

aux soins intensifs, par exemple), il sera impossible d'observer le pic normal de sécrétion qui se produirait à ce moment. En recherche, ces facteurs sont habituellement sévèrement contrôlés afin d'obtenir les estimés les plus "purs" possibles des paramètres circadiens. En clinique, il est important de mieux connaître les facteurs pouvant affecter le rythme sous étude. Ceci est particulièrement important en pharmacologie où plusieurs facteurs externes peuvent expliquer la présence ou l'absence de rythmes biologiques dans l'effet ou la toxicité des médicaments. C'est le cas de la nourriture, par exemple, dont la présence module certains rythmes biologiques de l'intestin ou la toxicité rénale des aminosides.

III-Chronopharmacologie:

III.1-Définition:

La chronopharmacologie n'a acquis droit de cité, en tant que discipline scientifique, qu'au début des années 70 grâce à A.Reinberg et F. Halberg [28 ; 29], [28 ;30], [28 ; 31]. Elle se définit comme "l'étude des variations des effets des médicaments en fonction des heures d'administration" [28 ; 32], et on a découvert récemment que certains médicaments sont en outre susceptibles de modifier certains rythmes biologiques. [28 ; 32]

Afin de bien cerner ces concepts chronopharmacologiques, il est nécessaire de distinguer et de définir les notions suivantes: la chronotolérance, la chronopharmacocinétique, la chronesthésie et la chronergie. La figure 6 montre l'articulation de ces concepts et les situe par rapport aux concepts classiques pour lesquels le temps est ignoré.

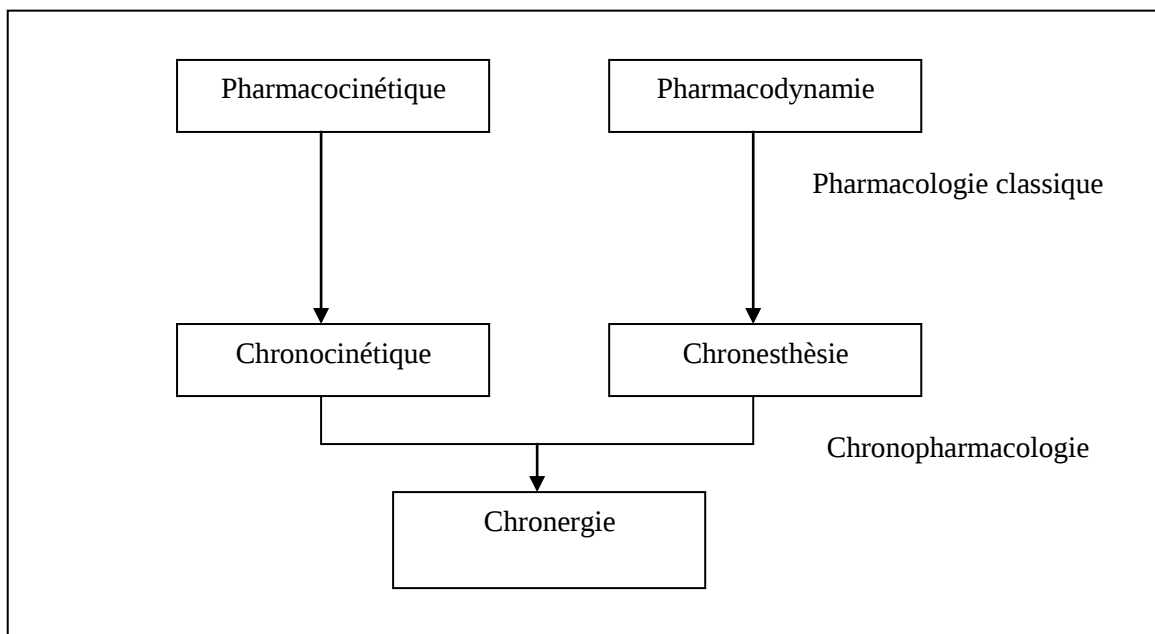


Figure 6:Concepts de chronopharmacologie (D'après Reinberg A.,1991) [31].

III.2-Chronotolérance et chronotoxicité:

Selon Reiberg [28,30], la chronotolérance désigne "les variations rythmiques de la résistance (ou de la susceptibilité) de l'organisme aux effets potentiellement nuisibles d'un médicament".

La chronotolérance est réciproque de la chronotoxicité. L'heure du maximum de l'effet toxique est distant d'environ 12 heures de l'heure du minimum de toxicité (ou de meilleure tolérance) pour un rythme circadien. Ce décalage est de plus ou moins 6 mois pour un rythme circannuel.

Ces rythmes de tolérance et/ou de toxicité peuvent être interprétés comme la résultante de plusieurs facteurs:

- Un rythme de susceptibilité au niveau de l'organe cible.
- Un rythme d'activité des enzymes hépatiques impliqués dans la métabolisation de l'agent administré.
- Un rythme d'élimination rénale.

A la lumière des travaux effectués, on peut considérer qu'il existe, pour une centaine de substances étudiées chez l'animal, des variations périodiques et prévisibles de leurs effets toxiques [28 ; 30]. De ce fait, il est légitime de se poser la question de validité des études de toxicologie expérimentale (détermination de la dose létale 50 ou DL 50), pourtant couramment entreprises, ne faisant référence ni à l'heure de la manipulation, ni à la synchronisation des animaux.

III.3-De la Pharmacocinétique à la Chronopharmacocinétique ou chronocinétique:

III.3.1- Pharmacocinétique:

Lorsqu'un médicament est administré à un patient, la durée et l'intensité de son effet thérapeutique dépendent principalement de la concentration du principe actif présente dans l'organe cible et de ses caractéristiques d'interactions avec les récepteurs pharmacologiques ou les enzymes selon le mécanisme d'action. Cette concentration du médicament au niveau de son site d'action est déterminée non seulement par la dose administrée, mais elle est également contrôlée par les différents paramètres pharmacocinétiques telles que l'absorption lors de l'administration extravasculaire, la distribution intracorporelle, la biotransformation enzymatique et l'excrétion biliaire ou rénale. (voir figure 7, différents processus pharmacocinétique d'un médicament administré par voie orale). La vitesse de ces différents procédés pharmacocinétiques est déterminée par les propriétés physico-chimiques du médicament ou du produit pharmaceutique ainsi que par les facteurs biologiques de l'organisme hôte [6;33]. (voir tableau I : principaux facteurs impliqués en pharmacocinétique).[6]

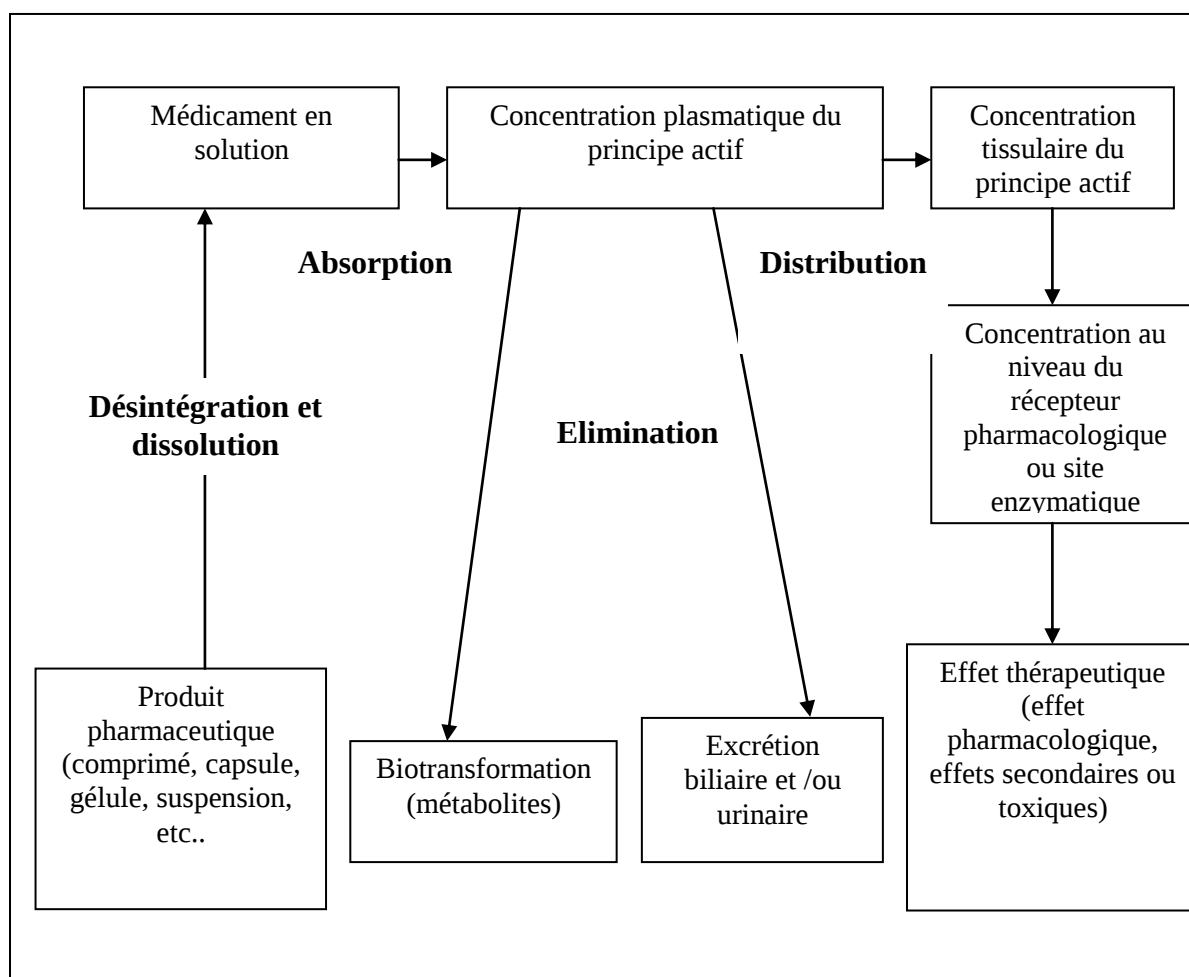


Figure 7 : Schéma représentatif des différents processus pharmacocinétiques d'un médicament administré par voie orale

Tableau I

Principaux facteurs physico-chimiques et biologiques modifiant la pharmacocinétique d'un médicament administré par voie orale.[6]

Facteurs physico-chimiques	Facteurs biologiques
Vitesse de désintégration de la forme solide et des granules de médicament. Excipients pharmaceutiques Viscosité (sirop, émulsion, suspension) Potentiel d'ionisation(pka) Solubilité dans l'eau et les solvants organiques Stabilité chimique Poids moléculaire Aire de surface et état polymorphique du médicament à l'état cristallin Etat hydraté ou anhydre des cristaux du médicament Etat chimique (acide ou base libre, sel organique)	Perfusion sanguine des organes Filtration glomérulaire Sécrétion tubulaire et ph urinaire Etats pathologiques Vidange gastrique Transit intestinal et pH de l'intestin Aire de surface et péristaltisme intestinal Transport actif spécialisé Sécrétion biliaire Perméabilité membranaire Présence de nourriture Fixation aux protéines plasmatiques et tissulaire Activité enzymatique

La fréquence quotidienne d'administration d'un médicament est principalement basée sur sa vitesse d'absorption et sa demi-vie d'élimination dans le but d'obtenir un écart de concentration plasmatique du médicament dit à l'équilibre en présumant de la constance des processus biologiques impliqués en fonction de l'heure de l'administration.[6 ;33]

III.3.2-Chronopharmacocinétique:

Ce terme a été proposé pour désigner "les changements rythmiques et prévisibles dans le temps des paramètres utilisés pour caractériser la pharmacocinétique d'une substance"[28; 30].

Les rythmes biologiques peuvent interférer sur les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme comme le montre la figure 8 .

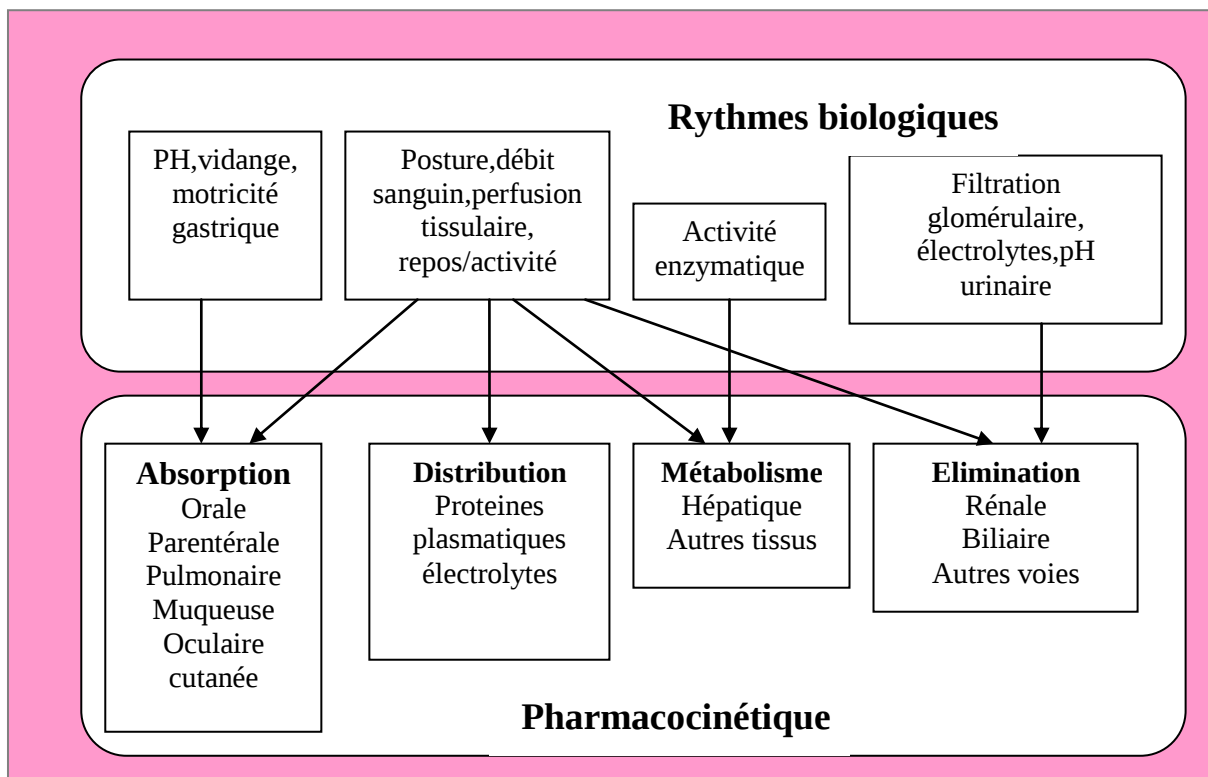


Figure 8: Implication de différents rythmes biologiques au cours des différentes étapes pharmacocinétiques (d'après Bruguerole B., 2001). [28 ; 34]

a-Variation temporelle de l'absorption des médicaments:

Outre la rythmicité de la prise alimentaire, l'absorption est influencée par des facteurs chimiques et physiologiques:

- Facteurs physico-chimiques:

Belanger [28 ; 35] a démontré qu'il existait, chez le rat à jeun, une variation circadienne de l'absorption de médicaments faiblement solubles dans l'eau tels que l'indométacine ou la phénylbutazone, ceci est également observé par Clench chez l'homme avec l'indométacine.[28 ;30]

- Facteurs physiologiques:

L'absorption des médicaments peut varier au cours des 24 heures indépendamment de la présence d'aliments. Après administration orale d'une dose unique de Lorazépam chez l'homme[28 ;34], la prise matinale(7:00)est suivie d'une absorption plus rapide que lors de la prise du soir (19:00).Ni les modifications de posture, ni l'influence de l'alimentation ne peuvent expliquer à elles seules ces différences liées à des variations circadiennes de l'absorption elle-même. Celles-ci s'expliquent par l'existence de rythmes circadiens endogènes. Ainsi,

-La vidange gastrique est beaucoup plus rapide après l'ingestion d'un repas standard à 8:00 qu'à 20:00.[28 ;35]

-La sécrétion de l'acide gastrique favorisant la résorption intestinale des médicaments est maximale la nuit.

-Le transit intestinal est 2 fois plus rapide pendant le jour que pendant la nuit.

-Le débit sanguin intestinal est maximum entre 15:00 et 19:00.

-Les activités enzymatiques de la muqueuse favorisant les échanges sont variables selon l'enzyme et sa localisation intestinale.

