



**HAL**  
open science

# Intérêt de la chronobiologie et de la chronopharmacologie pour l'optimisation du traitement de l'ulcère gastroduodéal

Christine Abisset

► **To cite this version:**

Christine Abisset. Intérêt de la chronobiologie et de la chronopharmacologie pour l'optimisation du traitement de l'ulcère gastroduodéal. Sciences pharmaceutiques. 1988. dumas-01923321

**HAL Id: dumas-01923321**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01923321v1>**

Submitted on 15 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

SCIENCES, TECHNOLOGIE, MEDECINE

-----  
U.F.R. DE PHARMACIE  
-----

Domaine de la Merci - 38700 La Tronche  
-----

ANNEE 1988

N° d'ORDRE 7058

INTERET DE LA CHRONOBIOLOGIE ET DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE  
POUR L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL

T H E S E

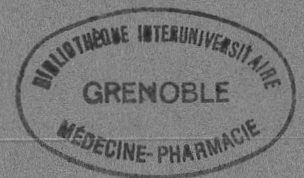
Présentée à l'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I,  
SCIENCES, TECHNOLOGIE, MEDECINE  
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mademoiselle ABISSET Christine

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le lundi 5 Septembre 1988  
devant :

Madame le Professeur	H. BERIEL	Président du Jury
Monsieur	P. MINONZIO	Pharmacien
Mademoiselle	M.J. ROGNONI	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

SCIENCES, TECHNOLOGIE, MEDECINE

-----  
U.F.R. DE PHARMACIE  
-----

Domaine de la Merci - 38700 La Tronche  
-----

ANNEE 1988

N° d'ORDRE : 7058

INTERET DE LA CHRONOBIOLOGIE ET DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE  
POUR L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL

T H E S E



115 005627 4

Présentée à l'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I,  
SCIENCES, TECHNOLOGIE, MEDECINE

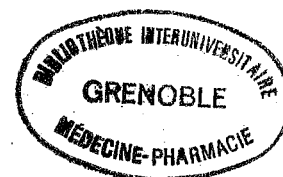
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mademoiselle ABISSET Christine

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le lundi 5 Septembre 1988  
devant :

Madame le Professeur	H. BERIEL	Président du Jury
Monsieur	P. MINONZIO	Pharmacien
Mademoiselle	M.J. ROGNONI	Docteur en Pharmacie



**A mes Parents,**

*en témoignage de toute mon affection pour l'aide et le soutien qu'ils  
m'ont apportés au cours de mes études.*

*A Bruno, Lucie et Charlotte*

*A mes Grands-Parents paternels*

*A mes Grands-Parents maternels*

*A Florimond, Yann*

*A toute ma famille*

*A Laurence*

*A tous mes Amis*

A notre Président de Thèse,

Madame le Professeur H. BERIEL,

*qui a bien voulu nous éclairer de ses précieux conseils, et nous aider à la réalisation de ce travail. Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre sincère reconnaissance et notre profond respect.*

A Monsieur P. MINONZIO,

*qui par un accueil bienveillant dans son officine, tout au long de nos études, nous a permis d'aborder de façon concrète, les diverses facettes de notre profession. Nous avons le plaisir de travailler ensemble, depuis plusieurs mois et nous apprécions, les connaissances pratiques qu'il nous a apportées, depuis notre premier stage officinal.*

*Avec nos remerciements, pour avoir accepté de participer à ce Jury de thèse.*

A Mademoiselle M.J. ROGNONI,

*les quelques mois de stage en milieu hospitalier, nous ont été fort enrichissants.*

*Qu'elle veuille bien trouver ici, le témoignage de notre gratitude, pour l'honneur, qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce travail.*

*Nous tenons à remercier,*

**Madame D. PANSU et Madame M. VAGNE,**

*de leur accueil à l'INSERM, et de nous avoir fait profiter de leur expérience personnelle, dans le domaine de la Chronobiologie.*

**Les divers Laboratoires Pharmaceutiques,**

*qui nous ont fait parvenir des documents et des dossiers techniques concernant certaines de leurs spécialités.*

**PLAN**

<u>I N T R O D U C T I O N</u> .....	p 14
<u>C H A P I T R E I : LA CHRONOBIOLOGIE</u> .....	p 17
1 - <u>DES RYTHMES BIOLOGIQUES A LA CHRONOBIOLOGIE</u> .....	p 17
2 - <u>LES METHODES D'ETUDE DES RYTHMES BIOLOGIQUES</u> .....	p 18
2A - <u>LES CONDITIONS EXPERIMENTALES</u> .....	p 18
2B - <u>L'ANALYSE D'UN RYTHME BIOLOGIQUE</u> .....	p 19
2C - <u>LES DIVERSES REPRESENTATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES</u> .....	p 19
3 - <u>LES DIFFERENTS TYPES DE RYTHMES BIOLOGIQUES</u> .....	p 26
4 - <u>LES PROPRIETES DES RYTHMES BIOLOGIQUES</u> .....	p 29
5 - <u>NOTIONS DE SYNCHRONISATION ET DE SYNCHRONISEURS</u> .....	p 33
6 - <u>LA STRUCTURE TEMPORELLE ET SES ALTERATIONS</u> .....	p 35
6A - <u>LES ALTERATIONS SOCIO-ECOLOGIQUES DE LA STRUCTURE TEMPORELLE</u> .....	p 36
6B - <u>LES ALTERATIONS DE LA STRUCTURE TEMPORELLE PAR LA MALADIE</u> .....	p 39
a) <u>La maladie asthmatique</u> .....	p 39
b) <u>La lithiase oxalique</u> .....	p 40



6C - <u>LES ALTERATIONS DE LA STRUCTURE TEMPORELLE</u> <u>PAR LES MEDICAMENTS</u> .....	p 40
7 - <u>L'EVOLUTION DES RYTHMES BIOLOGIQUES AU COURS DE LA VIE</u> .....	p 41
8 - <u>LES "HORLOGES BIOLOGIQUES"</u> .....	p 43
<u>CHAPITRE II : LA CHRONOPHARMACOLOGIE</u> .....	p 47
1 - <u>LES BASES DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE : LA CHRONOTOXICOLOGIE</u> .....	p 47
2 - <u>LA DEFINITION DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE</u> .....	p 51
3 - <u>LA CHRONOPHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS</u> .....	p 54
3A - <u>MODIFICATIONS TEMPORELLES DE L'ABSORPTION DES MEDICAMENTS</u> ....	p 54
3B - <u>VARIATIONS CIRCADIENNES DE LA DISTRIBUTION ET DU TRANSPORT</u> <u>DES MEDICAMENTS</u> .....	p 56
a) <u>Passage des membranes biologiques</u> .....	p 56
b) <u>Distribution plasmatique et transport sur les protéines</u> <u>plasmatiques</u> .....	p 57
c) <u>Accumulation et fixation tissulaire</u> .....	p 59

3C - <u>VARIATIONS TEMPORELLES DES BIOTRANSFORMATIONS DES MEDICAMENTS</u> ....	p 59
3D - <u>VARIATIONS TEMPORELLES DE L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS</u> .....	p 62
4 - <u>LA CHRONESTHESIE DES BIOSYSTEMES</u> .....	p 69
5 - <u>LA CHRONERGIE D'UN AGENT PHYSIQUE OU CHIMIQUE</u> .....	p 70
6 - <u>INTERET DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE</u> .....	p 71
7 - <u>L'APPLICATION PRATIQUE DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE :</u>	
<u>LA CHRONOTHERAPEUTIQUE</u> .....	p 72
 <u>C H A P I T R E III : LA CHRONOBIOLOGIE ET LA MALADIE ULCEREUSE</u>	
GASTRO-DUODENALE .....	p 78
1 - <u>RAPPELS PHYSIO-ANATOMIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES</u> .....	p 79
1A - <u>LA MOTRICITE GASTRIQUE ET SA REGULATION</u> .....	p 79
1B - <u>LA SECRETION GASTRIQUE</u> .....	p 80
a) <u>Rappels histologiques</u> .....	p 80
b) <u>Le suc gastrique</u> .....	p 85

1C - <u>LA PATHOGENIE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE</u> .....	p 88
a) <u>Les facteurs d'agression</u> .....	p 89
b) <u>Les mécanismes de défense</u> .....	p 90
c) <u>Le rôle des prostaglandines</u> .....	p 93
2 - <u>LES RYTHMES BIOLOGIQUES POUVANT INTERVENIR DANS</u> <u>LA PATHOLOGIE ULCEREUSE</u> .....	p 94
2A - <u>LE RYTHME CIRCADIEN DE LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE</u> .....	p 95
a) <u>Chez l'animal</u> .....	p 95
b) <u>Chez l'homme sain</u> .....	p 97
c) <u>Etude comparative réalisée chez des individus sains et des</u> <u>sujets atteints d'un ulcère duodénal</u> .....	p 101
2B - <u>LE RYTHME CIRCADIEN DU PH INTRAGASTRIQUE</u> .....	p 107
a) <u>Chez les sujets sains</u> .....	p 107
b) <u>Chez des patients ulcéreux duodénaux</u> .....	p 108
2C - <u>LE RYTHME CIRCADIEN DU TAUX PLASMATIQUE DE GASTRINE</u> .....	p 110
a) <u>Chez l'animal</u> .....	p 110
b) <u>Chez l'individu sain</u> .....	p 112
c) <u>Etudes réalisées chez des sujets ulcéreux duodénaux et des</u> <u>individus sains</u> .....	p 117

- 2D - LA RELATION ENTRE LE RYTHME CIRCADIEN DU TAUX PLASMATIQUE DE GASTRINE ET LE RYTHME CIRCADIEN DE LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE ..p 123
- 2E - ETUDE DU RYTHME DU PEPSINOGENE I CHEZ L'HOMME .....p 125
- 2F - VARIATION CIRCADIENNE DE LA PRODUCTION DE PROSTAGLANDINE E (PGE) DANS LE SUC GASTRIQUE, CHEZ L'HOMME .....p 127
- 2G - RYTHMICITE CIRCADIENNE DE LA FONCTION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE .....p 131
- 2H - LE RYTHME CIRCADIEN DE LA SUSCEPTIBILITE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE .....p 138
- a) Chez l'animal .....p 138
- b) Chez l'homme .....p 141
- 2I - VARIATIONS CIRCADIENNES ET ACTIVITE MOTRICE DE L'ESTOMAC, CHEZ L'ANIMAL .....p 142
- 2J - LE RYTHME CIRCADIEN DE LA VIDANGE GASTRIQUE .....p 144
- a) Chez l'animal .....p 144
- b) Chez l'homme sain .....p 144
- c) Chez les patients présentant un ulcère duodénal .....p 144
- 2K - VARIATION CIRCADIENNE DU pH DUODENAL .....p 145

2L - <u>ULTRASTRUCTURE ET VARIATIONS CIRCADIENNES OBSERVEES AU NIVEAU</u> <u>GASTRIQUE</u> .....	p 146
2M - <u>LES RYTHMES CIRCADIENS DES FONCTIONS ENZYMATIQUES DE LA MUQUEUSE</u> <u>GASTRIQUE</u> .....	p 148
2N - <u>LES RYTHMES CIRCADIENS DE LA DIVISION CELLULAIRE</u> .....	p 149
2O - <u>ASPECTS TEMPORELS DE LA PATHOPHYSIOLOGIE DE LA MALADIE</u> <u>ULCEREUSE</u> .....	p 152
2P - <u>VARIATION CIRCADIENNE DE LA PERFORATION DE L'ULCERE</u> <u>GASTRO-DUODENAL</u> .....	p 153
2Q - <u>L'ACTIVITE GASTRIQUE ET LE CYCLE MENSTRUEL</u> .....	p 154
2R - <u>VARIATIONS CIRCANNUELLES DE LA SECRETION GASTRIQUE BASALE ET</u> <u>STIMULEE, CHEZ L'ANIMAL</u> .....	p 155
2S - <u>LE RYTHME CIRCANNUEL DE LA GASTRINE, CHEZ L'HOMME</u> .....	p 156
2T - <u>CONCLUSION</u> .....	p 158

#### C H A P I T R E IV : L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT MEDICAL DE L'ULCERE

<u>GASTRO-DUODENAL</u> .....	p 160
------------------------------	-------

#### 1 - L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA MALADIE

<u>ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE</u> .....	p 160
---	-------



1A - <u>LES ANTIACIDES</u> .....	p 160
1B - <u>LES ANTISECRETOIRES</u> .....	p 163
a) <u>Les anticholinergiques</u> .....	p 163
b) <u>Les antihistaminiques H2</u> .....	p 164
c) <u>Les dérivés substitués des benzimidazolés</u> .....	p 169
1C - <u>LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE</u> .....	p 169
a) <u>Le sucralfate</u> .....	p 170
b) <u>Les prostaglandines</u> .....	p 171
2 - <u>ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES MEDICAMENTS PRESCRITS DANS LE TRAITEMENT</u> <u>DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL</u> .....	p 175
2A - <u>ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES ANTIACIDES</u> .....	p 175
2B - <u>ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES INHIBITEURS DES RECEPTEURS</u> <u>H2 DE L'HISTAMINE</u> .....	p 176
a) <u>La cimétidine</u> .....	p 179
b) <u>La ranitidine</u> .....	p 182
c) <u>Le profil thérapeutique souhaitable, d'une molécule</u> <u>anti-sécrétoire</u> .....	p 185

2C - <u>ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES PROSTAGLANDINES</u> .....	p 186
2D - <u>LES MODIFICATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES CONSTITUTIFS DE L'ORGANISME RECEVEUR, INDUITES PAR LES ANTI-ULCEREUX</u> .....	p 187
3 - <u>LA CHRONOLOGIE DES ADMINISTRATIONS</u> .....	p 187
4 - <u>PERIODICITE SAISONNIERE DE LA MALADIE ULCEREUSE</u> .....	p 191
5 - <u>NOTION DE TRAITEMENT PREVENTIF PROGRAMME</u> .....	p 194
<u>C O N C L U S I O N</u> .....	p 198
<u>G L O S S A I R E</u> .....	p 203
<u>A N N E X E S</u> : - Listes des spécialités antiacides .....	p 209
- Les antihistaminiques H2 .....	p 217
- Dossiers techniques des deux derniers antihistaminiques H2, mis sur le marché (communiqués par les laboratoires correspondants)	
* <u>PEPDINE</u> <sup>R</sup> : Laboratoires Merck Sharp et Dohme-Chibret ...	p 219
* <u>NIZAXID</u> <sup>R</sup> : Laboratoires Lilly France.....	p 223
<u>B I B L I O G R A P H I E</u> : .....	p 228

# INTRODUCTION

"Ces ailes intérieures qui battent le temps vrai..."

C'est ainsi que Paul VALERY évoque nos poumons et nous ne pouvons que nous émerveiller devant cette délicate intuition du poète, des années avant l'étude scientifique de la rythmicité des phénomènes biologiques.

L'existence de processus biopériodiques, a fait l'objet de rapports et de descriptions, depuis la plus haute Antiquité, mais tous ces faits sont restés longtemps, pour les biologistes, du domaine de la curiosité scientifique.

En effet, l'hypothèse de Claude BERNARD, relative à la constance du milieu intérieur et à son maintien, était devenue, sous l'influence de CANNON, la théorie de l'homéostasie, présentée comme une vérité première.

C'est donc seulement vers 1950, que la chronobiologie, basée sur l'étude des rythmes biologiques, prit réellement son essor, sous l'impulsion de J. ASCHOFF, F. HALBERG, A. REINBERG et J. GHATA. Ces chercheurs se sont tous trouvés un jour, confrontés à un problème, qu'ils étaient incapables de résoudre, s'ils ne prenaient pas en considération le temps, c'est-à-dire l'heure, le jour, le mois et l'année de l'expérience.

Pour A. REINBERG, la chronobiologie répond à la nécessité d'admettre (et de faire admettre), que le temps est aussi une dimension biologique.

Une des branches importantes de la chronobiologie est la chronopharmacologie, actuellement en plein développement.

Elle remet en question, l'approche pharmacologique classique, suivant laquelle les réponses des organismes sont constantes, dans le temps.

Ces notions conduisent à une méthode prometteuse d'optimisation de l'administration des médicaments, qui tient compte de l'organisation temporelle du sujet traité.

Au cours de ce travail, nous rappellerons d'abord les notions élémentaires de la chronobiologie. La deuxième partie sera consacrée à l'étude de la chronopharmacologie dont l'application directe est la chronothérapie.

Dans le troisième chapitre, nous évoquerons, après des rappels sur la pathogénie de la maladie ulcéreuse, les divers rythmes biologiques, mis en évidence au niveau gastro-duodéal, chez l'homme sain, et les éventuelles perturbations observées chez des patients ulcéreux.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous envisagerons d'après les notions actuelles de chronobiologie gastrique, l'optimisation du traitement médical de l'ulcère gastro-duodéal.



CHAPITRE I

# LA CHRONOBIOLOGIE

## 1 - DES RYTHMES BIOLOGIQUES A LA CHRONOBIOLOGIE

L'observation des organismes vivants, permet de constater, que les innombrables manifestations d'activité, ne sont pas constantes.

En effet, pour un même processus biologique ou physiologique, des temps d'activité élevée alternent avec des temps d'activité faible (69) : ces variations ont reçu le nom de "rythmes biologiques".

Ces rythmes sont donc des variations périodiques, régulières et prévisibles, observées lors du déroulement de phénomènes biologiques mesurables.

Ils peuvent être mis en évidence à tous les niveaux d'organisation :

- depuis les unicellulaires eucaryotes jusqu'à l'homme
- et pour une espèce donnée, depuis l'organisme entier, en passant par les organes, les tissus, jusqu'au niveau cellulaire et même sub-cellulaire et moléculaire (3).

Ils permettent une adaptation aux variations cycliques de l'environnement.

L'étude des rythmes biologiques, même si elle a probablement commencé avec HIPPOCRATE et ARISTOTE, n'a réellement donné naissance à une discipline scientifique, la Chronobiologie, que lors de ces dernières décennies.

La chronobiologie s'est fixé pour objet, d'étudier la structure temporelle des organismes vivants et d'en analyser les mécanismes et les altérations.

L'étude des rythmes, introduit ainsi, en biologie, une notion complémentaire indispensable, celle du temps :

- l'anatomiste et l'histologiste se proposent de répondre à la question où ? en termes d'anatomie spatiale, c'est-à-dire de l'anatomie classique.
- le physiologiste et le biochimiste répondent à la question comment ?
- et le chronobiologiste s'efforce de répondre à la question quand ? en termes d'anatomie temporelle.

Les réponses aux trois questions où ? comment ? et quand ? sont étroitement liées et complémentaires.

## 2 - LES METHODES D'ETUDES DES RYTHMES BIOLOGIQUES

L'étude des rythmes biologiques n'est devenue scientifique qu'à partir du moment où les résultats ont pu être quantifiés, par des méthodes mathématiques et statistiques.

### 2A - LES CONDITIONS EXPERIMENTALES (83,7)

Que les observations soient humaines ou animales, les groupes étudiés doivent toujours être homogènes.

Il faut tenir compte, en particulier :

- du sexe
- de l'âge
- du poids
- du type d'activité : activité diurne ou nocturne

—> En expérimentation animale, l'accès à une alimentation standardisée peut être libre ou fractionné.

—> Pour l'étude des rythmes biologiques de l'homme, il est indispensable de contrôler les heures de repas, éventuellement la nature, la quantité et la qualité des aliments absorbés à chacun d'eux.

Comme une même variable peut avoir divers rythmes, les chronobiologistes doivent toujours prendre en considération, non seulement l'heure dans l'échelle des 24 heures, le jour dans l'échelle du mois, mais aussi le mois dans l'échelle de l'année.

Le rat est un animal de laboratoire, assez souvent étudié en chronobiologie, il est cependant important de garder à l'esprit, qu'il s'agit d'un animal à activité nocturne.

Il est fréquent, d'observer des rythmes biologiques inversés chez le rat, par rapport à l'homme, mais ce n'est pas une règle générale. Comme dans d'autres domaines, il est donc délicat d'extrapoler les résultats d'études animales chez l'homme (7).

## 2B - L'ANALYSE D'UN RYTHME BIOLOGIQUE (7)

Elle dépend avant tout, de la périodicité du phénomène.

Deux cas se présentent :

- > la période est déjà connue ou a été préalablement déterminée par une expérimentation : une étude transversale sera alors mise en route.  
exemple : Pour un rythme de 24 heures, des mesures seront réalisées régulièrement toutes les 2 heures pendant 24 heures
- > la périodicité est inconnue : une étude longitudinale va alors s'imposer. Les mesures devront être faites durant un temps au moins égal à 5 fois la période du phénomène analysé.

## 2C - LES DIVERSES REPRESENTATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES

### \* LE CHRONOGRAMME : (36,72)

Il correspond à la représentation graphique des variations du paramètre étudié, en fonction du temps.

Les moyennes des valeurs expérimentales ( $\pm$  SE = erreur standard) sont notées en ordonnée et le temps en abscisse (figures 1 et 2).

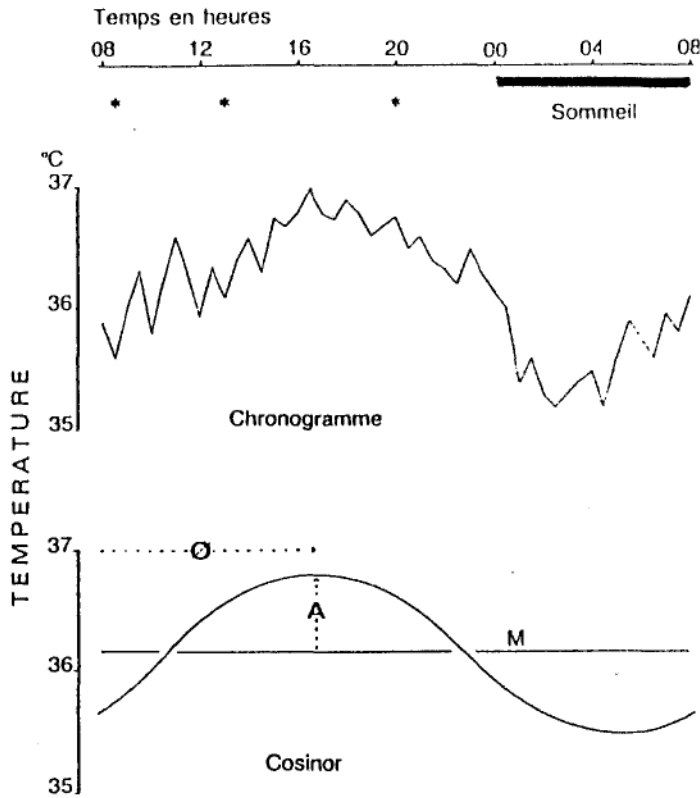


Figure 1 : Rythme circadien de la température axillaire d'un homme adulte sain (D'après REINBERG et SMOLENSKY, 1983).

\* : heures des repas  
 Courbe du haut : chronogramme  
 Courbe du bas : représentation par le cosinor

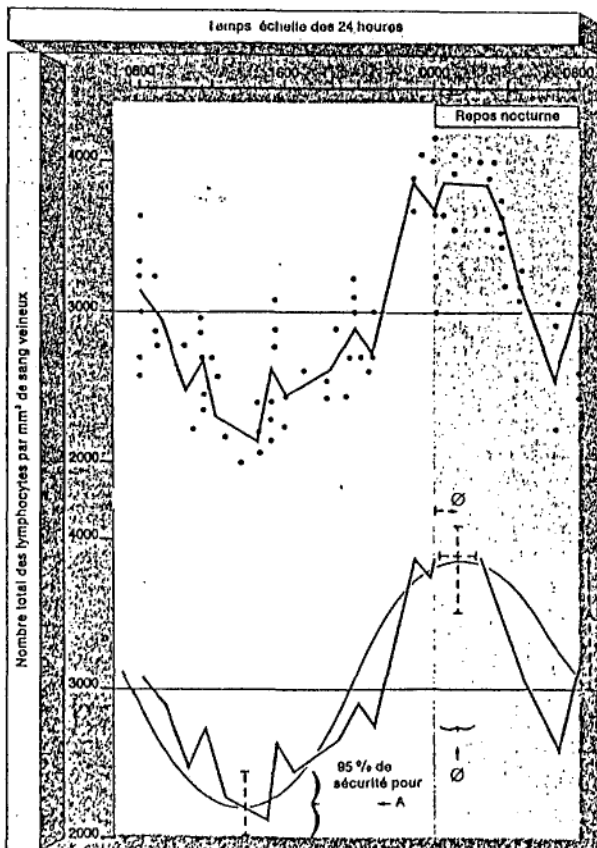


Figure 2 (36) : Rythme circadien des lymphocytes du sang circulant d'hommes jeunes adultes et sains (D'après HALBERG et coll., 1972).

Courbe du haut : chronogramme  
 Courbe du bas : cosinor



Cette méthode ne permet qu'une étude grossière des rythmes, qui sont très différents selon les variables étudiées. Elle ne permet qu'une analyse en partie subjective des phénomènes cycliques nets, et manque de précision pour révéler des processus périodiques de faible intensité.

Mais pour chaque étude, il est nécessaire de commencer par cette étape longue et laborieuse.

La plupart de ces variations périodiques évoquent par leur aspect, une courbe sinusoïdale.

C'est pourquoi, les chronobiologistes et les mathématiciens ont logiquement cherché à construire un modèle mathématique, représentant le mieux possible, la réalité physiologique. C'est FRANTZ HALBERG, qui mit au point la méthode dite du Cosinor, dont les termes mathématiques sont traitables par ordinateur.

\* LA METHODE DU COSINOR : Elle permet d'associer aux valeurs expérimentales, une expression mathématique dont la forme est celle d'une fonction sinusoïdale.

Les paramètres de cette fonction sont obtenus à l'aide d'un système informatique itératif, basé sur le principe très général des moindres carrés (approximations successives).

Les chronobiologistes obtiennent ainsi l'équation de la courbe sinusoïdale la plus proche, qui s'adapte donc au mieux à l'ensemble des données empiriques (69).

La fonction mathématique est de type :

$$Y_t = M + A \cos \left( \frac{2\pi}{T} t + \emptyset \right)$$

avec  $Y_t$  = la variable

$M$  = le mésor

$A$  = l'amplitude

$T$  = la période

$t$  = le temps

$\emptyset$  = l'acrophase

Définissons les paramètres caractéristiques d'un rythme (3,7,10,69,72,83)

- La période T : c'est l'inverse de la fréquence

Il s'agit de la durée d'un cycle complet d'une variation rythmée.

Elle est exprimée en unité de temps.

- La fréquence F :  $F = \frac{1}{T}$

Elle correspond au nombre de cycles par unité de temps.

- Le niveau moyen encore appelé "mésor" M : c'est le moment de la variation rythmée qui est situé à mi-chemin entre les valeurs maximale et minimale.

On parle également de moyenne ajustée au rythme.

- L'amplitude A : c'est la mesure de l'étendue du rythme.

Il s'agit donc de la différence entre le point maximum et le mésor.

La variabilité totale étant la différence entre le maximum appelé Zénith, et le minimum appelé Nadir, l'amplitude se définit donc comme la moitié de la variabilité totale (64).

- Le pic ou l'acrophase  $\emptyset$  représente la situation temporelle du premier sommet de la variation par rapport à un point temporel de référence.

Il faut différencier : • l'acrophase interne, si elle est exprimée par rapport à un repère propre à l'individu. Ce repère peut être le milieu du sommeil, ou le pic circadien de la température corporelle par exemple.

• et l'acrophase externe, lorsque le point de référence est un horaire d'un rythme externe à l'organisme. Cette référence peut être, par exemple, minuit de l'heure locale, ou le milieu de l'obscurité pour un rythme circadien. (figure 3)

- La bathyphase correspond à la localisation dans le temps du minimum du rythme.

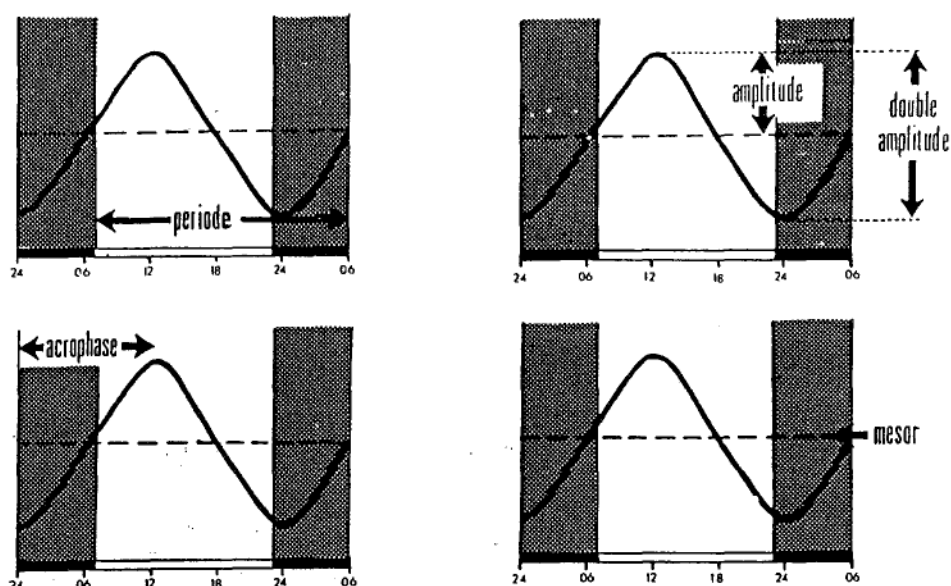


Figure 3 (7) : Principaux paramètres caractéristiques d'un rythme biologique  
(exemple d'un rythme circadien)

La notion de phase a deux significations :

- soit il s'agit d'une portion d'une courbe, donc une fraction de la variation cyclique.

- soit cela correspond à une relation de position entre deux ou plusieurs rythmes, ou entre deux périodes d'un même rythme ayant subi une variation.

- . Deux rythmes sont en phase, si leurs acrophases se recouvrent.

- . Deux rythmes sont en opposition de phase, si l'acrophase de l'un coïncide avec la bathyphase de l'autre.

- . Un rythme est en avance de phase par rapport à un autre, si son acrophase précède dans le temps, celle de l'autre.

Nous retrouvons la même expression dans le cas d'un rythme dont la période varie : nous parlerons d'une avance de phase si l'acrophase apparaît plus tôt que d'habitude.

Dans les cas contraires, nous parlerons de retard de phase.

Les paramètres suivants (le mésor, l'amplitude, l'acrophase) sont toujours donnés sous forme de moyenne avec des limites de confiance pour une sécurité statistique de 95 %.

La méthode du cosinor permet deux types de représentation :

- une représentation sinusoïdale : Les divers paramètres sont représentés en cinétique.
- une représentation polaire plane :

Les variations du temps sont décrites sur un cercle.

La période du rythme correspond à 360 degrés : ainsi dans le cas où la période est de 24 heures, une heure équivaut à 15 degrés. Les différents paramètres des rythmes sont ici représentés en coordonnées polaires sur le cercle.

Chaque rythme est caractérisé par un vecteur dont l'origine est le centre du cercle (le pôle) :

- La longueur de ce vecteur représente l'amplitude du rythme.
- La direction de ce vecteur indique l'acrophase, qui est donc exprimée en degrés.

L'acrophase prend des valeurs négatives, dans le sens des aiguilles d'une montre.

Sont également représentés sur ce cercle, l'intervalle de confiance à 95% des valeurs de l'amplitude  $A$  et des valeurs de l'acrophase  $\emptyset$ . On obtient ainsi une ellipse d'erreur variable selon ces intervalles de confiance (50) (figure 4).

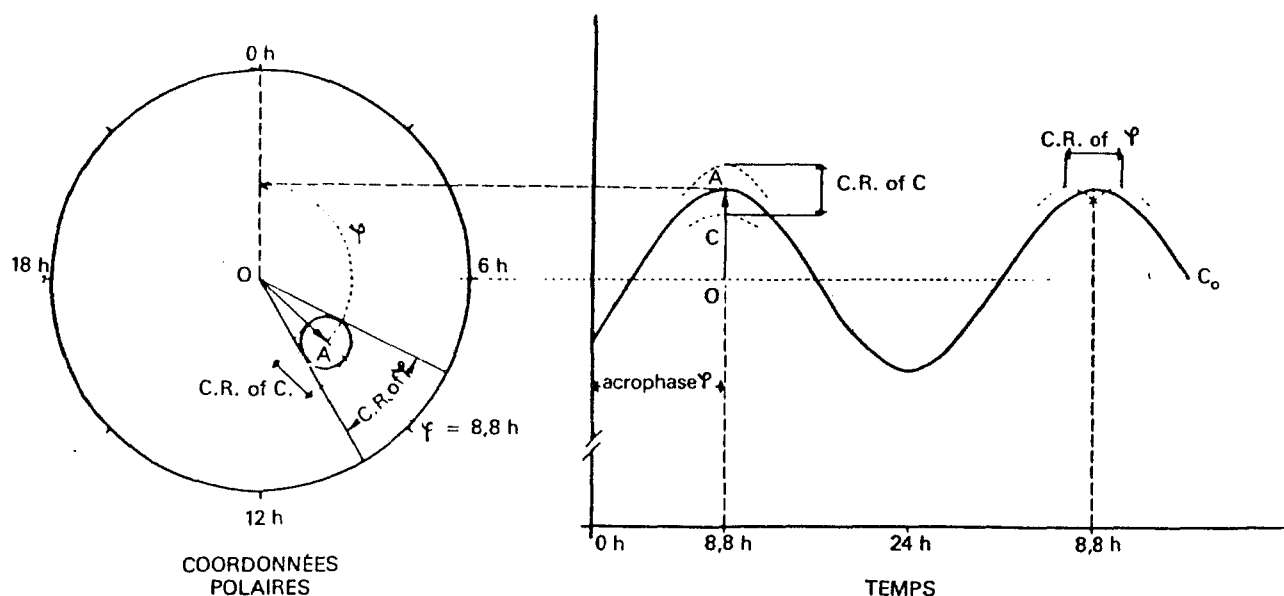


Figure 4 : Représentation des paramètres des rythmes en coordonnées polaires (50)

La méthode du Cosinor est intéressante car elle permet de savoir si un rythme est détectable ou non pour la période considérée.