-Le volume de la sécrétion biliaire permettant la solubilisation des médicaments insolubles est augmenté pendant le jour.

D'autres voies d'administration peuvent être concernées comme la voie cutanée surtout si on la resitue dans le contexte de l'utilisation récente des procédés transdermiques (patches). Il a été démontré que la pénétration cutanée du méthylnicotinate et de l'hexylnicotinate variait au cours des 24 heures. De même, le passage à travers la peau d'un mélange de lidocaïne et de prilocaïne (Emla ®) chez l'enfant est plus important lorsqu'il est appliqué en fin d'après-midi [36].

L'administration intraveineuse d'un médicament devrait supprimer d'éventuelles variations temporelles qui ne seraient dues qu'à ses variations de résorption. Pourtant, il a été démontré que les variations cinétiques persistaient même après perfusion

intraveineuse à débit constant [37], [38], [49], [40], [41], le tableau II donne quelques exemples de persistance de variations temporelles malgré un apport constant du médicament.

Tableau II
Etude chronocinétique après perfusion intraveineuse à débit constant

Médicament	Caractéristiques de sujets	Conditions d'administration	Principaux résultats	Références
Bupivacaine	13 adultes(intervention chirurgicale orthopédique)	Péridurale continue (0,25 mg/kg/h) durant 36 heures	Variations circadiennes des taux sanguins de bupivacaine. Max. clairance à 06.30 h	Bruguerolle et al. (1988) [37]
Etoposide	9 adultes	Perfusion i.v. continue(40 mg/m ²) durant 14 jours	Pas de variation circadienne significative	Ando et al.(1996) [42]
5-Fluorouracil	7 adultes(cancer de la vessie)	Perfusion i.v. continue (450-966 mg/m ² /jour) durant 5 jours	Taux plasmatiques moyens les plus élevés à 01:00 h	Petit et al.(1988) [43]
Ketoprofen	8 adultes(sciatique)	Perfusion i.v. continue (5mg/kg/jour)	Variation des taux plasmatiques avec un pic à 21.00 h	Decousus et al.(1986) [38]
Ranitidine	6 adultes(ulcère duodéal)	Perfusion i.v. continue(6,25 mg/h) ou perfusion débit sinusoidal de 3,0 à 9,4 mg/h	Taux plasmatiques moyens les plus élevés à 22.00h Absence de variation après perfusion à débit sinusoidal	Sanderset al. (1992) [44]
Terbutaline	15 adultes asthmatiques	Perfusion à débit constant0,033 mg/kg durant 24 heures précédée d'un bolus de 2,94 µg/kg	Taux plasmatiques les plus élevés à 23.00 h	Philip-Joet et al. (1992) [45]
Théophylline	10 enfants asthmatiques	Perfusion continue pendant 24 heures	Pas de variation temporelle significative des taux	Coulthard et al. (1983) [46]
Théophylline	8 enfants asthmatiques	Perfusion continue pendant 36 heures	Pas de variation temporelle significative des taux	Uematsu et al. (1986) [47]
Vinsedine	25 adultes(cancer du poumon)	Perfusion i.v. continue (3 mg/m ² /jour) durant 48 heures	Taux plasmatiques les plus élevés à 12.00 h	Focan et al. (1989) [48]

b-Variation temporelle du transport:

Plusieurs vecteurs (protéines, érythrocytes, etc...) vont véhiculer le médicament dans le sang jusqu'aux différents secteurs de l'organisme où celui-ci sera distribué.

Les rythmes circadiens qui caractérisent les protéines plasmatiques, et ceux qui affectent les membranes des érythrocytes vont moduler la concentration de la fraction libre disponible dans le sang circulant.

- **Rythmes de la fixation protéique:**

Les médicaments sont transportés dans le sang sous forme liée aux protéines, inactivée temporairement, ou sous forme libre, pharmacologiquement active. Le taux de fixation des médicaments aux protéines de transport est en corrélation avec les concentrations plasmatiques de ces protéines. Or celles-ci varient:

-au cours de la journée:

Les pics circadiens se situent entre 12:00 et 18:00.

Un creux marqué survient entre minuit et 4:00.

-au cours de l'année:

Il existe un rythme circannuel des protéines plasmatiques chez l'homme avec un maximum en automne.

-selon l'âge:

La chute nocturne des protéines totales plasmatiques circulantes est encore plus importante chez le vieillard que chez le jeune adulte; donc, la fraction libre active de certains médicaments est plus élevée pendant la nuit chez les sujets âgés.

- Rythmes de la pénétration intra-érythrocytaire:

Bruguerole [49] a mis en évidence une variation circadienne du passage érythrocytaire de la lidocaine chez le rat avec un pic durant la période nocturne d'activité. Ces données sont en accord avec les variations temporelles observées pour la fluidité de la membrane des érythrocytes dont le maximum se situe à 18:00 chez l'homme.

c-Variation temporelle de la distribution:

La distribution du médicament, c'est-à-dire son passage à travers les membranes biologiques de l'organisme, varie en fonction de l'heure. Ainsi, il a été démontré chez l'animal:

- des différences dans la fréquence d'apparition des malformations selon l'heure d'administration de substances tératogènes [50].

- des variations temporelles de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique vis-à-vis d'une macromolécule, la peroxydase [51].

Chez l'humain, les rythmes circadiens de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière hémato-placentaire interviennent probablement, mais demandent à être confirmés par de nouvelles recherches. Sur un autre

plan, Lemmer [52] a montré que la fixation du propranolol sur les membranes cardiaques de ventricules de Rat variait entre l'administration de ce médicament à 08:00 et 20:00.

d-Variation temporelle du métabolisme

La dégradation des médicaments se fait préférentiellement au niveau du foie et dépend soit de l'activité des systèmes enzymatiques hépatiques, soit du débit de perfusion de l'organe. A ce niveau aussi, les rythmes biologiques vont pouvoir conditionner le métabolisme. Il a été démontré que de nombreuses activités enzymatiques hépatiques varient de façon circadienne. Un ancien travail expérimental chez le rat avait mis en parallèle il y a quelques années les variations circadiennes de l'activité anesthésique de l'héxobarbital et celles de l'activité de l'héxobarbital oxydase, système enzymatique impliqué dans son métabolisme.

L'existence de variations opposées suggérait très fortement une relation de cause à effet. Chez l'homme adulte jeune, Lemmer et Nold [53] ont montré les premiers que le débit sanguin hépatique, estimé par la clairance du vert d'indocyanine, suivait une variation circadienne en passant par un maximum le matin; ceci fournit une explication, au moins partielle, des variations chronocinétiques de médicaments dont le métabolisme dépend des variations du débit sanguin hépatique et que l'on qualifie de médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé.

e-Variation temporelle de l'élimination:

Les variations de la demi-vie plasmatique des médicaments peuvent être en rapport avec les rythmes qui affectent les biotransformations hépatiques et l'élimination rénale.

- **Les biotransformations:**

Nair et Casper ont ainsi montré que les réactions de biotransformation évoluaient au cours de la journée selon des rythmes qui leur sont propres [34]. Ils ont montré qu'il existait un rythme circadien de la durée de l'anesthésie induite par l'héxobarbital, un anesthésique barbiturique, en opposition de phase avec la variation temporelle du système enzymatique hépatique responsable de sa dégradation (héxobarbital-oxydase). L'activité minimale de l'héxobarbital-oxydase (14:00) correspond au moment où les animaux dorment le plus longtemps et inversement.

Pour d'autres médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé (tel le propranolol, la lidocaïne...), le métabolisme hépatique est essentiellement dépendant des variations du débit sanguin hépatique. Lemmer et coll. ont montré que, chez l'homme, le débit de perfusion hépatique était minimum pendant la phase de repos [53]. Il varie d'environ 50 % lors du passage de la position allongée à la position debout.

- **L'élimination rénale:**

L'élimination des médicaments, essentiellement rénale, est, elle aussi, sous la dépendance de modifications rythmiques [34]. En effet, des rythmes circadiens ont été rapportés dans:

-Le pH urinaire : il est augmenté en fin de soirée et pendant la nuit (environ 7,0), alors qu'il passe par un minimum au réveil. Les médicaments acides seront donc excrétés plus rapidement en soirée que pendant le jour: c'est le cas du salicylate de sodium[54].

- Le flux sanguin rénal:

Les variations circadiennes de la circulation rénale sont:

- La conséquence des variations circadiennes de la pression artérielle et du débit circulatoire cardiaque;

- Sous la dépendance des activités circadiennes de certaines hormones (cortisol, aldostérone associé à l'activité de la rénine et de l'angiotensine, hormone antidiurétique hypophysaire).

- La filtration glomérulaire : elle est maximale l'après-midi et minimale pendant le sommeil nocturne.

III.3.3-Conclusion:

Pour beaucoup de médicaments, le comportement pharmacocinétique varie selon le moment de leur administration. Ces variations chronocinétiques s'observent aussi lors de l'administration répétée des médicaments, et même au cours de perfusions continues à débit constant [34]. Ainsi, la perfusion intra-artérielle d'Adriamycine ,un anticancéreux à débit constant et par une pompe programmée dans le temps, à des patients souffrant d'un cancer avancé du sein [55]conduit à de larges variations de la concentration plasmatique de manière peu prévisible dans le temps. Au contraire, quand les mêmes patients reçoivent la même dose par 24 heures, programmée suivant une variation sinusoidale,

avec un pic et un creux séparés de 12 heures, et des emplacements horaires précis, les concentrations plasmatiques en Adriamycine suivent la courbe des quantités administrées en fonction du temps. la perfusion d'Adriamycine à débit constant conduit donc à des variations imprévisibles de la concentration plasmatique, avec des pics qui peuvent se situer aux heures où la tolérance est la plus mauvaise. il se pourrait que la perfusion d'Adriamycine à débit constant induise des changements du rythme circadien de son métabolisme.

Tableau III
Principales études chronopharmacocinétiques des médicaments
anti-inflammatoires.[56]

Médicament	Caractéristiques des sujets	Conditions d'administration	Principaux résultats	Références
Acide 5-aminosalicylique	12 adultes jeunes males	1,5 g x 3 par voie orale toutes les 7 heures immédiatement après ou 1 heure après le repas	Augmentation des taux de 5-ASA le matin	Demay et al.(1992)
Acide salicylique	6 sujets sains	Dose orale unique 1 g à 06.00, 10.00, 18.00, 22.00 h	Cmax, SSC et T1/2 les plus élevés à 06.00 h	Markiewicz et al. (1979)
Acide salicylique	6 sujets sains	Dose orale unique 1 g à 07.00, 11.00, 15.00, 19.00, 23.00 h	Elimination urinaire la plus longue à 07.00 h	Reinberg et al. (1975)
Diclofenac	10 adultes sains	Dose orale unique de 50 mg à 07.00, 19.00h	Cmax et SSC les plus hauts à 07.00 h. Pas de différence du T _{max} et de T1/2	Mustofa et al. (1991)
Indométhacine 9	9 adultes sains	Dose orale unique 100 mg à 07.00, 11.00, 15.00, 19.00, 23.00 h	Cmax le plus haut à 07.00, et 11.00 h, T1/2 la plus longue à 19.00 h	Clench et al. (1981)
Indométhacine libération retardée	16 sujets rhumatisants	Dose orale unique 75 mg à 08.00, 12.00, 20.00h	Cmax le plus haut à 12.00 h, SSC la plus élevée et T1/2 la plus longue ~ 20.00 h	Guisso et al. (1983) Bruguero et al. (1983)

Indométhacine libération retardée	10 sujets sains agés	Dose orale unique 75 mg à 09.00, 12.00, 21.00h	Tma x le plus haut à 21.00 h	Bruguerolle et al. (1986)
Ketoprofen	8 adultes sains	Dose orale unique 100 mg à 07.00, 13.00, 19.00, 01.00h	Cmax et SSC les plus hauts à 07.00, TI/2 la plus longue 01.00 h	Ollagnier et al. (1987)
Ketoprophen libération retardée	10 sujets sains	Dose orale unique 200 mg à 07.00, 19.00 h	Tma x le plus court a 07.00 h	Reinberg et al. (1986)
Ketoprofen perfusion continue	8 sujets (sciatique)	Perfusion i.v. h débit constant (5 mg/kg/jour) durant 24 heures	Variations circadiennes des taux plasmatiques avec un pic à 21.00 h	Decousus et al.
Ketorolac	12 sujets sains	Dose orale unique 30 mg 07.00, 13.00, 19.00, 01.00 h	SSC la plus haute et 19.00 et CI la plus basse à 01.00 h	Srinivasu et al.
Pranoprofen	7 sujets sains	Dose orale unique 75 mg à 10.00, 22.00 h	Tmax le plus court à 10.00	Fujimura et al. (1989)
Sulindac	10 sujets sains	400 mg /8 jours h 08.00, 20.00 h	Pas de différences significatives Cma $\times$ et Tmax. Quantité cumulée des 24 heures de drogue inchangée la plus élevée après prise du matin	Couet et al. (1986)

III.4-Chronesthésie et chronergie

III.4.1-La chronesthésie:

Selon Reinberg [57], la chronesthésie considère les « variations rythmiques et prévisibles dans le temps de la sensibilité d'un biosystème cible à un agent ».Elle peut impliquer des récepteurs, des processus membranaire, des cellules, des tissus, des organes.

Cette notion a été perçue à partir de l'observation suivante: à concentration plasmatique constante, des changements de l'effet de certains médicaments existent (exemple: Adriamycine en perfusion à débit constant).

III.4.2-La chronergie:

C'est l'étude des « variations, liées à l'heure d'administration, des effets d'un médicament sur l'organisme entier »: elle dépend à la fois de la chronocinétique du médicament et de la chronesthésie des biosystèmes cibles.[32]. Ce terme neutre regroupe les changements prévisibles dans le temps des effets désirés, chronoefficacité, et non désirés, chronotoxicité, d'un médicament. Il faut souligner que l'acrophase de la chronergie ne correspond pas nécessairement dans le temps avec celle des concentrations plasmatiques de la substance considérée.

IV-Chronothérapie des cancers:

Nous avons choisi d'étudier les anticancéreux car c'est dans ce domaine que sont menées les recherches les plus actives, que ce soit aux Etats-Unis, en Belgique, en Allemagne en Italie ou En France.

Au Maroc, le Cancer est en augmentation continue. Selon les estimations du Centre International de Recherche sur le Cancer, l'incidence actuelle se situerait entre 35 000 et 50 000 nouveaux cas par an (absence de chiffres exacts). [58]

Avant d'aborder les recherches faites sur les rythmes biologiques en cancérologie, il m'a semblé intéressant de définir la chronothérapie et ses buts et de donner un rappel sur le cancer et ses traitements.

IV.1-chronothérapie:

IV.1.1-Définition:

Halberg et coll. [59].ont proposé de définir la chronothérapie comme étant: « un traitement administré en fonction de facteurs temporels, en particulier en fonction des rythmes biologiques ».

IV.1.2-Buts :

La chronothérapie a un triple but:

1- Restaurer la structure temporelle de l'homme qui peut être perturbée par la maladie et par les médicaments: les modes et les temps d'administration des

médicaments doivent être choisis de manière à respecter la structure temporelle de l'organisme. [60]

2-Optimiser la prise du médicament compte tenu de ses heures de meilleure efficacité et/ou de meilleure tolérance. Les données expérimentales relatives à la chronotolérance et à la chronoefficacité sont alors mises à profit.

3-Prendre en compte les variations rythmiques des signes et symptômes de la maladie du patient ou d'un groupe d'individus: c'est la chronopathologie. Dans ce but, les données épidémiologiques sont utilisées. Ainsi, la crise d'asthme est nocturne dans 75% des cas, les signes de la rhinite prédominent le matin à l'éveil dans 65% des cas, l'infarctus du myocarde se manifeste très souvent le matin, vers 10:00.

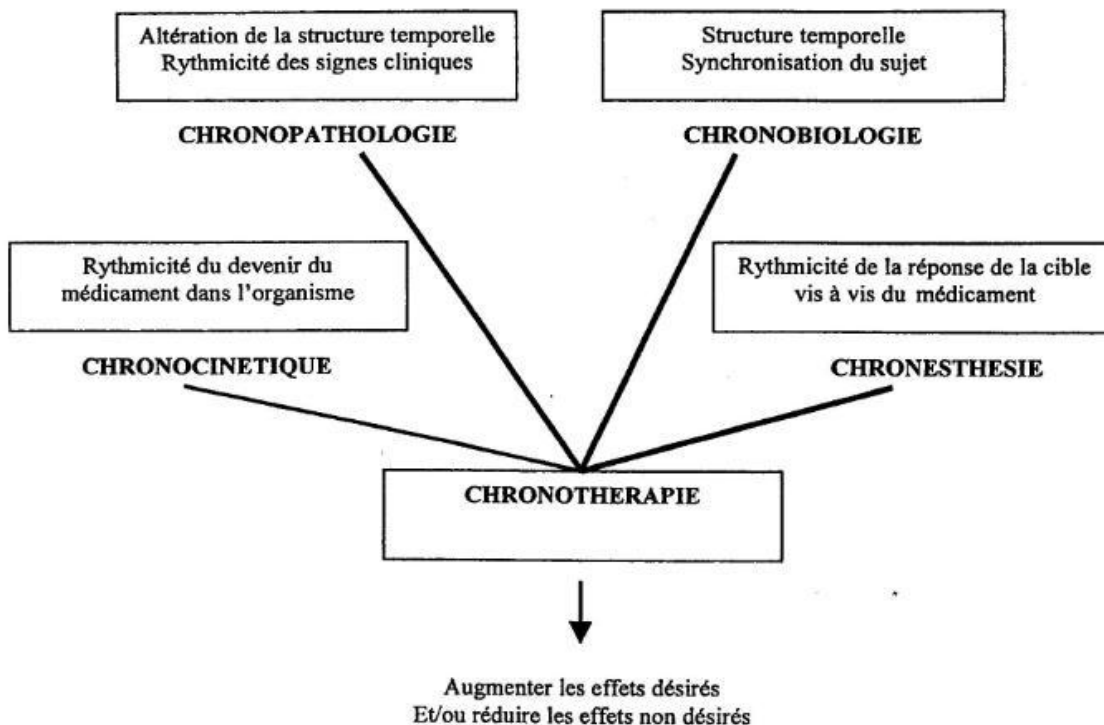


Figure 9:Concepts de chronothérapie(d'après Reinberg A.,1991)[31]

IV.2-Le cancer:[61]

IV.2.1-Définition et généralités :

a-Définition:

Le cancer est une prolifération importante et anarchique de cellules anormales qui ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus sains et de se disséminer dans l'organisme.

b-Classification des cancers

Le cancer, qui peut survenir sur tout tissu ou cellule, est une maladie dont les formes multiples sont classées en fonction du tissu d'origine.

La prolifération appelée sarcome se développe à partir d'un tissu mésenchymateux, dérivé de l'un des tissus primitifs que l'on trouve chez l'embryon. Il peut s'agir d'un tissu conjonctif tel que le tissu osseux, cartilagineux ou adipeux, ou de tissus constituant la paroi des vaisseaux sanguins ou les muscles.

Les carcinomes correspondent à la forme la plus courante des cancers. Ils dérivent soit des tissus épithéliaux de revêtement (épiderme, couche superficielle de certaines muqueuses qui tapissent la paroi des cavités de l'organisme), soit des tissus épithéliaux glandulaires (partie glandulaire des seins et de la prostate, par exemple). Les carcinomes provenant d'un revêtement sont appelés carcinomes épidermoïdes, mais l'ancien terme d'épithélioma est encore en usage pour certains carcinomes de la peau. Les carcinomes qui ressemblent aux tissus glandulaires sont les adénocarcinomes.

c-Caractéristiques des cellules cancéreuses

Un tissu cancéreux est un clone, car toutes les cellules qui le constituent descendent de la même cellule souche. Ces cellules échappent au contrôle des systèmes de régulation de l'organisme (qui inhiberaient leur multiplication si elles n'étaient pas cancéreuses) et se comportent ainsi un peu comme des cellules embryonnaires (ou jeunes, ou immatures).

Un autre aspect rapproche les cellules cancéreuses des cellules embryonnaires les plus primitives : leur incapacité partielle ou totale à subir les transformations morphologiques et fonctionnelles qui devraient leur permettre de se différencier, de se spécialiser en une cellule mature cutanée, muqueuse, glandulaire, etc. En fait, il existe toutes sortes d'intermédiaires entre la cellule assez bien différenciée, et presque bénigne, et la cellule très indifférenciée, ou anaplasique, et très maligne.

✓ Tumeur

L'ensemble des cellules cancéreuses d'un organisme est une tumeur. En fait, ce terme évoque surtout le cas où les cellules sont rassemblées en une masse, ce qui se produit d'ailleurs dans la plupart des cancers.

Inversement, toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses (ou malignes). La majorité d'entre elles sont bénignes et présentent un faible danger pour la santé. Certaines tumeurs bénignes, comme les polypes du côlon, peuvent cependant, avec le temps, se transformer en tumeurs cancéreuses.

La principale caractéristique de la tumeur maligne est sa capacité à envahir les tissus voisins, tout en les détruisant. L'invasion se fait par extension directe ou par infiltration.

✓ métastases

Lorsqu'un cancer s'étend à la surface d'un organe, certaines cellules peuvent s'échapper et envahir les organes voisins. Il arrive également que les cellules tumorales migrent *via* les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions lymphatiques les plus proches, ou passent dans les vaisseaux sanguins. Une fois intégrées à la circulation sanguine, elles circulent jusqu'à ce qu'elles parviennent à un vaisseau trop étroit pour les laisser passer. Elles peuvent bloquer le fonctionnement d'un organe vital, auquel cas la vie de la personne est en danger. Les cellules tumorales de l'appareil digestif, par exemple, sont ainsi stoppées au niveau du foie, mais peuvent secondairement migrer jusqu'aux poumons ou vers d'autres organes. Les poumons et le foie constituent des localisations fréquentes de métastases.

De nombreux cancers ont tendance à envahir la circulation sanguine à des stades précoces. La plupart des cellules migratrices sont détruites dans le courant sanguin, mais quelques-unes se fixent sur la paroi des vaisseaux, puis pénètrent dans le tissu d'arrivée. Si les conditions régnant dans ce tissu sont favorables à leur développement, elles peuvent survivre et se multiplier pour former des métastases.

Certaines des cellules métastatiques se divisent très peu, se limitant à la formation de petits amas cellulaires stables appelés micrométastases. Ces métastases peuvent rester dans cet état quiescent pendant plusieurs années après

la guérison apparente du cancer primitif, avant de reprendre leur développement et de provoquer une récurrence du cancer.

Quand les cellules cancéreuses métastatiques restent suffisamment différenciées, elles conservent, en partie, les caractéristiques physiologiques et morphologiques des cellules du tissu d'origine. L'examen au microscope permet alors au médecin anatomopathologiste de déterminer le site initial de la tumeur. L'identification des tumeurs qui métastasent à partir des glandes endocrines est parfois plus simple, parce qu'elles sécrètent l'hormone produite par leur tissu d'origine.

En général, plus la tumeur est située loin de son tissu d'origine, plus elle est maligne et plus elle se développe rapidement. Mais la rapidité de l'extension du cancer dépend également du type cellulaire concerné (carcinome, sarcome), de son degré de différenciation, et des caractéristiques du tissu hôte. De plus, la prolifération anormale des cellules entraîne de fréquentes mutations qui augmentent l'hétérogénéité de la tumeur cancéreuse. Ce phénomène est un facteur aggravant de l'évolution. Les cellules métastatiques peuvent aussi développer une résistance à la chimiothérapie ou à la radiothérapie.

d-Causes et mécanismes des cancers

✓ oncogènes et antioncogènes

Le mécanisme intime du cancer, à l'échelle moléculaire, est génétique. L'expression d'un gène s'effectue en deux temps. D'abord la cellule crée, à partir de l'ADN, une molécule d'ARN messager correspondant au gène, puis elle utilise les informations de l'ARN messager pour assembler et synthétiser la

protéine codée par le gène. Une mutation d'un gène modifie la quantité ou l'activité de la protéine élaborée. Deux sortes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Ces deux gènes contrôlent la division et le développement cellulaires, les proto-oncogènes stimulent la croissance, et les gènes suppresseurs de tumeurs l'inhibent. Des mutations de ces deux gènes provoquent des proliférations cellulaires anarchiques qui sont à l'origine des cancers. Les proto-oncogènes mutés deviennent des oncogènes gouvernant la synthèse de protéines qui sont soit des facteurs de croissance stimulant la prolifération des cellules, soit des protéines indispensables aux facteurs de croissance. Un oncogène contribue ainsi à stimuler la prolifération cellulaire nécessaire au développement embryonnaire, à la croissance, au renouvellement des tissus vieillissants, à la réparation des tissus lésés par une maladie. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent pour des protéines qui inhibent la division cellulaire. Des mutations peuvent inactiver ces protéines, ce qui aboutit à une multiplication cellulaire incontrôlée.

L'état d'une cellule résulte d'un équilibre complexe entre ces deux types de gènes. La transformation cancéreuse vient d'une rupture de l'équilibre par augmentation de l'activité d'un oncogène ou par diminution de l'activité d'un anti-oncogène : ce déséquilibre peut résulter d'une mutation provoquée par un agent extérieur, un facteur favorisant (exposition au tabac, aux rayonnements, etc.).

Ainsi, il a été démontré en 1996 que le tabagisme provoque la mutation d'un oncogène spécifique, le gène *p 53*, qui s'oppose normalement à la prolifération des cellules. La protéine *p 53* est codée par un gène suppresseur de

tumeurs ; elle contrôle la santé de la cellule, l'intégrité de son ADN et le respect des règles biochimiques. Plus de la moitié des cancers possèdent une protéine *p 53* inactive. Dans le cas des tumeurs broncho-pulmonaires, dont le facteur de risque est le tabac, la cellule des bronches où se produit la mutation devient cancéreuse et se multiplie de façon anarchique.

Il existe un certain nombre de facteurs favorisant le développement d'un cancer. Parmi ceux-ci, on distingue les facteurs biologiques (hérédité, virus, déficiences du système immunitaire), les facteurs physiques (rayonnements ionisants) et les facteurs chimiques. Jadis, on pensait que ces facteurs agissaient indépendamment les uns des autres, mais certaines études actuelles tendent à prouver le contraire : le cancer serait multifactoriel, et les différents facteurs pourraient interagir d'une façon simultanée ou séquentielle, pour déclencher la formation de tumeurs malignes.

✓ Facteurs héréditaires

On estime que seulement 20 % des cancers sont dus à une prédisposition héréditaire (simple augmentation du risque d'être atteint), qui ne devient que très rarement une transmission nettement héréditaire. Il existe plusieurs types de cancers familiaux, par exemple, certaines variétés de cancer du sein ou de cancer du côlon sont plus répandus dans les familles à risques. Dans ces familles, une personne peut recevoir de ses parents et transmettre à ses enfants un gène, présent dans toutes ses cellules, qui favorise le mécanisme de développement d'un cancer.

✓ Facteurs viraux

Les virus sont à l'origine de nombreux cancers chez l'animal. Chez l'Homme, le virus d'Epstein-Barr est à l'origine du lymphome de Burkitt. Le virus de l'hépatite B peut provoquer un hépatocarcinome. Le papillomavirus est associé au carcinome du col de l'utérus. Tous ces virus sont des virus à ADN.

✓ Rayonnements

Les rayonnements ionisants sont responsables de modifications de l'ADN, telles que des mutations, des ruptures et des transpositions. Elles déclenchent le phénomène de carcinogenèse, qui se traduira par un cancer après quelques années de latence.

✓ Facteurs chimiques

Les composés cancérigènes sont également responsables de ruptures et de translocations chromosomiques. De nombreux agents chimiques sont susceptibles de provoquer directement des cancers à la suite d'une seule exposition, tandis que d'autres sont des initiateurs de cancers, ceux-ci se développant souvent après une longue période de latence ou après la rencontre avec un autre agent dit promoteur. Les initiateurs produisent des modifications irréversibles de l'ADN, tandis que les promoteurs stimulent la synthèse d'ADN et l'expression des gènes. Toutefois, si le promoteur affecte l'organisme avant l'agent initiateur, son action est sans conséquence. L'organisme doit être exposé plusieurs fois à ces facteurs, après avoir rencontré l'agent initiateur, pour développer un cancer.

Le tabac est vecteur à la fois d'agents initiateurs et d'agents favorisants. Si le fumeur abandonne la cigarette, le risque d'apparition du cancer du poumon est considérablement diminué. L'alcool est aussi un agent promoteur, dont l'abus chronique augmente le risque d'apparition de cancers.

✓ Facteurs immunitaires

Le système immunitaire est en mesure de reconnaître les antigènes anormaux qui se trouvent en surface des cellules cancéreuses et de détruire ces dernières. Autrement dit, un cancer ne se développe que lorsque le système immunitaire ne peut plus assumer son rôle. Aussi, tout facteur induisant un déficit immunitaire est susceptible de favoriser le développement d'un cancer. On compte parmi ces facteurs : le sida, les immunodéficits congénitaux et la prise de médicaments immunosuppresseurs.

e-Traitements

✓ Chirurgie:

La principale approche du traitement du cancer consiste à retirer chirurgicalement la tumeur. Autrefois, cela impliquait également l'ablation de tous les tissus et organes qui risquaient d'être atteints, y compris les tissus adjacents et les ganglions de la région. Dans certains cas, notamment dans celui du cancer du sein, cette chirurgie radicale (ablation du sein ou mastectomie) n'est plus nécessaire, ou l'est moins souvent. Les progrès des techniques chirurgicales et de l'anesthésie, la disponibilité des produits sanguins et des antibiotiques plus puissants ont permis de réduire l'ampleur des interventions et la fréquence des complications, et de raccourcir les délais de convalescence.

Malheureusement, de nombreux cancers sont découverts à des stades trop avancés pour être opérables. C'est le cas lorsque l'extension atteint des organes vitaux ou que les métastases sont déjà apparues. Il arrive cependant, dans de tels cas, que les chirurgiens choisissent d'intervenir afin de diminuer les symptômes, de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'action des autres traitements.

✓ Radiothérapie:

Les rayonnements ionisants, électromagnétiques ou particuliers, détruisent les tissus. Les rayonnements électromagnétiques comprennent les rayons *gamma*, émis par la désintégration de noyaux ou de particules radioactifs, et les rayons X résultant du choc entre un faisceau d'électrons et une surface métallique. Les rayonnements particuliers incluent les électrons, les protons, les neutrons et les particules *alpha* (noyaux d'hélium).

La sensibilité des tumeurs aux rayonnements est très variable, mais elle est généralement plus importante que celle des tissus normaux environnants. Cette technique est donc relativement peu nocive pour les tissus sains, à condition que le rayonnement soit bien dosé. On a recours à la radiothérapie dans les cas de tumeur de l'utérus, de cancer de la peau, du larynx ou du tissu lymphoïde, et en particulier contre les métastases.

La radiothérapie est complémentaire de la chirurgie, notamment lorsque celle-ci risque de léser les tissus voisins. Les rayonnements peuvent aussi être utilisés en association avec l'acte chirurgical. En cure préopératoire, ils permettent de stériliser les lésions tumorales et de prévenir la dissémination des cellules malignes lors de l'intervention. La radiothérapie contribue parfois à réduire le volume de la tumeur, ce qui peut faciliter l'opération ou rendre

opérable une tumeur qui était auparavant inopérable. Dans certains cas, la radiothérapie est également utilisée en traitement postopératoire.

✓ Hormonothérapie

Certains cancers sont hormonodépendants, c'est-à-dire qu'ils sont sensibles à telle ou telle hormone présente dans l'organisme, qui active leur prolifération : cancer du sein, de la prostate, de l'endomètre et de la thyroïde. On peut alors prescrire des médicaments, qui sont d'ailleurs également des hormones, mais qui suppriment la source des hormones stimulantes (par exemple, qui inhibent la sécrétion ovarienne spontanée d'une malade).

✓ Chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement du cancer par des substances chimiques. Les médicaments sont véhiculés dans tout l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Il existe un très grand nombre de médicaments anticancéreux, mais presque tous fonctionnent selon le même mécanisme : ils interfèrent avec la synthèse ou l'expression de l'ADN, ou avec les mécanismes de division cellulaire. Les cellules les plus sensibles à ces substances sont celles qui se divisent le plus fréquemment. Or, les tumeurs possèdent une plus forte proportion de cellules en cours de division que les tissus sains. Ces derniers sont donc plus résistants au traitement, mais certains d'entre eux, dont les cellules, proliférant rapidement (moelle osseuse, tissus du tube digestif), restent relativement sensibles. Les risques d'effets indésirables liés à ces tissus et organes limitent les doses que l'on peut administrer au cours des chimiothérapies.