En effet, si l'amplitude est nulle ou plus petite que les erreurs expérimentales, ou encore si les différentes acrophases ne sont pas regroupées, mais dispersées dans l'échelle du temps, le rythme n'est pas détecté.

La probabilité statistique de cette détection  $P$  peut être, elle aussi, quantifiée. Il est admis qu'un rythme est détectable lorsque  $P$  est inférieure à 0,05 (69).

Si l'ellipse ne recouvre pas le pôle, le rythme est significativement détecté (66).

La méthode du Cosinor est, à l'heure actuelle largement utilisée ; cependant, il faut souligner que cette méthode ne peut pas être préconisée sans certaines précautions et que d'autres techniques ont été proposées pour résoudre, avec profit, certains problèmes qui se posaient aux chronobiologistes (exemple : méthode spectrale,...).

### 3 - LES DIFFERENTS TYPES DE RYTHMES BIOLOGIQUES (3,5,7,10,63,64)

Une caractéristique essentielle des rythmes biologiques est la période T. Cette période permet une classification des rythmes, qui a été proposée par HALBERG et REINBERG en 1967, puis reprise par tous les auteurs.

On définit :

- des rythmes de haute fréquence, pour une période inférieure à 0,5 heure.

En effet, des rythmes d'une période de l'ordre des secondes ou des fractions de seconde sont étudiés, de manière approfondie par les neurophysiologistes ou les électrophysiologistes.

- des rythmes de fréquence moyenne, pour une période comprise entre 0,5 heure et 2,5 jours.

Dans ce cas, on distingue :

- \* des rythmes ultradiens, quand la période est comprise entre 0,5 heure et 20 heures
- \* des rythmes circadiens, quand la période est comprise entre 20 et 28 heures pour HALBERG et REINBERG ou entre 21 et 27 heures pour certains auteurs (RODDE, 1978).

Le terme circadien (du latin circa : environ et die : le jour) désigne donc un rythme biologique dont la période est voisine de 24 heures (66).

En effet, ce préfixe circa, qui a été proposé par F. HALBERG se justifie pour deux raisons :

- d'une part la détermination de la période est faite par estimation ce qui donne une valeur moyenne entourée de ses limites de confiance.
- d'autre part, la période d'un rythme n'est pas fixe, elle peut varier selon les conditions expérimentales.

Un rythme circadien dont le maximum se situe le jour est appelé rythme diurne, et celui dont l'acrophase apparaît la nuit, est dit nocturne.

Les rythmes circadiens sont à l'heure actuelle les plus connus et les plus étudiés.

\* des rythmes infradiens lorsque la période est comprise entre 28 heures et 2,5 jours.

- des rythmes de basse fréquence pour une période supérieure à 2,5 jours.

Les rythmes de période très longue, ne font l'objet de travaux rigoureux que depuis peu de temps, compte tenu de la difficulté à instaurer des protocoles d'étude sur de telles durées.

SPECTRE DES RYTHMES BIOLOGIQUES HUMAINS

( adapté de HALBERG et REINBERG (3,7,63) )

	Période T (h: heure-j : jour)	Nomenclature	Exemples
Rythmes de haute fréquence	$T < 0,5 \text{ h}$		Rythme électroencéphalographique Rythme cardiaque (ECG) Rythme respiratoire Processus enzymatiques
Rythmes de fréquence moyenne	$0,5\text{h} < T < 20\text{h.}$	Rythmes ultradiens	<u>Contractions gastriques.</u> <u>Alternance sommeil lent/sommeil paradoxal</u>
	$20\text{h} < T < 28\text{h.}$	Rythmes circadiens	Sécrétion des corticostéroïdes. Alternance repos/activité. Constituants du sang. Excrétions urinaires. Température corporelle. <u>Sécrétion gastrique.</u> <u>Pression artérielle.</u> Ventilation pulmonaire. Motricité intestinale.
	$28\text{h} < T < 2,5\text{j.}$	Rythmes infradiens	
Rythmes de basse fréquence	$2,5\text{j} < T < 7\text{j.}$	Rythmes circaseptidiens	Rythmes influencés par la vie professionnelle
	$7\text{j} < T < 20\text{j.}$	Rythmes circavigintidiens	
	$20\text{j} < T < 30\text{j.}$	Rythmes circatrigintidiens ou circamensuels	Température corporelle Menstruation chez la femme
	$T = 1 \text{ an}$	Rythmes circannuels	Rythme circannuel du cortisol Rythme circannuel du taux plasmatique de testostérone
	$T > 1 \text{ an}$	Rythmes supprannuels	Aucun exemple n'a été encore mis en évidence



Un phénomène biologique ou physiologique peut fluctuer selon des périodicités différentes (7).

Exemple : La température corporelle, chez la femme, suit :

- > un rythme circadien : le pic se situe vers 18.00h.
- > un rythme mensuel en rapport avec les phénomènes hormonaux.
- > et également un rythme circannuel.

Il existe des relations entre les rythmes de périodicité diverse, nous pouvons donc parler de la modulation circannuelle et circamensuelle des rythmes circadiens et réciproquement, d'une modulation circadienne des rythmes circannuels (64).

#### 4 - LES PROPRIETES DES RYTHMES BIOLOGIQUES (68,71,72)

Les rythmes biologiques possèdent des propriétés fondamentales similaires chez les plantes et les animaux :

- Ils persistent en l'absence de signaux ou d'informations temporelles, acquièrent une période propre, différente de celle qu'ils ont en présence de ces stimuli.

Ceci a été prouvé lors d'expériences d'isolement prolongé, en obscurité constante, ou dans d'autres environnements, sans repère concernant le temps : ces expériences sont dites en "libre cours" ou "free-running".

Dans de telles conditions, chez l'homme, la période des rythmes circadiens s'allonge, pour atteindre près de 25 heures. Il est intéressant de noter, qu'une expérience destinée à l'étude des rythmes biologiques et du sommeil humain est actuellement en cours.

Cette étude est réalisée en collaboration avec le centre de cancérologie ANTOINE-LACASSAGNE de NICE, ainsi que l'INSERM, le Collège de France et le CNRS (41).

Pour cette expérience, une jeune femme va passer cent jours, totalement isolée et sans montre, dans une grotte du Causse Noir (AVEYRON).

- Leur période n'est modifiable que dans des limites spécifiques, souvent étroites.
- La période circadienne est indépendante de la température ambiante.
- Ces rythmes biologiques représentent une fantastique solution d'économie à tous les niveaux d'organisation, de l'organisme entier jusqu'à la cellule.

Chaque cellule a de nombreuses fonctions à assurer, pour lesquelles elle dispose d'une quantité d'énergie limitée. C'est pourquoi, toute cellule est organisée dans le temps et possède une structure temporelle (11, 69). Ceci peut être directement observé : l'étude microscopique prouve que l'aspect ultrastructural d'une cellule varie selon le moment de l'observation, dans l'échelle des 24 heures (8).

MAYERSBACH, parmi les premiers, a mis en évidence des variations circadiennes de l'aspect ultrastructural d'une cellule hépatique de rat, observée en microscopie électronique : la réserve de glycogène est maximale en fin de période d'activité, alors que c'est à 18.00 h que l'albumine et les protéines sont au maximum de leur synthèse (figure 5).

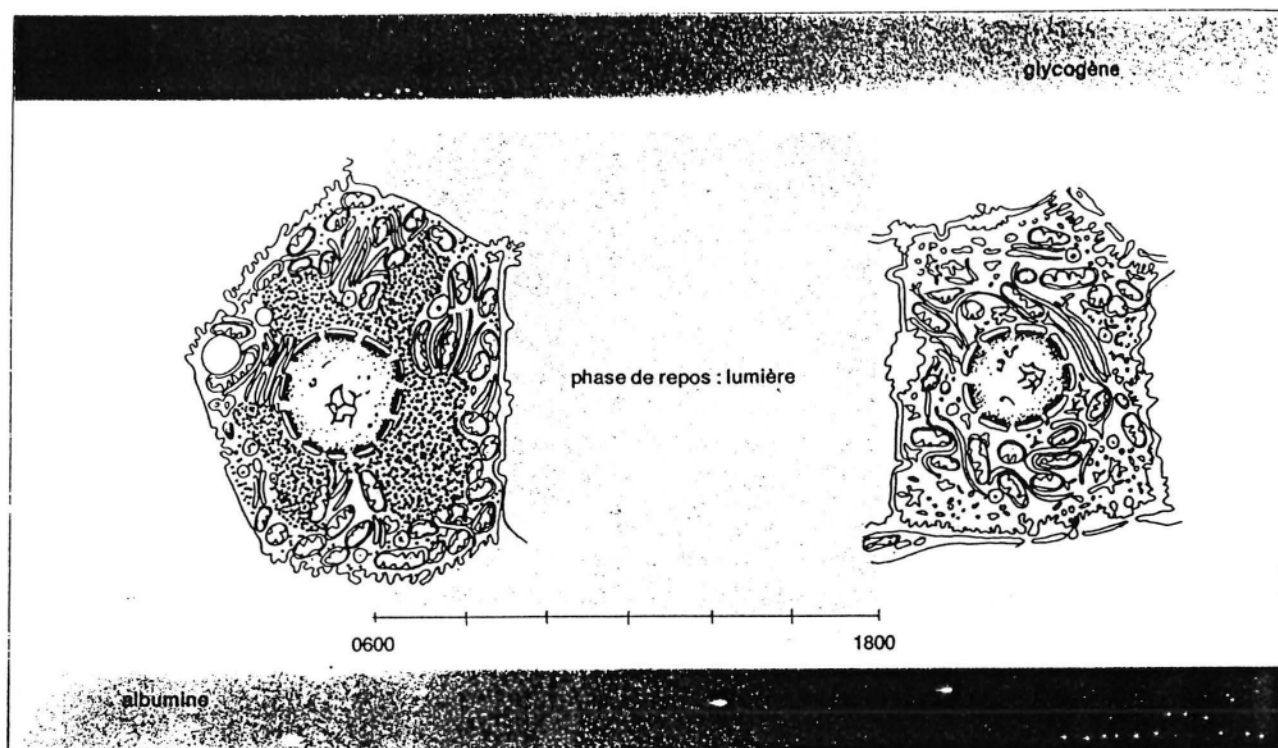


Figure 5 : Différences d'aspect ultrastructural d'une cellule hépatique de rat observée à 06.00 h (fin de la période nocturne d'activité) ou à 18.00 h (fin de la période diurne de repos).

Non seulement la taille et l'aspect des divers organites cellulaires peuvent changer mais la localisation et l'activité de systèmes enzymatiques hépatiques varient également selon les périodes circadiennes ou même ultra-diennes (phosphorylases, phosphatases alcalines, SGOT...). (7)

- Les rythmes biologiques peuvent être définis pour chaque espèce avec des modulations individuelles.

Il faut noter que sont citées dans la littérature de nombreuses polémiques concernant l'origine de ces rythmes (66). Deux hypothèses sont envisageables :

- les rythmes biologiques ont une origine endogène s'ils sont héréditaires.
- les rythmes dépendent de variations du milieu environnant : on parle donc de rythmes exogènes.

Les diverses recherches effectuées ont toutes souligné le caractère héréditaire de l'activité rythmique de haute fréquence, du coeur, des poumons, de l'hypophyse, des surrénales, des testicules ou des ovaires.

De nombreuses expériences prouvent l'origine endogène des rythmes circadiens : chez l'homme, il a été noté que des jumeaux monozygotes ont des rythmes circadiens similaires sinon identiques dans leurs caractéristiques, alors que des jumeaux dizygotes ont ces mêmes types de rythmes biologiques sensiblement différents (69). De plus, la perte totale de la perception de la lumière, chez les aveugles, ne fait pas perdre le caractère rythmique circadien de certaines fonctions hormonales. Ceci a été montré, chez l'homme, par BODENHEIMER et ses collaborateurs, en 1973, au cours d'études sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) et la testostérone. Par contre, le rythme circadien de l'activité surrénalienne est altéré chez les aveugles (69).

Chez les végétaux, BUNNING prouva le caractère héréditaire des rythmes biologiques, en sélectionnant deux clones de plantes ayant des rythmes de période différente. La transmission de cette période s'effectue selon un schéma mendélien (69).

Le problème est de savoir si les rythmes de période supérieure à 24 heures, sont acquis à chaque génération, ou sont inscrits dans le patrimoine génétique. Toutes les observations vont dans le sens de cette dernière hypothèse.

Ainsi, les rythmes biologiques, à tous les niveaux d'organisation, ont, à de rares exceptions près, un caractère héréditaire.

ALAIN REINBERG (69) écrivait en 1957 : "l'activité rythmique est une propriété fondamentale de la matière vivante".

Chaque individu naît donc, avec une certaine structure temporelle, comme il naît avec une certaine anatomie (structure spatiale). En réalité, ces rythmes, déterminés génétiquement, dépendent de facteurs exogènes : ils peuvent être influencés par la manipulation des variations cycliques de certains facteurs de l'environnement, appelés synchroniseurs.

## 5 - NOTIONS DE SYNCHRONISATION ET DE SYNCHRONISEURS

Les termes, "synchroniseur" défini par HALBERG, ou "Zeitgeber" (donneur, indicateur de temps) de l'auteur allemand ASCHOFF, ou "entraining agent" (agent d'entraînement) de PITTENDRIGH, ont la même signification (64, 66, 69).

Ils définissent les facteurs de l'environnement dont les variations périodiques sont susceptibles de modifier les rythmes biologiques.

Il est important de noter que les synchroniseurs ne créent pas les rythmes biologiques, mais ils sont capables de les influencer (5, 62, 68) :

- une modification de la période du synchroniseur entraîne une variation parallèle de la période des biorythmes. Mais cette influence se fait seulement à l'intérieur de certaines limites, puisqu'il n'a jamais été possible de diminuer ou d'augmenter la période d'un rythme circadien d'une valeur égale à 4 heures.
- les synchroniseurs peuvent également modifier l'amplitude, ou la phase d'un rythme.

Les synchroniseurs sont donc des facteurs d'entretien et de régulation des rythmes.

Cette synchronisation peut être comparée à une remise à l'heure.

De nombreux facteurs du milieu ambiant peuvent être des synchroniseurs, ils ne sont probablement pas tous connus (7) :

- + l'alternance lumière/obscurité : c'est le mode de synchronisation prépondérant chez l'animal, des rythmes circadiens et également des rythmes circannuels (variation du rapport lumière/obscurité selon les saisons).

+ l'alternance bruit/silence : cette alternance joue, chez l'animal privé d'autres repères temporels, le rôle de synchroniseur.

HALBERG a observé que le rythme de la température d'animaux rendus aveugles, se resynchronise sur celui des autres animaux, qui vivent dans la même animalerie, grâce au rythme du bruit, qu'ils produisent (66).

+ l'alternance repos/activité : chez l'homme, plus que la succession du jour et de la nuit, c'est la distribution du repos et de l'activité qui représente le synchroniseur prépondérant.

Nous voyons donc ici, l'importance des impératifs horaires liés à la vie socio-professionnelle.

L'anecdote "métro-boulot-dodo" reflète bien la rythmicité de notre vie quotidienne.

Ainsi, pour l'homme, le synchroniseur est de nature socio-écologique (63).

Il faut noter qu'il est indispensable de connaître la synchronisation des sujets dont on veut étudier les biorythmes. En effet, un travailleur de nuit, et un voyageur qui arrive à Paris, après avoir franchi plusieurs fuseaux horaires, lors d'un vol transméri dien, ne sont pas synchronisés de la même façon qu'un individu qui s'active le jour et se repose la nuit.

+ l'alimentation : chez l'animal, la distribution temporelle des aliments peut être un synchroniseur prépondérant (66). Par contre, chez l'homme, l'alimentation semble jouer un rôle moins important. Elle influence peu de variables (glycémie, insuline, glucagon). Les conditions d'alimentation sont évidemment déterminantes pour l'étude des phénomènes nutritionnels, pour des explorations en gastroentérologie, mais jouent également un rôle important en pharmacologie dans la mesure où la présence ou non de la qualité des aliments peut influencer la cinétique des médicaments.

Comme tout synchroniseur, des études peuvent être réalisées en supprimant ce facteur.

S'il est certain que des rythmes sont modifiés par l'absence d'aliments, la majorité des rythmes biologiques persistent au cours du jeûne : on parle du "phénomène de CHOSSAT". En effet, CHOSSAT a, le premier, mis en évidence la persistance du rythme circadien de la température chez le pigeon, malgré le jeûne (7).

Tous les synchroniseurs n'ont pas la même influence sur les rythmes biologiques : les chronobiologistes parlent ainsi, de la force des synchroniseurs. Cette puissance varie avec l'espèce animale et aussi les circonstances.

Il existe donc une hiérarchie des synchroniseurs (29, 69).

#### 6 - LA STRUCTURE TEMPORELLE ET SES ALTERATIONS (5, 7)

Les divers rythmes biologiques, de même période, qui constituent un organisme, ne sont pas répartis dans le temps, de façon anarchique : ainsi pour une espèce donnée, un organisme est constitué d'un ensemble de rythmes dont les acrophases sont réparties dans le temps de façon définie. Cette distribution dans le temps des acrophases de tous les rythmes biologiques, représente ce que REINBERG a défini la structure temporelle.

Ainsi les synchroniseurs maintiennent la structure temporelle de l'organisme (figure 6).

Cette synchronisation est tellement bien orchestrée, qu'elle nous est imperceptible à moins de perturbations importantes. Ainsi, une modification du mode de synchronisation d'un sujet entraîne des altérations d'une intensité et d'une durée variables, de la structure temporelle.

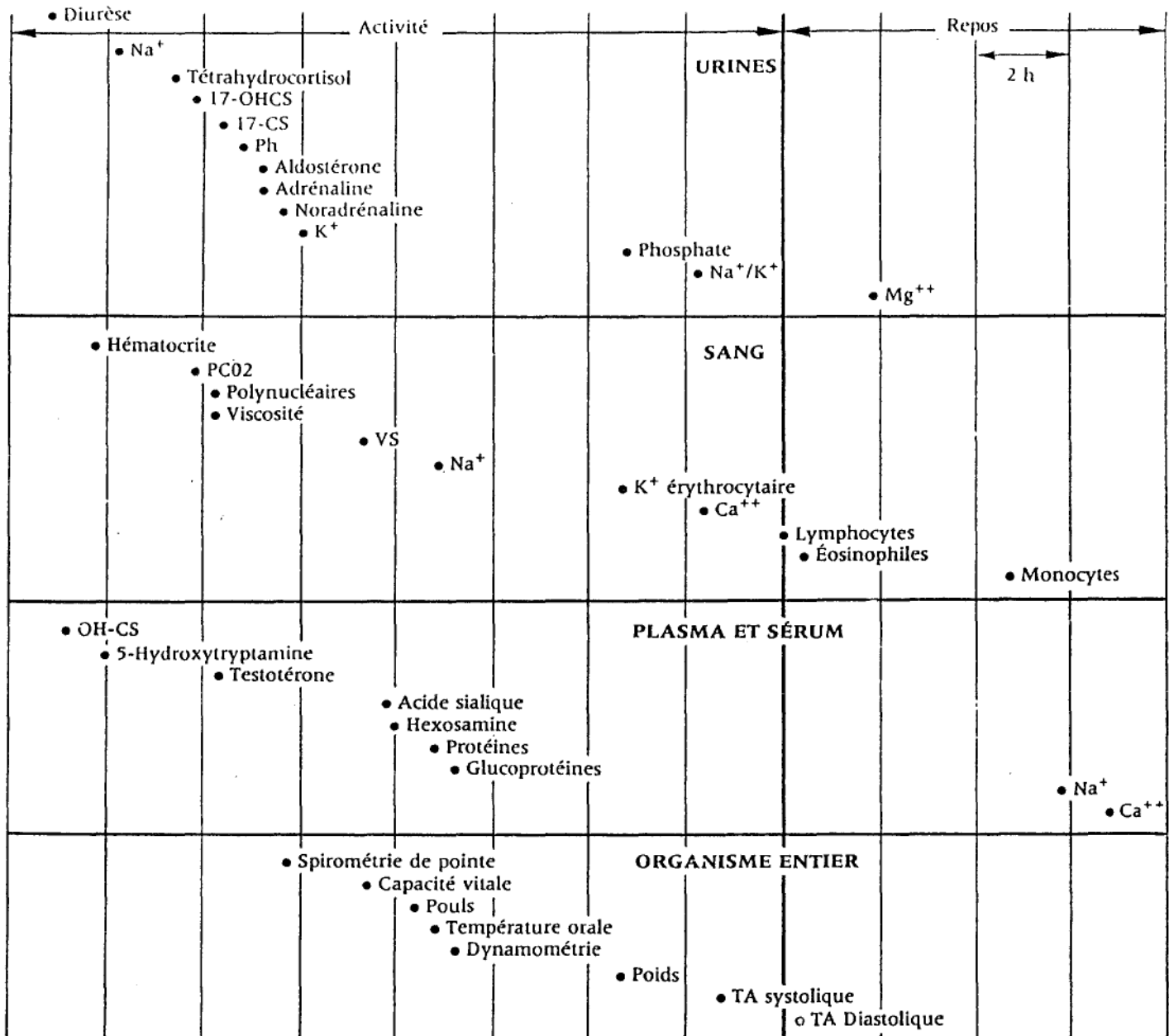


Figure 6 : La structure temporelle des rythmes circadiens de l'être humain (5)

#### 6A - LES ALTERATIONS SOCIO-ÉCOLOGIQUES DE LA STRUCTURE TEMPORELLE

Le cas des aveugles est intéressant : il y a non seulement perte de l'appréciation de l'alternance jour/nuit mais également modification de la perception sociale de l'entourage. Il en résulte une variation d'un certain nombre de rythmes et tout particulièrement celui régulant l'activité cortico-surrénalienne (69).



Des altérations de la structure temporelle peuvent être observées par exemple, dans le cas d'un isolement souterrain : MICHEL SIFFRE est resté plusieurs mois dans une grotte. Ces expériences, premières dans ce genre, ont ainsi prouvé, qu'en l'absence des synchroniseurs, il existe une altération harmonieuse de la structure temporelle, caractérisée par un allongement de la période des rythmes circadiens (7).

Cette désynchronisation se produit également lors de vols transmériidiens; en pratique, elle ne peut s'observer qu'à partir d'un décalage d'au moins cinq heures (7). Elle coïncide souvent avec un certain nombre de signes cliniques dont quelques uns peuvent s'apparenter à ceux de la dépression (ceci est un des arguments qui étayent les modèles chronobiologiques de la dépression).

Le passage des fuseaux horaires, nécessite une remise à l'heure locale, des divers rythmes : leur acrophase va se déplacer et s'ajuster au nouvel horaire.

La vitesse de resynchronisation est fonction de la variable : ainsi le rythme veille/sommeil est rapidement ajusté, alors que certaines fonctions caractérisant la surrénale mettent plus de trois semaines à se réajuster. De même, il faut seulement quatre jours pour resynchroniser le rythme de la température, après un vol aérien vers l'est, alors qu'il en faut huit pour celui de la noradrénaline.

Il est intéressant de noter que cette resynchronisation variable selon les individus, se fait différemment selon le sens du déplacement : le décalage horaire dans le sens est/ouest est mieux supporté que dans l'autre sens. Ainsi, la resynchronisation est plus rapide après un vol vers l'ouest qu'après un vol vers l'est. Cette asymétrie pourrait s'expliquer par le fait que les biorythmes auraient tendance à "ralentir" plus qu'à "accélérer".

Cet ajustement dépend également de la vitesse à laquelle s'effectue le trajet : un transport rapide, en avion, sera responsable d'une agression considérable du système circadien.

Cette désynchronisation circadienne peut s'observer également chez des sujets soumis à des rotations d'horaires de travail, hebdomadaires. Ainsi, le système de rotation des quarts tous les 8 jours, comprend :

- une semaine en journée normale de 08.00 h à 17.00 h
- une semaine de quart de nuit de 21.00 h à 05.00 h
- une semaine de quart du soir de 13.00 h à 21.00 h
- et une semaine de quart du matin de 05.00 h à 13.00 h

Un repos de deux jours est prévu entre la fin du quart de nuit et le début du quart du soir, d'un jour seulement entre les quarts du soir et du matin et de quatre jours après le quart du matin.

Dans de telles conditions, l'ajustement est plus ou moins complet, il a été observé que c'est le quart de nuit qui est le plus mal supporté, à la suite duquel la fatigue est la plus importante, alors que c'est le quart du matin qui entraîne la plus mauvaise qualité de sommeil (7).

Les études menées par ALAIN REINBERG, ont montré que ce système aboutit à des désynchronisations se faisant à des vitesses différentes, et entraîne une altération nette de la structure temporelle. Il se produit, en particulier, une perturbation du rythme veille/sommeil, une diminution du rendement intellectuel, et une fatigue physique accrue chez la plupart des sujets.

Le déplacement de l'acrophase du rythme repos/activité, va entraîner un déplacement dans le même sens, des acrophases de tous les rythmes circadiens de l'organisme, pour ainsi s'ajuster au nouvel horaire imposé. Cette variation plus ou moins importante selon les fonctions, selon l'espèce et selon les individus, va être à l'origine de troubles.

Pendant la période de resynchronisation, les rythmes de la température corporelle, du sommeil, de la vigilance, de l'humeur, et des fonctions gastro-intestinales, ne sont pas ajustés au nouvel horaire : les sujets ressentent alors des sensations de fatigue, de malaise.

6B - LES ALTERATIONS DE LA STRUCTURE TEMPORELLE PAR LA MALADIE

La maladie est capable de modifier certaines caractéristiques des rythmes (mésor, acrophase, amplitude ou période) ou même de créer des rythmes pathologiques, que l'on n'observe pas chez le sujet sain (7, 8).

Ces altérations de la structure temporelle d'un individu, induites par une pathologie, définissent la chronopathologie.

Deux exemples vont nous permettre d'illustrer cette notion de chronopathologie :

a) La maladie asthmatique (8, 10, 83)

Il est admis depuis les travaux de TROUSSEAU, au siècle dernier, que la crise d'asthme est essentiellement nocturne, et survient, de façon précise, pendant la première partie de la nuit.

Il existe chez le sujet sain, un rythme circadien de la liberté bronchique comme le prouvent des mesures, du débit expiratoire de pointe (DEP), pratiquées de façon continue sur 24 heures :

la liberté bronchique est	la plus importante à 15.00 h (650 ml/mn)  la plus basse dans la nuit (550 ml/mn)
---------------------------	--

il s'agit d'un rythme significativement détectable, dont l'amplitude est relativement faible (8% du niveau moyen).

Les mêmes mesures effectuées chez un asthmatique, montrent une situation toute différente : le rythme du DEP existe, mais avec un niveau moyen beaucoup plus bas (de l'ordre de 250 ml/mn) et surtout une amplitude très augmentée (50 % du niveau moyen).

Le rythme respiratoire présente une phase de dyspnée entre 21.00 h et 05.00 h : cette période coïncide avec les valeurs minimales du diamètre bronchique, ce qui justifie la survenue des crises à ce moment là.

La crise de dyspnée nocturne se conçoit d'autant plus, qu'un certain nombre de facteurs, pouvant y participer, passent également par un minimum (les rythmes de production d'adrénaline et de cortisol ...). Les injections d'allergènes montrent de plus, qu'à minuit, la réaction de prurit à l'histamine est cent fois plus importante qu'à 14.00 h.

#### b) La lithiase oxalique (83)

Les sujets jeunes, porteurs d'une lithiase oxalo-calcique, présentent une perturbation du rythme de la concentration urinaire en oxalate de calcium. Chez les sujets sains, il existe un rythme circadien pour les deux variables (acide oxalique et calcium), alors que chez les lithiasiques, ce rythme circadien disparaît au profit d'un rythme ultradien, d'une période égale à 8 heures. En effet, chez ces patients, la cristallisation d'oxalate de calcium est décrite à 02.00 h, 10.00 h et à 18.00 h.

Dans ce cas, une approche thérapeutique est possible par des prises liquidiennes aux heures favorables.

D'un point de vue sémiologique et diagnostique, il n'est donc pas indifférent de considérer le moment de la journée.

#### 6C - LES ALTERATIONS DE LA STRUCTURE TEMPORELLE PAR LES MEDICAMENTS

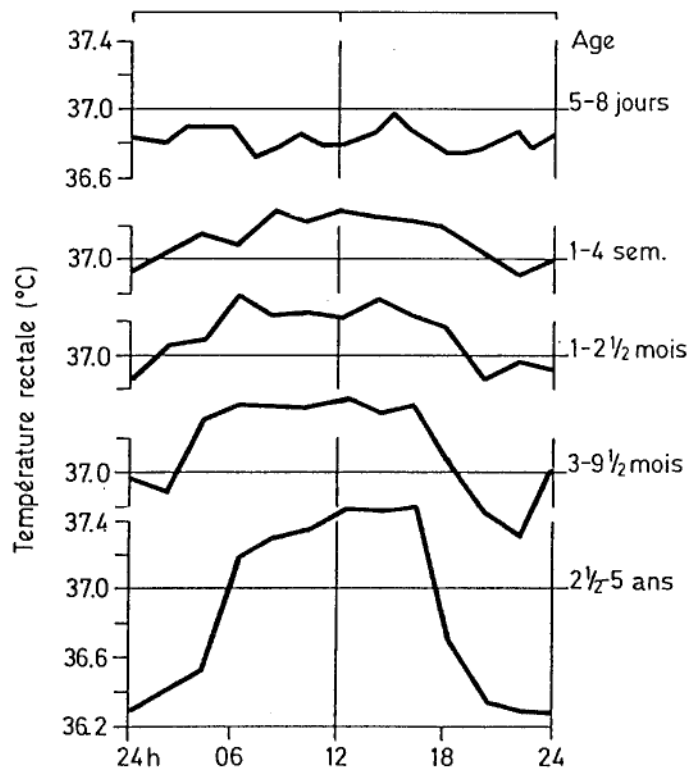
La prise de substances toxiques ou de médicaments peut modifier certains rythmes biologiques et ainsi désorganiser la structure temporelle du sujet. Nous reviendrons sur ces notions pour la définition de la chronopharmacologie.

7 - L'EVOLUTION DES RYTHMES BIOLOGIQUES AU COURS DE LA VIE (7, 36)

Les rythmes biologiques oscillent harmonieusement de l'âge foetal à la mort. Déjà en 1904, JUNDELL montrait que les variations cycliques ne se développent que progressivement chez le nouveau-né et l'enfant. En effet, ils n'apparaissent pas dès la naissance sous leur aspect définitif.

- Le rythme du pouls apparaît seulement à partir de la sixième semaine après la naissance

- Le rythme de la température corporelle apparaît plus tôt, vers la quatrième semaine avec une périodicité ultradienne, qui devient circadienne seulement entre 2 et 5 ans.



d'après Jundell, 1904

Figure 7 : Développement du rythme circadien de la température corporelle chez l'enfant (36)

Comment évoluent les rythmes chez les sujets âgés ? (13, 29)

TOUITOU et ses collaborateurs ont étudié ce problème mais ces travaux de chronogériatrie se heurtent à des difficultés tant dans la réalisation des recherches que dans leur interprétation (13).

Les caractéristiques des rythmes biologiques se modifient avec l'âge. Le vieillissement serait lié à une perte de souplesse et donc à une diminution de la capacité adaptative du système interne aux variations de l'environnement.

Il a été observé par exemple, que le rythme circadien des protéines plasmatiques, s'il a la même amplitude que chez le sujet jeune, présente un abaissement de son niveau moyen et une avance de phase.

Il est intéressant de citer le rythme circadien du taux de cortisol chez un sujet adulte sain (7) : en effet, des prélèvements effectués toutes les heures au cours des 24 heures, chez un individu se levant vers 07.00 h et se couchant vers 23.00 h, ont permis de montrer que le taux plasmatique du cortisol varie dans le temps. Les taux les plus élevés se situent au moment du réveil tandis que les valeurs les plus basses sont observées en fin de journée et durant la nuit.

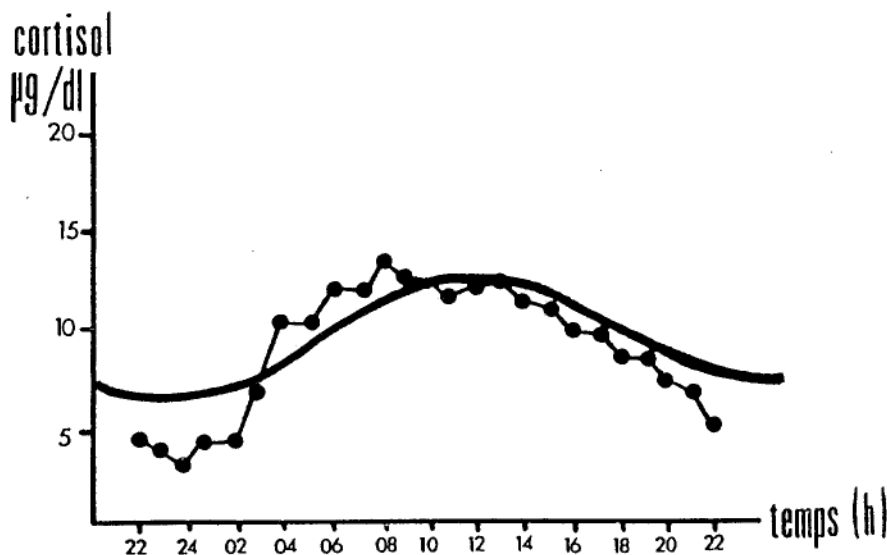


Figure 8 : Exemple du rythme circadien du cortisol chez l'homme (7)

Pour ce rythme, aucune variation en relation avec l'âge n'a été mise en évidence.

De même, il a été montré que les caractéristiques du rythme biologique de la mélatonine (hormone sécrétée par l'épiphyse) ne subissent aucune variation avec l'âge.

### 8 - LES "HORLOGES BIOLOGIQUES" (29, 83)

Le problème est de savoir, si tous les rythmes biologiques de l'organisme humain, ont une origine unique ou non.

Existe-t-il donc une ou plusieurs "horloges biologiques" ?

La première hypothèse d'une horloge centrale (Master Clock) présente dans l'organisme et, qui réglerait tous les rythmes, n'est à l'heure actuelle, plus retenue.

La dépendance de ces variations cycliques, à une structure précise telle que l'hypothalamus ou la glande pinéale, semble également très discutable, d'après des travaux récents, bien que ces deux organes participent de façon prépondérante à l'entretien des divers cycles.

La glande pinéale appendue à la base du troisième ventricule, renferme une enzyme, la N-acétyl transférase, qui intervient dans la transformation de la sérotonine en mélatonine. Cette hormone peut être considérée comme un marqueur des rythmes circadiens. En effet, les caractéristiques du rythme de la mélatonine ne varient pas avec le sexe, l'âge et même certaines conditions pathologiques. De plus la sécrétion de cette hormone est spécifiquement inhibée par la lumière, ainsi son cycle nyctéméral constitue un repère temporel précieux pour l'organisme. Enfin, les variations saisonnières du taux de mélatonine constituent un repère annuel, qui intervient probablement dans le phénomène d'hibernation de certains animaux, et dans un type particulier de dépression : le syndrome affectif saisonnier (SAD).

Pourtant, l'épiphyse n'est pas une "horloge biologique" car son ablation n'entraîne pas de perturbation des biorythmes autres que ceux de cette hormone, mais tout de même son rôle dans l'organisation circadienne n'est pas négligeable.

D'autres hypothèses concernant le noyau suprachiasmatique sont plus récentes : des études basées sur le blocage de son activité par un inhibiteur spécifique, ont montré l'apparition de perturbations et même parfois de disparitions d'un certain nombre de variations cycliques, mais aussi la persistance de certaines. Dans ces conditions, le noyau suprachiasmatique n'est pas "l'horloge centrale", mais néanmoins c'est "l'horloge" des sécrétions de l'ACTH, de la prolactine, du comportement rythmique de la faim et de la soif.

Quant à la synchronisation externe, l'influence de la lumière s'effectue grâce à des photorécepteurs spécifiquement engagés dans l'information chronobiologique : cette information véhiculée par le faisceau rétino-hypothalamique, aboutit au travers de chaînons cholinergiques et sérotoninergiques au noyau suprachiasmatique. Ce dernier a donc un rôle de resynchroniseur de phase.

Il semble qu'il existe plusieurs "horloges centrales", qui interviennent dans la régulation de structures douées d'une activité rythmique de façon spontanée, appelées oscillateurs périphériques.

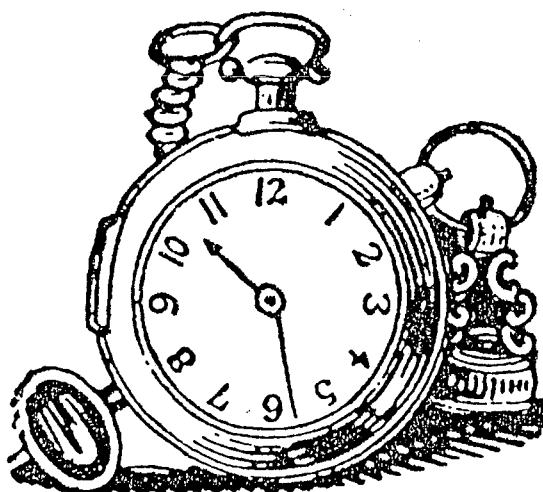
Des recherches portant sur des organes, des tissus, ou des cultures cellulaires, ont montré la persistance, *in vitro*, de rythmes comme ceux des biosynthèses ou des mitoses (dans ces études, tous les systèmes étaient dépourvus d'afférences humorales ou nerveuses).

En effet, isolés, l'hypophyse, les reins, les surrénales, la thyroïde, le coeur par exemple, sont capables d'osciller de façon autonome, sur une période voisine de 24 heures.



Ainsi, il semblerait coexister au niveau de chacune des cellules d'un organisme, plusieurs synchroniseurs, eux mêmes interconnectés avec ceux d'autres cellules, et ce, selon une hiérarchie s'étageant de la cellule à l'organe et à l'organisme.

Nous pouvons parler d'un système très décentralisé, mais interconnecté (83). Ces interconnexions correspondraient à des liens neurohormonaux encore mal connus.



CHAPITRE II

# LA CHRONOPHARMACOLOGIE

## 1 - LES BASES DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE : LA CHRONOTOXICOLOGIE (10)

Une des conséquences de ces rythmes biologiques observés, chez l'homme est que la susceptibilité d'un organisme, vis à vis d'agents physiques ou chimiques, n'est pas constante dans le temps (5).

Cette chronosusceptibilité, ainsi définie est la base expérimentale de la chronotoxicologie et de la chronopharmacologie (8, 63).

La chronotoxicologie est née d'observations assez surprenantes (7, 63, 68) :

- en 1955, F. HALBERG montra, chez le rongeur, que la toxicité aiguë d'agents physiques (bruits blancs, radiations, ...) varie au cours des 24 heures : en effet, la mortalité induite par un bruit blanc (104 décibels pendant 60 secondes) est plus importante au cours de la nuit (7).
- en 1959, F. HALBERG, à Minneapolis, réalisa l'expérience suivante sur des lots de souris identiques (souris consanguines de même souche, même sexe, même âge, même poids), maintenues dans des conditions expérimentales rigoureusement contrôlées (température, humidité, synchronisation par l'alternance de lumière de 06.00 h à 18.00 h et d'obscurité de 18.00 h à 06.00 h pendant au moins un mois avant l'expérience, ...)

Toutes les 4 heures, pendant 48 heures, des lots d'une vingtaine d'animaux recevaient une dose unique et fixe d'un agent potentiellement nocif :

- \* une toxine bactérienne, l'endotoxine d'*Escherichia coli*.
- \* ou l'ouabaïne (cardiotonique) à la dose de 25 mg/kg de poids.

La différence d'un lot à l'autre était seulement l'heure du traitement, ou plus précisément la phase biologique de l'animal au moment de l'injection.

Dans le cas de l'endotoxine, la dose entraînant la mort de 80% des animaux vers 16.00 h, tuait seulement 10% des souris, lorsqu'elle était injectée vers minuit.

La dose d'ouabaïne entraînait une mortalité de 80% à 09.00 h, alors que cette même dose administrée à 21.00 h ne provoquait plus que 20% de mortalité.

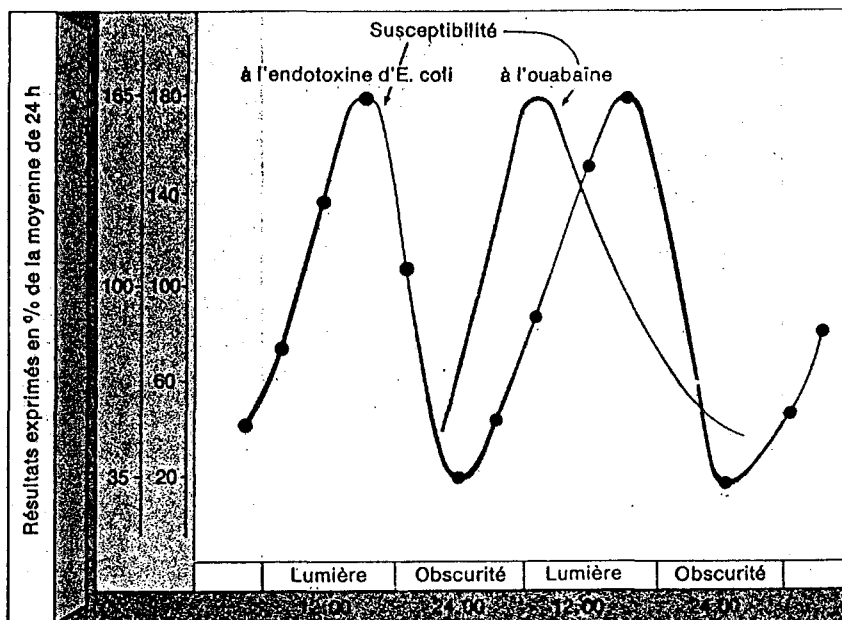


Figure 9 : Rythmes circadiens de la susceptibilité des souris, à l'endotoxine d'*Escherichia coli* et à l'ouabaïne(68). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la mortalité moyenne / 24 heures.

Depuis, bien d'autres médicaments ont été étudiés sous l'angle chronotoxicologique (tableau 10).

Exemple 1 : La théophylline est mortelle chez la souris, dans 10% des cas, si on l'administre entre 00.00 h et 04.00 h; alors qu'elle entraîne une mortalité de 75%, à dose égale, si on l'administre entre 12.00 h et 16.00 h.

Exemple 2 : Les médicaments cholinergiques (acétylcholine, pilocarpine, ...) sont plus toxiques la nuit, chez la souris, alors que les médicaments anticholinergiques atropiniques le sont le jour (atropine, scopolamine, ...).

Tableau 10 : Principales substance pour lesquelles il a été décrit une variation temporelle de la toxicité ; l'heure indiquée (heure locale) est celle de la plus grande toxicité (7)

Produit	Espèce	Heure	Références
Acétylcholine	souris	20.00	JONES et coll., 1963
	souris	24.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Alfatésine	rat	10.00	BRUGUEROLLE et coll., 1978
Amphétamine	souris	03.00	SCHEVING et coll., 1980
Arabinosylcytosine	souris	15.00	HALBERG et coll., 1973
Atropine	souris	12.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Caféine	souris	06.00	ROSS et coll., 1981
Carbachol	souris	06.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Céphaloridine	souris	19.00	WACHSMUTH, 1982
Chlorpromazine	souris	19.30	NAGAYAMA et coll., 1982
Chlorure mercurique	souris	20.00	CAMBAR et CAL, 1982
Cis-platinum	rat	01.00	HALBERG et coll., 1980
Cyclophosphamide	souris	18.00	HAUS et coll., 1974
D-Amphétamine sulfate	rat	24.00	SCHEVING et VEDRAL, 1968
Daunomycine	souris	09.00	DAVIES et coll., 1974
Diezépam	souris	09.00	ROSS et coll., 1981
Dibékacine	souris	08.00	COURTOIS et coll., 1984
Diméthylbenzenthracène	hamster	15.00	HALBERG, 1964
Doxorubicine	souris	15.00	SOTHERN et coll., 1977
Ethanol	souris	19.00	HAUS et HALBERG, 1959
Fluothane	souris	08.00	MATTHEWS et coll., 1964
Gentamicine	souris	08.00-14.00	COURTOIS et coll., 1984
Halothane	souris	20.00	MARTE et coll., 1978
Hexobarbital	souris	06.00	SERMONS et coll., 1980
Hydrate de chloral	souris	12.00	SERMONS et coll., 1980
Indométacine	souris	13.00-15.00	LABRECQUE et coll., 1981
Iproniazide	souris	06.00	ROSS et coll., 1981
Librium	souris	03.00	MARTE et HALBERG, 1961
Lidocaine	souris	21.00	LUTSCH et MORRIS, 1967
Melphalan	souris	15.00	HAUS et coll., 1974
Metopyrapone	souris	19.00	ERTEL et coll., 1964
Neostigmine	souris	06.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Netilmicine	souris	08.00-14.00	COURTOIS et coll., 1984
Niketamide	souris	18.00	CARLSONN et coll., 1950
Nicotine	souris	13.00	SCHEVING et VEDRAL, 1966
Ouabaine	souris	09.00	HALBERG, 1959
Oxotrémorine	souris	24.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Pentobarbital	souris	06.00	SERMONS et coll., 1980
Phenobarbital	souris	06.00	SERMONS et coll., 1980
Phenylbutazone	souris	20.00	LABRECQUE et coll., 1981
Physostigmine	souris	24.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Pilocarpine	souris	06.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Procaïnamide	souris	22.00	BRUGUEROLLE, 1984
Scopolamine	souris	12.00	FRIEDMAN et WALKER, 1972
Secobarbital	souris	06.00	SERMONS et coll., 1980
Strychnine	souris	21.00	SCHEVING et VEDRAL, 1966
Théobromine	souris	06.00	ROSS et coll., 1981
Théophylline	souris	12.00-16.00	MAXEY KYLE et coll., 1979
Tranylcypromine	souris	06.00	ROSS et coll., 1981
Trémorine	rat	24.00	SHEVING et coll., 1968
Vincristine	souris	19.00	DUBEY et coll., 1977

Ainsi, la résistance d'un organisme à un agent potentiellement toxique, qu'il soit physique, chimique ou médicamenteux varie de façon périodique et prévisible dans le temps.

L'essentiel des travaux relatifs à la chronosusceptibilité des organismes intéresse les rythmes circadiens.

En effet, chaque organisme est biochimiquement différent, selon le moment considéré et ses réactions à un même stimulus toxique vont différer dans l'échelle des 24 heures.

Toutes ces observations remettent en cause certaines notions, couramment utilisées en pharmacologie : par exemple, l'évaluation de la toxicité aiguë des médicaments a pour référence la dose létale 50 (DL 50), dont la définition classique ne prend en compte, ni l'heure d'administration de l'agent potentiellement toxique, ni la synchronisation des animaux.

Il est donc nécessaire, dans l'état actuel de nos connaissances sur les rythmes biologiques, de revoir et de compléter cette définition par des précisions chronotoxicologiques.

Diverses équipes de recherche, comme celle de H. SIMPSON à Glasgow, ou celle de W. HRUSHESKY à Minneapolis, ont montré que la chronotoxicité des agents pharmacologiques devait prendre comme indice, non plus, la vulnérabilité de l'organisme entier (mortalité ou non des animaux) mais plutôt celle d'organes-cibles spécifiques (foie, coeur, rein, ...). En effet, ces systèmes-cibles sont lésés plus ou moins profondément, selon la phase du rythme circadien, qui se manifeste à l'heure où le produit est administré.

Exemple : L'ototoxicité induite par la kanamycine est plus importante lors d'une administration durant la phase diurne de repos chez le rat (7).

Les études chez l'homme, concernant l'impact toxique des médicaments sur les organes-cibles, n'en sont encore qu'à leur début.

Après ces notions de chronotolérance, il est intéressant de citer les études de chronotérogénicité : en effet, si le type de malformations induites par un médicament tératogène, dépend de la nature, de la dose et de l'âge gestationnel, l'heure de son administration peut faire varier l'incidence de ces anomalies.

Exemple : Les anomalies de fermeture de la fente palatine induites par les corticoïdes, seraient plus fréquentes chez la souris, au cours de l'administration nocturne de ces substances (7).

Les applications de ces travaux de chronotoxicologie sont nombreuses et encore à peine effleurées : qu'il s'agisse d'une utilisation rationalisée de certains insecticides, en tenant compte des rythmes circadiens de susceptibilité des insectes, ou, en ce qui nous concerne, de l'optimisation de l'usage de drogues toxiques.

## 2 - LA DEFINITION DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE (7, 71)

La pharmacologie est un domaine, où il n'est plus possible de ne pas tenir compte de l'organisation temporelle des êtres vivants.

La chronopharmacologie peut se définir, d'une part, comme l'étude des variations de l'activité ou de la toxicité d'un médicament, en fonction du moment de son administration et d'autre part, comme l'étude des modifications des rythmes biologiques constitutifs de l'organisme receveur, provoquées par la prise de ce médicament.

Ainsi la chronopharmacologie étudie les modifications qualitatives ou quantitatives de l'activité d'un médicament, liées à l'heure, au jour ou au mois, où il est administré, compte-tenu de l'organisation temporelle du sujet.

D'autre part, l'étude des perturbations éventuelles des paramètres des rythmes biologiques de l'organisme, qui reçoit cette substance, constitue la partie chronobiologique de l'étude de la tolérance aux médicaments.

Les effets chronopharmacologiques s'observent à tous les niveaux d'organisation, de la cellule à l'organisme tout entier ; ils sont dépendants en partie des synchroniseurs.

Ils ont été étudiés pour de nombreux médicaments, dans plusieurs espèces.

La chronopharmacologie n'est pas limitée aux rythmes circadiens. Il existe, notamment, chez la femme, une pharmacologie mensuelle décrivant des variations de réponse de l'organisme selon le jour de l'administration d'un médicament, et des effets sur les rythmes endogènes circamensuels, à la suite d'une prise médicamenteuse. Ainsi le domaine de la chronopharmacologie peut être étendu aux rythmes circamensuels et circannuels.

Une meilleure compréhension des variations périodiques, donc prévisibles, des effets des médicaments, peut être obtenue, à l'aide de trois notions complémentaires :

—> la chronopharmacocinétique ou chronocinétique d'un agent médicamenteux : il s'agit de l'étude des variations temporelles du devenir du médicament dans l'organisme, en fonction de l'heure à laquelle il est administré.

La chronocinétique d'un médicament correspond ainsi aux changements rythmiques de sa pharmacocinétique et de sa biodisponibilité.



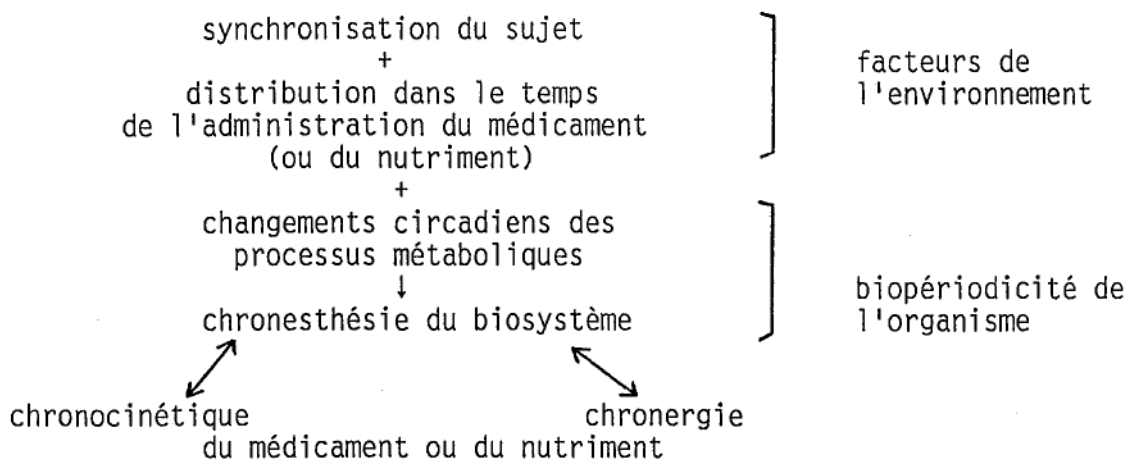
—> la chronesthésie des organes et des cellules-cibles vis à vis d'un médicament correspond aux variations rythmiques de la susceptibilité de ces biosystèmes.

—> la chronergie d'un agent médicamenteux : il s'agit des variations biopériodiques de l'ensemble de ses effets (effets recherchés et effets secondaires) au niveau de l'organisme entier, ou de certains biosystèmes.

l'administration d'une substance pharmacologiquement active, par voie générale (voie orale, injection IV ou IM, ...) fait intervenir ces trois processus complémentaires.

Mais il est possible de choisir une voie d'administration telle que la chronesthésie de certains biosystèmes soit explorée d'une façon relativement directe et privilégiée.

Schématisation de plusieurs concepts de chronophysiologie (67)



Nous allons revenir sur ces trois notions essentielles en chronopharmacologie :

### 3 - LA CHRONOPHARMACOCINETIQUE D'UN MEDICAMENT (6, 7, 70)

Elle constitue l'une des approches des mécanismes permettant de mieux comprendre les phénomènes chronopharmacologiques.

Nous allons évoquer successivement les variations susceptibles d'intervenir à chacune des étapes du devenir du médicament dans l'organisme.

#### 3A - MODIFICATIONS TEMPORELLES DE L'ABSORPTION DES MEDICAMENTS (6, 7)

L'absorption est évidemment liée à la voie d'administration des médicaments et les modifications éventuelles de cette étape sont essentiellement en rapport avec la voie orale.

Même si la composition (teneur en lipides, glucides et protides) et le moment des repas sont susceptibles de modifier cette étape, ces deux paramètres ne sauraient en aucun cas, expliquer à eux seuls, les variations chronocinétiques.

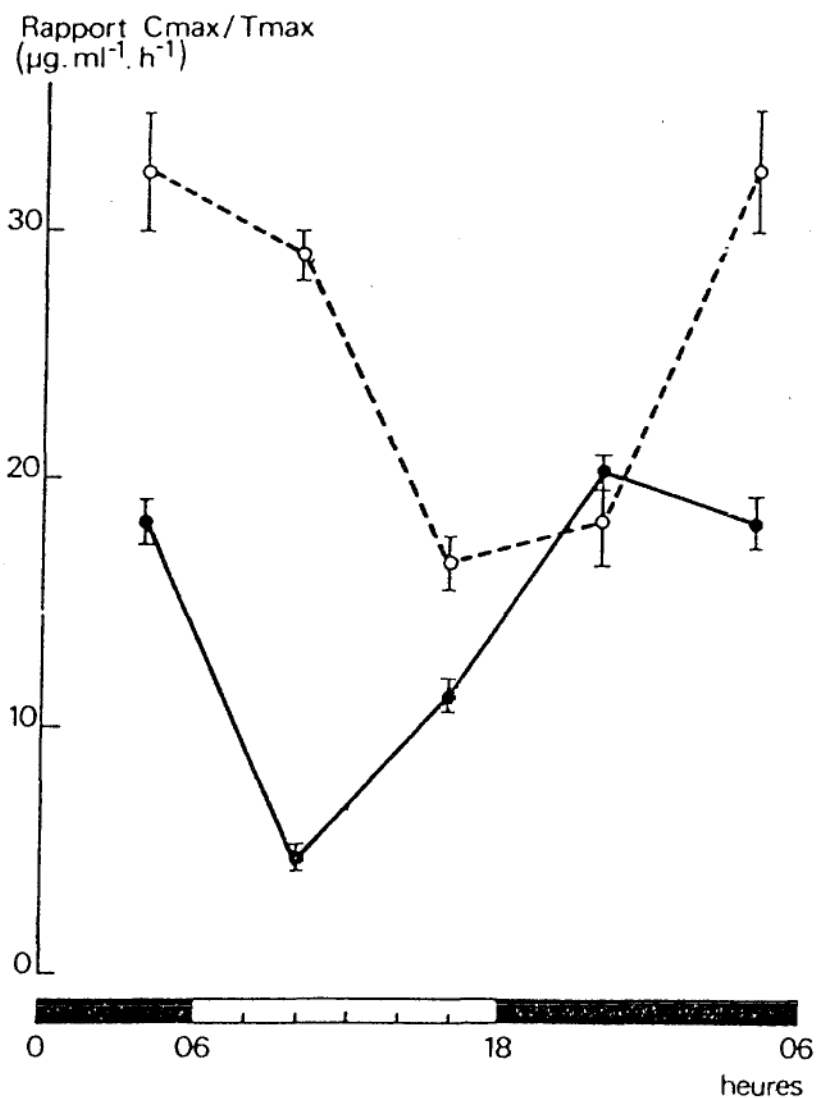
D'autre part, certaines expériences, même en l'absence du facteur alimentaire, prouvent des modifications temporelles de l'absorption :

- BELLANGER et coll. ont montré chez le rat à jeun, que l'absorption de médicaments faiblement solubles dans l'eau (furosémide, indométacine, phénylbutazone) varie de façon circadienne, ce qui n'est pas le cas de substances fortement hydrosolubles (antipyrine, hydrochlorothiazide, paracétamol). (24)

- VALLI et coll., BRUGUEROLLE et coll., ont prouvé la variation circadienne des paramètres pharmacocinétiques de la carbamazépine, administrée par voie orale chez le rat à jeun ou alimenté : le rapport  $\frac{C_{\max}}{T_{\max}}$  correspondant au pic de concentration maximale sur le temps mis pour l'atteindre, était étudié en fonction de l'heure à laquelle était administrée la dose de carbamazépine.

Dans les deux cas, ce rapport appelé l'indice d'absorption, suit un rythme circadien, qui n'est donc pas dépendant de la prise alimentaire.

Figure 11 : Rythme circadien du rapport  $C_{max}/T_{max}$  (pic de concentration maximale sur temps mis pour l'atteindre) après administration de 100 mg/kg, per os de carbamazépine à 04.00 h, 10.00 h, 16.00 h, ou 22.00 h chez le rat alimenté (●—●) ou à jeun (○—○) (D'après Brugnerolle et coll, 1980), (6).



- LOCKARD et coll. ont montré, chez le singe, une variation des concentrations sanguines de carbamazépine, alors que l'administration se faisait en perfusion veineuse à débit constant.

D'autre part, les modifications circadiennes du passage des médicaments à travers les membranes sont, en partie du moins, dépendantes des variations temporelles de facteurs physico-chimiques et physiologiques :

—> les modifications du pH gastrique ou intestinal, indépendamment de l'influence des repas, sont aussi susceptibles de faire varier la résorption digestive d'un médicament en modifiant son degré de dissociation.

—> les variations temporelles de certaines sécrétions digestives et de la motricité digestive peuvent aussi intervenir : chez le rat la cinétique de la vidange gastrique suit un rythme circadien (4).

Une modification de l'absorption gastro-intestinale, au cours du cycle menstruel a été mise en évidence chez la femme, pour certains médicaments.

### 3B - Variations circadiennes de la distribution et du transport des médicaments (6)

#### a) Passage des membranes biologiques (6)

Un modèle théorique établi par NJUS et coll., permet d'expliquer le rythme circadien des modifications des membranes biologiques par les variations de leur perméabilité ionique. Ce modèle a été depuis, validé par certains auteurs.

Exemple : Une variation circadienne du passage intraérythrocytaire de la lidocaïne a été mis en évidence récemment par BRUGUEROLLE et JADOT, chez l'animal. Ainsi, la concentration de lidocaïne dans le globule rouge, après une administration à 22.00 h, représente 74% de la concentration plasmatique, alors qu'elle n'est plus que de 48% si le médicament est administré à 10.00 h.

Aucune étude chez l'homme, n'a pour le moment, permis de démontrer une variation temporelle de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière placentaire, aux médicaments. Peu d'études sont décrites chez l'animal.

b) Distribution plasmatique et transport sur les protéines plasmatiques (6, 7)

Les médicaments sont plus ou moins liés aux protéines plasmatiques qui les inactivent temporairement, la fraction libre étant la seule diffusible et donc pharmacologiquement active.

Cette fixation dépend de nombreux facteurs pharmacologiques et physiologiques, dont en particulier, l'heure d'administration des médicaments.

Exemple 1 : Chez le rat, le taux de fixation de la carbamazépine passe de 90% quand le médicament est administré à 04.00 h, à 72% quand il est donné 6 heures plus tard.

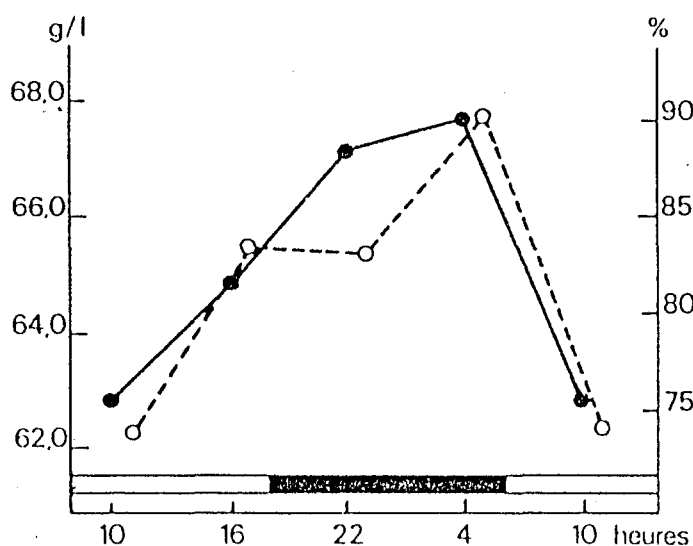


Figure 12 : Variation circadienne du taux plasmatique lié de carbamazépine (o—o) et des protéines plasmatiques totales (•—•) en fonction de l'heure d'administration (D'après Valli et coll., 1979) (6).

Exemple 2 : Chez le rat, la fraction libre de la lidocaïne, déterminée 30 minutes après diverses administrations à 04.00 h, 10.00 h, 16.00 h et 22.00 h est variable : elle suit un rythme circadien.

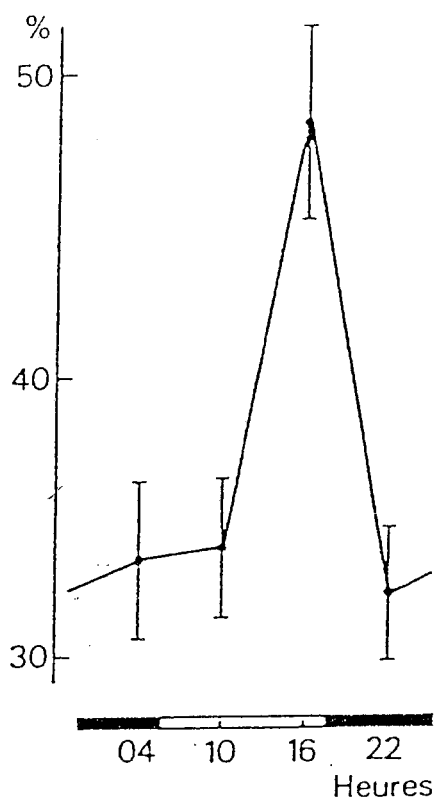


Figure 13 : Rythme circadien de la fraction libre de la lidocaïne chez le rat déterminée 30 minutes après administration à 04.00 h, 10.00 h, 16.00 h, ou 22.00h (D'après BRUGUEROLLE et coll., 1982) (6).

Chez l'homme, peu d'études sont décrites :

- Nous citerons des travaux concernant le valproate de sodium et la phénytoïne, dont la fraction libre varie dans le nyctémère en passant par un maximum entre 02.00 h et 06.00 h.
- NARANJO et coll., ont montré que la fraction libre du diazépam variait de façon circadienne avec un maximum à 09.00 h, moment du maximum du taux plasmatique total.

Ces différences peuvent s'expliquer en partie, par la variation circadienne, parallèle, des protéines plasmatiques totales :

. en général, chez des sujets jeunes, en bonne santé, ce rythme circadien est caractérisé par une faible amplitude (de l'ordre de 8%), un maximum à 16.00 h et un nadir à 04.00 h.

. chez des sujets âgés, ce pic est situé à 08.00 h, alors que le nadir demeure à 04.00 h.

Il a été également observé que la concentration plasmatique en protéines, varie rapidement et de façon importante, entre le milieu du sommeil et l'éveil.

Il est intéressant de noter que la concentration des protéines plasmatiques suit également un rythme circannuel.

### c) Accumulation et fixation tissulaire (6)

Des expériences ont prouvé l'existence de variations circadiennes de la fixation tissulaire des médicaments.

En 1981, LEMMER a décrit pour 3  $\beta$ -bloquants les fluctuations de leur fixation tissulaire au niveau :

- des muscles
- des poumons
- du cerveau
- du foie
- et du rein

### 3C - VARIATIONS TEMPORELLES DES BIOTRANSFORMATIONS DES MEDICAMENTS (6, 7)

Les variations circadiennes du métabolisme des médicaments font partie des premières hypothèses évoquées pour tenter d'expliquer, les modifications pharmacocinétiques observées.

L'heure d'administration du médicament influence donc ses biotransformations dépendantes, soit des variations circadiennes des systèmes enzymatiques responsables de la dégradation de la substance, soit des modifications temporelles du débit de perfusion de l'organe responsable. Diverses observations sont intéressantes, à citer :

- Dès 1940, GERRITZEN démontrait, par la rythmicité de la formation d'urée, la variation circadienne de certaines fonctions hépatiques, chez l'homme.
- Plus tard, RADZIALOWSKI et BOUSQUET, ont montré les variations circadiennes, chez le rat et la souris, du métabolisme de l'hexobarbital, de l'aminopyrine et du paranitroanisole : les réactions de déméthylation hépatiques correspondantes, passent par un maximum à 02.00 h.
- En 1969, NAIR et CASPER ont décrit un rythme circadien de l'activité de l'hexobarbital-oxydase hépatique, chez le rat, en opposition de phase avec le rythme de l'activité anesthésique induite par l'hexobarbital.

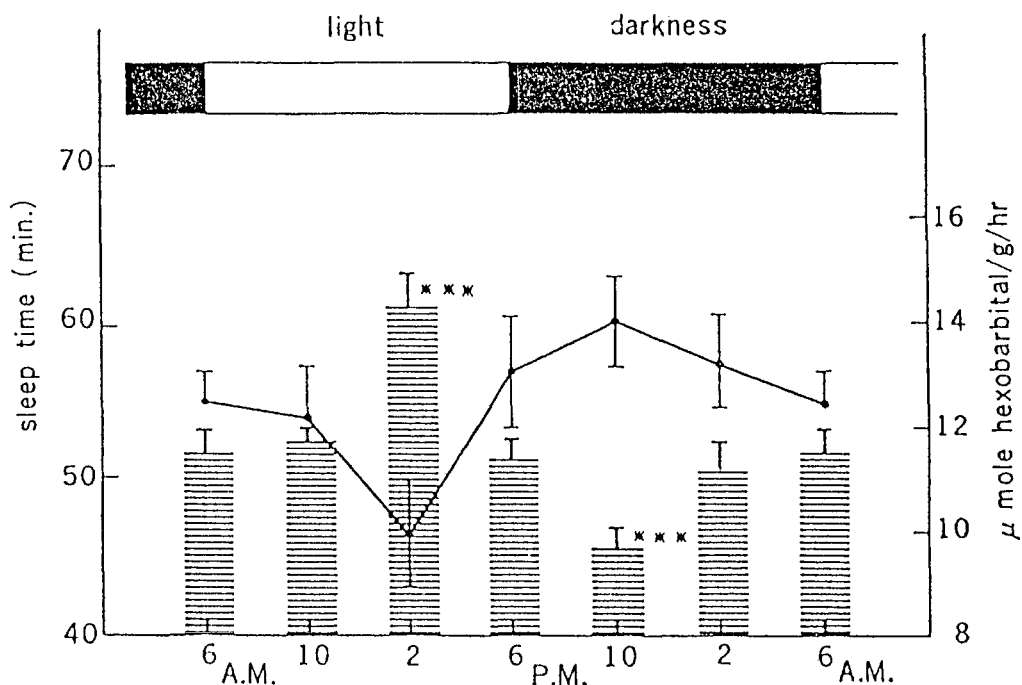


Figure 14 : Variation circadienne de la durée d'action de l'hexobarbital (colonnes verticales) comparée au rythme circadien de l'hexobarbital-oxydase hépatique (ligne continue) (6).