Pour que le traitement soit efficace, il faut que la tumeur soit plus sensible au traitement que la plupart des tissus sains. Certains types de tumeurs, très sensibles aux molécules anticancéreuses, sont particulièrement désignées pour le traitement chimiothérapique. Il s'agit notamment du cancer de l'utérus, des leucémies aiguës, surtout chez les enfants, de la maladie de Hodgkin, des lymphomes disséminés à grandes cellules, des carcinomes testiculaires ou ovariens, des carcinomes à petites cellules du poumon et de plusieurs cancers chez l'enfant. Ces types de cancers sont souvent déjà disséminés lors du diagnostic et ne peuvent pas être traités autrement que par chimiothérapie.

Les deux principaux problèmes limitant l'utilisation de la chimiothérapie sont la toxicité sur les tissus sains et l'apparition d'une résistance des cellules cancéreuses. Les méthodes contrôlant la toxicité et réduisant les risques de résistance ne cessent de s'améliorer. Il importe de commencer le traitement aussi tôt que possible, de déterminer les doses optimales et de répéter les cures de traitement aussi fréquemment que possible en tenant compte de la toxicité de la molécule.

L'association de plusieurs médicaments anticancéreux constitue l'une des solutions. L'association chimiothérapique emploie plusieurs substances (souvent de trois à six). Ces substances sont choisies en fonction de leur mécanisme d'action qui doit être différent afin de limiter l'apparition de résistances croisées sans additionner les effets toxiques. Chaque substance peut ainsi être utilisée à sa dose optimale sans augmentation du risque.

La chimiothérapie peut également être associée à la chirurgie et à la radiothérapie. Elle est parfois utilisée comme adjuvant, en cure postopératoire,

la chirurgie étant alors le traitement de première intention. Ce type de stratégie a permis d'améliorer considérablement le pronostic du cancer du sein. L'objectif principal de la chimiothérapie adjuvante est de détruire les micrométastases inopérables. Depuis peu, on a aussi recours à la chimiothérapie avant d'opérer. Ce traitement, qui a les mêmes effets que la chimiothérapie postopératoire, présente l'avantage de réduire la tumeur et de la rendre plus accessible.

IV.2.2-Principales classes d'anticancéreux :

On les classe ainsi en fonction de leur mode d'action principale [62 ,63]

✓ Les antimétabolites:

-analogues structuraux de composés ayant un rôle clé dans le métabolisme cellulaire.

-action phase-dépendante, maximale en phase S

-métotrexate (Ledertrexate[®] injectable,Methotrexate Bellon[®] vo/injectable): antifolique inhibiteur de la dihydrofolate réductase, indications très larges, toxicité hématologique et digestive.

-raltitrexed(Tomudex[®]): antifolate inhibiteur spécifique de la thymidilate synthase,cancers colorectaux métastatiques.

-fluoropyrimidines(5-fluoro-uracile IV,capécitabine Xeloda[®] vo):analogues structuraux de l'uracile (base pyrimidique) bloquant la synthèse de l'ADN(inhibition de la thymidilate synthase),potentialisation par l'acide folinique,indiqués dans les cancers colorectaux,sein,ovaire.

-cytarabine (Aractyne[®] IV):analogue structural de la cytidine (base pyrimidique),leucémies.

-gemcitabine(Gemzar[®] IV):analogue structural de la cytidine.

-6-mercaptopurine(Purinethol[®] vo) et 6-thioguanine : analogues structuraux inhibant les bases puriques et bloquant la synthèse d'ADN, syndromes myéloprolifératifs.

✓ Les alkylants :

-liens directs avec l'ADN par liaison covalentes avec les acides nucléiques.

-action cycle-dépendante.

-moutardes azotées:

chlorméthine (*Caryolysine*[®] IV): maladie d'Hodgkin.

melphalan (*Alkéran* IV/vo) : per os dans le myélome et IV à fortes doses dans les intensifications thérapeutiques.

cyclophosphamide (*Endoxan*[®] IV/vo), ifosfamide (*Holoxan*[®] IV): traitement d'un grand nombre de tumeurs.

chlorambucil (*Chloraminophène*[®]): leucémie lymphoïde chronique, lymphomes

hodgkiniens et non hodgkiniens.

. aziridines :

mitomycine C (*Amétycine*[®] injectable) : vessie en instillations vésicales ...

thiotépa : vessie en instillations vésicales ...

-organoplatines :

cisplatine ou CDDP, cis-dichloro-diamino-platinum (*Cisplaty*[®] IV, *Cisplatine*[®] IV): utilisé dans un grand nombre de tumeurs, toxicité rénale et neurologique.

carboplatine (*Paraplatine*[®] IV) : lors de contre-indication rénale au cisplatine.

- oxaliplatine ou L-OHP (*Eloxatine*[®] IV) : ovaire, tumeurs colo-rectales en association au 5FU et à l'acide folinique .

. nitrosourées: cycle-indépendantes, passent la barrière hémato-méningée (lipophiles), tumeurs cérébrales.

carmustine (*Bicnu*[®] IV)

lomustine (*Bélustine*[®])

fotémustine(*Muphoran*[®] IV)

. autres alkylants :

busulfan : leucémie myéloïde chronique.

procarbazine (*Natulan*[®] Vo)

dacarbazine (*Déticène*[®] injectable): médicament de référence dans le traitement du mélanome malin, il est également utilisé dans le traitement de la maladie de Hodgkin.

estramustine (*Estracyt*[®]) : prostate.

✓ Les intercalants - inhibiteurs des topo-isomérases :

Les intercalants forment des liaisons covalentes multiples avec deux spires voisines de l'hélice d'ADN, ce qui bloque l'action de la topo-isomérase II nécessaire à la réplication de l'ADN. D'autres molécules inhibent plus spécifiquement la topo-isomérase I ou II.

action cycle-dépendante ou phase-dépendante;

-Intercalants :

anthracyclines (doxorubicine ou adriamycine, épirubicine): inhibiteurs de la topoisomérase II, cardiotoxicité dose-limitante.

autres intercalants (mitoxantrone *Novantrone*[®] IV, actinomycine, elliptinum).

Inhibiteurs de la Topo-isomérase II :

épipodophyllotoxines (étoposide ou VP16 *Celltop*[®]Vo/IV)

- Inhibiteurs de la Topo-isomérase 1 (cassures simple brin perturbant la fourche de réplication) :

Camptothécines(irinotecan *Campto*[®] iv,topotécan *Hycamtin*[®] iv).

-bléomycine: radiomimétique, induit des cassures dans l'ADN, toxicité pulmonaire importante.

✓ Agents interagissant avec la tubuline (poisons de fuseau):

- perturbent la polymérisation de la tubuline et donc inhibent la mitose.

- action phase-dépendante.

- inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline : vinca-alcaloïdes .

vincristine (*Oncovin*[®]IV), vinblastine (*Velbé*[®]/V), vindésine (*Eldisine*IV) et vinorelbine (*Navelbine*[®] IV).

- inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline : taxanes.

docétaxel (*Taxotère*[®]IV) : sein, poumon (non à petites cellules)

paclitaxel (*Taxol*[®]IV) : sein, ovaire, poumon (non à petites cellules)

Inhibiteurs de la synthèse protéique :

L-asparaginase IV : leucémies.

IV.2.3-Toxicités aiguës et chroniques des chimiothérapies :[62]

Toxicité aigue: survenant dans le mois suivant l'administration, dépend de

la dose unitaire administrée.

-toxicité hématologique (leuconeutropénie, thrombopénie, anémie) : quasiment tous les anticancéreux sont hématotoxiques.

- toxicité digestive (nausées, vomissements, mucites): les nausées et vomissements sont provoqués par beaucoup de chimiothérapies, les plus émétisantes contiennent du cisplatine, des alkylants et des intercalants. Ils sont traités avec 3 classes médicamenteuses majeures: corticoïdes, « sétrons », neuroleptiques.

- alopécie.

- risque d'extravasation vasculaire: justifie la pose quasi systématique de voies

veineuses centrales (sites implantables, cathéters centraux).

- toxicités muqueuse, neurologique (paresthésies de l' oxaliplatine), rénale (néphrotoxicité du cisplatine), cardiaque (anthracyclines++), pulmonaire (méthotrexate).

Toxicité chronique: survenant après plusieurs mois de traitement, selon la dose cumulée administrée.

- toxicité rénale: insuffisance rénale chronique avec le cisplatine .

toxicité cardiaque: anthracyclines principalement (insuffisance cardiaque chronique).

- toxicité pulmonaire: rares fibroses pulmonaires après utilisation de bléomycine.

- myélotoxicité : leucémies secondaires avec les alkylants.

- toxicité neurologique: polynévrites sensitivomotrices de l' oxaliplatine, du cisplatine, de la vincristine ; surdité du cisplatine.

IV.3-Rythmes biologiques en cancérologie :

De nombreuses études cliniques et expérimentales ont démontré que la toxicité et l'efficacité de la plupart des médicaments anticancéreux peuvent dépendre de leur moment d'administration dans le nycthémère. Ceci peut avoir d'importantes répercussions sur la qualité de vie des patients et contribuer à optimiser l'activité de la chimiothérapie. [6]

Avant d'aborder la chronopharmacologie de principales classes d'anticancéreux, il s'avère intéressant de discuter les rythmes des tissus sains cibles de toxicité et les rythmes de cellules tumorales .

IV.3.1-Rythmes de la susceptibilité tissulaire:(livre chrono)

a-rythmes des tissus sains:

Les tissus normaux peuvent être plus ou moins sensibles aux effets des médicaments en fonction de l'heure d'administration [6 ;64]. Parfois, ce sont des changements de la concentration des récepteurs d'un système cible qui sont à l'origine de ces variations circadiennes de susceptibilité [6 ;65] [6 ;66]. Par exemple, les mécanismes de défense cellulaire contre les radicaux libres ont des rythmes circadiens marqués. [6 ; 67,68]

Les rythmes de la prolifération cellulaire dans l'intestin et la moelle osseuse sont primordiaux en oncologie, puisque ces deux tissus sont les principales cibles de la toxicité des médicaments anticancéreux. Scheving et coll. ont étudié en détail l'index mitotique et l'index de synthèse d'ADN, par marquage à la thymidine tritiée, dans la muqueuse intestinale murine[69]. Chez différentes

lignées de souris, des variations circadiennes marquées des mitoses et de la synthèse d'ADN ont été observées dans les épithéliums de la langue, de l'oesophage, de l'estomac, du jéjunum et du rectum [70],[71]. Malgré des différences d'amplitude et de méso, la phase de ces rythmes était remarquablement semblable dans les différentes régions du tube digestif, avec un pic de synthèse d'ADN en fin de période d'activité.

Chez l'humain, 2 études ont examiné le rythme de la prolifération de la muqueuse rectale par des biopsies répétées pendant 24 heures[72][73]. Dans la première étude, des biopsies rectales ont été prélevées toutes les 2 ou 3 heures pendant 24 heures chez 16 volontaires à jeun ou non, et l'incorporation de thymidine tritiée a été mesurée par scintillation dans chaque échantillon. Les sujets, nourris et à jeun, avaient un rythme circadien d'incorporation de la thymidine qui culminait en début de phase d'activité, à 07h00 (IC 95 %: 03h20 à 11h28) [72]. Dans cette étude, les tissus étaient broyés, et par conséquent, les sites cellulaires de la prolifération n'avaient pas été identifiés dans les villosités rectales. De plus des fibroblastes, des histiocytes et des lymphocytes de la tunica propria auraient pu être inclus dans les échantillons.

La seconde étude s'est intéressée à la prolifération circadienne dans les villosités rectales de façon à localiser les sites des rythmes mitotiques le long de l'axe longitudinal des villosités [73]. Des biopsies rectales ont été prélevées toutes les 4 heures pendant 24 heures chez 23 sujets s'alimentant normalement. L'autoradiographie a permis de mettre en évidence un rythme circadien de l'index de marquage par la thymidine tritiée, avec un pic au début de la nuit, i.e. 01h28 (95 % IC: 23h48 à 03h56). Ces résultats sont en concordance avec les données expérimentales. Ce rythme de l'index de marquage était presque entièrement localisé dans le compartiment moyen des villosités, siège de la

réplication cellulaire intestinale [74]. La base des villosités, et leurs 40 % supérieurs, se composant principalement de cellules différenciées, n'avaient pas de variation circadienne de l'index de marquage. La discordance entre les résultats de ces 2 études peut s'expliquer par la différence des techniques utilisées pour l'évaluation quantitative de la thymidine marquée, et par les limitations de ces méthodes en général.[75].

b-Rythmes des tumeurs :

Des rythmes de prolifération des cellules cancéreuses ont été mis en évidence chez l'animal de laboratoire [6 ;76,77]et ceci a été confirmé de façon directe et indirecte pour les tumeurs humaines.[78,79]

Deux études cliniques ont montré une asynchronie de la synthèse de l'ADN dans les tissus normaux et cancéreux[6 ;80,81].Klevecz et coll.ont étudié la prolifération cellulaire dans l'ascite de 30 patientes atteintes de cancer ovarien.[6 ;80]Un rythme circadien significatif de la synthèse d'ADN était présent dans les cellules tumorales, mais son pic (en milieu à fin de matinée) était décalé de près de 12 heures avec le pic de prolifération des cellules mésothéliales normales du même échantillon. Dans la seconde étude, des patients atteints de lymphome non hodgkinien ont été soumis à des prélèvements par aiguille fine réalisés dans les ganglions tumoraux toutes les 4 heures pendant au moins 24heures .La majorité des pics individuels de synthèse de l'ADN survenaient en fin de soirée ou durant la nuit[6 ;81]; ces pics sont en décalage de 12 heures avec le pic de synthèse de l'ADN dans la moelle osseuse humaine normale.

Chez l'humain, une seule étude a comparé l'activité proliférative au cours

du temps des cellules saines et tumorales dans le même tissu d'origine, la peau. Dans cette étude portant sur un sujet, les pics et nadirs des mitoses survenaient au même moment, mais le taux moyen et l'amplitude des mitoses étaient plus élevés dans le tissu cancéreux [6 ;82]. Cette étude suggère que les cellules tumorales peuvent conserver la faculté de répondre aux signaux qui contrôlent le rythme circadien des divisions cellulaires.

Cependant, il existe d'une part des anomalies bien établies du cycle cellulaire et de l'apoptose dans les cellules cancéreuses[6 ;83,84]. D'autres parts, l'organisation circadienne du cycle cellulaire et de l'apoptose[6 ;85] a été démontrée jusqu'au niveau moléculaire. Il pourrait donc en résulter une asynchronie entre la prolifération des cellules saines et tumorales; cette asynchronie pourrait jouer un rôle important dans les différences de réponse et/ou de toxicité de la chronothérapie observables entre les tissus sains et cancéreux.

IV.3.2-Chronovulnérabilité des cellules cancéreuses aux agents chimiques et physiques:

Le fait que le rythme de la tumeur soit le plus souvent de type ultradien, donc

désynchronisé du cycle nycthéral des cellules saines de l'hôte, joue en faveur de l'action anticancéreuse de l'agent administré puisque le désordre temporel favorise leur vulnérabilité. Ainsi, si la période du rythme des mitoses de la tumeur est, par exemple, de 8 heures, il y a au cours des 24 heures trois fois plus de chance de détruire une cellule maligne qu'une cellule saine. D'autre part, l'effet sélectif du traitement anticancéreux résulterait, en théorie, du choix d'intervalles optimaux laissant aux tissus sains le temps de se réparer, alors

qu'une fraction seulement des cellules tumorales aurait pu se régénérer. L'administration secondaire à intervalle prédéterminé, d'agents agissant sur la même étape du cycle cellulaire permettrait d'atteindre un plus grand nombre de cellules cancéreuses à un moment de plus grande vulnérabilité.[86]

Cette stratégie n'a pas été sanctionnée par des résultats décisifs, la difficulté étant d'identifier les rythmes des cellules tumorales, et cela fait, d'identifier secondairement les moments de plus grande vulnérabilité. Haus [87] a mis en évidence chez l'animal des rythmes circadiens de la réponse tissulaire aux radiations ionisantes. En clinique, des auteurs [86] ont montré que l'heure de la radiothérapie peut avoir une importance intéressante dans certains types de cancers. Ils ont traité, en Inde, des mâcheurs de bétel ayant développé une tumeur de la muqueuse buccale. La rythmicité au niveau de cette dernière et en un site contralatéral fut évaluée par des mesures itératives de la température locale. Un rythme circadien se manifestait. La courbe thermique de cette tumeur fut utilisée comme rythme marqueur à des fins thérapeutiques. En effet, la radiothérapie fut faite soit à l'heure du pic thermique (0 :00), soit avant (-4 ou -8 heures), soit après (+4 ou +8 heures). La régression de la tumeur fut la plus rapide pour le groupe traité lors du pic thermique tumoral. Plus 1 l'heure du traitement s'éloignait du pic, plus l'efficacité diminuait. Cependant, l'heure du maximum d'efficacité correspondait aussi à une mauvaise tolérance des tissus sains voisins de la tumeur.