- En 1982, GUISSOU et coll., ont montré chez l'homme, une variation circadienne de la pharmacocinétique de l'indométacine à effet prolongé :

Pour une prise orale unique d'indométacine (75 mg) à 08.00 h, 12.00 h, ou 20.00 h le pic plasmatique est moins marqué, et les concentrations sanguines sont les plus durables, lors de l'administration à 20.00 h. De plus les concentrations plasmatiques de 0- desméthylindométacine sont les plus élevées, lors de la prise de 20.00 h, ce qui suggère que les variations cinétiques observées sont peut-être dépendantes de la vitesse de biotransformation du médicament.

Ces observations, même si elles ne sont pas directement corrélées, avec une efficacité clinique, permettent tout du moins, une meilleure tolérance de ce médicament, lors de sa prise le soir.

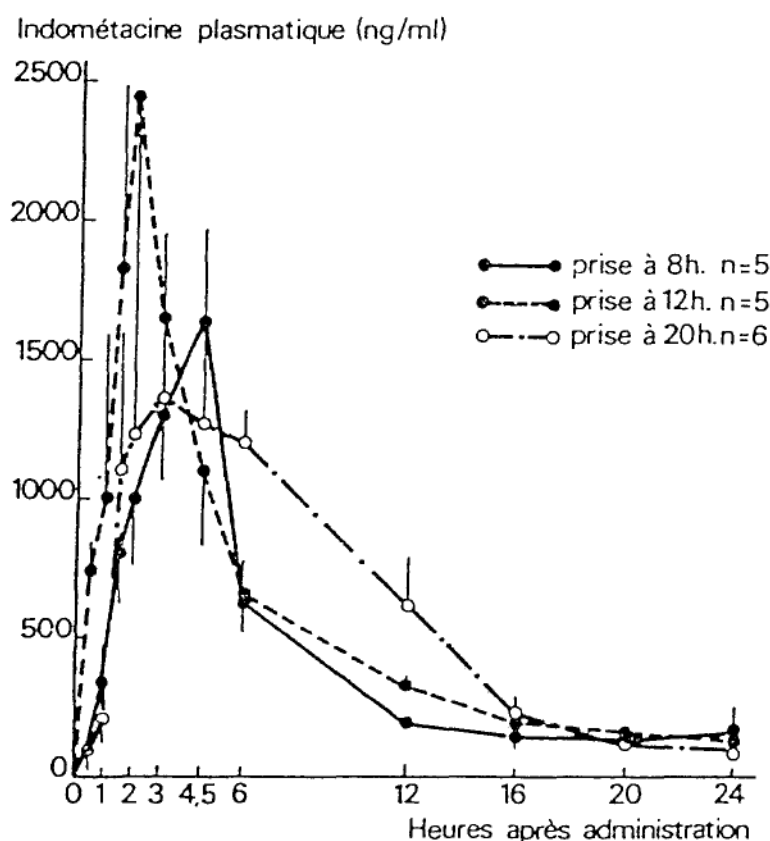


Figure 15 : Evolution des concentrations plasmatiques moyennes d'indométacine à effet prolongé (prise unique de 75 mg) chez trois groupes de sujets rhumatisants (rhumatisme inflammatoire) prenant ce médicament à 08.00 h, 12.00 h ou 20.00 h. (D'après GUISSOU et coll., 1982) (6)

- Récemment, KLOTZ et ZIEGLER ont décrit un rythme circadien de la clairance hépatique du midazolam chez l'homme : l'élimination matinale plus lente de ce médicament pourrait être due à un rythme circadien de l'activité enzymatique spécifique de sa dégradation, ou pourrait être liée à la rythmicité des stéroïdes endogènes.

De plus les variations du débit de perfusion hépatique en rapport avec les variations de posture seraient peut-être aussi en partie responsables des fluctuations citées.

### 3D - VARIATIONS TEMPORELLES DE L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS (6, 7)

\* Les fluctuations temporelles de l'élimination rénale des médicaments peuvent être expliquées par les variations circadiennes du flux sanguin rénal, du pH (JONES, 1845), du taux de filtration glomérulaire, mais surtout des réabsorptions tubulaires proximales et distales, des concentrations ioniques, et de la sécrétion d'hormone anti-diurétique.

Exemple 1 : En 1964, BECKETT et ROWLAND ont décrit, chez l'homme, une variation circadienne importante de l'excrétion de l'amphétamine : cette excrétion passe par un maximum en fin de nuit, et en début de matinée. Ceci peut être relié aux variations du pH urinaire qui, chez l'homme, est abaissé pendant la nuit et passe par un maximum au réveil.

Exemple 2 : en 1975, REINBERG et coll., ont démontré l'existence d'une variation circadienne, chez l'homme, de l'excrétion urinaire du salicylate : ils ont observé la concentration urinaire la plus élevée et la plus durable, lorsque l'heure d'administration se situe entre 19.00 h et 23.00 h. Par la suite, MARKIEWICZ et SEMENOWICZ ont confirmé ces résultats.

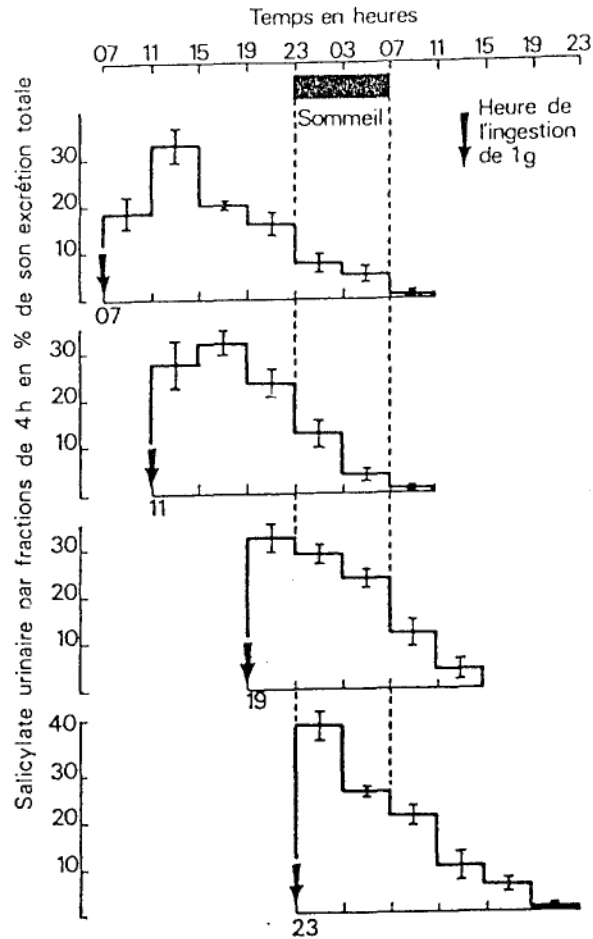


Figure 16 : Variations circadiennes des paramètres caractérisant l'excrétion urinaire du salicylate (D'après REINBERG et coll., 1975) (6).

De nombreux autres exemples, concernant en particulier, l'excrétion urinaire du lithium, de la cis-platine (anti-cancéreux), chez l'homme pourraient être cités.

\* De même, l'excrétion biliaire des médicaments n'est pas constante dans le temps ; elle est influencée par la variation circadienne de la sécrétion biliaire et les variations de concentrations de sels biliaires, en rapport avec celles d'enzymes cholestatiques.

Les tableaux suivants, citent quelques molécules dans diverses classes thérapeutiques, pour lesquelles une modification de la pharmacocinétique a été recherchée, en fonction de l'heure d'administration.

(Tableaux 17, 18, 19 et 20).

Tableau 17 : Chronopharmacocinétique clinique des analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

(Sujets synchronisés par l'alternance d'activité diurne et de repos nocturne).

Agent dose/24 h *	Heures d'administration	Nombre et caractéristiques des sujets	Variables étudiées	Variation circadienne essentielle	Références
Salicylate de sodium (1g) D.U. ; P.O.	07.00 h 11.00 h 19.00 h 23.00 h	6 sujets adultes sains 3 hommes 3 femmes	Élimination urinaire de salicylate	Élimination la plus longue après prise de 07.00 h ( $22 \pm 1.4$ h). Fraction excrétée pendant les 4 h initiales : Maximale après ingestion à 23.00 h ; Minimale après ingestion à 07.00 h.	Reinberg et coll. (1967, 1975)
Aspirine (1.5 g) D.U. ; P.O.	06.00 h 10.00 h 18.00 h 22.00 h	6 sujets adultes sains (20 - 21 ans)	Concentrations plasmatiques	Pic de concentration plasmatique (C <sub>max</sub> ) et surface sous la courbe (AUC) maximales après ingestion à 06.00 h, minimales après ingestion à 23.00 h.	Markiewicz et Semeniowicz (1979)
Indométacine (100 mg) D.U. ; P.O.	07.00 h 11.00 h 15.00 h 19.00 h 23.00 h	9 sujets adultes sains 7 hommes 2 femmes	Concentrations plasmatiques	C <sub>max</sub> et taux de disparition plasmatique maximaux après ingestion de 07.00 h. Pas de variation d'AUC.	Clench et coll. (1977, 1981)
Indométacine à libération prolongée (75 mg) D.U. ; P.O.	08.00 h 12.00 h 20.00 h	16 patients arthrosiques 6 hommes 10 femmes	Concentrations plasmatiques d'indométacine et de O-déméthyl indométacine	Indométacine plasmatique : C <sub>max</sub> maximal après ingestion à 08.00 h ou 12.00 h. AUC 0-24 et C <sub>12</sub> h maximaux après ingestion à 20.00 h. O-déméthyl-Indométacine C <sub>max</sub> et AUC 0-24 maximaux après ingestion de 20.00 h.	Guissou et coll. (1983)
Paracétamol (acétaminophène) (1g) D.U. ; P.O.	Avant l'endormissement et à 08.30 h	4 sujets adultes sains	Élimination urinaire de paracétamol	Élimination urinaire après ingestion nocturne moindre qu'après prise à 08.30 h.	Mattock et Mc Gilvera (1973)
Paracétamol (975 mg/70 Kg) D.U. ; P.O.	06.00 h 14.00 h	8 sujets adultes sains	Demi-vie plasmatique	Demi-vie : $131 \pm 8$ min après prise de 06.00 h et $111 \pm 9$ min après prise de 14.00 h ( $\Delta = 15\%$ ; $p < 0.023$ ).	Shively et Vesell (1975)
Phénacétine (1.5 mg/70 Kg) D.U. ; P.O.	06.00 h 14.00 h	10 sujets adultes sains (hommes)	Demi-vie plasmatique	Demi-vie : $57.3 \pm 10.9$ min après prise de 06.00 h ; $48.1 \pm 7.4$ min après prise de 14.00 h.	Shively et Vesell (1975)
Amidopyrine (2mg/Kg) D.U. ; P.O.	08.00 h 20.00 h	12 sujets adultes sains	Concentrations plasmatiques et salivaires	Rythme circadien de la demi-vie plasmatique - aboli par le jeûne, inversé par l'inversion des heures des repas ; non modifié par la déprivation de sommeil.	Shively et coll. (1981)

Tableau 18 : Chronopharmacocinétique clinique de la théophylline, de la digitaline et du propranolol.

(Sujets synchronisés par l'alternance d'activité diurne et de repos nocturne).

Agent dose/24 h *	Heures d'administration	Nombre et caractéristiques des sujets	Variables étudiées	Variation circadienne essentielle	Références
Théophylline ordinaire** (4mg/kg) D.M., 8 jours	01.00 h 07.00 h 13.00 h 19.00 h	13 sujets adultes sains 9 hommes 4 femmes	Concentrations plasmatiques et salivaires	Ingestion à 19.00 h associée à AUC et Tmax maximaux. Cmax maximum après ingestion à 07.00 h. Taux de disparition plasmatique supérieur après ingestion à 01.00 h.	Kyle et coll. (1980)
Théophylline*** ordinaire (4.5 mg/kg) D.U. ; P.O.	09.00 h 21.00 h	8 sujets adultes sains 7 hommes 1 femme	Concentrations plasmatiques	Taux supérieur après ingestion à 09.00 h comparée à 21.00 h, Cmax identiques. Demi-vie d'élimination (8.01±1.95h) après ingestion à 09.00 h et (6.23±1.75h) après ingestion à 21.00 h.	Pradalier et coll. (1982)
Théophylline** ordinaire (4.4 mg/kg) D.U. ; P.O.	01.00 h 07.00 h 13.00 h 19.00 h	1 sujet adulte sain mâle	Concentrations plasmatiques	Tmax supérieur après ingestion à 19.00 h et minimal après ingestion à 01.00 h. Cmax supérieur après ingestion à 07.00 h, et minimal après ingestion à 19.00 h	Kyle et coll. (1980)
Théophylline à libération prolongée*** (18.8 mg/24 h) D.M. ; P.O.	08.00 h 20.00 h	13 enfants asthmatiques	Concentrations plasmatiques	Taux supérieurs de 7 µg/ml (pendant 4 h) après ingestion à 08.00 h qu'après ingestion à 20.00 h (p < 0.001).	Scott et coll. (1981)
Théophylline à libération prolongée****	10.00 h 22.00 h	Asthmatiques	Concentrations plasmatiques	Ingestion à 22.00 h : Cmax supérieure, Tmax inférieur, efficacité supérieure contre asthme nocturne.	Primrose (1984)
Aminophylline D.M. ; P.O.	01.00 h 07.00 h 13.00 h 19.00 h	14 sujets adultes sains 7 hommes 7 femmes	Concentrations plasmatiques	Creux supérieur après ingestion de 07.00 h.	Lesko et coll. (1980)
Digitaline (1mg) D.U. ; P.O. et I.V.	6 points par 24 h	36 sujets adultes sains	Concentrations plasmatiques et urinaires	- Administrations à 12.00 h et 16.00 h : second pic tardif de concentration plasmatique. - Administration à 08.00 h : taux de disparition exponentiel sans pic secondaire.	Carosella et coll. (1979)
Propranolol (80 mg) D.U. ; P.O.	02.00 h 08.00 h 14.00 h 20.00 h	8 sujets adultes sains	Concentrations plasmatiques	Cmax inférieur après ingestion à 14.00 h, qu'à 08.00 h, 20.00 h et 02.00 h (p < 0.005 ; p = 0.1 ; p = 0.02 respectivement). AUC après ingestion de 14.00 h inférieure à AUC après ingestions de 08.00 h, 20.00 h, et 02.00 h (respectivement p < 0.005 ; p < 0.05 ; p < 0.005).	Markiewicz et Semonowicz (1980)

\* D.U. : dose unique ; D.M. : doses multiples ; P.O. : administration par voie orale ; I.V. : administration par voie intraveineuse ;

\*\* "Theolair<sup>R</sup>" ; \*\*\* solution pour injection ; \*\*\*\* "Theodur<sup>R</sup>"

Tableau 19 : Chronopharmacocinétique clinique d'agents utilisés en neurologie et en psychiatrie.

(Sujets synchronisés par l'alternance d'activité diurne et de repos nocturne).

Agent dose/24 h *	Heures d'administration	Nombre et caractéristiques des sujets	Variabiles étudiées	Variation circadienne essentielle	Références
Clorazébate dipotasique (50 mg) D.U. ; P.O.	07.00 h 19.00 h	5 sujets adultes sains	Concentrations plasmatiques de N-desméthyl diapézam	Tmax et demi-vie plus courts après ingestion à 07.00 h qu'à 19.00 h (Tmax : 1 h contre 4 h, et demi-vie : 3 h contre 30 h).	Aymard et Soulairac (1979)
Diazépam (5mg) D.U. ; P.O.	09.30 h 21.30 h	10 sujets adultes (hommes)	Concentrations plasmatiques de diazépam	Cmax supérieur et Tmax plus court (p < 0.01) après ingestion à 09.30 h qu'à 21.30 h.	Nakano et coll. (1980)
Diazépam (5 mg) D.U. ; I.V.	09.30 h 21.30 h	10 sujets adultes sains (hommes)	Concentrations plasmatiques de diazépam et de ses formes libres et liées aux protéines	Cmax maximale après I.V. à 09.30 h (328 ± 21 ng/ml contre 294 ± 10 ng/ml à 21.30 h). Fraction libre plasmatique après I.V. à 21.30 h supérieure (p < 0.05) mais concentration plasmatique de forme libre supérieure après I.V. à 09.30 h (p < 0.01). Corrélation négative entre fractions libres et liées aux protéines (p < 0.01)	Nakano (1982)
Midazolam (15 mg) D.U. ; P.O. (0.075 mg/kg) D.U. ; I.V.	08.00 h 17.00 h	6 sujets adultes sains (hommes)	Concentrations plasmatiques de midazolam	Clairance corporelle totale et AUC supérieures après administration P.O. ou I.V. à 17.00 h. L'administration à 08.00 h suivie de décubitus matinal entraîne une majoration importante de la clairance corporelle totale et de l'AUC, suggérant le rôle de la posture sur le métabolisme hépatique.	Klotz et Ziegler (1982)
Hexobarbital (500 mg) D.U. ; P.O.	02.00 h 10.00 h 18.00 h	6 sujets sains 4 hommes 2 femmes	Concentrations plasmatiques	Elimination terminale plus lente après ingestion à 18.00 h qu'à 02.00 h (respectivement ; Cmax = 4.6 h contre 1.8 h ; Cmax = 4.6 g/ml contre 7.5 g/l).	Altmayer et coll. (1979)
Carbonate de lithium (0.75-1 g) D.M. ; P.O.	3 schémas d'administration	5 patients atteints de psychose maniaco-dépressive	Elimination urinaire de Li <sup>+</sup> , créatinine et urée	L'administration du 1/3 de la dose quotidienne à midi et des 2/3 à 20.00 h réduit la néphrotoxicité de ce médicament et l'amplitude circadienne de l'élimination urinaire de Li <sup>+</sup> , en comparaison de 3 doses égales/jour ou d'une dose plus élevée le matin.	Lambinet et coll. (1981)
Nortriptyline (100 mg/dose) D.U. ; P.O.	09.00 h 21.00 h	10 sujets adultes sains (tous mâles)	Concentrations plasmatiques de nortriptyline de 10-OH nortriptyline	Concentration plasmatique moyenne de nortriptyline plus élevée 2 et 3 h après ingestion à 09.00 h qu'à 21.00 h (p < 0.05). Concentration plasmatique moyenne de 10-OH nortriptyline (10 HP) plus élevée de 1 à 4 h après ingestion à 09.00 h qu'à 21.00 h. Tmax pour 10 HP plus rapide après ingestion à 09.00 h qu'à 21.00 h (p < 0.05).	Nakano et Hollister (1978)
Diphénylhydantoïne (surdosage - 5 à 18 mg/kg) D.M. ; P.O.	Horaire inconnu	4 enfants 2 garçons 2 filles (6 - 11 ans)	Concentrations plasmatiques de phénytoïne et HPPH urinaire	Concentrations plasmatiques 44-76 mg/l, élimination urinaire de 5-(p-hydroxyphényl)-5-phénylhydantoïne (HPPH) supérieure le jour à la nuit (Δ jusqu'à 75 %).	Garrettson et Jusko (1975)

\* D.U. : dose unique ; D.M. doses multiples ; P.O. administration par voie orale ; I.V. administration par voie intraveineuse

Tableau 20 : Chronopharmacocinétique clinique des agents antibactériens, anticancéreux et autres.

(Sujets synchronisés par l'alternance d'activité diurne et de repos nocturne).

Agent dose/24 h *	Heures d'administration	Nombre et caractéristiques des sujets	Variabes étudiées	Variation circadienne essentielle	Références
Erythromycine (250 mg X 4) D.M. ; P.O. toutes les 6 h pendant 3 j.	02.00 h 08.00 h 14.00 h 20.00 h	24 sujets adultes sains	Concentrations plasmatiques	Cmax maximal après ingestion à environ 11.30 h. Temps mis pour atteindre le pic plus court après ingestion à 20.00 h. ; AUC supérieure après ingestion à 12.00 h.	Di Santo et coll. (1975)
Ampicilline (500 mg) D.U. ; P.O.	6 points par 24 h	6 sujets adultes sains (hommes)	Concentrations plasmatiques	Concentration plasmatique 1 h après ingestion, maximale après administration vers 11.00 h.	Sharma et coll. (1979)
Sulfasymazine et Sulfanilamide (1.5 à 3.0 g) D.M. ; P.O.	07.00 h 19.00 h	14 patients adultes pathologies diverses	Concentrations plasmatiques et élimination urinaire	Sulfasymazine : taux de disparition du plasma plus rapide entre 07.00 h et 10.00 h qu'entre 19.00 h et 07.00 h. Demi-vie 2,6 fois plus courte le jour que la nuit. Sulfanilamide : même tendance, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives.	Dettli et Spring (1966)
Cisdiamine-dichloroplatinum (60 mg/m <sup>2</sup> ) D.U. ; I.V.	06.00 h 18.00 h	11 patients atteints de cancer (7 femmes 4 hommes)	Élimination urinaire et clairance de la créatinine	Concentration urinaire : Cmax et AUC supérieures après administration à 06.00 h qu'à 18.00 h toxicité minimale après injection à 18.00 h.	Hrushesky et coll. (1982)
Méquitazine (5mg) D.U. ; P.O.	07.00 h 19.00 h	6 sujets adultes sains 3 femmes 3 hommes	Élimination urinaire de méquitazine libre et glycuco-conjuguée. Efficacité antihistaminique	Élimination urinaire monophasique après ingestion à 19.00 h et biphasique après ingestion à 07.00 h. Tmax double après ingestion à 19.00 h, AUC et Cmax semblable. Efficacité antihistaminique corrélée négativement avec l'élimination urinaire du médicament.	Reinberg et coll. (1984)
d-xylose (10g) D.U. ; P.O.	6 points par 24 h	11 sujets adultes sains	Concentrations plasmatiques et urinaires	Cmax plasmatique supérieure après administration à 11.00 h, AUC plasmatique maximale après ingestion à environ 11.30 h ; élimination urinaire maximale après ingestion à environ 12.00 h	Markiewicz et Semenowics (1979)
Sulfate de fer (100 mg) D.U. ; P.O.	07.00 h 10.00 h 19.00 h 22.00 h	8 sujets adultes sains 4 hommes 4 femmes	Fer sérique	Sidérémie supérieure après ingestion à 19.00 h (64,4 ± 13,1 g/100 ml) qu'à 07.00 h (28,0 ± 9,8 g/100 ml).	Tarquini et coll. (1979)
Chlorure de potassium (37mEq)	12.00 h 24.00 h	5 sujets adultes sains (hommes)	Kaliémie	Kaliémie augmentée de 40 % (p < 0.01) après administration à 24.00 h par rapport à l'administration de 12.00 h.	Moore-Ede (1978)

\* D.U. ; dose unique ; D.M. : doses multiples ; P.O. : administration par voie orale ; I.V. : administration par voie intraveineuse



En conclusion, nous pouvons affirmer, que l'heure d'administration d'un médicament devrait systématiquement, être prise en compte dans les études pharmacocinétiques (Tableau 21).

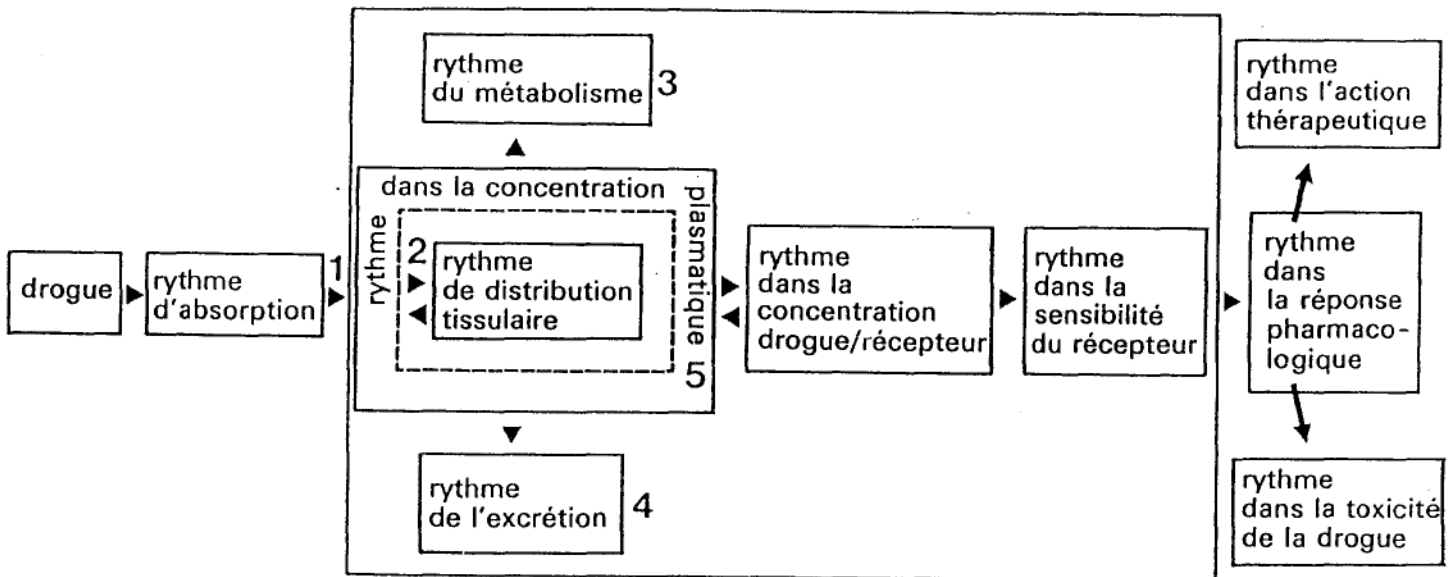


Tableau 21 : Rythmicité des différents paramètres pharmacocinétiques intervenant dans la réponse d'une drogue.

Les variations circadiennes sont les plus étudiées dans le domaine de la chronopharmacocinétique ; certaines variations mensuelles ou circannuelles ont cependant été recherchées, pour la pharmacocinétique de quelques médicaments.

#### 4 - LA CHRONESTHESIE DES BIOSYSTEMES (65, 70, 72)

La chronesthésie correspond aux variations rythmiques de la susceptibilité des systèmes cibles. Elle comprend des processus moléculaires, faisant intervenir entre autres les récepteurs, les échanges nucléaires, membranaires et les processus métaboliques qui en résultent.

Il faut concevoir les récepteurs comme des systèmes dynamiques avec leurs rythmes propres. Une des dernières découvertes décrites au cours des 3<sup>es</sup> Journées Internationales de Chronopharmacologie (Nice, Mars 1988) est que le récepteur apparaît comme un amplificateur circadien : tout le système de l'adénylcyclase-phosphodiesterase va amplifier la variation de réceptivité.

La chronesthésie peut impliquer des cellules, des tissus, des organes ou systèmes d'organes, ainsi que la susceptibilité des parasites, des bactéries, des tumeurs...

Chez l'homme, l'exploration de la chronesthésie peut être réalisée lorsque le médicament est administré plus ou moins directement au niveau du système cible.

Exemple 1 : inhalation de substances actives, sous forme d'aérosols.

→ des rythmes circadiens de la réactivité bronchique ont été mis en évidence pour de nombreuses substances (histamine, acétylcholine.)

Exemple 2 : injections intradermiques d'histamine.

→ un rythme circadien des réactions cutanées locales, quantifiées par la surface de l'érythème et de la papule, a été mis en évidence pour l'histamine.

##### 5 - LA CHRONERGIE D'UN AGENT PHYSIQUE OU CHIMIQUE (65, 70, 72)

La chronergie se définit comme les variations rythmiques des effets d'un agent physique ou chimique. Il s'agit aussi bien des effets désirés (chronoefficacité) que des effets non désirés (chronotoxicité). Elle prend en compte à la fois la chronesthésie des systèmes-cibles et la chronocinétique de cet agent.

La chronergie ne se limite pas aux variations circadiennes, mais intéresse aussi les variations saisonnières.

La chronergie maximale d'un agent ne coïncide pas forcément avec l'acrophase de sa chronopharmacocinétique, comme cela a été démontré pour l'éthanol et la théophylline.

## 6 - INTERET DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE

La chronopharmacologie peut contribuer à résoudre des problèmes d'optimisation de l'utilisation des médicaments.

Il serait naïf de penser que le but principal de la chronopharmacologie est de fournir une "heure normalisée", correspondant à la meilleure administration temporelle d'un médicament : une telle heure n'existe pas.

En effet, ce que l'on peut attendre de la chronopharmacologie est une nouvelle manière d'optimiser l'usage d'un médicament, c'est à dire d'augmenter ses effets recherchés et/ou de réduire ses effets secondaires. Ceci est possible du fait que des tissus ou des organes différents peuvent ne pas être sensibles au même moment à une substance.

La méthode classique d'optimisation consiste à modifier la structure moléculaire de la substance chimique, son véhicule ou encore ses voies d'administration, par référence à un point de vue homéostatique des phénomènes pharmacologiques. Dans cette hypothèse, l'activité des principes actifs est considérée constante en fonction du temps (heure, jour, mois). Or cette théorie, éprouvée par de très nombreuses expériences, s'est révélée fausse.

La chronopharmacologie a démontré son utilité pour résoudre les problèmes d'optimisation : les heures de la plus grande efficacité et/ou de la meilleure tolérance permettent d'optimiser à la fois, le(les) horaire(s) et la(les) dose(s) d'administration d'un agent médicamenteux.

Compte tenu des différences possibles de synchronisation et surtout des variations interindividuelles des rythmes physiologiques et pathologiques, il devient alors indispensable à l'heure actuelle de faire référence, à une optimisation temporelle individualisée. Mais la principale difficulté rencontrée à ce niveau, est de connaître, ou du moins d'apprécier, la synchronisation du sujet. Il existe pour ce faire, des moyens simples et peu coûteux (étude du rythme veille-sommeil, du rythme thermique, du rythme du pouls...) si bien que leur mise en oeuvre pourra être décisive dans les années à venir.

Pour ALAIN REINBERG, "dans les années à venir, la chronopharmacologie sera la pharmacologie normale" (11).

De toutes les expériences de chronobiologie et de chronopharmacologie, menées ces dernières années, émerge une nouvelle discipline : la chronothérapie.

#### 7 - LA CHRONOTHERAPEUTIQUE (8, 25, 26, 93)

L'intérêt majeur de la chronothérapie est de rechercher, par la distribution temporelle d'un traitement, une meilleure efficacité de la thérapeutique, et si possible une meilleure tolérance. La chronothérapie va donc aboutir à des modifications de posologie pour de nombreux principes actifs. En effet, il est inutile, voire dangereux d'administrer des médicaments, à doses égales et répétées, tout au long des 24 heures. Déjà en 1937, un article dénonçait l'administration d'un médicament, trois fois par jour.

A l'heure actuelle, les travaux chronothérapeutiques ont un essor considérable et concernent toutes les classes de médicaments.

Prenons quelques exemples :

\* La corticothérapie (68, 71)

Chez un sujet qui s'active le jour (pendant environ 16 heures) et se repose la nuit (pendant environ 8 heures), le pic de l'ACTH plasmatique, se situe vers le milieu de la phase de repos et l'acrophase du cortisol plasmatique s'observe avant le réveil.

L'administration de cortisol, ou d'un corticostéroïde actif à doses répétées (par exemple aux trois repas) et égales entre elles, conduit à une inhibition subtotale ou totale de l'activité corticosurrénalienne, qui se traduit par une diminution de la sécrétion du cortisol endogène et une perturbation du rythme circadien de ces stéroïdes.

Il en va de même de l'administration de corticostéroïdes au dîner et/ou au coucher.

Au contraire, la prise d'une dose relativement importante d'un corticostéroïde le matin (aux heures où la cortisolémie est la plus haute), et d'une seconde dose, plus faible, vers la mi-journée (vers 15.00 h), n'entraîne pas d'effet supprimeur de la sécrétion corticosurrénalienne (travaux d'ALAIN REINBERG et coll., de CERESA), (8, 66).

Ce schéma thérapeutique permet ainsi d'optimiser l'utilisation de ces molécules, aussi bien en administration aiguë que chronique : les effets recherchés sont observés tandis que les effets secondaires sont minimisés. Ce schéma peut être utilisé par exemple dans la thérapeutique de l'asthme, par les corticostéroïdes généraux, alors que l'on pourrait être tenté d'administrer ces médicaments le soir, pour prévenir une crise nocturne.

ALAIN REINBERG (66) a montré que chez l'insuffisant surrénal, le traitement substitutif doit calquer le rythme physiologique du cortisol, et doit donc être réparti en deux doses :

- les deux tiers de la dose le matin au lever
- le tiers restant au coucher.

A l'opposé, lorsqu'une freination surrénale sera recherchée, le corticoïde devra être administré à 23.00 h, pour observer la réponse maximale (8).

Ainsi un autre intérêt de la chronothérapie peut être de permettre la restauration de la structure temporelle d'un organisme, lorsque celle-ci est altérée par la maladie, ou par des horaires inhabituels d'activité et de repos.

\* La chronothérapie des cancers (11, 13, 68, 91)

(F. LEVI et G. MATHE, Paris ; W. HRUSHESKY et B.J KENNEDY, Minneapolis ; L. SCHEVING, Little Rock)

Durant la dernière décennie, les progrès effectués en thérapeutique anticancéreuse ont été considérables.

Un moyen récent d'optimisation thérapeutique est sans doute, la prise en compte des rythmes biologiques du système tumeur-hôte. Ainsi des perspectives nouvelles sont entrevues pour augmenter la tolérance et l'efficacité des anticancéreux.