IV.3.3-Chronotolérance des cellules saines vis-à-vis d'agents anticancéreux:

Les oncologues réputés que sont Chabner [88]et De Vita[89] sont arrivés à la conclusion que la cause majeure des échecs de la chimiothérapie sont les

limitations de dose imposées par la tolérance de l'hôte. Ils recommandent de « traiter précocement et de façon intense[88], de ne pas réduire les doses, et de raccourcir les intervalles entre les cures »[89]. L'augmentation de la fréquence des traitements et l'utilisation de doses plus élevées permettraient d'une part d'intensifier la destruction des cellules tumorales, et, d'autre part de réduire la probabilité de voir se développer des clones de cellules chimiorésistantes qui constituent un des éléments majeurs de l'inefficacité thérapeutique.

Ces considérations ont une conséquence tactique qui consiste à exposer de façon continue les cellules tumorales à un agent cytotoxique. L'idée de base est que les cellules tumorales entrent en division de façon aléatoire dans le temps, si bien que la présence permanente de l'agent augmente la probabilité d'atteindre ces cellules en phase chimiosensible et donc de les détruire [90]. L'utilisation de pompes programmables dans le temps permet précisément d'assurer une administration de l'agent anticancéreux à des doses élevées, de manière continue mais modulée pour suivre la chronotolérance de l'hôte.

IV.3.4-Variations circadiennes de l'action des anticancéreux:

α -Fluoropyrimidines:

Le 5-FU est l'un des médicaments les plus employés dans le cancer colorectal. Les études sur la toxicité létale du 5-FU chez le rongeur[91] [92] et les données de pharmacocinétique chez l'humain ont permis de déterminer pour les protocoles cliniques ultérieures que le moment de moindre toxicité du 5-FU se situe vers 4h00 du matin.

Lévi et coll. ont administré une perfusion chronomodulée de 5-FU associé à

l'acide folinique pendant 5 jours toutes les 3 semaines chez 35 patients atteints de cancer colorectal métastaté. Le profil d'administration des 2 médicaments était de forme sinusoïdale, avec un débit de perfusion maximal à 4h00 du matin et nul de 18h00 à 22h00. La rareté des effets toxiques sévères (<8% cycles avec toxicité de grade 3 ou 4 selon l'échelle de l'OMS), a permis une escalade de dose jusqu'à 1400mg/m²/j ou plus chez 80 % des patients évaluable. Ceci représente une augmentation de 40 à 100 % de l'intensité de dose du 5-FU par rapport à une perfusion de 5 jours à débit constant[93].

Sur la base de ces résultats, un protocole intensifié qui rapprochait les cycles de chimiothérapie, en administrant le 5-FU et l'acide folinique chronomodulés pendant 4 jours toutes les 2 semaines, au lieu de 5 jours toutes les 3 semaines, a été mis au point. L'efficacité antitumorale et la tolérabilité de ce traitement intensifié ont été évaluées par un protocole multicentrique de phase II dans lequel furent contrôlés 100 patients atteints de métastases non traitées de cancer colorectal. Alors que la dose de l'acide folinique était fixe, la dose de 5-FU pouvait être augmentée en l'absence de toxicité de grade deux ou supérieur; ainsi, de 900mg/m²/jour au premier cycle, on pouvait passer à 1000 mg/m²/jour au second cycle et à 1100 mg/m²/jour au troisième cycle. La toxicité limitante de ce traitement était le syndrome main-pied (grade 3 : 38% des patients ;8% des cycles). L'intensité de dose médiane du 5-FU était de 1800mg/m²/semaine et le taux de réponses objectives était de 41 %. La survie médiane était de 17 mois ,avec 18,6% des patients après 3ans[94] .

L'étape suivante était l'addition d'oxaliplatine (l-OHP) au 5-FU et à l'AF. Le temps de moindre toxicité du OHP a été estimé à 16h00, par extrapolation des données expérimentales. Un essai clinique de phase I a comparé une perfusion à taux constant de 5 jours de l-OHP à une perfusion chronomodulée

chez 25 patients. La dose recommandée par cycle était de 125 mg/m². En perfusion chronomodulée, la dose de l-OHP administrée a pu être augmentée jusqu'à 175 mg/m²/cycle[95]. Dans l'étude de phase II suivante, 29 patients atteints de cancer colorectal métastasé ont reçu une perfusion chronomodulée de l-OHP, confirmant ainsi la bonne tolérance de la dose de 175 mg/m² et permettant d'atteindre un taux de réponses objectives de 10 % chez des patients lourdement prétraités [96].

Dans les études ultérieures, le l-OHP (25 mg/m²/jour) a été perfusé pendant 12 heures avec un pic à 16h00, en association avec le 5-FU (700 mg/m²/jour) et l'AF (300 mg/m²/jour) administrés simultanément pendant 12 heures avec un pic à 04h00 (voir la Figure 10), et la plupart des traitements ont été administrés de façon ambulatoire. Un premier essai de phase II impliquait 93 patients avec des métastases non résécables de cancer colorectal, dont 46 antérieurement traités. Les cycles duraient 5 jours et étaient répétés toutes les 3 semaines. Moins de 10 % des 784 cycles de l'essai ont provoqué des effets toxiques sévères. Le taux de réponses objectives était de 58 % et la médiane de survie était de 16 mois, avec un taux de survie à 3 ans de 17 % pour les patients non antérieurement traités [97].

Ces résultats ont été confirmés par un essai multicentrique, randomisé de phase-III; 200 patients avec des métastases mesurables et non antérieurement traitées de cancer colorectal, recrutés dans 15 centres, ont reçu toutes les 3 semaines un traitement chronomodulé de 5-FU et AF (700 et 300 mg/m²/jour, respectivement) avec ou sans l-OHP (125 mg/m²) administré en perfusion à taux constant pendant 6 heures le premier jour de chaque cycle. La perfusion de l-OHP avait lieu entre 10h00 et 16h00, ce qui permettait de rester proche du temps de moindre toxicité de ce médicament. Un taux de réponses objectives de

16 % a été atteint chez les patients sous 5-FU/AF (IC: 9-24 %) contre 53 % pour ceux ayant reçu en plus de l'OHP (IC: 42- 63 %) ($p < 0,001$). La survie médiane sans progression était de 6,1 mois dans le premier groupe, contre 8,7 mois dans le second ($p = 0,048$). Après l'échec du traitement, 57 % des patients traités par 5FU / AF ont reçu l'association des 3 médicaments. Avec un recul de 3 ans, le temps de survie médiane et le taux de survie n'étaient pas statistiquement différents dans les 2 groupes (19,9 vs 19,4 mois et 30 % vs 23,5 % respectivement avec ou sans l-OHP). Cet essai indique que le l-OHP permet d'augmenter significativement l'activité antitumorale du 5- FU / AF en traitement de première intention des métastases de cancer colorectal.[98]

Deux essais de phase III comparant la perfusion constante à l'administration chronomodulée de l'association 5- FU/ AF/I-HP ont permis de préciser le bénéfice thérapeutique de la chronothérapie dans le cancer colorectal, Dans un premier essai randomisé de 92 patients, les toxicités muqueuses de grade 3 ou 4 étaient 5 fois plus fréquentes chez les patients sous perfusion constante que sous chronothérapie (89 % vs 18 %). De même, l'intensité de dose du 5-FU était plus élevée de 22 % dans le bras chronomodulé. Le taux de réponse variait significativement de 32 % pour la chimiothérapie classique à 53 % pour la chronothérapie. Les médianes de survie sans progression et de survie étaient respectivement de 8 et 14,9 mois dans le bras constant, contre 11 et 19 mois dans le bras chronomodulé [99]. Le second essai, portant sur 186 patients, a confirmé ces résultats. Des toxicités muqueuses sévères sont survenues chez 76 % des patients sous chimiothérapie classique et seulement chez 14 % des patients sous chronothérapie, Une toxicité neurologique périphérique sévère a été observée chez 31 % des patients sous perfusion constante et chez 16 % des patients sous chronothérapie. La chronothérapie a permis, en moyenne,

l'administration d'une plus haute dose de 5- FU (700 mg/m²/jour) que la perfusion classique (500 mg/m²/jour). Le taux de réponses objectives était de 51 % pour la chronothérapie et 29 % pour la perfusion classique. La survie médiane était de 16 mois dans les deux bras; ce résultat pourrait être expliqué par le fait que 24 % des patients sous chimiothérapie conventionnelle ont ensuite reçu de la chronothérapie [100]. Un nouvel essai de large effectif est en cours pour déterminer plus spécifiquement l'impact de la chronothérapie sur la survie des patients.

Trois essais de phase II ont étudié l'intensification de l'administration chronomodulée de ces 3 médicaments .Tout d'abord, les traitements ont été administrés pendant 4 jours toutes les 2 semaines au lieu de 5 jours toutes les 3 semaines.

Une première étude, incluant 54 patients, a montré que le rapprochement des cycles de chimiothérapie permettait une augmentation de 20 % de l'intensité de dose du 5-FU [101] .L'étape suivante a consisté en l'augmentation individuelle de la dose du 5-FU chez 50 patients, dont 37 avaient déjà été traités pour leurs métastases. La dose de 5-FU était augmentée de 100 mg/m²/jour si les effets toxiques du traitement précédent étaient de grade <deux selon l'échelle de l'OMS. Les intensités de dose de 5-FU et de l'I-OHP ont pu ainsi être augmentées de 32 % et 18%, respectivement, par rapport à une administration de 5 jours toutes les 3 semaines. Le taux de réponses objectives était de 40% pour les patients antérieurement traités et 69 % pour les patients non traités. La survie médiane sans progression était de 9,3 mois (95% IC:6,6 à 11,2).La survie médiane sans progression était de 16;9 mois pour les patients antérieurement traités et 20,7 mois pour les patients non traités [102]. L'efficacité de ce traitement ambulatoire a été confirmée par un essai multicentrique de phase II

chez 90 patients. Les toxicités limitantes étaient la diarrhée (grade W>à trois:41% des patients ,8,2 %des cycles)et la mucite (30% des patients,5,1 des cycles).Le taux de réponses objectives était de 66% (56 à 76%).La survie médiane sans progression était de 9,3 mois (95% IC:6,6 à11,2).Les durées de survie sans progression étaient de 8,4 mois(5,9 à 10)et de 18,5 mois (13,2 à 23,8)[103],respectivement. Une relation directe entre l'intensité de dose de 5-FU et son efficacité antitumorale a pu être établie (voir figure 11)[104].Les taux de réponses et les durées de survie des essais de phase II ou III discutés si dessus sont les plus élevés pour le cancer colorectal métastaté.

Il faut noter que le taux élevé de réponses objectives obtenu sous chronothérapie a permis la résection chirurgicale de métastases hépatiques initialement non résécables chez un nombre élevé de patients[105]. Le devenir des patients initialement inopérables traités par l'association chronomodulée de 5-FU, AF et I-OHP a été analysé rétrospectivement[106]. Une cohorte de 389 patients avec un suivi médian de 5,5 ans (suivi minimum:3,5 ans) a été considéré dans cette étude. Parmi les 389 patients examinés, 151 patients (51%) ont pu subir une chirurgie hépatique résultant chez 58 d'entre eux en une résection complète des métastases. La survie médiane des 151 patients ayant uniquement des métastases hépatiques était de 24mois (19-28 mois),et 28 % d'entre eux survivaient après 5 ans (95% IC:20 à 35).Les 77 patients opérés avaient une survie médiane de 48 mois (95% IC:25 à 71),et leur taux de survie à 5 ans était de 50 %.La médiane de survie des 58 patients dont les métastases ont pu être entièrement réséquées n'avait pas été atteinte au moment de l'analyse rétrospective. A titre de comparaison, la survie médiane des 74 patients non opérés était de 15,5 mois (95% IC:13,5 à 17,5).Ces résultats montrent que la combinaison d'une chimiothérapie, dont l'efficacité et la tolérabilité ont été

accrues par la chronomodulation, et de la chirurgie hépatique a radicalement amélioré le pronostic des patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal.

Figure 10:Schéma de la perfusion intraveineuse chronomodulée de 5-Fluorouracile,acide folinique et oxaliplatine

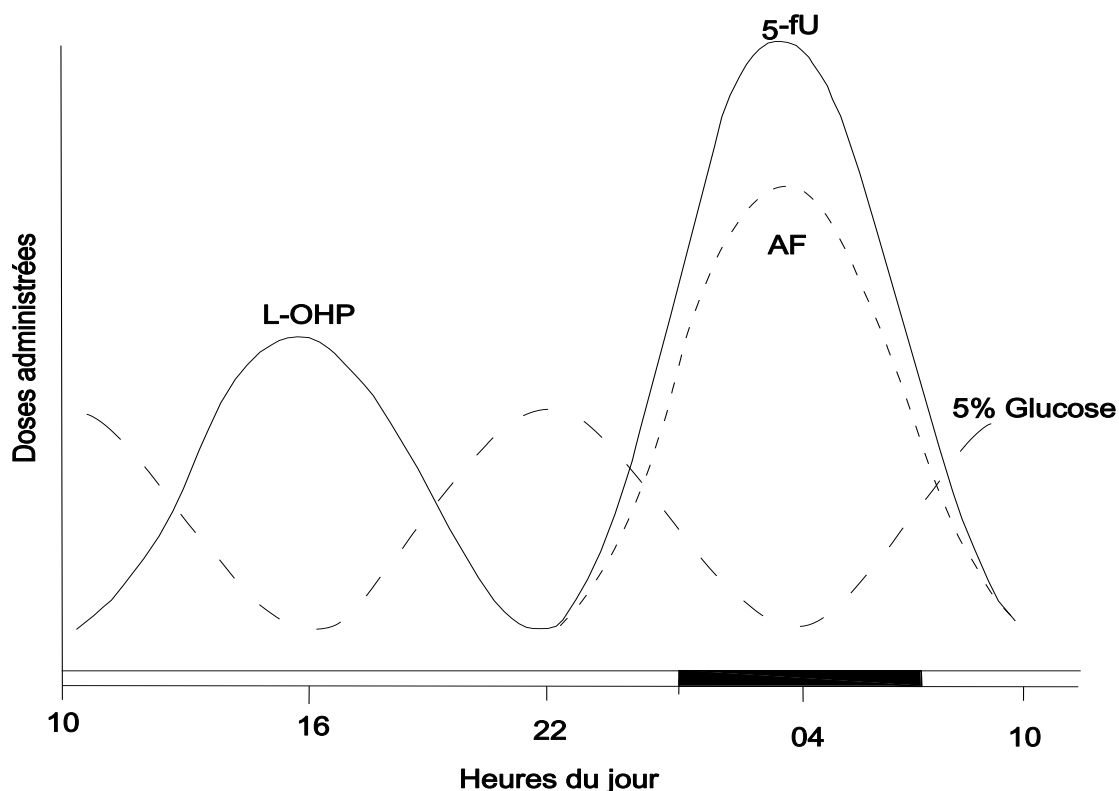
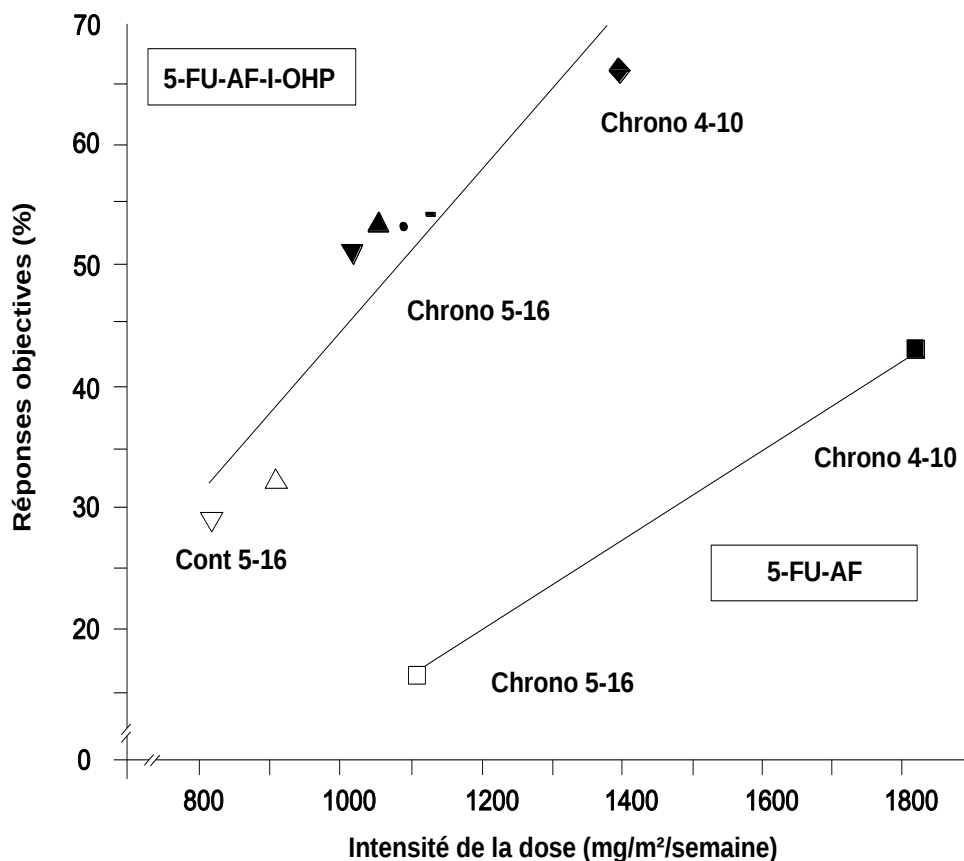


Schéma de la perfusion intraveineuse chronomodulée de 5-fluorouracil (5-FU, 600 à 1100 mg/m² /jour), acide folinique (AF, 300 mg/m²/jour) et oxaliplatine (L-OHP, 25 mg/m²/jour) telle qu'elle est administrée par une pompe programmable multicanaux. Ce cycle de 24 heures est répété 5 jours consécutifs suivis par un intervalle de 16 jours ou pendant 4 jours suivis par un intervalle de 10 jours.