—> Chez l'animal : les nombreuses recherches entreprises depuis une vingtaine d'années, ont abouti à la notion de chronotolérance vis à vis des agents anticancéreux : pour plus de quinze agents anticancéreux, la modification de l'heure d'administration, entraîne une variation de 20% à 80% de la mortalité par toxicité. En effet, la moelle osseuse, le rein, le coeur, et le système digestif, sur lesquels les cytostatiques exercent leur toxicité, ont des rythmes de 24 heures de très grande amplitude. Chez l'animal de laboratoire, il semble que l'heure de meilleure tolérance à un cytostatique donné, corresponde aussi à l'heure de sa plus grande efficacité antitumorale : ce mécanisme n'a pas pu encore être expliqué (13).

—> Chez l'homme : de nombreuses études de chronochimiothérapie séquentielle ont été réalisées.

Ainsi, C. FOCAN (Liège, Belgique), a mis en évidence au cours de deux études concernant 104 patients atteints de cancer avancé, que l'heure d'administration de la chimiothérapie influence le taux de réponse et de survie des malades (12) :

- La perfusion de 5- fluoro-uracile ou de méthotrexate, de 10.00 h à 20.00 h, suivie le lendemain par celle de vinblastine ou de cyclophosphamide de 20.00 h à 02.00 h, entraîne un taux global de réponses de 85 % dont 25 % de réponses cliniques complètes.

- Par contre, l'administration de 5- fluoro-uracile de 22.00 h à 08.00 h, suivie le lendemain par celle de vinblastine ou de cyclophosphamide de 08.00h à 14.00 h, entraîne un taux de réponse de 58 % dont seulement 3 % de réponses complètes.

\* Les contraceptifs oraux (63)

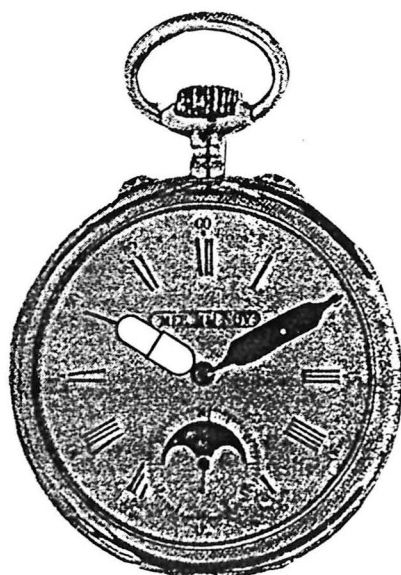
Les contraceptifs oraux, donnés en qualité et quantité fixe, trois semaines sur quatre, déterminent chez la femme, des altérations des rythmes mensuels hormono-dépendants. Par contre, les contraceptifs oraux dits "séquentiels", dans la mesure où ils reproduisent les alternances et les variations de sécrétion des oestrogènes et des progestérones, perturbent moins ces variations cycliques hormono-dépendantes mensuelles, et, de ce fait, apparaissent comme plus physiologiques (REINBERG, SMOLENSKY).

Bien d'autres exemples pourraient également être cités pour illustrer cette notion de chronothérapie : de nombreux travaux sont en cours sur les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antihypertenseurs, les antidépresseurs, les antihistaminiques H<sub>2</sub>,...

Certains médicaments posent des problèmes, pour leur administration, en particulier au milieu de la nuit, d'où le développement de nouvelles technologies comme les "pompes intelligentes" programmables dans le temps (pompe "intelliject"). Celles-ci permettraient ainsi de moduler de façon très précise sur 24 heures, le débit de ces médicaments (11).

Ainsi, une nouvelle approche de la thérapeutique commence à se développer.

Nous pouvons penser que dans un avenir proche, les posologies couramment utilisées pour certains médicaments ("trois fois par jour : matin, midi et soir") n'auront plus aucun sens et laisseront la place à des modalités d'administration beaucoup plus précises au niveau de la dose et de l'heure de la prise, dans la journée, dans le mois, voire même dans l'année.





CHAPITRE III

**LA CHRONOBIOLOGIE ET LA MALADIE**

**ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE**

La chronobiologie est une discipline scientifique, qui en concerne beaucoup d'autres.

Elle a pour but de montrer que l'espace temporel joue un rôle primordial dans l'interprétation des réalités biologiques.

Il n'y a pas de domaine, qui ne soit pas touché par la chronobiologie, depuis l'endocrinologie, la cancérologie, la pneumologie, la cardiologie, sans oublier la gynécologie, la neurologie la psychiatrie, la rhumatologie, l'immunologie, l'anesthésiologie, la nutrition, la gastro-entérologie...

Dans le domaine de la nutrition et de la gastro-entérologie, la rythmicité apparaît évidente : la ration alimentaire répartie, en général, chez l'homme en trois prises diurnes est déjà un phénomène périodique en soi. L'ulcère gastro-duodéal est un exemple très caractéristique de l'expression rythmique d'une maladie...

Au cours de ce travail, nous allons nous intéresser, plus précisément aux rythmes biologiques observés au niveau gastro-duodéal, chez l'individu sain et à leurs perturbations, chez des sujets atteints d'un ulcère gastro-duodéal.

Nous allons, tout d'abord, faire quelques rappels sur la motricité et la sécrétion gastrique, et sur la physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

## 1 - RAPPELS PHYSIO-ANATOMIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES

L'estomac est une portion du tube digestif, renflée en poche et située sous le diaphragme, entre l'oesophage et l'intestin grêle.

Il s'agit d'un "réservoir" d'une contenance variant d'un litre à un litre et demi, qui n'a qu'un rôle mécanique et chimique. Ainsi, lors de son passage dans l'estomac, le bol alimentaire est transformé en une bouillie épaisse : le chyme gastrique. Les jeux du sphincter, le pylore, et du péristaltisme gastrique, associés, règlent le passage des aliments dans l'intestin (duodénum) où vont s'accomplir la digestion et l'absorption des aliments.

### 1A - LA MOTRICITE GASTRIQUE ET SA REGULATION (18, 62)

Le cardia ne constitue pas un sphincter strict : les liquides le franchissent immédiatement tandis que le bol alimentaire semi-solide n'est admis que pendant l'expiration.

Le péristaltisme prend naissance, quand les aliments arrivent dans l'estomac, par suite de la dilatation.

Les mouvements de l'estomac sont faibles dans la région de la grande courbure (brassage avec le suc gastrique). Il y a progression vers la région pylorique où les mouvements péristaltiques sont plus intenses.

Le chyme acide provoque l'ouverture du pylore du côté gastrique, et après avoir franchi le sphincter, provoque sa fermeture du côté duodéna1.

Ces mouvements gastriques sont sous la dépendance de plusieurs facteurs : physiques, chimiques, humoraux, psychiques, pharmacodynamiques, hormonaux.

Le système nerveux végétatif, joue également un rôle dans la régulation :

- le parasympathique augmente le péristaltisme gastrique, relâche le sphincter pylorique, donc accélère la digestion.
- le sympathique diminue le tonus et la fréquence des contractions il contracte le sphincter du pylore, donc augmente le temps de séjour gastrique.

## 1B - LA SECRETION GASTRIQUE (18, 62)

### a) Rappels histologiques

La paroi gastrique est formée de quatre couches, qui de l'extérieur vers la lumière, sont :

- la séreuse
- la musculuse : elle est composée de fibres longitudinales circulaires et obliques, assurant le brassage et le cheminement du bol alimentaire. Elle est plus développée vers l'antrum pylorique.
- la sous muqueuse : elle est formée de tissu conjonctif, très irrigué.
- la muqueuse, de nature épithéliale : elle est sillonnée de plis, qui s'étendent en s'épaississant du cardia au pylore. C'est dans cette tunique muqueuse, que sont situées les diverses glandes gastriques, qui débouchent dans la lumière.

On distingue :

- les glandes cardiales : elles occupent une zone étroite au niveau du cardia. Elles sont courtes, ramifiées, tubulo-alvéolaires et muqueuses. Elles font transition entre les types oesophagien et fundique.
- les glandes fundiques : elles occupent le corps et la grosse tubérosité. Elles sont rectilignes, longues et minces et ont une lumière étroite. Elles sont formées de deux, trois ou quatre tubes allongés, débouchant dans la même crypte. Le corps de ces glandes est revêtu de petites cellules légèrement basophiles, appelées cellules zymogéniques ou cellules principales, polyédriques, qui sécrètent le pepsinogène. La basophilie de ces cellules est due au dense réticulum endoplasmique granulaire de leur partie basale. La surface libre de ces cellules présente de courtes microvillosités.

Des cellules à mucus, constituant l'épithélium de surface et, présentes également au niveau du collet des glandes, sécrètent un mucus qui protège la paroi de l'estomac contre la digestion par ses propres enzymes. Situées entre les cellules principales, souvent repoussées vers la périphérie et éloignées de la lumière de la glande, se trouvent les cellules bordantes ou pariétales, globuleuses, dont le protoplasme granuleux acidophile, est parcouru de fins canalicules sécrétoires intracellulaires, bordés de microvillosités.

(Figure 22)

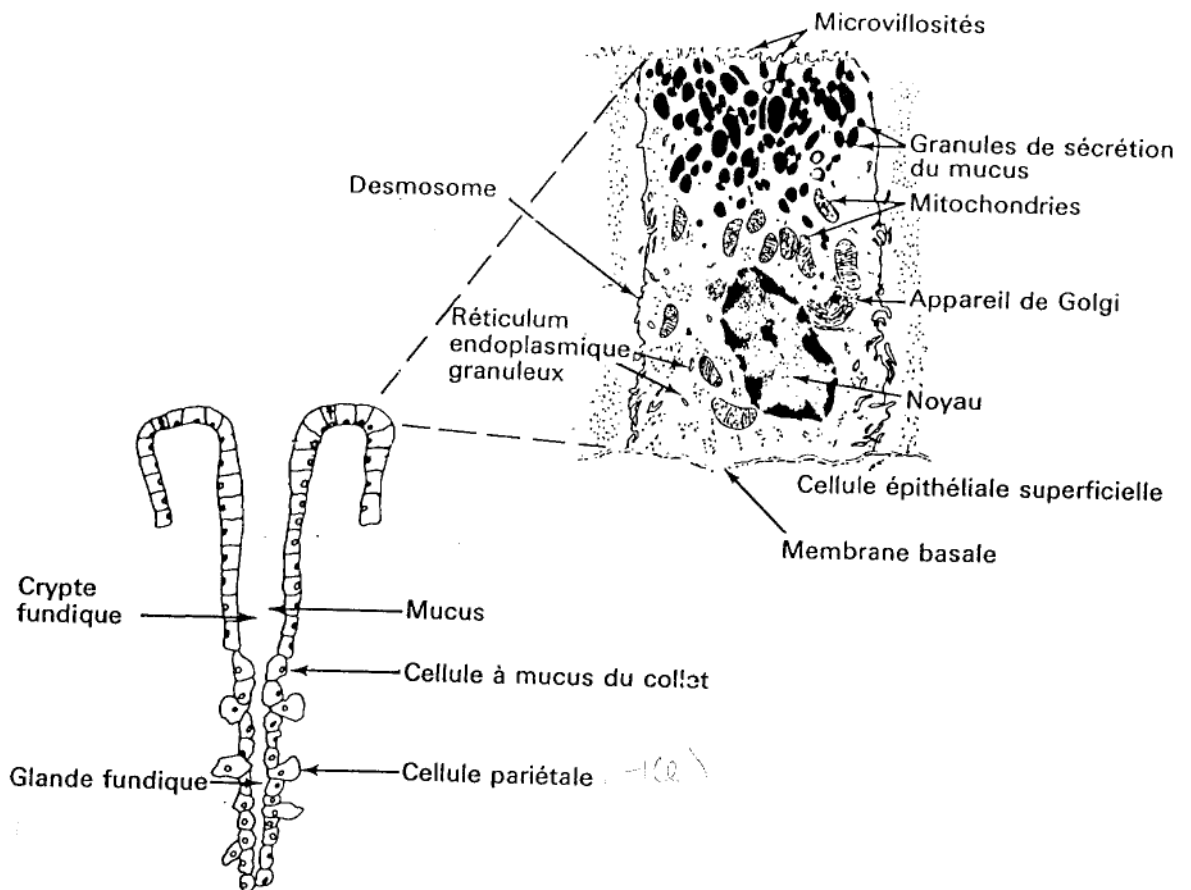


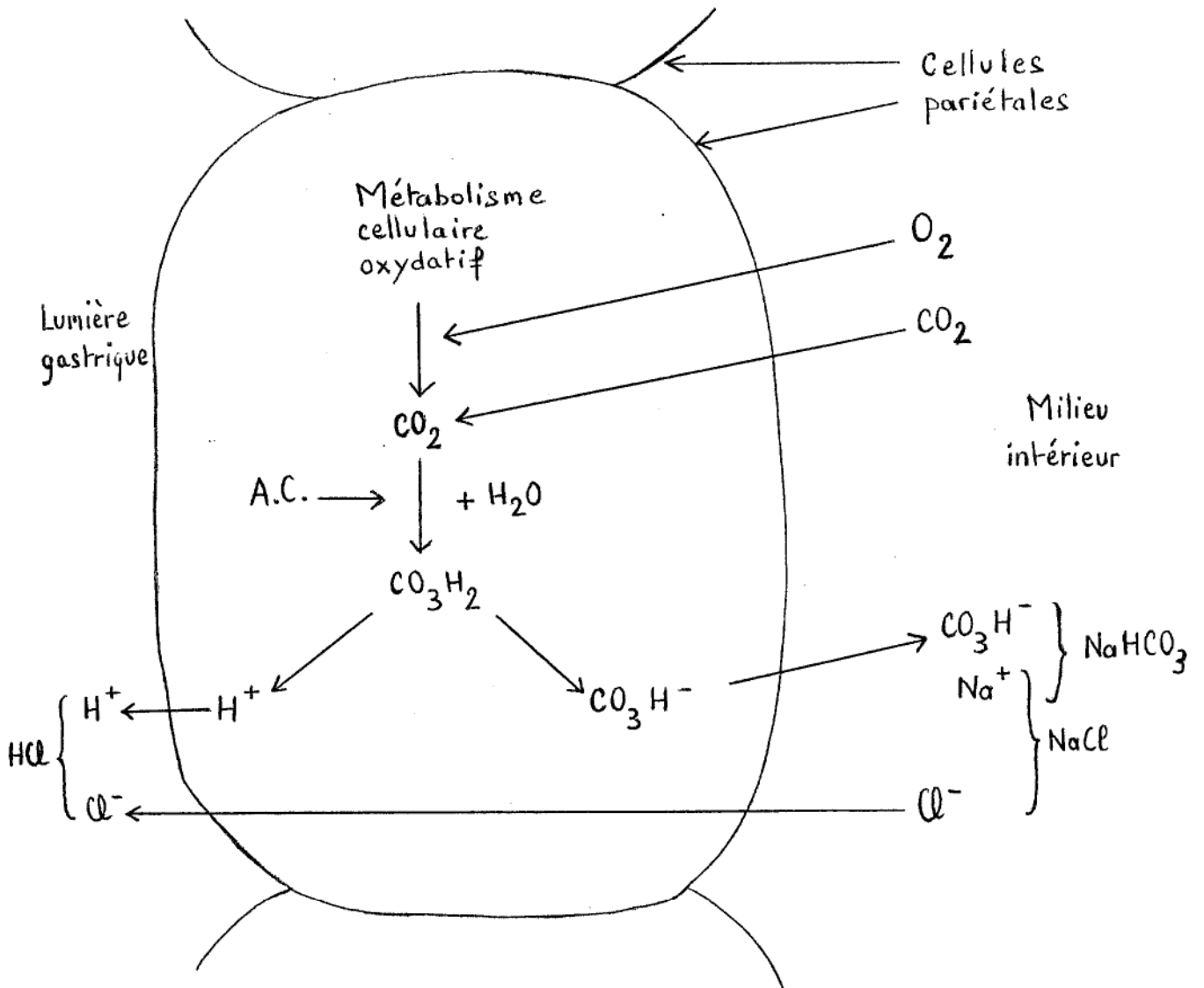
Figure 22 : Crypte gastrique avec couche de mucus recouvrant la crypte jusqu'aux cellules à mucus du collet et agrandissement de l'ultrastructure d'une cellule épithéliale superficielle (38).

La sécrétion des cellules bordantes les plus périphériques, peut atteindre la lumière glandulaire grâce à des canalicules intercellulaires situés entre les cellules principales.

Les cellules bordantes ou pariétales sécrètent l'acide chlorhydrique sous une forme exceptionnellement concentrée, et le facteur intrinsèque (de CASTLE) qui est nécessaire à l'absorption intestinale de la vitamine B12.

La sécrétion d'acide chlorhydrique est un phénomène de membrane, en effet, la présence d'acide dans le cytoplasme à une concentration élevée n'est pas compatible avec la vie cellulaire.

Représentation schématique de la sécrétion d'acide chlorhydrique par les  
cellules pariétales de la muqueuse gastrique.



A.C. : Anhydrase carbonique

L'acide chlorhydrique est formé aux dépens du NaCl sanguin, amené par l'artère gastrique. Ceci entraîne donc une diminution de la concentration des ions  $Cl^-$  et une augmentation des ions  $CO_3H^-$ , au niveau sanguin, au moment de la digestion.

La sécrétion acide se décompose en trois étapes (41) :

- la stimulation par divers médiateurs (histamine, gastrine, acétylcholine) de récepteurs membranaires, situés au pôle basal de la cellule pariétale.
- la transmission intracellulaire de cette stimulation par l'intermédiaire de seconds messagers (AMP cyclique ou  $\text{Ca}^{2+}$ ).

L'activation, enfin de l'effecteur terminal de la sécrétion  $\text{H}^+$ , situé au pôle terminal, qui est l'enzyme  $\text{H}^+-\text{K}^+$  ATPase ou pompe à protons.

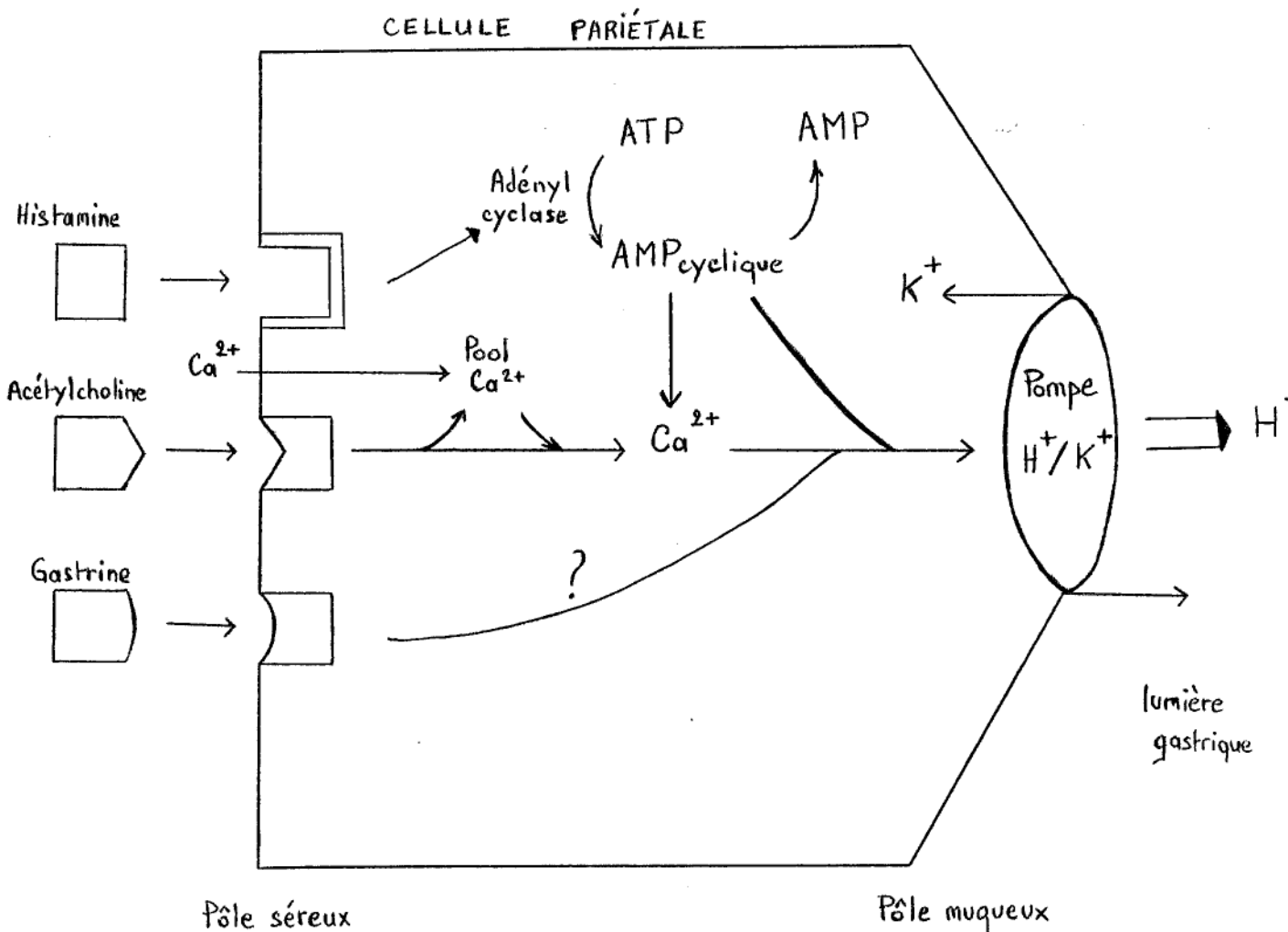


Figure 23 : Mécanisme de la sécrétion acide (33)



- Les glandes pyloriques : elles sont situées dans l'antra et le canal pylorique.

Elles sont formées de tubes courts, contournés, ramifiés et ont une lumière large.

Il n'y a pas de cellules bordantes, ni principales.

Ces glandes sont formées de cellules à mucus et présentent des cellules endocrines qui sécrètent la gastrine. La sécrétion de cette hormone a une origine double :

mécanique (distension de la paroi gastrique - passage des aliments).
nerveuse (parasymphatique)

La gastrine stimule les glandes fundiques, qui sécrètent de l'acide chlorhydrique et du pepsinogène. L'action de la gastrine est inhibée par la sécrétine et l'entérogastrone.

#### b) Le suc gastrique (18, 62)

C'est un liquide dont le pH varie entre 0,9 et 1,7.

La sécrétion chez l'homme, se fait, de façon continue mais irrégulière, elle peut atteindre trois litres par 24 heures.

Ce suc acide contient en solution :

\* Des éléments minéraux :

- l'acide chlorhydrique : il existe sous forme libre ou combinée à une protéine, qui diminue l'acidité. Il faut donc différencier l'acidité totale et l'acidité libre.

Il représente les deux tiers de la fraction minérale.

La sécrétion de l'acide chlorhydrique est sous la dépendance de divers facteurs :

- hormonaux :
  - la gastrine déclenche la sécrétion.
  - la sécrétine (hormone de la muqueuse duodénale).
  - l'entérogastrone (hormone intestinale).
  - les hormones corticosurrénales, parathyroïdiennes.
  - l'insuline augmente la sécrétion.
  
- nerveux :
  - le vague exerce :
    - > une action directe en stimulant les cellules pariétales.
    - > une action indirecte en stimulant la sécrétion de gastrine.
  
- gastriques :
  - la gastrone isolée du suc gastrique est un facteur d'inhibition de la sécrétion acide.
  
- pharmacodynamiques :
  - l'histamine stimule la sécrétion, en se fixant spécifiquement sur les récepteurs H<sub>2</sub>, situés au niveau du pôle basal des cellules pariétales.

- des ions : Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

\* Des substances protéiques :

- le mucus : c'est un polymère formé de quatre sous-unités glycoprotéiques, sécrété par les glandes de la région du cardia, du pylore, par les glandes fundiques et par les cellules à mucus de revêtement.

Sa sécrétion est stimulée par le parasymphatique.

La viscosité du mucus est variable selon son origine.

- les enzymes gastriques :

- la pepsine est l'enzyme la plus importante. Elle a une action protéolytique : c'est une endopeptidase rompant des liaisons peptidiques centrales.

Elle provient de la transformation par l'acide chlorhydrique du pepsinogène inactif, sécrété par les cellules principales du fundus, sous l'influence du vague.

- la catépsine

- la chymosine

- la lipase gastrique : c'est une enzyme lipolytique. Son action est limitée.

- le facteur intrinsèque anti-anémique de CASTLE.

Le suc gastrique a une acidité variable au cours du temps : deux hypothèses ont été émises.

- \* D'après ROSEMAN, la cellule pariétale serait à l'origine des variations d'acidité, en libérant plus ou moins d'ions  $H^+$ , alors qu'elle prend toujours à la même concentration, les chlorures dans le plasma sanguin.

- \* D'après PAVLOV, les sécrétions acide et alcaline (mélange de mucus, de  $NaHCO_3$  et de  $NaCl$ ) ont une concentration constante mais un débit variable. Ainsi le suc gastrique contenant ces deux types de sécrétions en quantité variable, présente donc une acidité irrégulière.

1C - LA PATHOGENIE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE (38, 40)

La lésion ulcéreuse gastro-duodénale réalise une perte de substance avec rupture de l'intégrité de la muqueuse. Elle résulte d'une rupture de l'équilibre entre les facteurs d'agression, et les facteurs de défense de la muqueuse.

Il apparaît que le rôle des facteurs d'agression muqueuse serait prépondérant dans l'ulcère duodéal, alors que l'ulcère gastrique semblerait plus souvent lié à la défaillance des mécanismes de défense de la muqueuse.

Schéma 24 : Facteurs intervenant dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse (38)

Facteurs agressifs :

- Acide chlorhydrique
- Pepsine

Altérations des défenses de la muqueuse :

- Formation et sécrétion de mucus
- Sécrétion de bicarbonates
- Flux sanguin muqueux
- Limitation des voies de rétro-diffusion des ions  $H^+$
- Régénération épithéliale

Maladie  
ulcéreuse  
gastro-duodénale

Facteurs contributifs :

- Géographie
- Sexe
- Tabac
- Psychosomatique
- Hérité
- Médicaments

a) Les facteurs d'agression

\* L'acide chlorhydrique (38, 40)

"Pas d'acide, pas d'ulcère" SCHWARTZ, 1910.

- Le rôle de la sécrétion gastrique acide est prépondérant dans la lésion ulcéreuse duodénale.

Parmi les anomalies spécifiques signalées chez des patients présentant un ulcère duodéal, nous citerons :

- une élévation de la sécrétion basale
- une sécrétion acide stimulée plus forte
- et une prolongation de la réponse sécrétoire acide post-prandiale. Nous ignorons les mécanismes par lesquels ces anomalies se produisent.

Les facteurs, identifiés sur certains patients, et pouvant agir indépendamment ou conjointement à d'autres facteurs, connus ou non encore identifiés, comprennent :

- l'augmentation de la masse cellulaire pariétale.
- l'élévation des concentrations en sécrétagogues gastriques tels que la gastrine, l'acétylcholine ou l'histamine.
- le renforcement de la sensibilité des récepteurs aux effets de ces sécrétagogues.

Des anomalies de la motricité intestinale peuvent prédisposer à la formation d'ulcères.

- par contre la maladie ulcéreuse gastrique se caractérise généralement par une acidité gastrique faible ou normale (33).

\* La pepsine (40)

Le rôle de la pepsine est intimement lié à celui de l'acide dans la survenue de l'ulcère.

- Chez les ulcéreux duodénaux, le débit de pepsine est plus élevé , tant pour le débit basal, que pour le débit stimulé, par rapport à des sujets témoins. De plus, ces débits peptiques sont plus élevés lors de poussées ulcéreuses, qu'au cours des périodes de rémission.

- Chez les ulcéreux gastriques, les débits peptiques (basal et stimulé) sont normaux.

#### \* Les sels biliaires

Ils peuvent de manière pathologique, entrer en contact avec la muqueuse gastrique (reflux duodéno-gastrique). En milieu acide, ils lèsent la membrane cytoplasmique des cellules épithéliales, altérant ainsi, la "barrière muqueuse protectrice". De plus, un retard de la vidange gastrique peut augmenter l'exposition de la muqueuse gastrique, au liquide refluant. Ces troubles de la motricité gastrique peuvent être observés chez certains patients ulcéreux gastriques(38).

Les acides biliaires sont susceptibles d'exercer des actions renforçant les effets toxiques de l'acide sur la muqueuse duodénale. Ils peuvent donc intervenir dans la genèse d'un ulcère duodéal.

#### b) Les mécanismes de défense

C'est l'association de ces divers facteurs de défense, qui contribue à préserver l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale :

\* La barrière mucus-bicarbonates : elle constitue la première ligne de défense (40).

Le mucus forme un gel qui adhère à la surface de la muqueuse gastrique, en une couche mince et continue de 200µm d'épaisseur.

La dépolymérisation du mucus gastrique soit par digestion peptique, ou par rupture des ponts disulfures avec formation de monomères glycoprotidiques, entraîne une dislocation du gel de mucus qui perd ainsi sa viscosité.

Cette barrière de mucus protège les cellules de surface des agressions mécaniques.

Dans le gel muqueux, les ions  $H^+$  en provenance de la lumière pénètrent librement, ainsi que les ions bicarbonates issus des cellules épithéliales superficielles, par le biais d'un processus de transport actif. Ainsi, il s'établit un gradient de pH, qui aboutit à un pH quasi neutre, au niveau de l'apex des cellules de surface, ce qui les protège des agressions chimiques. C'est donc au niveau du mucus, que se situe la neutralisation des ions  $H^+$ , rétrodiffusant de la lumière vers l'épithélium.

Le mucus n'est pas perméable à la pepsine dont le poids moléculaire est élevé. De ce fait, les effets corrosifs de l'acide ne sont pas augmentés par la pepsine, si la couche de mucus est intacte (38).

**\* La régénération épithéliale (38)**

Les cellules muqueuses du tractus gastro-intestinal se renouvellent rapidement, par rapport à celles de la plupart des autres tissus de l'organisme. Une lésion mineure de la muqueuse (gastrite ou duodénite) peut être guérie par une accélération du processus de renouvellement des cellules lésées. Nous ne disposons que de peu d'informations sur la réponse à une lésion sévère (ulcération) chez l'homme. Dans de telles conditions, les unités de prolifération sont détruites et les équipes de recherche ne savent pas exactement, si elles sont remplacées, comme c'est le cas chez la souris, par une population de cellules clonogéniques appelées cellules souches potentielles (WRIGHT, 1894).

\* La limitation des voies de pénétration des ions H<sup>+</sup> (33)

La pénétration des ions H<sup>+</sup> dans l'épithélium s'effectue au travers de la membrane des cellules (passage transmembranaire) et des jonctions serrées, entre les cellules (passage paracellulaire).

La résistance électrique à travers les membranes des cellules épithéliales varie peu. Ainsi, les différences de pénétration des ions H<sup>+</sup> dépendent essentiellement de la résistance offerte par les jonctions serrées. L'antrum gastrique et le duodénum présentent une résistance faible par rapport à l'oesophage et au fundus.

Outre la résistance tissulaire, ce mouvement des ions H<sup>+</sup> au travers des jonctions serrées intercellulaires, est affecté par les charges négatives, bordant ces canaux. Des cations polyvalents (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>) sont capables d'entrer en compétition avec les ions H<sup>+</sup>, pour ces charges négatives, ce qui rend ces jonctions moins perméables aux ions H<sup>+</sup>.

\* Le flux sanguin muqueux (38)

Il semble protéger la muqueuse gastrique, en assurant une oxygénation suffisante des tissus et en débarrassant les cellules de l'excédent d'acide. La muqueuse gastrique ne dispose que de faibles réserves de glycogène et sa capacité de production d'énergie est limitée en cas d'hypoxie. L'intégrité de cette muqueuse nécessite donc l'apport ininterrompu tant de glucose que d'oxygène.



c) Le rôle des prostaglandines (33, 38, 40)

Les prostaglandines jouent, vraisemblablement, un rôle essentiel dans le processus en vertu duquel la muqueuse gastro-intestinale résiste aux effets d'un environnement hostile. De nombreux agents irritants normalement présents dans le contenu intestinal, peuvent devenir nocifs pour les cellules épithéliales muqueuses, si le cycle de la synthèse des prostaglandines est supprimé (ROBERT, 1984). Ainsi, il semble qu'un taux minimum de prostaglandines est indispensable au maintien de l'intégrité de la muqueuse.

Les prostaglandines protègent la muqueuse par un ensemble de mécanismes indépendants de l'inhibition de la sécrétion acide : c'est le phénomène que l'on désigne sous le nom de "cytoprotection".

La cytoprotection est assurée :

- par une augmentation de la sécrétion de mucus.
- par une augmentation de la sécrétion de bicarbonates.
- par une stimulation de la migration des cellules de la couche profonde de la muqueuse vers la surface.
- par une augmentation du flux sanguin gastrique

Des données moins nombreuses laissent supposer que la cytoprotection peut être due à des effets des prostaglandines :

- sur les transports des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$
- sur les lysosomes tissulaires
- sur les composés sulfhydryl de la muqueuse gastrique
- sur les plis de la muqueuse gastrique
- sur les phospholipides tensio-actifs
- sur la synthèse des ADN et des ARN

On parle de \* cytoprotection adaptative, quand la synthèse des prostaglandines endogènes se trouve stimulée en réponse à la présence d'un agent irritant local.

\* cytoprotection directe, quand l'administration de prostaglandines exogènes permet de prévenir les lésions muqueuses, que peuvent provoquer des agents nécrosants.

Le rôle essentiel des prostaglandines a été confirmé par l'observation d'une diminution de leur taux, au niveau de l'antré et du fundus, chez les sujets ulcéreux gastriques et duodénaux.

Un déficit de la cytoprotection adaptative est considéré comme une cause potentielle de développement d'un ulcère.

Outre leurs propriétés cytoprotectrices, les prostaglandines exercent des effets inhibiteurs sur la sécrétion acide gastrique. Elles agissent probablement directement au niveau de la cellule pariétale. Les résultats d'une étude récente suggèrent, qu'elles puissent agir au niveau du site de liaison entre les récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et l'adényl-cyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique.

## 2 - LES RYTHMES BIOLOGIQUES POUVANT INTERVENIR DANS LA PATHOLOGIE ULCEREUSE

Au début du siècle, la maladie ulcéreuse était connue par ses douleurs périodiques, apparaissant essentiellement au milieu de la nuit.

Plusieurs dizaines d'années plus tard, une périodicité saisonnière des rechutes ulcéreuses, commence à être mise en évidence.

A l'heure actuelle, la maladie ulcéreuse reste une pathologie dont nous n'avons pas découvert toutes les facettes.

La multiplicité des facteurs incriminés dans la genèse des ulcères gastriques et duodénaux témoigne bien de la complexité d'un problème qui est loin d'être élucidé.

Les études chronobiologiques, concernant cette pathologie, donnent des résultats très intéressants et prometteurs.

L'exploitation des mécanismes, à la base des rythmes biologiques observés, pourra peut être fournir des précisions, sur la genèse de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

## 2A - LE RYTHME CIRCADIEN DE LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE

### a) Chez l'animal (88, 89)

VENTURA U. et coll., ont étudié la rythmicité de la sécrétion acide basale, au niveau de la muqueuse gastrique, chez le rat (89).

Pour l'étude, des rats mâles WISTAR, âgés de 60 jours et pesant 200 g étaient soumis, dès leur naissance, à une alternance lumière-obscurité, constante (12 : 12 ; lumière : 07.00 h - 19.00 h / obscurité : 19.00 h - 07.00 h).

L'accès à la nourriture était libre.

Pour établir la synchronisation de ces animaux, les températures rectales étaient mesurées, toutes les deux heures, durant les deux jours qui précédaient l'étude. L'analyse par la méthode du cosinor, confirmait l'existence d'un rythme circadien de la température corporelle, statistiquement significatif et révélait la synchronisation des diverses acrophases. Les rats à jeun depuis 24 heures, étaient tués à des intervalles de temps réguliers (toutes les quatre heures) : dans un laps de temps très court, des prélèvements de la muqueuse gastrique étaient effectués et incubés dans une solution connue.

La sécrétion acide basale était évaluée par les mesures de la concentration en ions  $H^+$  (figure 25).

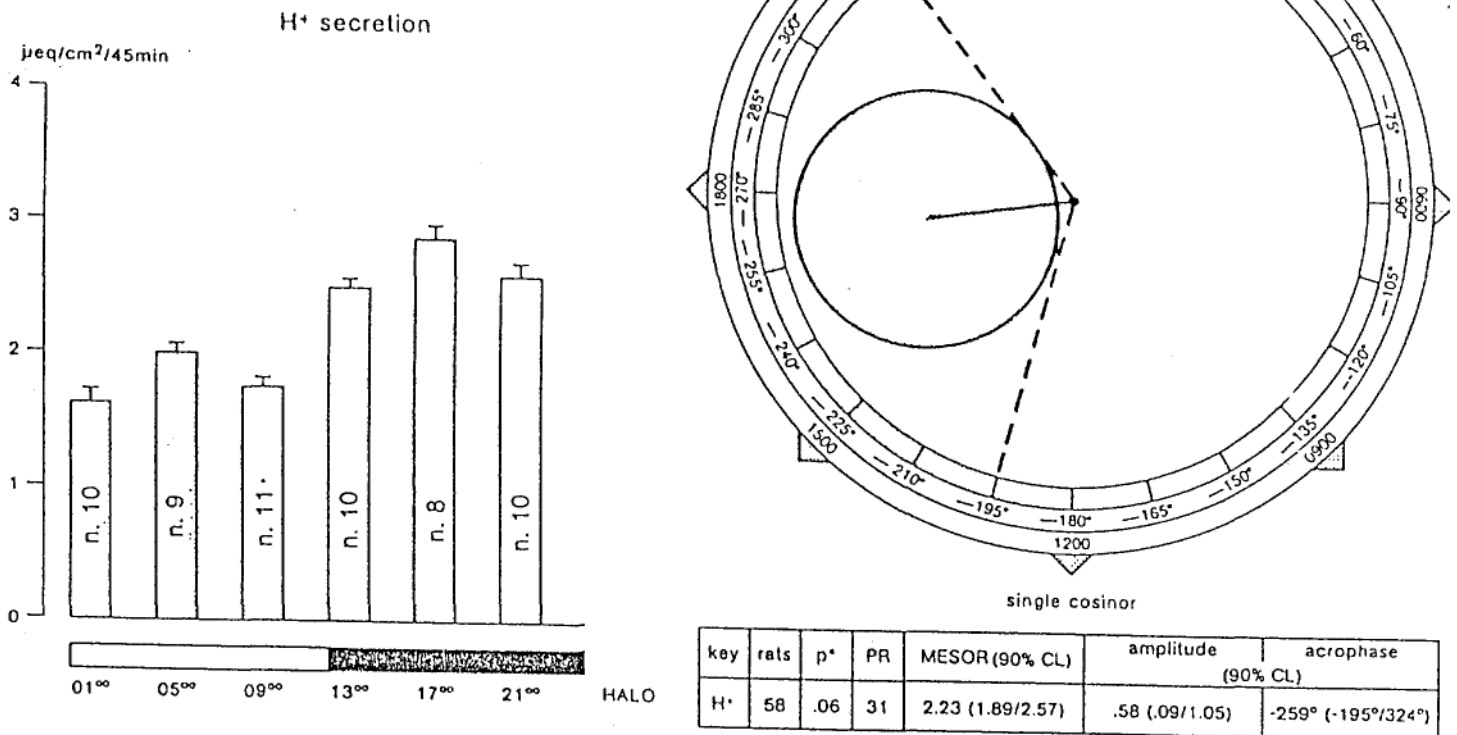


Figure 25 : La sécrétion acide basale, de la muqueuse gastrique de rat, isolée *in vitro* et incubée dans une solution connue (89).

Schéma de gauche : chronogramme

n = nombre de rats sacrifiés

HALO = heures après le début de la phase lumineuse

Schéma de droite : représentation par la méthode du cosinor (single cosinor)

p = probabilité statistique de la détection du rythme

PR : pourcentage de variabilité par rapport à la courbe

Le mésor et l'amplitude sont mesurés en µeq/cm<sup>2</sup>/45 min.

D'après le chronogramme de la sécrétion acide basale, la muqueuse gastrique non lésée produit peu d'acide. Un rythme circadien statistiquement significatif est tout de même observable, avec une acrophase pendant la période nocturne. Ceci peut être relié aux habitudes de vie nocturnes du rongeur.

Cette étude situe l'acrophase du rythme décrit, non pas par rapport à l'heure locale, mais en fonction de la durée, qui suit le début de la période lumineuse (HALO : "Hour After Light Onset" - heures après le début de la phase lumineuse).

La représentation par le cosinor permet de déterminer :

- l'amplitude du rythme et ses limites de confiance
- l'acrophase de ce rythme et ses limites de confiance

L'ellipse ne recouvre pas le pôle : le rythme est donc détectable pour la période considérée.

#### b) Chez l'homme sain

En 1952, LEVIN et coll. avaient déjà remarqué une variation de la sécrétion acide gastrique, au cours des 24 heures, chez l'homme sain ; mais comme ils n'avaient pas insisté sur son caractère circadien, la sécrétion gastrique n'avait donc pas été mentionnée dans la littérature relative aux rythmes biologiques (43).

Depuis, de nombreuses études ont confirmé le rythme circadien de la sécrétion acide basale, chez l'individu sain.

J.G. MOORE a réalisé des études de groupe et des études individuelles, qui mettent toutes en évidence ce rythme circadien (26) : figures 26, 27 et 28.

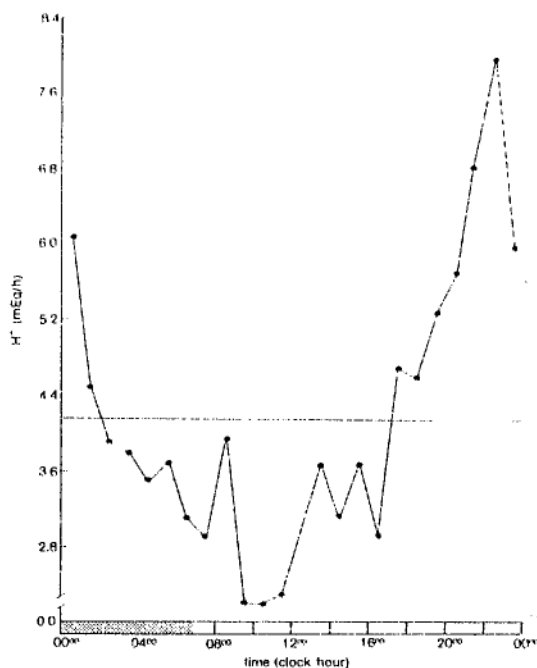


Figure 26 : Variation circadienne de l'acidité gastrique chez l'homme (26).

La figure montre les valeurs moyennes de l'acidité gastrique au cours des 24 heures, chez 14 sujets sains volontaires : chronogramme

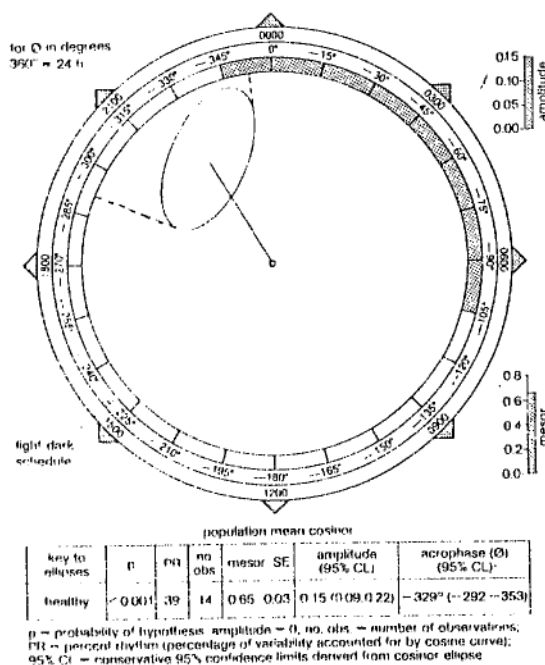


Figure 27 : Rythme circadien de l'acidité gastrique, chez 14 sujets sains volontaires (26) : représentation par la méthode du cosinor (Population mean cosinor).

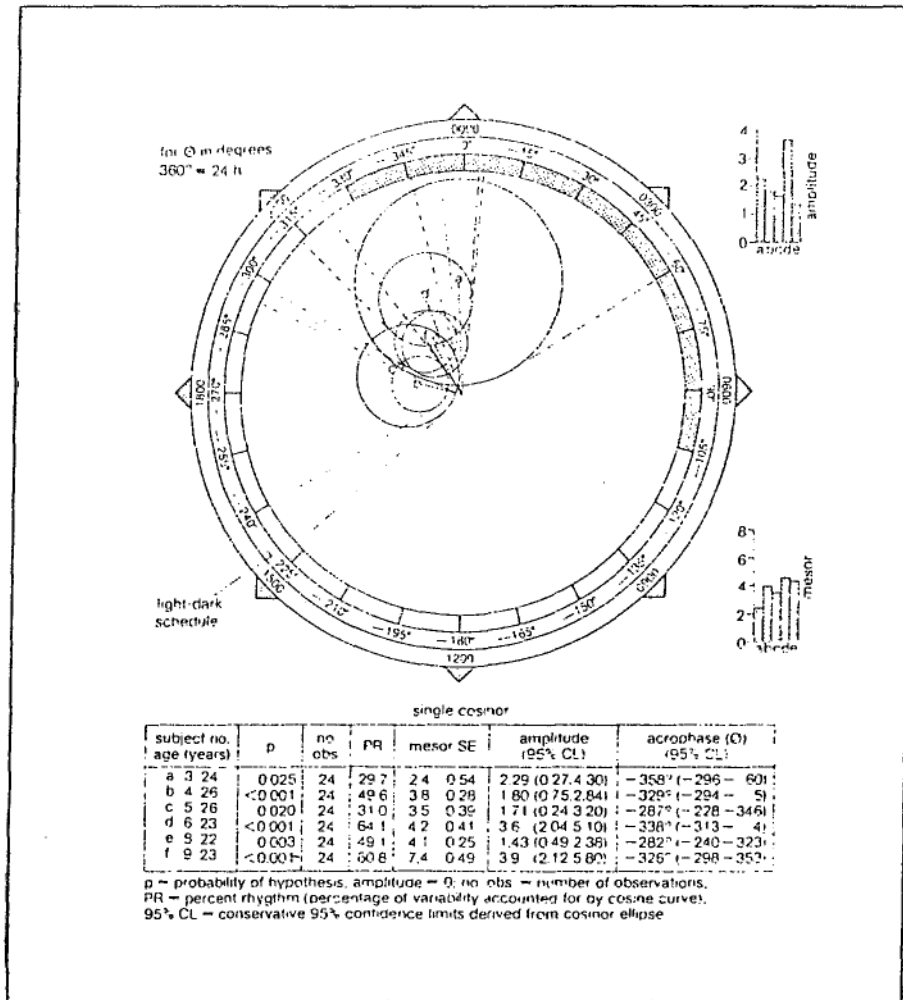


Figure 28 : Evaluation du rythme circadien de l'acidité gastrique, de façon individuelle chez 6 hommes en bonne santé (26) : représentation par la méthode du cosinor (single cosinor)



J.G. MOORE et M. WOLFE ont, de la même façon, étudié la sécrétion acide basale chez 14 sujets sains (47) :

Population Mean Cosinor - as % of mean (= 100%)

No. Subjects	Measurement	p value	Percent Rhythm	Acrophase (95% CL)
14	H <sup>+</sup> (mEq/hr)	<0.0001	25.90	.326° ( .321° .331°)
14	volume(ml/hr)	<0.0001	22.03	.292° ( .286° .298°)
14	pH, hourly	<0.0001	12.31	.153° ( .145° .161°)

P probability of hypothesis amplitude = 0  
 Percent Rhythm : percentage of variability accounted for by cosine curve  
 95%CL - conservative confidence limits derived from cosine ellipse

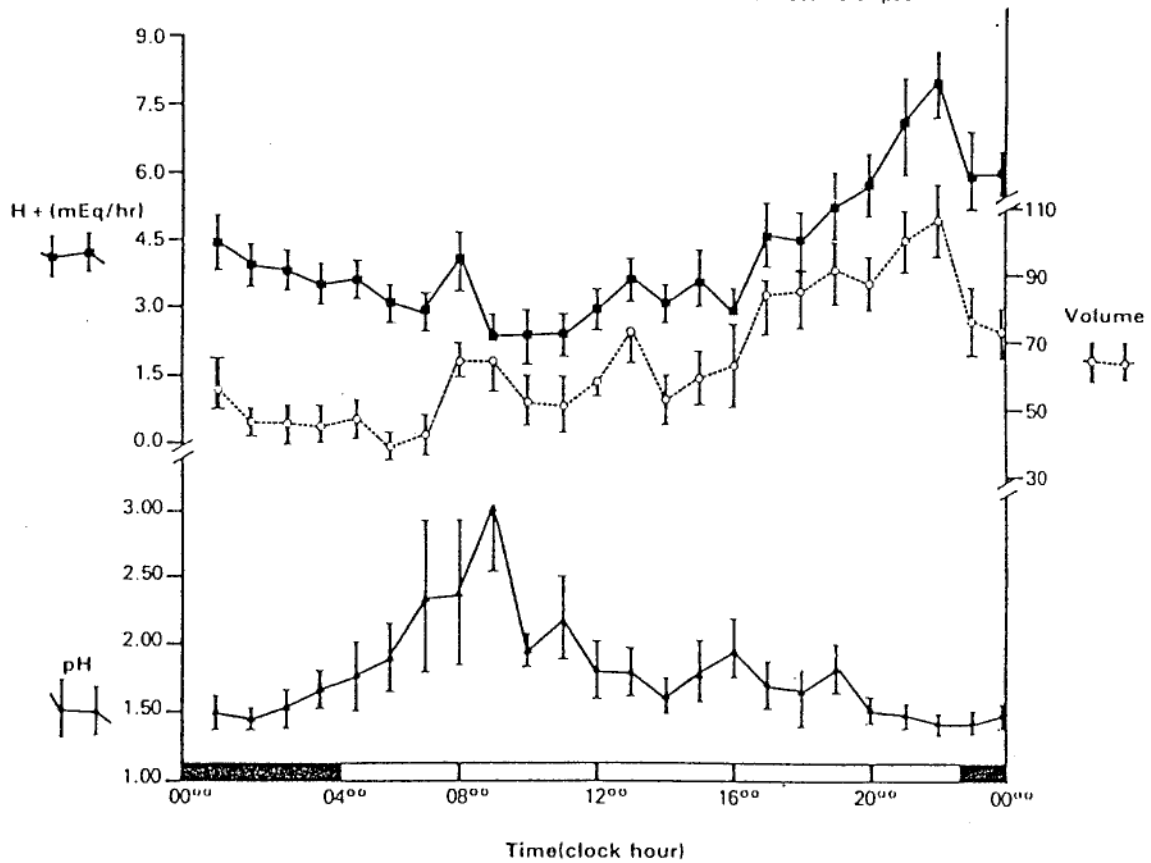


Figure 29 : Etude des variations en fonction du temps, chez des hommes sains, de trois paramètres (47) : - la sécrétion acide basale (mEq/h)  
 - le volume (ml/h)  
 - le pH gastrique



La différence entre le taux sécrétoire le plus élevé ( $8,0 \pm 0,94$  mEq/ h) à 22.00 h et le taux sécrétoire le plus bas ( $2,2 \pm 0,57$  mEq/h) à 09.00 h, était très significative ( $p < 0,001$ ). Tous ces travaux ont donc mis en évidence, une sécrétion acide basale, élevée dans la soirée et faible le matin. Le débit instantané de la sécrétion basale diurne est faible, comparé à celui de la sécrétion basale nocturne. Le mécanisme à la base de ce rythme n'est pas connu.

c) Etude comparative réalisée chez des individus sains et des sujets atteints d'un ulcère duodéna1 (46, 49)

JOHN G. MOORE et FRANTZ HALBERG ont comparé la variation rythmique de la sécrétion acide gastrique, de 14 sujets sains volontaires et de 21 sujets présentant un ulcère duodéna1. Les sujets à jeun depuis 12 heures, étaient soumis à des conditions expérimentales bien définies. Ils étaient intubés avec une sonde nasogastrique, placée dans l'antre gastrique. Ils restaient sous perfusion pendant toute l'étude.

Le liquide gastrique était recueilli continuellement : le volume et l'acidité étaient mesurés toutes les heures.

La sécrétion acide était exprimée en milliéquivalents  $H^+$ /heure (mEq/h).

Les chronogrammes et les représentations par le cosinor, caractérisant la sécrétion acide gastrique des sujets sains et des patients ulcéreux duodénaux, peuvent être comparés.

\* Les chronogrammes : Figure 30

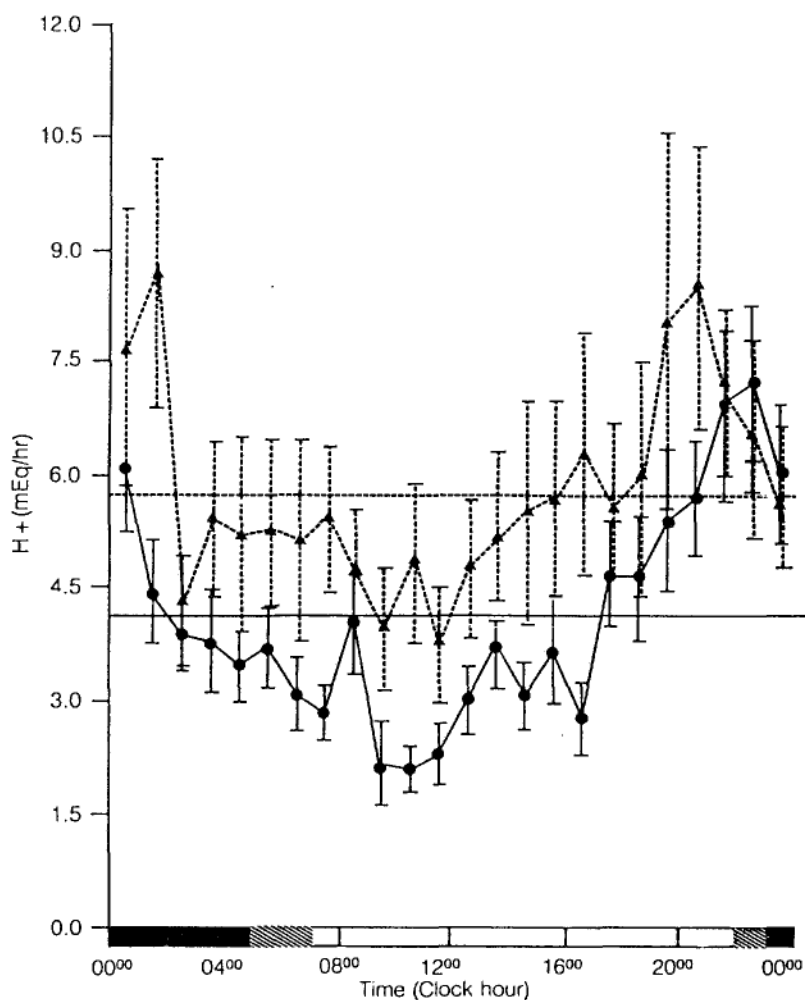


Figure 30 (46) : Le chronogramme de l'acidité gastrique chez 14 sujets volontaires sains (●—●).

Le chronogramme de l'acidité gastrique chez 21 patients ulcéreux duodénaux (\*—\*).

- Chaque point correspond à la moyenne des valeurs obtenues chez tous les sujets. Les traits verticaux reflètent l'erreur standard à la moyenne SEM (moyenne  $\pm$  SEM).

Nous mettons en évidence, la variation rythmique de la sécrétion acide au cours des 24 heures, pour les deux populations, dans des conditions de jeûne.

Comme chez les individus sains, le rythme observé chez les sujets ulcéreux est caractérisé par un taux de sécrétion élevé le soir et bas le matin.

Donc le mécanisme à la base de la rythmicité circadienne de la sécrétion acide basale demeure intact chez les patients ulcéreux.

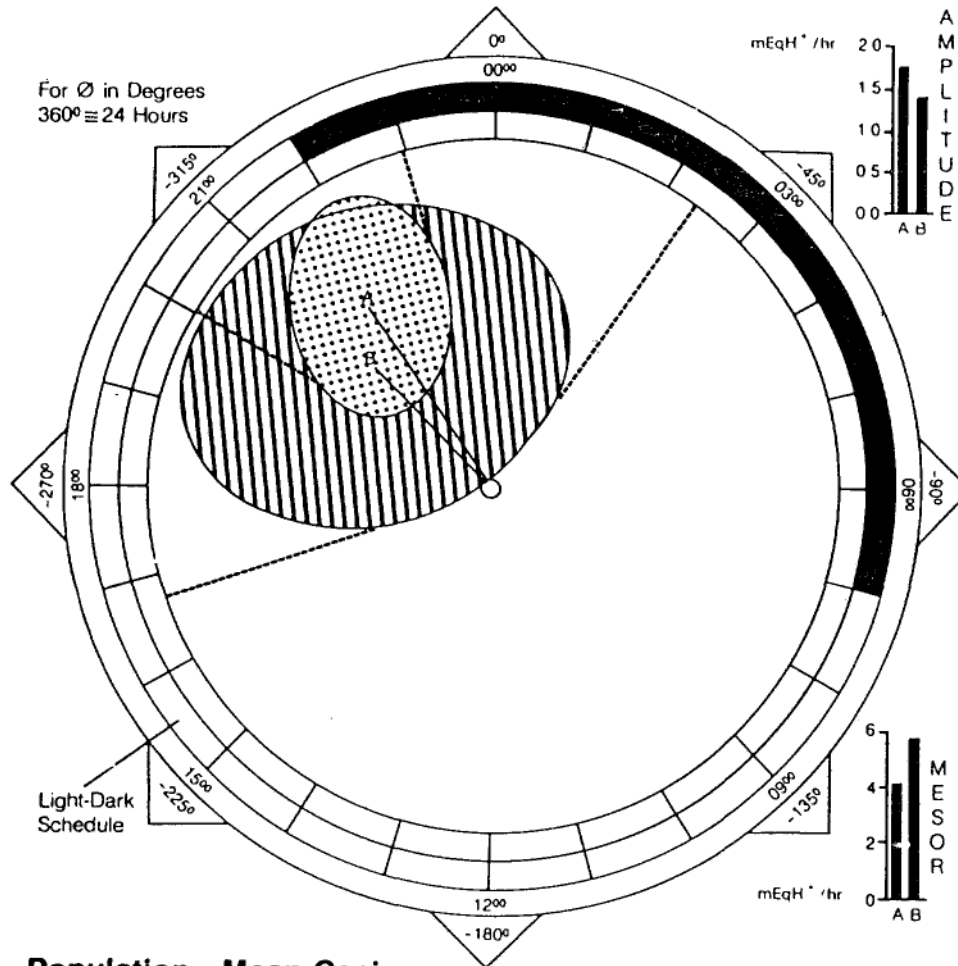
L'acidité gastrique chez ceux-ci, est plus importante que chez les sujets sains, tout au long des 24 heures.

- La ligne horizontale représente la sécrétion moyenne des 24 heures, notée S :

Pour la population des sujets ulcéreux :  $S = 5,76 \pm 0,98$  mEq H<sup>+</sup>/h

Pour la population des sujets sains :  $S = 4,12 \pm 0,40$  mEq H<sup>+</sup>/h

\* La représentation par le cosinor : Population - Mean Cosinor  
(figure 31)



**Population—Mean Cosinor**

Key To Ellipses	P	PR	No. Obs.	Mesor	SE	Amplitude (95% CL)	Acrophase ( $\phi$ ) (95% CL)
A. Health	<0.001	38	14	4.12	0.40	1.78 (0.97 2.61)	-326° (-300 -345)
B. Ulcer	0.034	33	21	5.76	0.98	1.38 (0.09 2.72)	-316° (-251 -35)

Figure 31 (46) : Représentation par la méthode du cosinor de la variation rythmique de l'acidité gastrique, au cours des 24 heures, chez 14 sujets volontaires sains (groupe A) et chez 21 patients ulcéreux duodénaux (groupe B).

p = probabilité statistique de la détection du rythme

PR = pourcentage de rythme (pourcentage de variabilité)

No Obs : nombre de sujets

95 % CL = les limites sont données avec 95 % de sécurité.

La méthode du cosinor permet de définir ces rythmes circadiens, de façon très précise.

Sur cette représentation en coordonnées polaires planes, les paramètres du rythme caractérisant chaque population, peuvent être mis en évidence.

Le rythme décrit est statistiquement significatif, pour les deux populations :

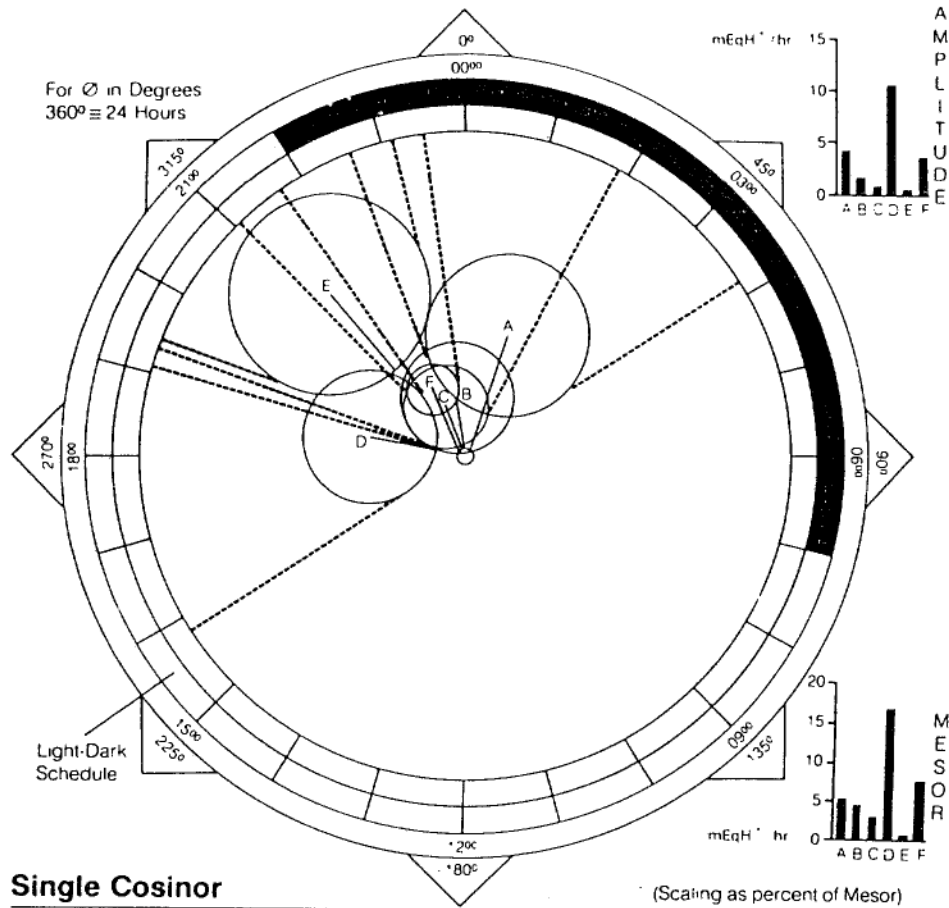
- Pour la population des sujets ulcéreux :  $p < 0,001$
- Pour la population des sujets sains :  $p = 0,034$

→ Le mésor du rythme observé chez les individus ulcéreux, est plus élevé que celui décrit chez les individus sains, alors que pour l'amplitude, c'est le contraire.

→ L'acrophase du rythme caractérisant les sujets ulcéreux précède l'acrophase du rythme observé chez les sujets sains.

→ L'intervalle de confiance de l'acrophase, pour le groupe d'ulcéreux est nettement plus large.

Six des patients ulcéreux, ont été soumis à un nombre important d'études comparables à la précédente (24 observations pour cinq sujets, 23 pour le 6<sup>ème</sup> sujet). Les valeurs de l'acidité gastrique, obtenues chez chacun de ces patients, ont été exploitées par la méthode single cosinor (figure 32).



Key To Ellipses		P	No Obs	PR	Mesor	SE	Amplitude (95% CL)			Acrophase ( $\varnothing$ ) (95% CL)		
Subject Ident	Age (Yrs)											
A	S10	33	0.002	24	45.7	5.0	0.7	4.3	(1.6 7.0)	-18°	(-340 -57)	
B	S11	57	0.030		28.5	4.3	0.4	1.8	(0.2 3.3)	-351°	(-286 -57)	
C	S12	55	0.008		36.5	2.8	0.2	1.0	(0.3 1.8)	-338°	(-289 -28)	
D	S13	50	0.004		40.5	16.7	2.0	10.8	(3.3 18.3)	-281°	(-237 -325)	
E	S17	44	<0.001	23	61.5	0.5	0.1	0.7	(0.4 1.0)	-320°	(-291 -347)	
F	S18	48	<0.001	24	76.2	7.5	0.3	3.8	(2.6 5.0)	-334°	(-316 -353)	

Figure 32 (46) : Evolution du rythme circadien de l'acidité gastrique, de façon individuelle, chez six des 21 patients ulcéreux duodénaux.

Chez ces six sujets, un rythme circadien statistiquement significatif, est mis en évidence (les valeurs p sont inférieures à 0,05).

Intérêt : Les épisodes de douleurs épigastriques soulagées par les aliments ou les antiacides, les douleurs nocturnes survenant entre 24.00 h et 02.00 h, et l'absence de douleur avant le petit-déjeuner, sont classiquement décrits (bien que pas toujours observés) dans la maladie ulcéreuse.

L'observation d'un rythme circadien de la sécrétion acide basale chez les sujets ulcéreux, fournit donc un support physiologique pour ces symptômes variant de façon circadienne. Le rythme de la sécrétion acide permet en effet d'expliquer l'apparition des douleurs nocturnes car la sécrétion acide basale est particulièrement élevée entre 24.00 h et 02.00 h, quand la vidange gastrique du dîner vient de s'achever. Par contre, dans les heures précédant le lever, de 05.00 h à 07.00 h, aucune douleur n'est décrite car la sécrétion acide est à son taux le plus bas.

L'étude de la sécrétion acide basale, sur 24 heures, permet de mettre en évidence un rythme circadien statistiquement significatif, chez les sujets ulcéreux comme chez les individus sains, mais dont les paramètres caractéristiques diffèrent.

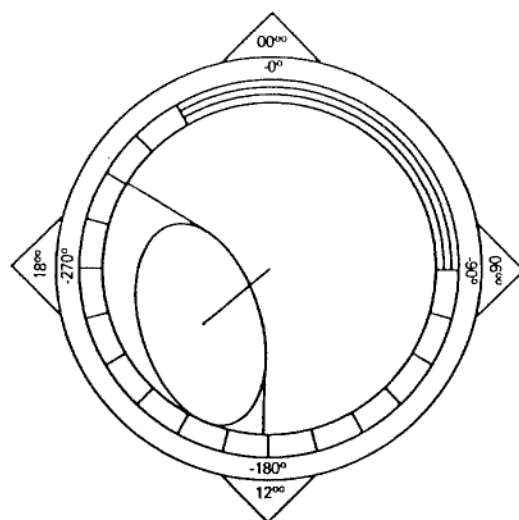
Ces études chronobiologiques ont donc permis d'apprécier les variations nycthémérales de la sécrétion acide gastrique et le rôle fondamental joué par la sécrétion acide nocturne.

La prise en compte de ces éléments oriente ainsi, vers une stratégie thérapeutique nouvelle.

## 2B - LE RYTHME CIRCADIEN DU PH INTRAGASTRIQUE

### a) Chez les sujets sains (81)

B. TARQUINI et K.J. VENER ont mis en évidence, en réalisant un enregistrement continu du pH intragastrique sur 24 heures, un rythme circadien de ce paramètre (figure 33).