Figure 11:Relation entre l'intensité de dose de 5-FU et le taux de réponses objectives chez des patients avec des métastases de cancer colorectal



Relation entre l'intensité de dose 5-FU et le taux de réponses objectives chez des patients avec des métastases de cancer colorectal non antérieurement traités et recevant l'association 5-FU/AF, avec ou sans I-OHP pendant 5 jours avec un intervalle de 16 jours (5-16) ou pendant 4 jours avec un intervalle de 10 jours (4-10). Chaque point correspond à un groupe de traitement d'un essai randomisé. Le taux de réponse augmente lorsqu'on passe d'une administration conventionnelle à la chronothérapie, lorsqu'on rapproche les cycles et lorsqu'on ajoute le I-OHP.

b-Fluorodéoxyuridine(FUDR):

Sur la base de résultats expérimentaux [107],[108], von Roemeling et Hrushesky ont évalué la perfusion continue de FUDR pendant 14 jours dans une série d'essais cliniques[109]. Pour obtenir un débit de perfusion variable

(chronomodulation), la dose quotidienne de FUDR a été divisée en 4 portions de 68 %, 15 %, 2 % et 15 %, la durée de perfusion de chaque portion était de 6 heures et le pic était administré entre 15 heures et 21 heures. L'étude initiale, sur 6 patients atteints de cancer métastaté, consistait en une comparaison de l'administration à débit constant ou variable de 3 niveaux de dose de FUDR, selon un protocole croisé: les 6 patients ont rapporté des diarrhées, nausées et vomissements moins fréquents et moins sévères sous perfusion variable que sous perfusion constante à chacun des 3 niveaux de dose. La comparaison randomisée des 2 modalités d'administration chez 30 patients atteints de cancer avancé a montré que, à dose égale, la perfusion à débit variable provoquait moins de toxicité (diarrhées: 6 % vs 93 %, nausées et vomissements 19 % vs 50 %). La troisième étude consistait en l'escalade de la dose de la perfusion chronomodulée, de façon à définir la dose maximale tolérée. L'intensité de dose moyenne ainsi obtenue ($0,645 \pm 0,1$ mg/kg/sem) était 45 % plus haute que l'intensité de la dose maximale tolérée en perfusion à débit constant ($0,446 \pm 0,1$ mg/kg/sem).

L'activité de ce mode d'administration du FUDR a été établie chez 68 patients consécutifs souffrant de cancer du rein métastaté, avec 4 réponses complètes et 7 réponses partielles soit $19,6 \pm 5,1\%$ (95 % IC) de réponses objectives [110]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes [111] [113]. Un essai prospectif randomisé multicentrique a comparé la perfusion circadienne de FUDR pendant 14 jours à la perfusion constante chez 103 patients atteints de cancer rénal et la toxicité était moindre dans le bras chronomodulé [114].

Chez 50 patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal, recevant le FUDR en perfusion intrahépatique, la toxicité sous forme de cholestase et de jaunisse était plusieurs fois moins fréquentes, moins sévères, et

survenait plus tard sous perfusion circadienne que sous perfusion constante. Les patients sous perfusion circadienne toléraient une intensité de dose moyenne 70 %plus élevée. Le taux de réponse était similaire dans les 2 groupes[115]. Focan et coll.ont coordonné une étude randomisée comparant le 5-FU intraveineux et le FUDR intrahépatique, la chez 38patients avec des métastases hépatiques de cancer colorectal[116]. Les patients du bras A recevaient une perfusion continue de 5 jours, tandis que les patients du bras B recevaient une perfusion circadienne avec des pics pour le 5-FU à 04h00 et pour le FUDR à 16h00.A partir du troisième cycle, la toxicité (alopécie, neutropénie, et toxicité cutanée) était moins forte dans le bras B en dépit d'une intensité de dose plus élevée. Plus de cycles ont été administrés dans le bras B et le taux de réponse était similaire dans les deux bras (50%-60%).La médiane de survie était supérieure dans le bras B (40 mois vs 19,6 mois dans le bras A).

c-Irinotecan:

L'arrivée récente sur le marché de l'Irinotecan (CPT11) a permis d'augmenter l'arsenal thérapeutique contre le cancer colorectal. Les diarrhées et la toxicité hématologique en sont les principaux effets secondaires et peuvent poser des problèmes de tolérance chez les patients [117]. Comme la toxicité du CPT11 varie en fonction de l'heure d'administration chez la souris [118][119], la faisabilité de la chronomodulation du CPT11 a été étudiée chez 27 patients antérieurement traités pour des métastases de cancer colorectal. Par extrapolation du modèle murin, le CPT11 était administré en perfusion de 6 heures, avec un pic à 05h00.Cette chronothérapie a été administrée à la dose initiale de 350 mg/m²/cycle, avec escalade de dose aux cycles suivants. Une

médiane de 6 (1-19) cycles a été administrée. La dose de CPT11 a pu être augmentée jusqu'à 350 mg/m² chez 66 % des patients et pour 59 % des cycles. Une réponse partielle a été observée chez 3 patients (11 %) et le cancer s'est stabilisé chez 13 patients. Une chirurgie des métastases a pu être proposée à 3 patients qui avaient reçu le CPT11 en troisième ligne métastatique [120]. La comparaison d'une administration chronomodulée ou conventionnelle de CPT11 est présentement en cours dans un essai multicentrique randomisé.

d-Anthracyclines:

La combinaison de la doxorubicine et de cisplatine ou d'autres analogues de ces médicaments a fait l'objet de plusieurs études. Une première étude chez 23 patients atteints de cancer ovarien métastasé ou de cancer de la vessie alternait des traitements de doxorubicine(60 mg/m²) à 06h00 ou 18h00, avec le cisplatine (60 mg/m²) 12 heures plus tard[121]. La toxicité hématologique était modérée et la récupération était complète au bout de 21 jours, quand la doxorubicine était administrée le matin et le cisplatine le soir. Par contre, l'association de la doxorubicine le soir et le cisplatine le matin provoquait des nadirs de globules blancs significativement plus bas et la récupération n'était pas complète après 28 jours. La toxicité rénale était entièrement évitée en utilisant l'horaire circadien favorable tandis que le traitement par doxorubicine le soir et cisplatine le matin résultait en une chute moyenne de la clairance de la créatinine de 30 ml/minute après le premier cycle. En effet, le pic urinaire de cisplatine et son aire sous la courbe étaient plus élevés chez les patients sous cisplatine le matin et il y avait une bonne corrélation entre la concentration urinaire maximale et le degré d'altération permanente du rein[121].

Dans l'étude suivante, 37 patientes atteintes de cancer ovarien ont été randomisées pour recevoir de la doxorubicine (60 mg/m²) à 06h00 (bras A) ou 18h00 (bras B), et du cisplatine (60 mg/m²) 12 heures plus tard, chaque mois pendant 9 mois[121],[122]. Chez les patientes ayant reçu au moins 8 cycles, la toxicité médullaire cumulative était plus importante dans le bras B. Par conséquent, la plupart des patientes du bras B avaient reçu des doses de doxorubicine réduites de 33 %, et avaient eu leurs traitements retardés. Les patientes du bras A avaient eu moins de réductions de dose, de retards de traitement ainsi que moins d'épisodes d'infection, de saignements et de transfusions. Après 5 ans, 44 % des patientes du bras A étaient en vie, contre 11 % de celles du bras B.

Une variation circadienne similaire de la toxicité a été observée par Lévi et coll. avec la 4-tétrahydropyranyldoxorubicine (THP) et le cisplatine chez 31 patientes souffrant de cancer avancé de l'ovaire [123]. Les patientes du bras A avaient reçu leur chimiothérapie aux temps de moindre toxicité extrapolés de l'expérimentation animale, c'est à dire la THP (50 mg/m²) en bolus i.v. à 06h00 et le cisplatine (100 mg/m²) en perfusion de 4 heures de 16h00 à 20h00. Les patientes du bras B recevaient la TPH (50mg/m²) en bolus i.v. à 18h00 et le cisplatine (100 mg/m²) en perfusion de 04h00 à 08h00. Le taux de réponse global était de 64 %, soit 73 % pour B, avec une différence sans significativité statistique. Il y avait 2 à 3 fois moins de toxicité hématologique et rénale dans le bras A (p <0,01).Trois des 4 patientes retirées de l'étude pour toxicité sévère provenaient du bras B. Les doses prévues de chimiothérapie ont pu être administrées chez 4 fois plus de patientes dans le bras A que dans le bras B.

Chez les patients sous perfusion de doxorubicine ,il existe une variation circadienne de la pharmacocinétique, avec un pic de concentration plasmatique

entre 12h00 et 22h00[124]. Dans une étude randomisée chez 18 patientes atteintes de cancer du sein recevant de la doxorubicine était significativement moindre de 40,8% en moyenne) quand le médicament était administré à 21h00, résultant en une augmentation de la demi-vie d'élimination et de l'aire sous la courbe(ASC). La clairance rénale de la doxorubicine et le volume de distribution du médicament ne changeaient pas en fonction du moment d'administration. Les autres ont attribués les variations circadiennes de la clairance globale à des changements du flux sanguin hépatique[125]. La chronopharmacocinétique de l'épirubicine a été étudiée chez 10 patientes traitées le matin.[126]

Une partie de la toxicité médullaire et toute la toxicité cardiaque de la doxorubicine sont liées à la génération de radicaux libres, tels que des anions hydroxyl et superoxyde[127], qui peuvent être neutralisés par plusieurs voies métaboliques, dont celle du glutathion (GSH). Des différences circadiennes de la concentration des groupes sulfhydryl libres, dont >90% est du GSH[128], ont été décrites dans les cellules nucléées de la moelle osseuse humaine; les niveaux étaient 5 fois plus élevés à 08h00 qu'à 16h00 chez 5 volontaires sains. Slmaaland a mis en évidence une covariation circadienne entre le GSH et la synthèse de l'ADN dans la moelle osseuse de 10 volontaires sains, dont 70 échantillons de moelle avaient été collectés toutes les 4 heures pendant 24 heures. Parce que la variation circadienne de la synthèse de l'ADN était plus marquée que celle du GSH, les auteurs ont postulé que le rythme de prolifération des cellules médullaires est un facteur plus déterminant que la concentration du GSH pour le rythme circadien de la toxicité médullaire causée par la chimiothérapie.

e-Complexes de platine:

Dans la plupart des études cliniques, le cisplatine(CDDP) et ses analogues ont été administrés en combinaison avec d'autres chimiothérapies. La plupart de ces études; discutées précédemment ont confirmé que le moment de moindre toxicité des complexes de platine chez l'humain est enfin d'après midi ou en début de soirée [122],[123],[129].

Kerr et coll. ont traité 7 patientes atteintes de cancer ovarien avancé par carboplatine (400 mg/m²) à 2 horaires, 06h00 ou 18h00[130]. Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique du platine libre. L'administration du carboplatine le matin provoquait des nadirs plaquettaires plus bas que le traitement du soir. Il n'y avait pas de différence dans la numération des globules blancs ni dans la concentration de l'hémoglobine en fonction de l'heure d'administration. L'association chronomodulée de 5- FU, AF et carboplatine a fait l'objet d'un essai de phase II chez 60 patients atteints de cancer colorectal métastaté, dont 50 % avaient reçu plus de 3 chimiothérapies antérieures. La perfusion circadienne du carboplatine (40 mg/m²/jour) était similaire à celle décrite pour l'oxaliplatine (pic à 16h00). Les doses de 5-FU et d'AF étaient respectivement 700 et 300 mg/m²/jour; les cycles duraient 4 jours et étaient répétés chaque 2 semaines. Une neutropénie de grade 3 à 4 est survenue chez 29 % des patients et elle limitait la dose pouvant être administrée. Le taux de réponses objectives était de 47 % globalement et de 69 % pour les 13 patients dont c'était la première chimiothérapie pour métastases. La survie médiane était de 14,6 mois[131].

La toxicité rénale est un facteur limitant pour l'usage du cisplatine ; en effet, ce médicament et ses analogues sont éliminés essentiellement par

excrétion rénale. Le fait que la filtration glomérulaire augmente vers le milieu de la phase d'activité, à la fois chez l'animal de laboratoire[132] et chez l'humain[133], peut jouer un rôle dans la dépendance circadienne de la toxicité des platines.

La toxicité rénale du cisplatine est corrélée avec la concentration de la fraction libre du médicament dans l'urine[134], les dommages tubulaires se produisant au moment où la concentration urinaire de cisplatine est la plus élevée[135],[136]. La cinétique de l'excrétion du platine urinaire libre a été étudiée chez 11 patients cancéreux recevant du CDDP (60 mg/m²) en perfusion de 30 minutes, mensuellement, à 2 horaires circadiens, 06h00 ou 18h00. Le traitement à 18h00 entraînait un volume urinaire plus grand, ainsi qu'un pic et une ASC de la concentration urinaire de platine plus réduits. Le rythme circadien physiologique du volume urinaire[137] restait perturbé 1 mois après le traitement chez les patients traités le matin, mais pas chez ceux traités le soir. La liaison du cisplatine aux protéines du plasma suit également un rythme circadien chez l'humain, avec une acrophase vers 16h00[138].

Boughattas et coll.[139] ont étudié la concentration tissulaire du cisplatine et du carboplatine dans la rate, le rein et le colon de souris traitées hebdomadairement pendant 8 semaines à 0, 8, ou 16 heures après le début de la lumière (HADL). Les toxicités médullaire et rénale étaient 2 fois moins sévères pour les 2 analogues après traitement à 16 HADL qu'à 0 ou 8 HADL. L'accumulation de platine dans les tissus ainsi que les toxicités médullaire et rénale étaient cumulatives avec le cisplatine, mais pas avec le carboplatine. De plus, l'accumulation tissulaire de platine était 2 fois moindre quand les médicaments étaient administrés au meilleur stade circadien. Ainsi, l'accumulation des médicaments dans les tissus dépend du moment du traitement

et est corrélée avec la toxicité cumulée.

f-6-Mercaptopurine et Methotrexate:

L'évolution de 118 enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, en complète rémission après un protocole d'induction standard associé à une prophylaxie méningée à base de méthotrexate (MTX) et d'une irradiation crânienne a été suivie par un traitement d'entretien composé 6-mercaptopurine(6-MP) journalière de MTX hebdomadaire et de vincristine et prédnisolone mensuels[140]. Pour des raisons de commodité 82 enfants ont pris leur 6-MP et MTX le matin et 36 enfants les ont pris le soir. L'analyse a montré que, pour les enfants qui avaient survécus ans progression plus de 78 semaines, le risque de rechute était 4,6 fois plus grand pour les enfants traités le matin que pour ceux traités le soir ($p=0,006$).Après 6ans de suivi supplémentaire, les conclusions antérieures restaient valables avec un risque relatif de rechute 2,56 fois plus élevé ($p<0,05$) pour les patients qui prenaient leurs médicaments le matin [141].

Langevin et coll. [142].ont étudié la pharmacocinétique de la 6-MP chez 6 enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë. Quand le médicament était administré le soir, l'ASC était significativement plus grande et la 6-MP avait une plus longue demi-vie que lorsqu'elle était administrée le matin. Koren et coll. Ont comparé la pharmacocinétique de la 6- MP administrée le matin ou le soir chez 13 enfants leucémiques. La demi-vie d'élimination était plus longue et l'ASC était significativement plus grande quand le médicament était administré le soir. Dans la même étude, 12 enfants qui recevaient initialement le 6-MP le matin ont changé pour l'administration du soir. En 2 semaines, une chute abrupte de la numération des globules blancs a été observée chez tous les patients. Dans

étude plus récente, le nombre de globules blancs pendant la thérapie palliative était significativement lié au risque de rechute, une numération élevée étant un facteur pronostique négatif [143]. Koren et coll. ont déterminé la pharmacocinétique du MTX intraveineux à 10h00 et 21h00 chez 6 enfants souffrant de leucémies lymphoblastique aiguë [144]. Il y avait une diminution significative de la clairance du MTX le soir (de $5,6 \pm 3$ ml/min/kg à $4,7 \pm 2,3$ ml/min/kg, $p < 0,05$). La clairance rénale du MTX tendait à diminuer le soir et la clairance rénale du MTX libre diminuait significativement (de $17,5 \pm 1,7$ ml/min/kg à $8,5 \pm 3,6$ ml/min/kg, $p < 0,05$). La clairance extraglomérulaire du MTX diminuait également le soir.

L'effet antileucémique de la 6-MP est lié à l'incorporation des nucléotides (6-TGN) dérivés de la 6-MP dans l'ADN. La concentration de 6-TGN dans les globules rouges après une dose standard de 6-MP était extrêmement variable; elle n'était pas corrélée avec la dose de 6-MP, mais les enfants dont la concentration de 6-TGN était basse avaient une probabilité de rechute plus élevée [145].

g-Busulfan:

La concentration plasmatique du busulfan (BU) a été mesurée chez 27 patients leucémiques (9 enfants et 18 adultes) pendant un traitement (1 mg/kg per os, 4 fois/jour pendant 4 jours) préalable à une transplantation de moelle [146]. La clairance totale du BU était significativement plus élevée chez les plus jeunes que chez les plus âgés des enfants et que chez les adultes. La chronopharmacocinétique du BU a été évaluée en comparant pour chaque sujet la concentration moyenne diurne (11h00 à 14h00 pendant 4 jours) avec la

concentration moyenne nocturne (23h00 à 02h00). Chez les jeunes enfants, la concentration plasmatique du BU présentait une. Variation circadienne marquée avec une concentration nocturne représentant jusqu'à 3 fois la concentration diurne. Chez les adultes, il n'y avait pas de variation circadienne significative.

Cette observation a été confirmée chez 21 enfants porteurs de tumeurs solides ayant reçu 16 doses orales de BU (37 mg/m²) toutes les 6 heures pendant 4 jours[147]. Le BU était administré à midi, 18h00, minuit et 06h00. Les concentrations plasmatiques moyennes de BU étaient plus élevées à 06h00, et le test du cosinor a validé ce rythme circadien avec une acrophase théorique juste avant 06h00. L'excrétion urinaire de BU, mesurée pour 4 patients, présentait aussi un rythme circadien significatif avec un pic à 02h00. Néanmoins, la variation circadienne de l'excrétion urinaire ne pouvait expliquer le rythme de concentration plasmatique de ces 4 patients. Bien que dans ce groupe 10 patients aient développé une occlusion veineuse hépatique, la survenue de cette complication ne paraissait pas liée à la chronopharmacologie du BU.

h-Alcaloïdes d'origine végétale:

Peu de données cliniques sont disponibles avec ces composés. Focan et coll.[148] ont mis en évidence une variation circadienne de la concentration sérique de la vindésine chez 9 patients qui recevaient ce médicament en perfusion continue à débit constant, avec un pic vers midi. Dans une autre étude chez 34 patients sous cisplatine (administré à 18h00 pendant 3 jours) et étoposide (à 07h00 ou 19h00, pendant 3 jours), la toxicité hématologique après un cycle était moindre dans le groupe traité à 07h00[149]. Focan et coll. [129] ont coordonné un essai randomisé chez 124 patients atteints de cancer du poumon avancé non antérieurement traité. L'étoposide (100 mg/m²) était

administré les jours 1,2 et 3 à 06h00 (groupe A) ou à 18h00 (groupe B) en combinaison avec du cisplatine (100 mg/m²) à 18h00 le quatrième jour. Une analyse intermédiaire, sur 76 patients et 126 cycles, a confirmé la moindre toxicité hématologique de l'étoposide matinal (groupe A), alors que le cisplatine était mieux toléré dans le groupe B, possiblement en raison d'interactions entre ces 2 médicaments. Ni l'intensité des doses administrées, ni le taux de réponses tumorales ne variaient significativement en fonction de l'horaire du traitement.

IV.4-Validation du principe de chronothérapie pour les cancers colorectaux:

Un essai multicentrique randomisé de phase III a validé le principe de chronothérapie chez des patients atteints de métastases de cancer colorectal.

L'objectif a été de confirmer l'intérêt pour le malade et la société d'une stratégie chronothérapeutique. Cette étude a bénéficié d'une collaboration étroite de 9 centres ou services de cancérologie en France, en Italie et en Belgique [28 ;150]. Cet essai a comparé la perfusion constante à la perfusion chronomodulée. 278 patients ont été inclus dans cette étude ouverte au recrutement de mai 1990 à février 1993.

Toxicité:

Chez les patients traités selon la modalité constante:

-Les mucites sévères (grade 3-4), toxicité principale de cette triple association, étaient 6 fois plus fréquentes.

-La neuropathie sensitive périphérique était 2 fois plus fréquente.

Intensité de dose:

Les doses de 5-FU administrées étaient significativement supérieures dans

la modalité chronomodulée.

Efficacité:

Elle atteint 51% dans la modalité chronomodulée contre 30% dans la modalité constante.

Cet essai démontre pour la première fois l'intérêt du principe de chronothérapie pour le traitement des cancers. L'efficacité de ce protocole de chronothérapie est la meilleure jamais rapportée à ce jour, dans un essai multicentrique de traitement systémique des métastases de cancer colorectal. Cette efficacité élevée s'accompagne d'une bonne qualité de vie malgré les doses élevées de chimiothérapie. Le concept et la logistique de la chronothérapie constituent, ainsi, un progrès de la recherche appliquée à la médecine ambulatoire. D'autre part, l'efficacité de cette triple association permet d'envisager une chirurgie d'exérèse des métastases chez des patients pour lesquels ce geste ne paraissait pas possible initialement.

IV.5-Altération des rythmes biologiques durant le cancer,et impact sur l'individualisation du traitement chronothérapeutique:

Un ensemble de modulateurs des processus cancéreux et de l'action des molécules anticancéreuses est génétiquement prédéfini. L'intervention de ces modulateurs et de leur fluctuation dans la chronobiologie des processus cancéreux commence à être mise au point mais la majorité des résultats disponibles sont encore descriptifs.

Les rythmes circadiens et ultradiens de la prolifération cellulaire et de certains paramètres biologiques associés ont été décrits dès la fin des années 60 dans des modèles de tumeurs animaux .Il a été rapporté en 1969 que l'activité de

la tyrosine transaminase, chez des rats portant différents types d'hépatomes, variait de zéro à des valeurs largement plus élevées de la normale suivant le type d'hépatome et que l'amplitude de la variabilité circadienne de cette activité chez les rats malades était plus faible que celle trouvée chez les rats à foie normal et ceci indépendamment du régime alimentaire. Ensuite en 1971, il a été démontré chez des souris portant deux types différents d'hépatomes que le rythme circadien de la synthèse d'ADN était différent dans les deux modèles expérimentaux[151]. De cette observation, on peut évoquer le fait que l'altération des rythmes biologiques doit dépendre du type de la tumeur. D'ailleurs, l'altération des rythmes biologiques durant les processus cancéreux pourrait moduler l'action des médicaments en impliquant l'altération des mécanismes responsables sur les propriétés pharmacologiques de la molécule. Comme exemple de ce phénomène, la thérubicine a été utilisée pour le traitement d'un carcinome de Lewis transplanté chez des souris. L'observation d'une réponse thérapeutique n'a été possible qu'après l'administration d'une dose élevée de cette substance qui n'était tolérée qu'à des moments précis de la journée. Intéressamment, il a été observé que l'administration de cette dose a été possible chez une lignée de souris chez laquelle le moment de toxicité minimale de la molécule correspondait à celui de la toxicité maximale chez une autre lignée chez laquelle ce phénomène observé pourrait être expliqué par l'altération du rythme de sécrétion de la mélatonine[152]. D'autre part, des états pathologiques associés ou des traitements de ces états peuvent entraîner des altérations des rythmes biologiques pouvant affecter la manifestation temporelle du processus cancéreux. Comme exemple de cette interaction, il a été rapporté que l'hypertension artérielle induite par l'angiotensine II influe le profil circadien de la perfusion sanguine au niveau des tumeurs (sous cutanées) avec une

différence d'effet pendant la phase diurne et nocturne[153].

Toutefois, ces observations évoquées ci-dessus doivent encore faire l'objet d'études approfondies et mettant en essais plusieurs états cliniques avant d'impliquer des résultats au niveau pratique dans le traitement chronothérapeutique des cancers. Un ensemble de données tirées d'essais cliniques chez l'homme montre une éventuelle altération des rythmes circadiens chez des humains cancéreux comme montré dessous :

- Paramètres altérés selon différentes variables dans différents types de tumeurs

Variable 1 : la prolifération : synthèse d'ADN :

a-Dans le tissu cancéreux : Lymphome non Hodgkinien

Le pic de la phase S vers minuit alors que chez les personnes saines, le pic est observé le jour. Avec une variabilité importante en fonction de l'individu (variabilité nyctémérale de 21 à 353% selon le patient) et de la saison (% moyen des cellules en phase S de 5.8 l'hiver et 3.8 le printemps) obtenues chez les patients.[154],[155]

b-Dans la moelle osseuse : Tumeurs de différents types :

Taux des cellules en phase S et G2/M pendant la phase diurne supérieur à celui observé pendant la phase nocturne à l'exception des malades ayant un rythme de cortisol perturbé.[156]

Variable 2 :Hormones :

a-Mélatonine

❖ Cancer du sein :

Diminution de l'amplitude du rythme circadien de la mélatonine de façon

dépendante de la taille de la tumeur. L'excrétion urinaire nocturne du principal métabolite de la mélatonine (6-sulphatoxymélatonine) est diminuée et manifeste une corrélation négative avec la taille de la tumeur. La diminution des niveaux de la mélatonine avec l'âge n'est pas observée chez les patientes ayant le cancer du sein alors qu'il a été observé chez les témoins. Les résultats étaient dus à la diminution de l'activité de la glande pinéale par le cancer.[157]

❖ Cancer de la prostate :

L'amplitude et le Mesor du rythme circadien de la mélatonine plasmatique et du 6-sulphatoxymélatonine étaient significativement diminués en comparaison aux personnes âgées portant seulement une hypertrophie bénigne de la prostate ou aux personnes jeunes. Même chose pour les taux urinaires de la mélatonine et du 6-sulphatoxymélatonine. Les résultats étaient dus à la diminution de l'activité de la glande pinéale par le cancer.[158]

❖ Tumeurs des régions pinéales :

Perturbation majeure du rythme circadien. Diminution des concentrations (taux devenus indécélables) dans le cas des pinéoblastome, lymphomes et germinomes et augmentation avec abolition du rythme circadien dans un seul cas de germinome. Le rythme circadien était conservé dans les néoplasmes bénins.[159]

b-TSH : dans différents types de tumeurs :

Mesor et amplitude du rythme circadien de la TSH, diminués alors que le rapport amplitude/Mesor était similaire chez les patients et les sujets sains. Acrophase vespérale chez les patients au contraire aux sujets sains; chez lesquels l'acrophase survient après minuit. T₃ et T₄ diminués.[160]

c-Cortisol :

❖ Cancer du sein avancé :

Rythme circadien du cortisol sérique abolit chez les patientes ayant un cancer de sein avec métastases hépatiques.[161]

❖ Sein et ovaire :

Taux plus élevés sur toute la journée et/ou pic et creux Irreguliers et/ou aplatissement de la courbe circadienne.[162]

d-Somatostatine gastrine et cortisol :

❖ Cancer du colon :

Présence d'un rythme circadien pour les trois molécules même en cas de cancer mais;Mesor plus élevé pour la gastrine, faible amplitude et acrophase pour le cortisol chez les sujets malades.[163]

e-Leucocytes,neutrophiles,lymphocytes,plaquettes

❖ Divers cancers : (sein,ovaire,colon,thyroïde,vessie,autres)

Présence de rythmicité circadienne avec altération chez les patients avec mauvaise performance, grande taille de la tumeur ou métastases hépatiques.[164]

❖ Cancer du sein avancé :

Rythmes circadiens non synchronisés entre les différents patients.[161]

Variable 3 :Hématologie :

a-Cellules immunitaires : Cancer des poumons :

Diminution des taux des cellules CD8 et CD8bright ,avec un affaiblissement de la rythmicité nocturne.

Augmentation des CD 16 surtout chez les patients au stade 1 et II avec une rythmicité circadienne chez tous les patients. Variabilité des épitopes des récepteurs des cellules T (TsC 1 du domaine variable diminué avec un affaiblissement de la rythmicité circadienne dans les

stades 1 et II du cancer et TcR du domaine constant du récepteur diminué avec préservation de la rythmicité). Pas de changements dans les taux: de CD2, CD4, CD8dim, rapport CD4/CD8, B totaux et C activés.[165]

b-Granulocytes, macrophages, colony stimulating factor, cortisol, et mélatonine :

❖ Sein (stade II)

Rythmes circadiens non supprimés sauf pour le GM-CSF. Corrélation significative du GM-CSF et du

cortisol avec toutes les cellules blanches chez le sujet sain alors que seuls les lymphocytes manifestaient cette corrélation chez les sujets cancéreux.[166]

Divers :

a-Activité du sujet :

❖ Cancer colorectal métastaté

La différence entre la mesure actinographique de l'activité entre la période diurne (activité) et nocturne (repos) chez des patients était moins prononcée que chez les sujets sains. En plus, une différence inter-patients est apparue chez les malades. [167]

b-Volume urinaire, excretion, électrolytes :

❖ Différents types de tumeurs :

Présence d'une rythmicité circadienne (même chose pour l'excrétion des électrolytes: manque comparaison) [164]

c-Température :

❖ Sein :

Température de la peau du sein : Dans le cas de tumeurs à développement lent, rythme moins prononcé avec maximum retardé de 6 heures. Dans le cas de tumeurs à développement rapide, période du rythme diminuée. [164]

A partir des données présentées dans le tableau précédent, il est alors clair que l'altération du rythme circadien causée par le processus cancéreux dépend du type de la tumeur, de la vitesse de sa croissance et du niveau de sa différenciation (stade du cancer).

L'exploitation des données obtenues sur le plan clinique va donc avoir un impact direct dans le choix chronothérapeutique même dans le cas où les aspects chronopharmacologiques des molécules anticancéreuses ont été pris en considération, tel qu'il a été vu dans les paragraphes précédents, sans se rendre compte des altérations dans les rythmes biologiques normalement connus. L'exploitation par exemple des connaissances relatives à la synthèse d'ADN pourra être utile pour administrer la molécule anticancéreuse, avec comme résultats, une toxicité maximale pour le tissu cancéreux et minimale pour le tissu normal.

Une certaine subjectivité persiste dans l'évaluation de certains rythmes biologiques (température, cycles repos- activité ...) et rend donc difficile une évaluation en conditions ambulatoires normales des paramètres explorés.

D'autre part, l'existence de différences interindividuelles dans le type et l'importance des altérations induites par un processus cancéreux donné au niveau d'un paramètre physiologique déterminé pourrait inciter la recommandation de l'évaluation, dans la mesure du possible bien sûr, des paramètres en question chez les patients avant d'entreprendre le traitement chronothérapeutique. Ceci pourrait mener à définir des critères additionnels pour la détermination de groupes de patients dont les rythmes biologiques peuvent être pareillement prédits et donc permettre de faciliter l'individualisation du traitement chronothérapeutique.