POPULATION COSINOR

OBS	P	PR	M (± S.E.)	A (95% CL)	φ (95% CL)
5	.0203	29	2.3 (.21)	38.61 (10.69; 72.72)	-231 (-183 -301)

Figure 33 : Rythme circadien du pH intragastrique chez cinq sujets sains (81)

J.G. MOORE et M. WOLFE ont également prouvé l'existence d'un rythme circadien du pH intragastrique, chez des individus sains (figure 29).

*b) Chez des patients ulcéreux duodénaux (1)*

B. TARQUINI et K.J. WOLFE ont étudié, sur une base individuelle, le pH intragastrique sur 24 heures, de cinq patients atteints d'un ulcère duodé-  
nal.

Les résultats individuels analysés par la méthode single cosinor, prou-  
vent l'existence d'un rythme circadien statistiquement significatif chez chacun  
de ces sujets. (Tableau 34)



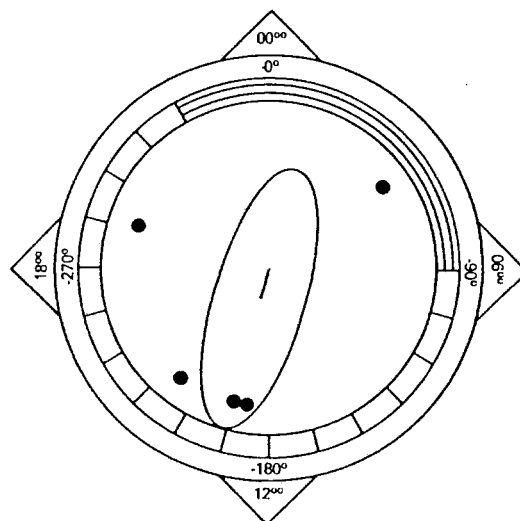
Name	Age (years)	Sex	N (obs)	PR	P	M ± SE	A ± SE	φ ± SE
C.D.D.	35	N	287	4.8	0.001	2.04 ± 0.06	0.32 ± 0.09	-284 ± 15
L.B.	44	F	288	5.7	0.001	3.31 ± 0.13	0.76 ± 0.18	-55 ± 14
M.M.	56	F	262	5.2	0.001	1.85 ± 0.06	0.30 ± 0.08	-194 ± 14
R.M.	74	M	268	14.1	0.001	1.47 ± 0.03	0.31 ± 0.05	-219 ± 8
A.B.	43	M	188	56.7	0.001	1.53 ± 0.08	1.13 ± 0.09	-193 ± 6

N (obs) = number of observations considered; PR = percent rhythm; P = P-value in testing the zero-amplitude hypothesis; M = mesor; A = amplitude; φ = acrophase; SE = standard error.

Tableau 34 (81) : Etude du rythme circadien du pH intragastrique, de façon individuelle chez cinq patients ulcéreux duodénaux.

Il a été noté, par comparaison avec les résultats obtenus chez des individus sains, que chez des patients ulcéreux, le méso du rythme n'est pas modifié, mais l'amplitude est diminuée (81).

En réalisant une analyse de groupe de ces informations, par la méthode population cosinor (figure 35), c'est à dire en considérant l'ensemble des patients, le rythme n'est pas statistiquement significatif (p = 0,6257, l'ellipse recouvre le pôle).



OBS	P	PR	M (± S.E.)	A (95% CL)	φ (95% CL)
5	.6257	17	2.04 (47)	18.41 (18.41; 95.65)	-199 (0 0)

Figure 35 (81) : Le pH intragastrique, chez cinq patients ulcéreux duodénaux : représentation par la méthode du cosinor (Population cosinor)

En effet, les diverses acrophases ne sont pas regroupées, mais au contraire dispersées dans l'échelle du temps.

Ceci confirme le concept de l'hétérogénéité des patients ulcéreux duodénaux. Les études chronobiologiques du pH gastrique prouvent la persistance du rythme circadien de ce paramètre, chez les sujets porteurs d'un ulcère duodénal.

## 2C - LE RYTHME CIRCADIEN DU TAUX PLASMATIQUE DE GASTRINE

### a) Chez l'animal

D. PANSU et coll. ont étudié les rythmes circadiens du taux plasmatique et du taux antral de gastrine, chez le rat (56).

Le but de cette étude était d'évaluer l'influence respective de l'alimentation et de facteurs environnementaux, sur les variations circadiennes du taux plasmatique de gastrine. La teneur en gastrine, de la muqueuse antrale gastrique et le taux plasmatique, étaient déterminés, chez les mêmes rats, pour explorer, d'un point de vue chronobiologique, le principal site de la synthèse de la gastrine.

Pour l'étude, des rats mâles Wistar, étaient synchronisés avec une alternance lumière/obscurité, constante (12 : 12).

La température ambiante était fixe ; l'accès à la nourriture était libre.

Chaque essai se faisait sur cinq jours :

- le premier jour (D<sub>0</sub>), les animaux pouvaient s'alimenter librement.
- les quatre jours suivants (D<sub>1</sub> à D<sub>4</sub>), les rats recevaient seulement de l'eau.

Toutes les quatre heures, des rats étaient décapités et les déterminations relatives à la teneur en gastrine étaient effectuées (figure 36).

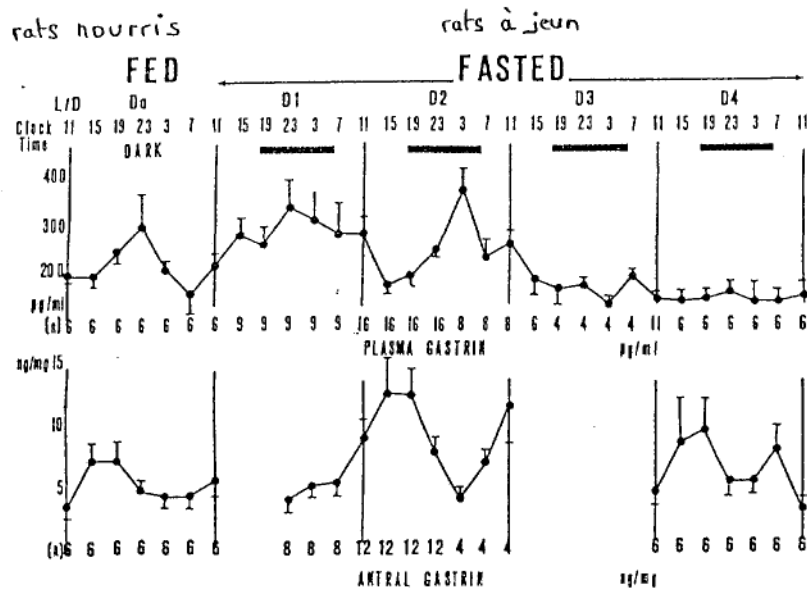


Figure 36 : Etude des variations de la teneur plasmatique et du taux antral de gastrine, chez des rats alimentés ou à jeun (56).

n = nombre de rats.

L'analyse par la méthode du cosinor, met en évidence un rythme circadien pour le taux antral et le taux plasmatique de gastrine :

- Le rythme circadien du taux plasmatique de gastrine est détecté chez les animaux alimentés, ainsi que chez les rats privés de nourriture depuis deux jours. L'acrophase de ce rythme se situe dans la période d'activité des rats. L'amplitude est exprimée en pourcentage, par rapport à la valeur du mésor : elle correspond environ à 50 % du mésor M, chez les rats alimentés et 35 % du mésor, chez les rats à jeun depuis deux jours. Le mésor M diminue progressivement au cours du jeûne. A partir du troisième jour de jeûne, le rythme n'est plus détecté.

- A la différence du rythme du taux plasmatique de gastrine, qui disparaît durant le jeûne, le rythme du taux antral de cette hormone persiste, sans déplacement de l'acrophase, qui se situe autour de 18.00 h. La persistance de ce rythme circadien, dans des conditions de jeûne, illustre parfaitement le "phénomène de CHOSSAT".

- Etude comparative : chez les rats nourris, le pic de la gastrine antrale, précède le pic de la gastrine plasmatique. Ceci pourrait être le résultat d'un stockage de gastrine, précédant la sécrétion.

FORSSMAN et ORCI en 1969 avaient décrit des variations de l'aspect des granules cytoplasmiques des cellules à gastrine : les granules sont vides après la prise alimentaire et se remplissent d'un matériel dense au cours du jeûne (56).

Aucune relation n'a pu être établie, entre la gastrine antrale et la gastrine plasmatique, chez les animaux alimentés. Cette observation ne fait que confirmer le contrôle multifactoriel de la sécrétion de gastrine.

En conclusion, la persistance du rythme circadien de la synthèse de gastrine, durant le jeûne est en faveur de l'origine endogène de ce phénomène biopériodique. Les différences dans les situations temporelles de la concentration antrale et du taux plasmatique de gastrine, peuvent expliquer les résultats variables des auteurs, étudiant l'ultrastructure des cellules à gastrine. De plus, l'écart observé entre les acrophases confirme la relation complexe entre la synthèse, le stockage et la sécrétion de gastrine.

*b) Chez l'individu sain*

De nombreuses expérimentations ont été réalisées, pour étudier les variations rythmiques du taux plasmatique de gastrine. Certains résultats parfois controversés sont tout de même intéressants à noter :

\* TARQUINI et coll. ont montré que le taux plasmatique de gastrine étudié chez des sujets synchronisés (horaires de repas fixes), subit des variations périodiques circadiennes (79).

\* D'autres données, disponibles sous forme de chronogramme, indiquaient que le pic du taux plasmatique de gastrine, chez l'homme se situe entre 20.00 h (MOORE et WOLFE) et 00.00 h (GANGULI et FORRESTER) (45, 79) .

Ces conclusions différentes peuvent être déjà reliées à des conditions expérimentales variables selon les études.

\* Récemment, JOHN G. MOORE et FRANZ HALBERG (48) ont mis en évidence chez des sujets sains, non limités au niveau de l'alimentation et de l'exercice, et n'ayant pas de sonde gastrique, un rythme statistiquement significatif ( $p < 0,001$ ) : (figure 37).

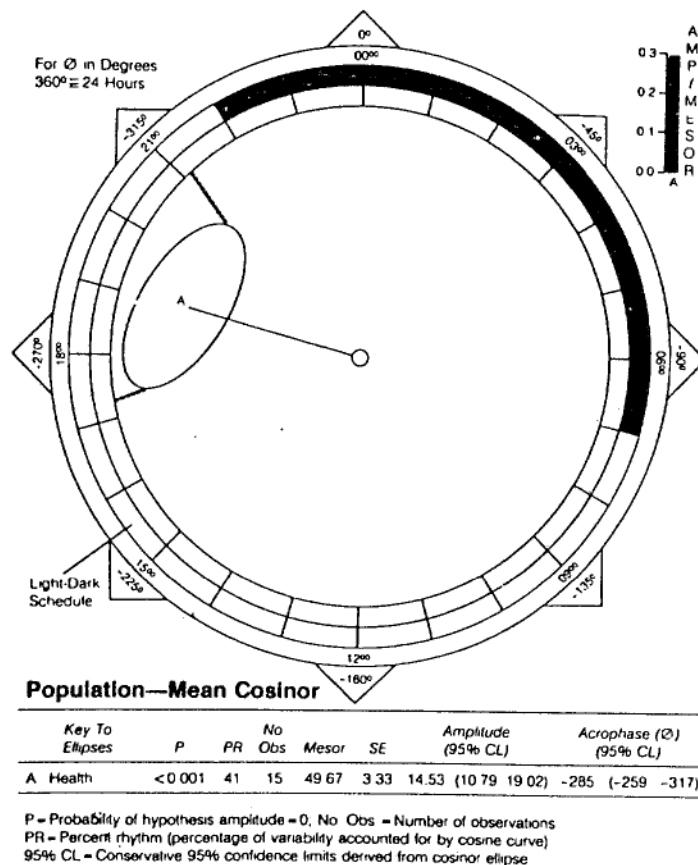


Figure 37 : Analyse, par la méthode du cosinor (Population-Mean Cosinor), du rythme du taux plasmatique de gastrine (en pg/ml), chez 15 sujets sains (49).

Etude réalisée chez des sujets alimentés et des sujets à jeun(45)

JOHN G. MOORE et MARTHA WOLFE ont étudié les effets de l'alimentation et du jeûne, sur le rythme circadien des concentrations plasmatiques de gastrine. Ils ont réalisé trois études :

Etude 1 : Des jeunes hommes (âge : 22-32 ans) volontaires, étaient soumis à une aspiration gastrique continue pour déterminer à chaque heure le taux d'acidité. Ces sujets restaient sous perfusion pendant toute la durée de l'épreuve. Des prélèvements sanguins étaient également effectués, toutes les quatre heures, pour rechercher le taux plasmatique de gastrine.

Etude 2 : Des prélèvements sanguins étaient effectués toutes les deux heures, pour déterminer le taux plasmatique de gastrine, chez des jeunes hommes du même âge, qui menaient une vie normale :

- les repas étaient pris à heures fixes.
- les activités physiques étaient autorisées.

Etude 3 : Les mêmes déterminations étaient réalisées chez des sujets du même âge, restant allongés et strictement à jeun, pendant toute l'étude.

Résultats : (figure 38).

Les résultats de la sécrétion acide sont exprimés en mEq/h.

Les concentrations plasmatiques de gastrine sont exprimées en pg/ml.

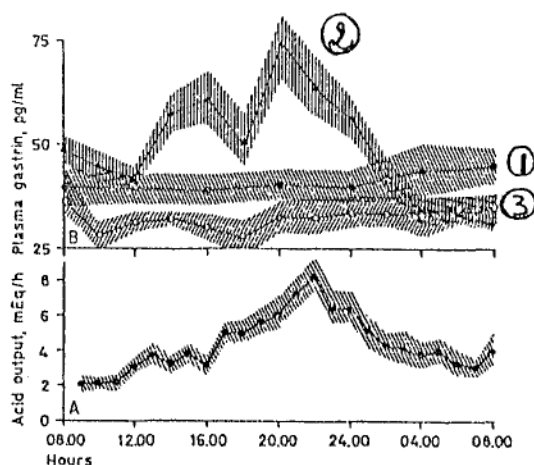


Figure 38 (45) : Etude des variations au cours des 24 heures, de la concentration plasmatique de gastrine, dans les études 1, 2 et 3. Rythme circadien de la sécrétion acide basale.

Etude 1 : La sécrétion acide gastrique basale est rythmique : elle augmente le soir et chute le matin. La différence entre la sécrétion la plus élevée (22.00 h : 8,0 mEq/h  $\pm$  0,94) et la sécrétion la plus faible (09h00 : 2,2 mEq/h  $\pm$  0,57) est très significative. Dans ces conditions de jeûne, les concentrations moyennes de gastrine, obtenues toutes les quatre heures, ne décrivent pas un rythme. A 08.00 h, la concentration moyenne de gastrine, chez ces sujets, était de 35 pg/ml (variation de 25 à 50 pg/ml). Chez cinq de ces sujets, les taux de gastrine augmentent de 32 pg/ml  $\pm$  2,2 à 74 pg/ml  $\pm$  11.8, 45 minutes après l'ingestion d'un sandwich.

Etude 2 : Les concentrations moyennes de gastrine, effectuées toutes les deux heures, varient de façon rythmique avec des valeurs élevées la journée et basses, tôt le matin.

La différence entre la valeur la plus haute (20.00 h : 75 pg/ml  $\pm$  8.0) et la plus basse (04.00 h : 33 pg/ml  $\pm$  2,9) est significative.

Les concentrations obtenues dans l'étude 2, sont plus élevées que celles relevées dans l'étude 1, aux horaires suivants : 16.00 h, 20.00 h, 24.00 h.

Etude 3 : Les concentrations plasmatiques moyennes de gastrine relevées toutes les deux heures, ne décrivent pas de rythme. Elles sont plus faibles que celles relevées dans l'étude 1. Cette différence peut être liée à un pH gastrique plus élevé, dans le premier cas, en raison de l'aspiration continue du contenu gastrique ; en effet, un pH antral élevé stimule la décharge de gastrine.

### Discussion :

Les résultats de cette étude confirment le rythme circadien de la sécrétion acide basale et l'absence de variation rythmique du taux plasmatique de gastrine chez l'homme sain, au cours du jeûne et d'une aspiration gastrique continue.

Bien qu'aucune variation rythmique du taux plasmatique de gastrine n'était observée dans le cas de sujets à jeun, sous aspiration gastrique, ou à jeun sans aspiration gastrique, un rythme circadien était décrit chez les sujets alimentés.

Ce rythme pourrait être dû en partie aux effets de l'alimentation, au cours de la journée, comme le suggéraient FEURLE et coll., en se basant sur la stimulation connue de la sécrétion antrale de gastrine.



Cette explication peut être soutenue par le fait que le taux maximal de gastrine, obtenu chez les individus dans l'étude 2 ( $75 \text{ pg/ml} \pm 8.0$  à 20.00 h) est atteint chez cinq sujets, 45 minutes après l'ingestion d'un sandwich.

Le pic de gastrine observé à 20.00 h, peut refléter le fait que le dîner de ces sujets représente le repas le plus important de la journée et le plus protidique. De la même façon, le taux de gastrine, faible le matin, serait logique avec un petit déjeuner léger et peu protidique.

ACCARY et coll. ont montré chez des jeunes femmes obèses, que le rythme circadien du taux plasmatique de gastrine était supprimé lors d'une diète sévère (220 Cal. / 24 h).

c) Etudes réalisées chez des sujets ulcéreux duodénaux et des individus sains.

TARQUINI et coll. ont réalisé une étude auprès de 14 sujets ulcéreux duodénaux et 14 volontaires sains (79).

Tous les individus, pendant les 7 jours précédant l'étude, étaient soumis aux mêmes conditions de vie.

Les horaires des repas étaient stricts :

- le petit-déjeuner entre 08.00 h et 08.30 h
- le déjeuner entre 12.00 h et 12.30 h
- et le dîner entre 17.30 et 18.00 h

Ils dormaient entre 22.00 h et 05.00 h.

Le jour de l'étude, les deux groupes suivaient une diète standardisée, indépendante du poids corporel, de 750 calories.

Pendant 24 heures, des prélèvements sanguins en vue du dosage sérique de la gastrine, étaient réalisés à des horaires bien définis :

04.00 h

08.00 h (immédiatement avant le petit déjeuner)

12.00 h (immédiatement avant le déjeuner)

16.00 h

20.00 h

24.00 h

Les résultats sont exploités par les méthodes classiques :

\* le chronogramme : (figure 39)

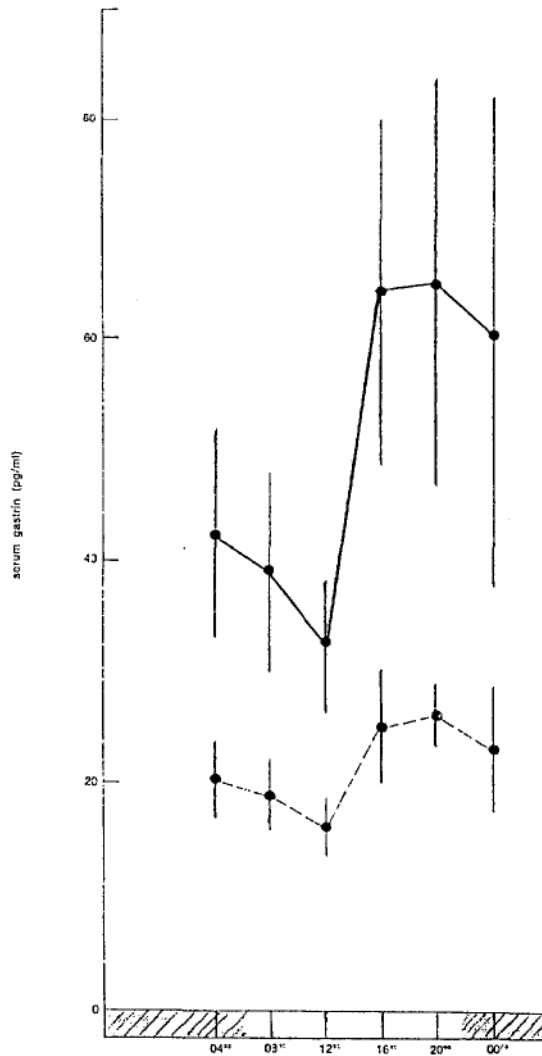


Figure 39 : Variations du taux sérique de gastrine, au cours des 24 heures chez des sujets sains (●—●) et chez des patients ulcéreux duodénaux (●---●) : chronogrammes (79).

Le taux sérique de gastrine est exprimé en pg/ml.

Chez les sujets ulcéreux, les taux moyens observés sont inférieurs à ceux relevés chez les sujets sains.

La concentration maximale de gastrine s'observe à 20.00 h, dans les deux groupes.

Une autre étude menée par HALBERG et coll. (1977) donne des résultats en accord avec les précédents (81) : figure 40.

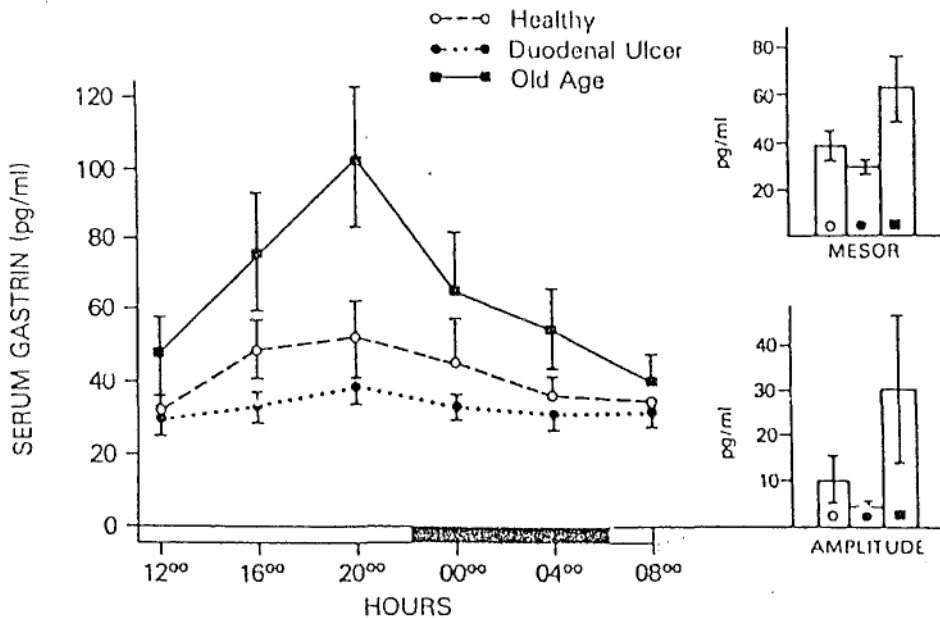
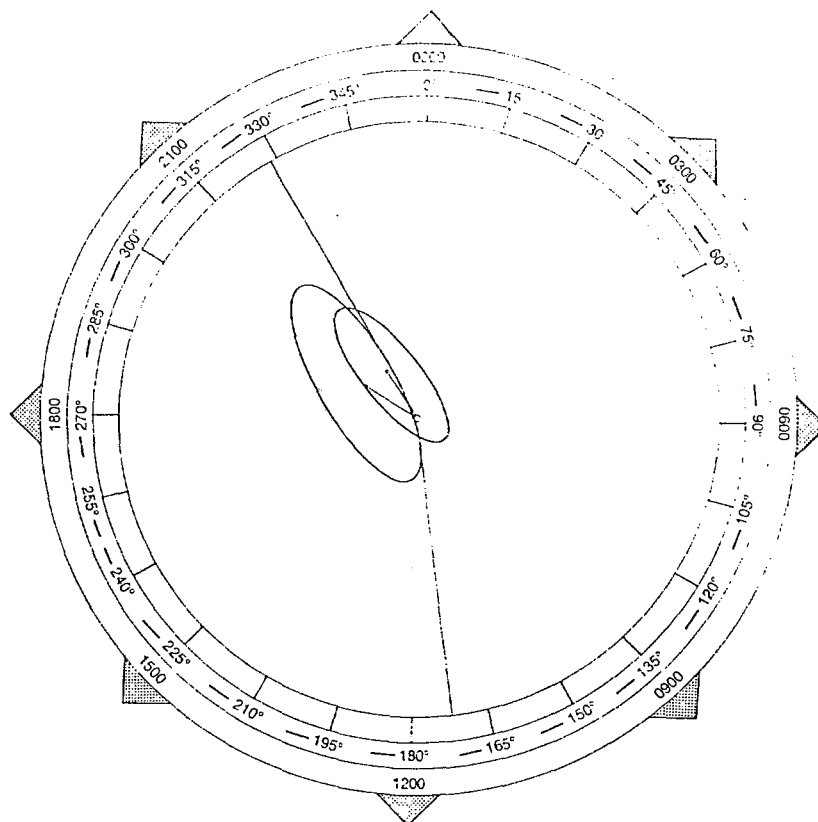


Figure 40 : Variations du taux sérique de gastrine, au cours des 24 heures, chez des sujets sains, chez des patients ulcéreux duodénaux et chez des personnes âgées : chronogrammes (81).

\* la représentation par le cosinor : (figure 41)

L'ellipse correspondant au groupe de sujets sains, ne recouvre pas le pôle : un rythme circadien statistiquement significatif est donc mis en évidence ( $p = 0.0225$ ).

Par contre, pour le groupe des ulcéreux, l'ellipse recouvre le pôle : le rythme n'est donc pas statistiquement significatif ( $p = 0,271$ ).



serum gastrin (pg/ml)	subjects (no. sex. age)	no. obs.	P	mesor (M ± SE)	amplitude (A ± SE)	acrophase (95% CL) hrs. degrees
controls	14 14 F 15-50	84	0.0225	50.23 ± 12.31	16.37 ± 12.02	— 303 (— 172 — 328) 20 <sup>h</sup> (11 <sup>m</sup> — 21 <sup>m</sup> )
duodenal ulcer	14 6M 8F 32-56	84	0.271	21.82 ± 2.52	4.42 ± 11.77	— 308 20 <sup>m</sup>

Figure 41 : Variation du taux sérique de gastrine, au cours des 24 heures, chez 14 sujets sains et chez 14 patients ulcéreux duodénaux : représentation par la méthode du cosinor (79).

TARQUINI et coll. ont démontré, au cours d'une étude ultérieure, un rythme circadien statistiquement significatif de la gastrine, chez des patients ulcéreux duodénaux.

Le mésor et l'amplitude caractérisant le groupe de patients ulcéreux sont nettement plus faibles que ceux obtenus, dans le groupe de sujets sains.

JOHN G. MOORE et coll. ont également étudié les variations des taux plasmatiques de gastrine, chez des sujets sains et chez des patients présentant un ulcère duodéal (49).

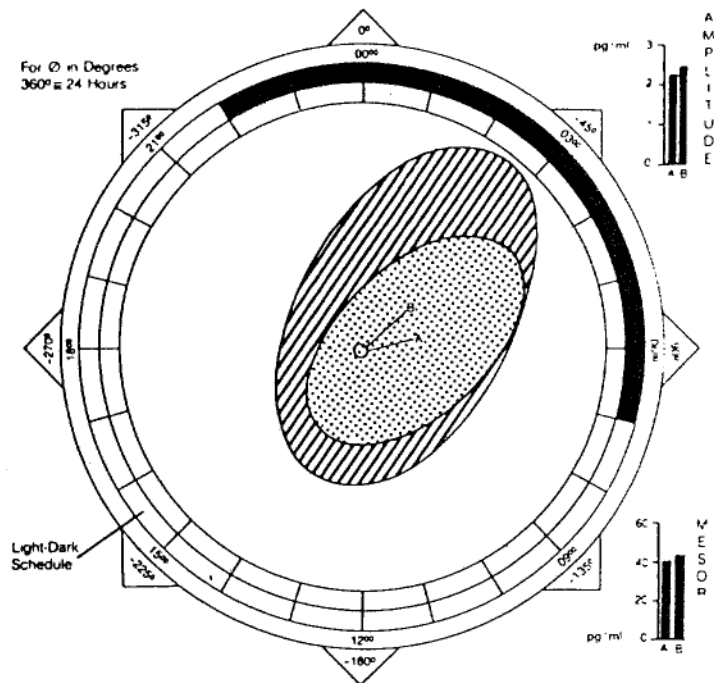
Tous les individus étaient soumis à des conditions expérimentales strictes : ils restaient à jeun, 12 heures avant le début de l'étude. Une sonde naso-gastrique, placée dans l'antra, recueillait continuellement le suc gastrique, au cours des 24 heures.

Les sujets étaient sous perfusion pendant toute la durée de l'épreuve.

Les déterminations de la concentration plasmatique de gastrine étaient faites toutes les 4 heures.

Sur la représentation par la méthode du cosinor (Population-Mean Cosinor), les deux ellipses caractérisant le groupe de sujets sains et celui des ulcéreux, recouvrent le pôle, ce qui indique l'absence de rythme circadien du taux plasmatique de gastrine, dans les deux cas (figure 42).

- Pour le groupe de sujets sains :  $p = 0,41$
- Pour le groupe de sujets ulcéreux :  $p = 0,66$



Population—Mean Cosinor

Key To Ellipses	P	PR	No. Obs.	Mesor	SE	Amplitude	Acrophase ( $Z_c$ )
A. Health	0.41	30	14	40.46	2.96	2.31	-82°
B. Ulcer	0.66	33	11	43.28	5.31	2.42	-51°

P = Probability of hypothesis amplitude = 0 No. Obs = Number of observations  
 PR = Percent rhythm (percentage of variability accounted for by cosine curve)  
 95% CL = Conservative 95% confidence limits derived from cosinor ellipse

Figure 42 (49) : Variations des taux plasmatiques de gastrine (en pg/ml), au cours des 24 heures, chez 14 sujets volontaires sains (groupe A) et chez 11 patients souffrant d'un ulcère duodénal (groupe B) : représentation par la méthode du cosinor (Population-Mean Cosinor).

## 2D - LA RELATION ENTRE LE RYTHME CIRCADIEN DU TAUX PLASMATIQUE DE GASTRINE ET LE RYTHME CIRCADIEN DE LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE

De nombreux auteurs se sont intéressés à la comparaison de ces deux rythmes circadiens, chez l'homme sain (79, 81).

Les études chronobiologiques peuvent contribuer à une meilleure compréhension de la relation qui existe entre la gastrine et la sécrétion acide.

Des travaux réalisés chez deux groupes de sujets volontaires sains, synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne, ont permis de comparer les rythmes circadiens décrits pour ces deux variables. Il est intéressant de noter que l'acrophase du rythme de la gastrine sérique suit celle du rythme de l'acidité gastrique. Le début de l'intervalle de confiance de l'acrophase du rythme de la gastrine, précède d'environ 5 heures celui observé pour l'acidité gastrique (figure 43).

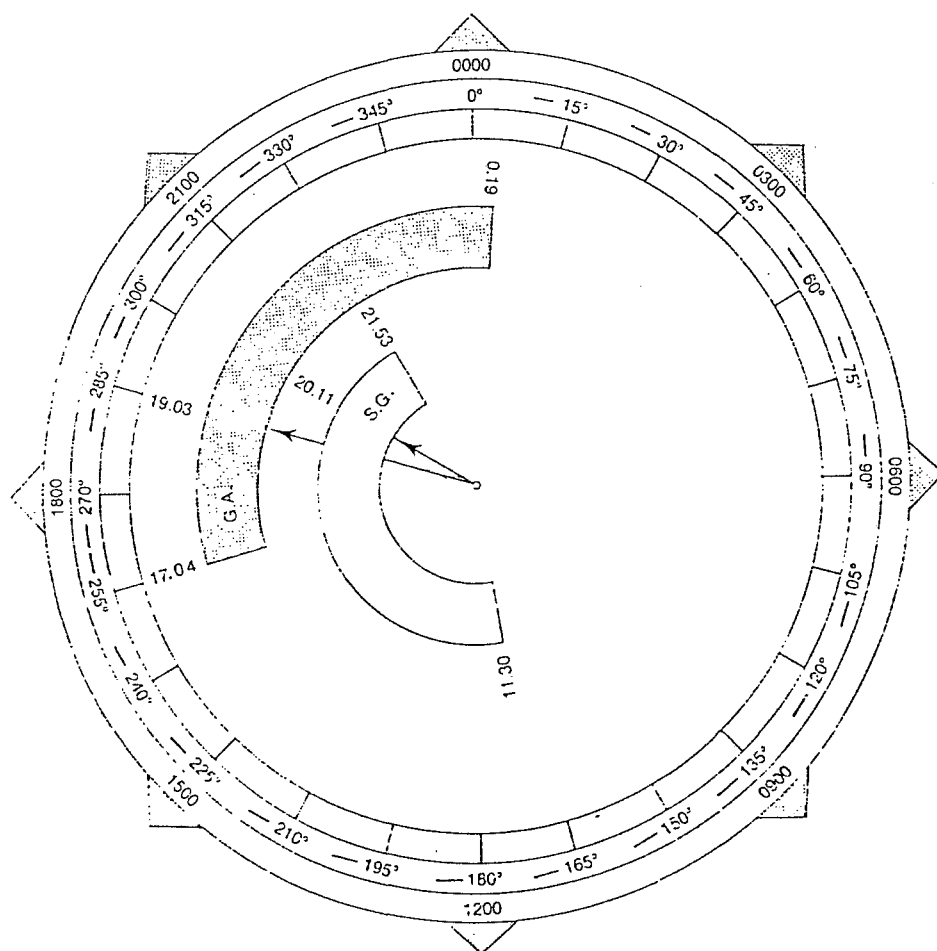


Figure 43: Relation de phase entre le rythme circadien du taux sérique de gastrine et le rythme circadien de l'acidité gastrique : étude réalisée chez deux groupes de sujets cliniquement sains (79).



JOHN G. MOORE et MARTHA WOLFE ont cherché à mettre en évidence, chez l'homme sain, le lien, s'il en existait un, entre le rythme circadien du taux plasmatique de gastrine et le rythme circadien de la sécrétion acide gastrique (44). L'étude était réalisée chez 10 sujets volontaires, après 12 heures de jeûne. Le recueil du suc gastrique, continu sur 24 heures, permettait de mesurer à chaque heure, le volume et le taux d'acidité.