Une autre perspective, pouvant être déduite des analyses et des résultats précédents, est la possibilité de joindre à la chimiothérapie anticancéreuse certaines substances qui peuvent remplacer les perturbations observées dans les rythmes biologiques; ex: adjonction de la mélatonine dans les états cancéreux entraînant une abolition de son rythme ou une diminution de ses taux sériques. Cette alternative devrait toutefois faire l'objet de recherches cliniques approfondies selon l'état de la maladie et du patient (ex: toxicité de la mélatonine).

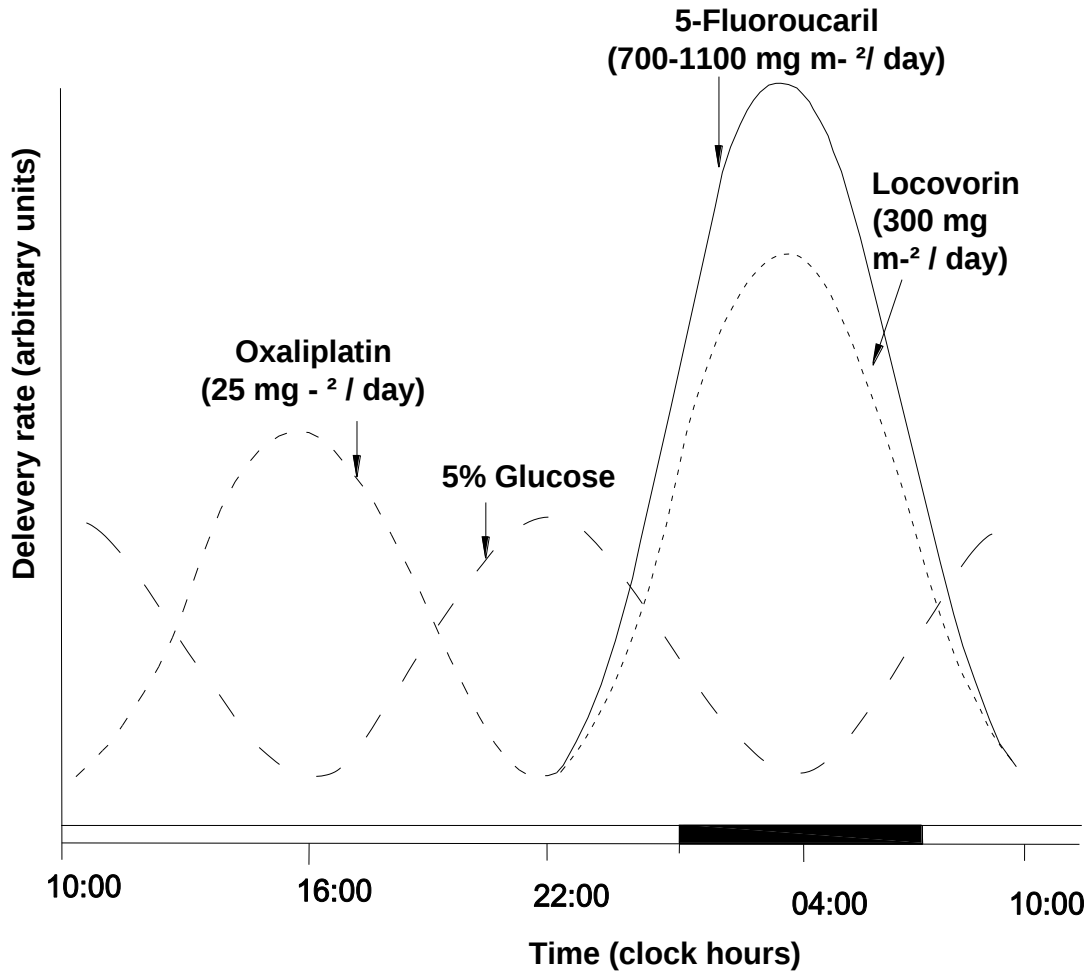
V-Perspectives cliniques de la chronopharmacologie des anticancéreux:

V.1-Outils actuellement disponibles:

La connaissance des rythmes présents en pharmacologie des agents anticancéreux et dans la susceptibilité des tissus vivants à ces agents a mené à l'élaboration de systèmes d'administration des médicaments selon des schémas mettant en profit les connaissances acquises. Ces systèmes ont eu comme but de délivrer les molécules en parallèle aux rythmes de toxicité et d'efficacité essentiellement pour augmenter les doses de médicaments tolérées et aussi pour pallier les effets toxiques ou au moins les diminuer.

Ces outils d'administration, appelés pompes ou injecteurs programmables dans le temps « *In-Time Programmable Pumps* », vont viser à permettre une variation sinusoïdale de la perfusion du médicament avec des cycles répétitifs d'une période de 24 heures; les moments du débit maximal et minimal pouvant alors être extrapolés à partir d'expérimentations animales. Ces systèmes peuvent administrer plusieurs molécules en même temps selon des rythmes variables et au milieu hospitalier ou en conditions ambulatoires du patient. Un exemple de chimiothérapie chronomodulée est représenté sur la **figure 12**: [167, 168]

Figure 12: Exemple d'une chronothérapie chronomodulée



This chronomodulated three-drug delivery scheme was used against cancer metastases. All drugs are administered automatically for 4 to 5 days, using an in-time programmable multichannel pump without patient hospitalization

Certains de ces outils sont équipés d'un multi-réservoir contenant plusieurs molécules délivrées à débits programmables et dont le choix de la dose, de l'envergure de la livraison de la molécule (médicament ou hormone) et de la synchronisation de la quantité livrée sont déterminées par des signaux biologiques pouvant être "sensés" par l'appareil (action des glandes endocrines tels que l'hypothalamus ou l'hypophyse). Les pompes programmables peuvent

être manipulées totalement par un programme informatique, par le patient ou par une commande à distance (télémétrie). Elles peuvent être implantables, habillables ou réservées à usage hospitalier (lit du patient). L'administration peut se faire par voie orale, sous-cutanée, intra-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle[153] Les principales pompes actuellement disponibles sont représentées sur le **Tableau IV**:[167]

Manufacturer	Main device characteristics	Programmability	Present use for cancer chronotherapy
Medtronic Inc. (Minneapolis, MN)	Implantable; 20 ml reservoir; peristaltic pump; lithium battery (>1 year); monotherapy	Steps of various rates and time lengths; computer; telemetry	Doxorubicin, 5-fluorouracil, methotrexate
Autosyringe Baxter-Travenol (Hooksett, NH)	External; ambulatory; 1 to 30 ml syringe; rechargeable batteries (>4 days); monotherapy	Since curve; keypad on pump	Oxaliplatin, 5-fluorouracil
Intelligent Medicine (Denver, CO)	External; ambulatory; four 30 ml syringes independently programmable; two 9v batteries (14 days); polychemotherapy	Any delivery time curve; chip programmed by computer	5-fluorouracil, floxuridin, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, mitoxantrone, mitomycin C, folinic acid, bleomycin

Tableau 167 : Systèmes programmables d'administration des médicaments anticancéreux

Actuellement, seulement un petit nombre des tumeurs solides métastasées est curable par des chimiothérapies. Dans ce type de maladies, l'exploration de l'intérêt de l'adaptation temporelle du traitement chimiothérapeutique (moments d'administration, mode et voie d'administration, alternance des molécules utilisées) devra faire l'objet de plus d'intérêt pour améliorer l'efficacité des traitements adoptés et éventuellement la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques.

V.2-Intérêt des systèmes à usage ambulatoire:

Actuellement le milieu hospitalier ou clinique est le meilleur, sinon le seul, milieu pour mener une thérapeutique anticancéreuse. Ces milieux ne sont pas généralement configurés pour mener une thérapeutique complexe avec une dépendance temporelle. En effet, la conduite de ces traitements peut parfois être très gênante en milieu hospitalier. Par conséquent, le développement de systèmes portables avec des technologies avancées pourra permettre de mener une chronothérapeutique optimale sans intervention gênante pour le patient et le corps médical et dans les conditions de vie quotidienne du patient.

L'usage de ces systèmes en médecine ambulatoire aura parmi ses avantages le débarras des conditions d'hospitalisation et l'amélioration de la qualité de vie des patients en plus de la facilitation du traitement chronothérapeutique. Un certain nombre de ces aspects a été étudié par Mohnen et al. chez des patients portant des cancers (colon, rectum, bouche, œsophage, reins, poumon, sein, estomac) métastasés (métastases dans le foie, les poumons, le pancréas et l'os) en faisant intervenir une équipe d'acteurs du domaine médical (médecins, pharmaciens, infirmiers, psychiatres ...). Le système utilisé était une pompe

implantable délivrant le médicament par des ports implantés en voie veineuse ou artérielle. Les auteurs de ce travail ont élaboré un questionnaire à remplir par les patients et qui portait sur un nombre de critères englobant les aspects sociaux, physiques et psychiques (mode de vie quotidienne, tolérance du patient au traitement, conditions et performances physiques, vie familiale et réaction de la famille au traitement, effet du traitement sur l'activité quotidienne, coopération du patient dans le suivi du traitement et son évaluation au traitement, ...). Les résultats de cette étude ont montré que le retour des patients à l'hôpital pour cause d'incidents gênants était noté seulement 27 fois d'un total de 16 1 3 où le retour des patients à l'hôpital a été requis par le traitement et que la totalité des patients a préféré de maintenir ce mode de traitement car aucun patient n'a abandonné ou interrompu le traitement. Certains effets indésirables qui ont été observés (stomatites, nausées, diarrhées) ont nécessité une éducation des patients sur l'adoption de certaines mesures d'hygiène de vie principalement diététiques. La majorité des patients ont conservé leurs activités normales avec évidemment une baisse de leurs fréquences et 86% disaient qu'ils se sentaient limités dans leurs mouvements à cause du traitement. Ce travail a montré l'intérêt majeur de ce type sophistiqué de traitement de plusieurs points de vue: Il s'agit essentiellement de la maintenance de l'activité sociale du patient et donc de l'amélioration directe de sa qualité de vie. Dans ce contexte, il paraît que l'éducation du patient et de son entourage et la coopération de sa famille devrait jouer un rôle potentiel dans l'amélioration du rendement de ce type de traitement.[1 ;168]

V.2-Limites de la chronomodulation de la chimiothérapie anticancéreuse:

L'un des problèmes importants qui peuvent entraver le développement des systèmes chronothérapeutiques discutés dans cette section est la variabilité interindividuelle des rythmes biologiques entre les patients cancéreux. Cet aspect est d'autant plus important chez les malades dont la pathologie cancéreuse entraînera des altérations, non bien comprises encore, des rythmes biologiques dépendantes du type de la maladie et surtout celles dépendantes de l'état du patient. Toutefois, la stabilité et la reproductibilité des rythmes biologiques en prenant en considération des conditions particulières du patient (type de la maladie présente chez ce patient, types de synchroniseurs ...) devraient limiter l'impact de ces problèmes sur le développement de ce type de traitements.

D'un point de vue subjectif, d'autres problèmes peuvent être posés. Il s'agit de l'absence, ou au moins de l'intérêt relatif, du concept de la chronobiologie chez le corps médical, des problèmes pratiques que peut causer la conduite d'un traitement chronothérapeutique et du fait que l'envergure au niveau clinique et l'ampleur des avantages des schémas chronothérapeutiques sont parfois non bien illuminés. La résolution de ce type de problèmes peut évidemment passer par; premièrement, une explication des mécanismes par lesquels la pharmacologie des médicaments manifeste une dépendance temporelle (qui ne va pas nécessairement aboutir à une amélioration du rendement thérapeutique dans tous les cas) et deuxièmement, par une conviction du fait que l'adoption d'un schéma thérapeutique non linéaire relève de la responsabilité de l'acteur de la pratique médicale quand un bénéfice concernant la santé du malade est sûr d'être rapporté.[1]

V.3-Chronoradiothérapie et chronochirurgie:

V.3.1-Chronoradiothérapie :

A coté de la chimiothérapie, la radiothérapie constitue une autre forme classique de traitement des cancers. Certains centres anticancéreux ont démontré l'intérêt de la chronoradiothérapie.

Le chercheur canadien Georg Bjarnason, de l'Université de Toronto, s'est penché sur le problème des mucosites, un effet indésirable très douloureux causé par les thérapies à base de fortes doses de radiation contre le cancer du cou et de la tête. Sur les 206 malades examinés dans le cadre de son étude, seulement 43 % des personnes traitées le matin ont souffert d'une mucosite grave, contre 67 % des individus traités en fin d'après-midi. D'autre part, l'inflammation progressait moins rapidement et avec moins de virulence chez les personnes irradiées en matinée.

Chez les fumeurs (la cigarette est un facteur aggravant des effets indésirables associés à la radiothérapie), le chercheur a trouvé 33 % de cas de mucosite en moins chez les patients traités le matin. De plus, la perte de poids associée au traitement était endiguée plus rapidement chez ces sujets lorsqu'on les comparait à ceux qui avaient été traités en fin d'après-midi[169]

V.3.2-Chronochirurgie :

La place de la chronochirurgie est moins claire. Cette dernière a surtout été étudiée en liaison avec le rythme menstruel, dans le cancer du sein.

En effet, des auteurs[28 ;170] ont montré que le succès ou l'échec de l'ablation chirurgicale d'un cancer de la mamelle chez la Souris dépendait du temps de l'intervention par rapport au cycle œstral. Ce résultat suggérait l'existence d'une

relation entre la phase du cycle œstral et le développement de métastases pulmonaires de la Souris femelle. Plusieurs études, dont celle de Hrushesky et coll.[171,172] Donnent à penser que la phase du cycle menstruel joue un rôle dans le résultat de l'ablation chirurgicale du cancer du sein chez les femmes non ménopausées. De l'ensemble des études, portant au total sur 789 cas, il ressort que le moment optimal de l'intervention se situe au début de la phase lutéale du cycle qui commence à l'ovulation. Les auteurs soulignent que dans le monde animal, le pic d'activité des lymphocytes tueurs naturels se situe au voisinage de l'ovulation.

De très nombreuses femmes sont concernées. Si ces résultats sont confirmés, cela voudrait dire que les chances de survie, 10 ans après l'intervention, pourrait augmenter de deux à quatre fois, en opérant ces femmes au début de la phase lutéale de leur cycle.

Conclusion générale

La chronopharmacologie est la base de la chronothérapie. On a montré que la relation dose/concentration ou dose/effet des médicaments dépend du moment de la journée, ce qui implique que le moment d'administration doit être considéré comme une variable importante, modifiant la pharmacocinétique et/ou les effets recherchés et secondaires des médicaments.

Le choix du moment d'administration devrait donc permettre d'améliorer l'efficacité et/ou la tolérance de certains médicaments.

Il est clair que le rôle que peut jouer le pharmacien dans un traitement chronothérapeutique médicamenteux est crucial. Une formation continue dans ce domaine, de même qu'une intégration de la chronobiologie dans l'enseignement médical, est une nécessité absolue. Les processus chronobiologiques influençant les propriétés pharmacologiques des médicaments doivent absolument être connus par le pharmacien. Il est important d'évoquer par exemple que la toxicité d'un cytostatique attaquant une muqueuse saine peut varier largement, voir même disparaître dans certains cas, en fonction du moment de la journée et/ou de l'année où ce cytostatique est administré. Le pharmacien est alors sensé en premier lieu connaître ces fluctuations temporelles de la pharmacologie des médicaments et évaluer leurs intérêts dans la conception des schémas chronothérapeutiques pour augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité des médicaments.

Malheureusement, jusqu'aujourd'hui les connaissances chronothérapeutiques et chronopharmacologiques dans les rangs du corps médical pratiquant au Maroc sont insuffisantes pour mener une

chronothérapeutique quelconque, et ceci malgré les précieux bénéfices qu'a apporté la chronobiologie à la médecine depuis quatre décennies.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- 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 على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس

علم الدوائيات الحيز منية:

تطبيق على العلاجات السرطانية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: ليلى أمزغار

المزادة في : 04 مارس 1986 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علم الدوائيات الحيز منية – الأنظمة الزمنية للكائنات الحية – سرطان.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: مولاي عباس فوزي

مشرف

أستاذ مبرز في علم الصيدلة

السيد: جمال المساوري

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية

السيد: توفيق داكا

أستاذ مؤهل في علم وظائف الأعضاء

أعضاء