Les sujets étaient sous perfusion pendant toute la durée de l'épreuve. Parallèlement, des prises de sang étaient effectuées toutes les 4 heures, pour déterminer le taux plasmatique de gastrine.

Dans de telles conditions, la sécrétion gastrique acide suit un rythme circadien, alors que la concentration plasmatique de gastrine ne varie pas de façon périodique.

Le rythme circadien de la sécrétion acide basale n'apparaît donc pas être lié aux fluctuations du taux plasmatique de gastrine.

#### 2E - ETUDE DU RYTHME DU PEPSINOGENE I CHEZ L'HOMME (81)

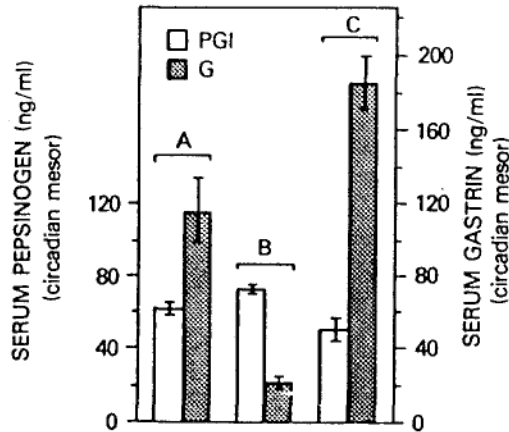
Le pepsinogène I est un précurseur du pepsinogène. La concentration sérique de ce composé, reflète la capacité sécrétoire des cellules principales.

Des équipes de recherches se sont intéressées aux variations de ce paramètre au cours du temps, chez l'homme sain et l'ulcéreux duodéal : des prélèvements sanguins étaient effectués toutes les 4 heures, sur une période de 24 heures, chez des sujets sains et des patients atteints d'un ulcère duodéal.

Les taux sériques de pepsinogène I, obtenus, dans les deux groupes, ne décrivent pas un rythme circadien, statistiquement significatif ( $p > 0,05$ ).

Une étude (figure 44) comparant le taux sérique de pepsinogène I et le taux sérique de gastrine, a été réalisée chez 3 groupes de sujets (81):

- un groupe de sujets sains
- un groupe de patients présentant un ulcère duodéal
- un groupe de femmes enceintes.



group	var	p	PR	n	mesor + SE	amplitude (95% CL)	acrophase (95% CL)
A	G	0.031	40	10	114.2+18.2	26.4(2.7 51.0)	-248°(-226° -273°)
	PGI	0.499	44	10	60.8+3.7	---	-293°( - - )
B	G	0.020	40	10	21.0+3.2	7.3(1.2 17.1)	-288°(-196° -377°)
	PGI	0.250	27	10	72.1+3.1	---	-115°( - - )
C	G	0.027	37	10	185.5+14.7	26.5(3.1 5.1)	-241°(-168° -296°)
	PGI	0.040	50	10	50.0+ 6.4	50.0(0.4 5.22)	-247°(-182° -335°)

var = variable; n = number of series; p = p-value; SE = standard error; CL = confidence limits.

Figure 44 (81) : Etude des variations du taux sérique, de gastrine et de pepsinogène I, réalisée chez des sujets sains (A), chez des patients ulcéreux duodénaux (B) et chez des femmes enceintes (C).

→ chez les patients ulcéreux, le mésor du taux sérique de gastrine est fortement diminué et les taux sériques de pepsinogène I sont augmentés, par rapport aux résultats observés chez les sujets sains.

→ chez les femmes enceintes :

- le mésor du taux sérique de gastrine est fortement augmenté.
- le mésor du taux sérique de pepsinogène I est diminué.

Les mésors du taux sérique de gastrine et du taux sérique de pepsinogène peuvent être considérés comme des marqueurs de la fonction sécrétoire gastrique (80).

2F - VARIATION CIRCADIENNE DE LA PRODUCTION DE PROSTAGLANDINES E(PGE)  
DANS LE SUC GASTRIQUE CHEZ L'HOMME

MARTIA G. TONNESEN et coll. ont étudié les variations de la production des prostaglandines E (PGE) dans le suc gastrique, au cours des 24 heures (82).

La sécrétion de PGE était déterminée par radioimmunologie et comparée avec la sécrétion acide, chez 10 sujets sains, et 10 sujets souffrant d'un ulcère duodéal.

Les déterminations ont débuté après 12 heures de jeûne et se sont prolongées sur 24 heures. Les sujets étaient sous perfusion pendant la durée de l'épreuve.

Le recueil du suc gastrique était effectué de façon continue, ce qui permettait, toutes les heures, de mesurer le volume obtenu, l'acidité et la concentration de PGE.

Résultats : - La sécrétion acide gastrique est exprimée en mEq H<sup>+</sup>/h, ou en pourcentage par rapport à la moyenne des 24 heures.  
- La production de PGE est exprimée en ng/h, ou en pourcentage par rapport à la moyenne des 24 heures.

\* La figure 45 illustre la production moyenne de PGE, chez les sujets sains, au cours des 24 heures : un rythme circadien est mis en évidence avec deux pics, le premier à midi et le second à minuit, qui est suivi de valeurs basses.

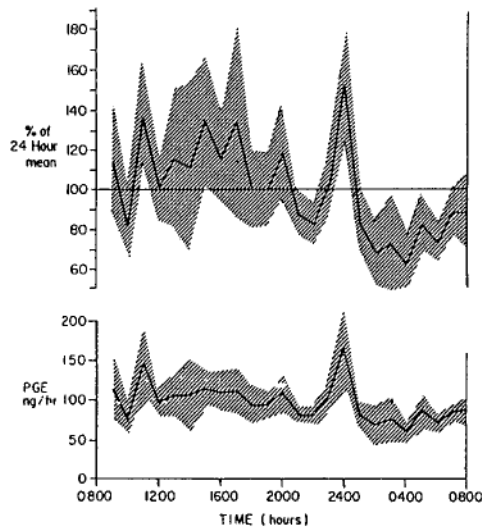


Figure 45 : Variations de la production gastrique de PGE, au cours des 24 heures. Etude réalisée chez 10 sujets en bonne santé (82).

\* La figure 46 illustre la sécrétion acide gastrique, relevée chez les sujets sains : le rythme circadien est net avec l'acrophase dans la soirée.

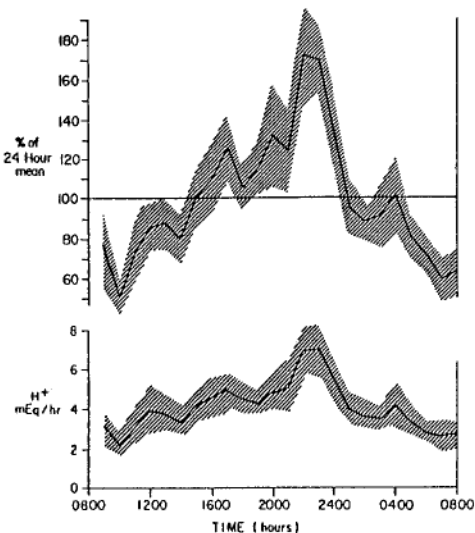


Figure 46 : Variations de la sécrétion acide gastrique, au cours des 24 heures. Etude réalisée chez 10 sujets en bonne santé (82).

\* Chez les sujets souffrant d'un ulcère duodéal, la production de PGE, est caractérisée par des fluctuations irrégulières sans pic net (figure 47), et la sécrétion acide est plus capricieuse que chez les sujets sains (figure 48).

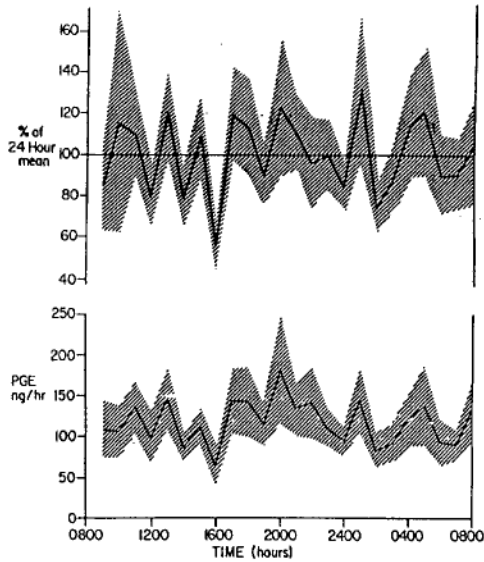


Figure 47 : Variations de la production gastrique de PGE, au cours des 24 heures. Etude réalisée chez 10 patients souffrant d'un ulcère duodéal (82).

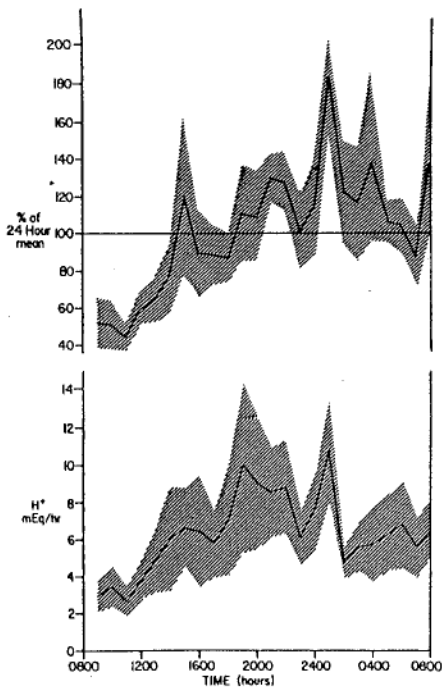


Figure 48 : Variations de la sécrétion acide gastrique, au cours des 24 heures. Etude réalisée chez 10 patients atteints d'un ulcère duodéal (82).

\* La figure 49 permet une comparaison très intéressante des résultats obtenus dans les deux groupes :

- Chez les sujets sains : les deux sécrétions étudiées varient de façon circadienne. Le rythme de la sécrétion acide est en avance de phase par rapport au rythme de la production de PGE.
- Chez les sujets ulcéreux :
  - la courbe de la production de PGE apparaît aplatie, et le rythme circadien observé chez les sujets sains a disparu.
  - le tracé de la sécrétion acide gastrique montre une distorsion du rythme normal et un déplacement de l'acrophase : le pic apparaît quelques heures plus tard.

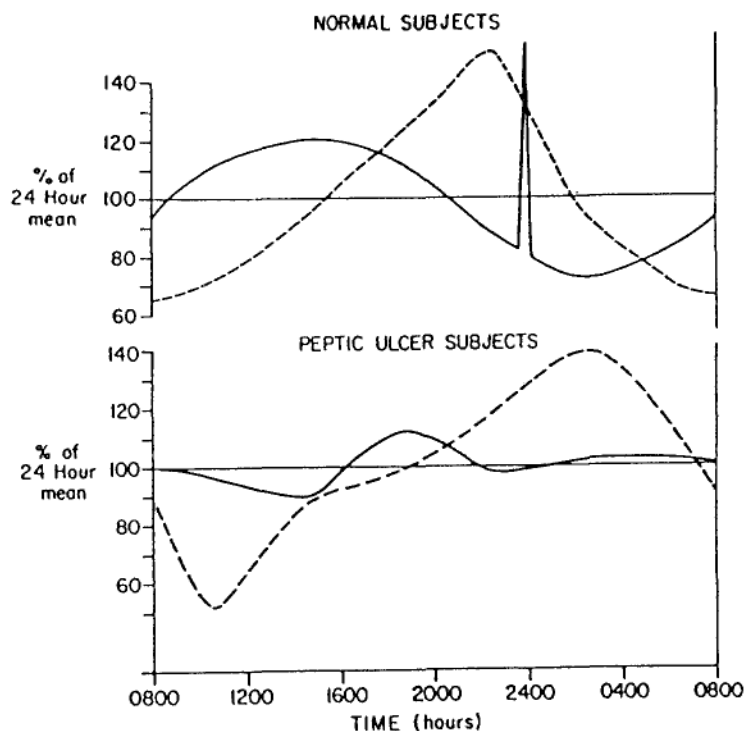


Figure 49 : Etude comparative de la production moyenne de PGE ( — ) et de la sécrétion acide moyenne ( --- ), chez 10 sujets sains et chez 10 patients ulcéreux duodénaux (82).

Ainsi la perturbation de ces deux rythmes est caractéristique chez les sujets ulcéreux.

Cette désynchronisation doit être prise en compte dans l'analyse de la pathologie ulcéreuse.

Le problème reste de savoir si cette désynchronisation est un facteur supplémentaire, intervenant dans la genèse de la maladie ulcéreuse, ou au contraire, une conséquence du phénomène pathologique.

Cette étude est d'autant plus intéressante à noter, que des analogues synthétiques des prostaglandines, viennent de compléter récemment, l'arsenal thérapeutique de la maladie ulcéreuse.

Il est important de remarquer que les travaux de TONNESEN MG et coll., datent du début des années 70, les dosages étaient donc réalisés avec des techniques moins performantes que celles dont disposent, à l'heure actuelle, les équipes de recherche. De plus, les résultats n'ont pas été analysés par la méthode du cosinor.

Il est certain que d'autres travaux, basés sur la chronobiologie et la chronopharmacologie des prostaglandines, seront nécessaires pour optimiser leur utilisation en thérapeutique.

## 2G - RYTHMICITE CIRCADIENNE DE LA FONCTION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

VENTURA U. et coll. ont étudié les paramètres de la fonction électrophysiologique de la muqueuse gastrique, chez le rat, en particulier la différence de potentiel (PD) et la résistance électrique (R) trans- pariétales(88, 89).

Ces paramètres ont été décrits comme des témoins de l'intégrité fonctionnelle de la muqueuse gastrique.

Une diminution de PD et R est observée, quand la muqueuse gastrique est exposée à des agents irritants tels que les salicylates, l'alcool, les sels biliaires.

Ainsi, une altération de la fonction électrique de la muqueuse est considérée comme un indice de la rupture de la barrière gastrique.

La diminution de PD est ainsi associée à une perte accélérée des ions  $H^+$  vers la lumière et une augmentation des ions  $Na^+$  et  $K^+$  au niveau de la muqueuse.

L'étude de PD et R permet d'évaluer la perméabilité de la muqueuse.

Les rats étaient synchronisés, depuis leur naissance, par une alternance lumière/obscurité (12 :12). Toutes les quatre heures, des rats étaient décapités, des prélèvements de la muqueuse gastrique étaient effectués et incubés dans une solution connue. Après 40 minutes de stabilisation, les mesures de PD et R étaient réalisées toutes les 5 minutes.

La différence de potentiel est exprimée en mV.

La résistance électrique est exprimée en  $\Omega \text{ cm}^2$ .

Sur les chronogrammes, l'acrophase des rythmes est déterminée en fonction de la durée qui suit le début de la période lumineuse (figures 50 et 51).

Les résultats étaient analysés par la méthode du cosinor (figures 50 et 51).



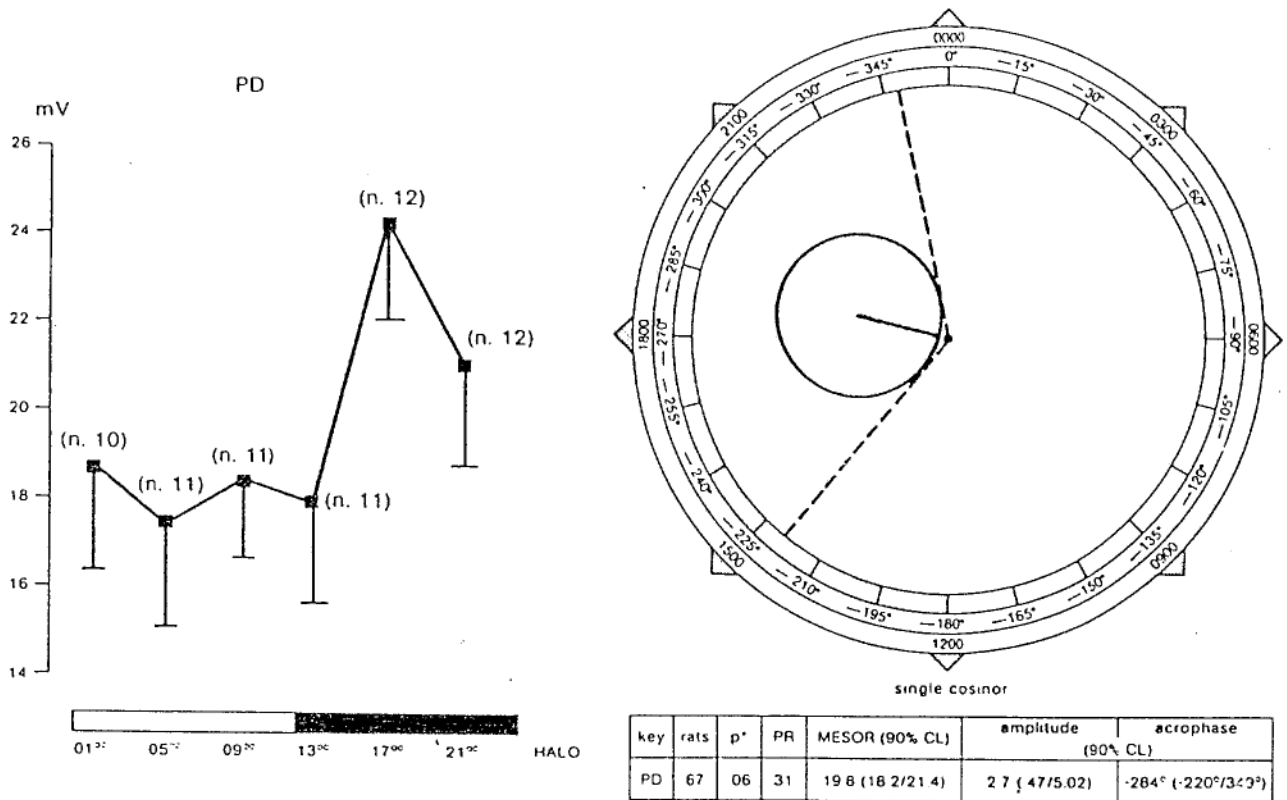


Figure 50 (89) : Variations de la différence de potentiel transpériéale (PD) de la muqueuse gastrique de rat, isolée in vitro et incubée dans une solution de composition déterminée.

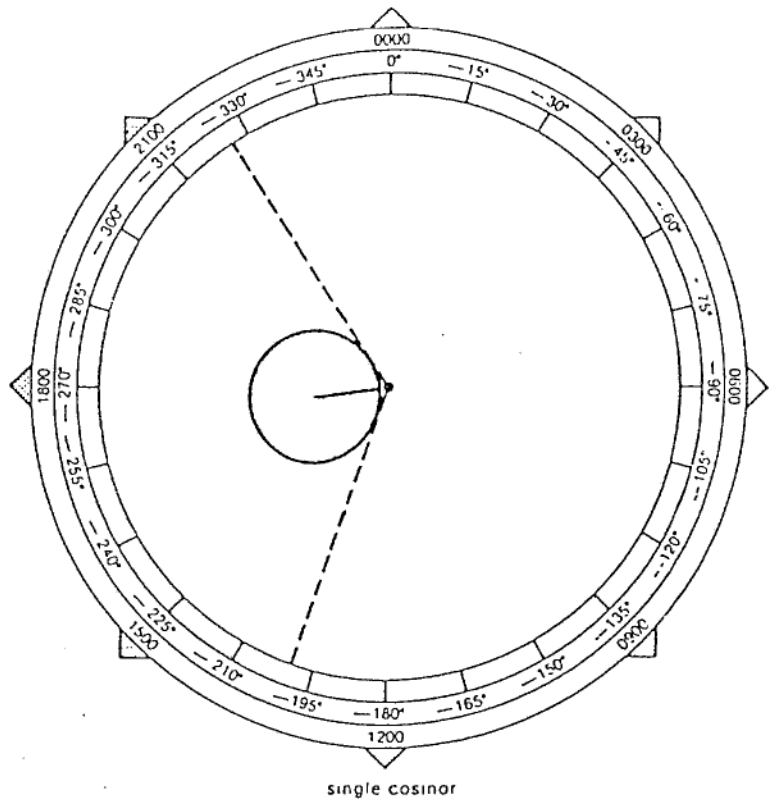
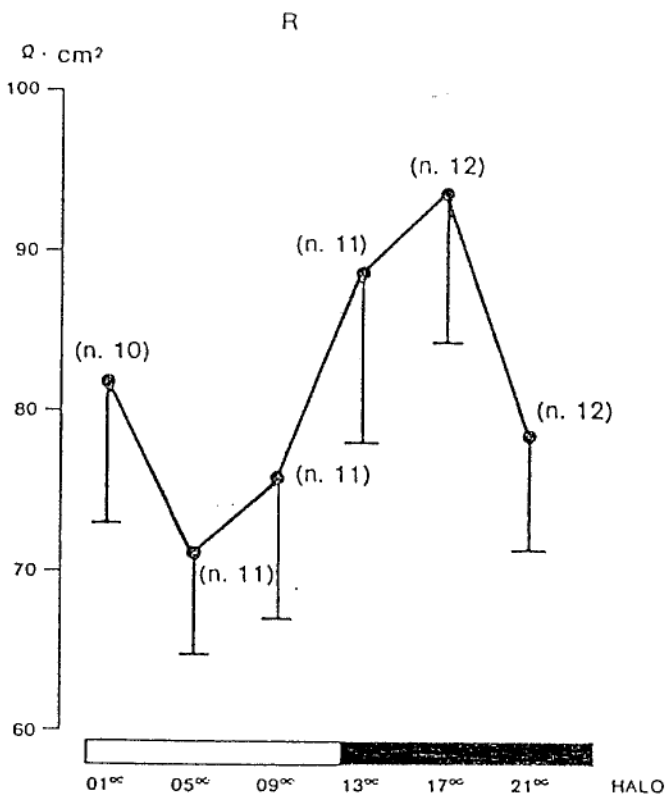
schéma de gauche : chronogramme

n = nombre de rats

HALO = heures après le début de la phase lumineuse

schéma de droite : représentation par la méthode du cosinor.

Le mésor et l'amplitude sont exprimés en mV.



key	rats	p*	PR	MESOR (95% CL)	amplitude (95% CL)	acrophase (95% CL)
R	67	.03	38	80,8 (76,5/85,1)	8,7 (2,6/14,9)	-263° (-199°/-326°)

Figure 51 (89) : Variations de la résistance électrique transpariétale (R) de la muqueuse gastrique de rat, isolée in vitro et incubée dans une solution de composition connue.

schéma de gauche : chronogramme

schéma de droite : représentation par la méthode du cosinor.

Les valeurs de PD et R obtenues au cours de cette étude, décrivent des rythmes circadiens, statistiquement significatifs.

L'acrophase de ces deux rythmes, se situe pendant la phase obscure.

Les valeurs basses des deux paramètres, observées pendant la phase lumineuse, prouvent une augmentation de la perméabilité de la muqueuse : l'efficacité de la muqueuse gastrique, pour limiter les transferts des ions, est donc diminuée.

Les mêmes études ont été réalisées, après avoir ajouté dans la solution d'incubation, un agent agressif pour la muqueuse gastrique (acide butyrique). Dans ce cas, les valeurs des paramètres étudiés étaient très différentes.

Sur le chronogramme, les points correspondent au pourcentage de réduction, calculé à partir des valeurs précédentes (figure 52).

Alors que les valeurs de PD subissent une diminution significative (figure 52), les valeurs de R augmentent.

Les résultats de PD montrent une rythmicité circadienne nette, qui n'est plus observée pour R.

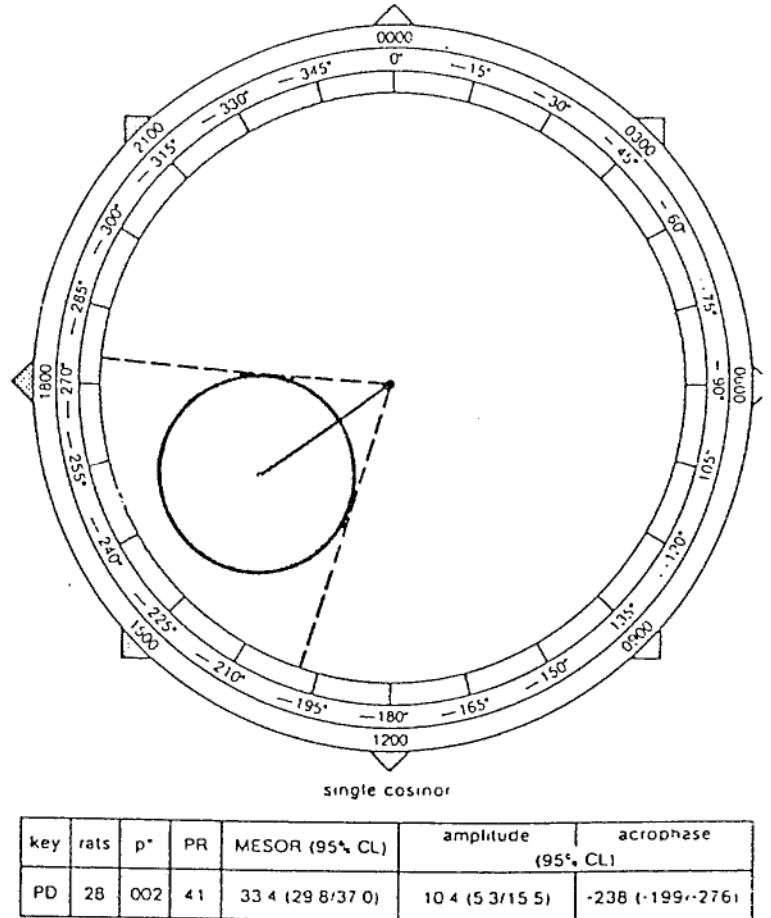
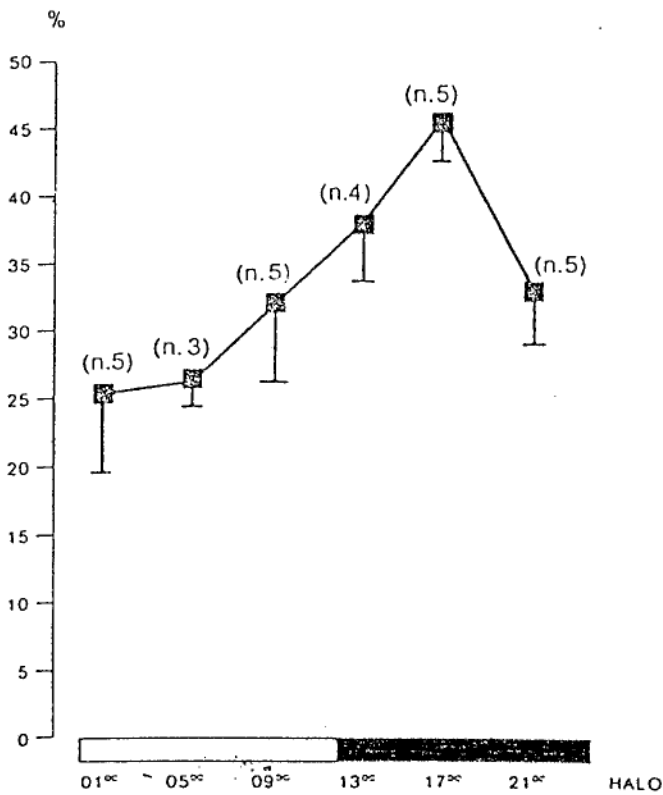


Figure 52 (89) : Variations de la différence de potentiel transpariétale (PD) de la muqueuse gastrique de rat, isolée in vitro et incubée dans la solution précédente additionnée d'acide butyrique.  
 schéma de gauche : chronogramme  
 schéma de droite : représentation par la méthode du cosinor.

Cette étude montre que la muqueuse gastrique était plus facilement lésée par l'acide butyrique, pendant la phase obscure.

Donc la vulnérabilité de la muqueuse, vis à vis de l'agent irritant ne correspondait pas à la période de la plus grande susceptibilité observée, d'après les résultats des mesures de PD et R. En effet, en se basant sur les résultats précédents, les chercheurs s'attendaient à ce que les lésions de la muqueuse, provoquées par l'acide butyrique, soient plus faibles pendant la phase obscure.

L'étude de la fonction électrique ne permet donc pas d'apprécier les périodes de plus ou moins forte vulnérabilité de la muqueuse gastrique vis à vis d'agents agressifs.

Ces auteurs pensent que des rythmes, autres que ceux relatifs à la fonction électrique, pourraient mieux cerner la sensibilité rythmique de la muqueuse à l'ulcérogénèse.

Ainsi, la rythmicité d'autres facteurs (par exemple : la production de bicarbonates, la synthèse des protéines et des mucopolysaccharides, les mouvements cellulaires, le métabolisme des prostaglandines, l'apport en oxygène, les facteurs microcirculatoires), pourrait être en corrélation avec la susceptibilité de la muqueuse et pourrait être essentielle dans la compréhension des mécanismes à la base de cette vulnérabilité circadienne.

Il faut noter les travaux de CLARKE et BAKER (1963), qui ont mis en évidence chez le rat, au cours de la phase obscure, une activité mitotique faible, des cellules de surface et des cellules à mucus du collet, au niveau de la muqueuse gastrique (89).

L'étude de VENTURA et coll. confirme les résultats obtenus par les équipes de recherche de OGAWA N. et de HALBERG F. (89).

2H - LE RYTHME CIRCADIEEN DE LA SUSCEPTIBILITE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

a) Chez l'animal

La variation circadienne de l'ulcérogénèse gastrique, avait été décrite par ADER R. (1964), BROWN et FINGER (1974). (26)

CARANDENTE et coll. ont démontré que l'exposition au froid, des conditions de jeûne, ou l'immobilisation, entraînaient des lésions gastriques, mais de façon variable dans l'échelle des 24 heures (26). Les résultats de cette étude sont présentés sous forme de chronogramme et de représentation par la méthode du cosinor (figures 53 et 54).

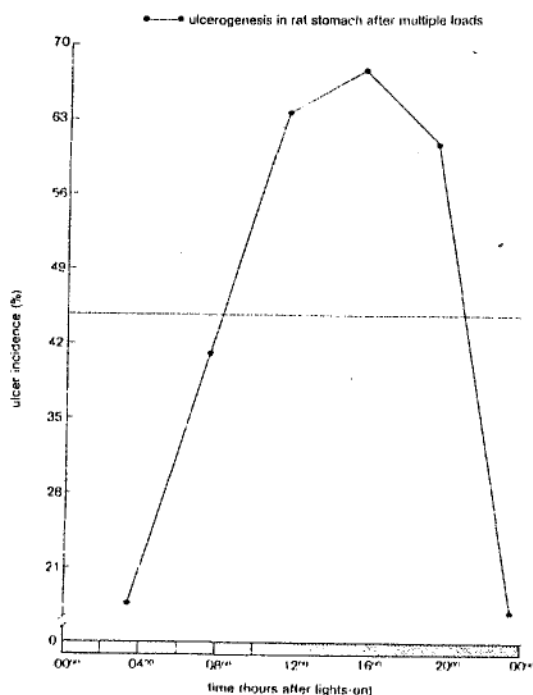


Figure 53 : Variation circadienne, de l'ulcérogénèse gastrique provoquée par divers facteurs : étude réalisée chez le rat (26). Pour les six tests effectués à des horaires différents, les chercheurs notaient le pourcentage de rats, présentant des lésions gastriques.

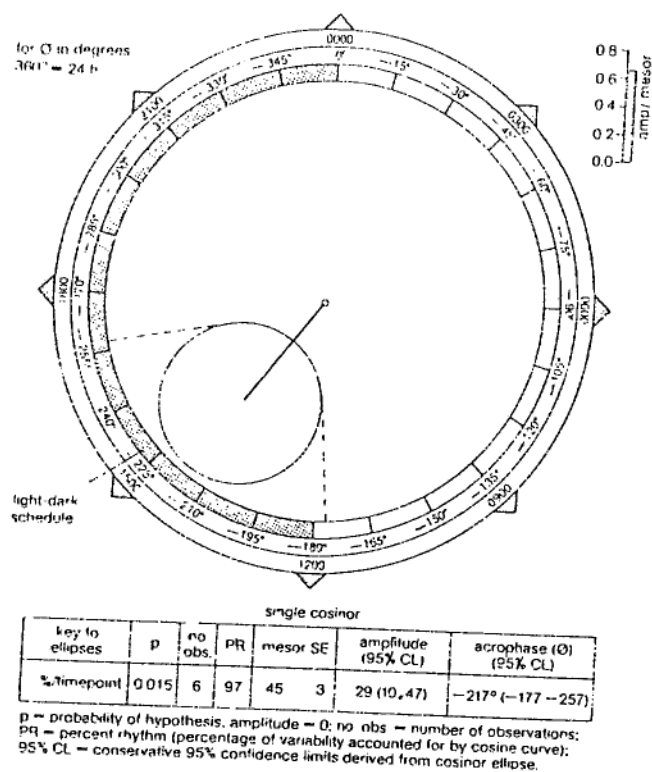


Figure 54 : représentation par la méthode du cosinor (26)

Le rythme circadien est statistiquement significatif ( $p = 0,015$ ).

CALVIN E. OLSON et coll. ont étudié, chez le rat, la variation circadienne de la susceptibilité de la muqueuse gastrique vis à vis de l'acide acétyl salicylique, ou de l'alcool (53, 54).

Les rats étaient partagés en deux groupes.

Les deux groupes vivaient dans deux pièces distinctes, dont les conditions d'éclairage variaient :

- une pièce était éclairée de 06.00 h à 18.00 h et obscure de 18.00 h à 06.00 h
- l'autre pièce était obscure de 06.00 h à 18.00 h et éclairée de 18.00 h à 06.00 h.

La température et l'humidité des salles étaient contrôlées.

L'adaptation des animaux, dans l'animalerie se faisait sur une période de 3 semaines environ, avant le début de l'épreuve.

Les rats restaient à jeun, 18 heures avant le début de l'étude, soit immobilisés dans des cages individuelles, soit dans des cages plus grandes permettant les mouvements.

L'administration de l'acide acétyl salicylique ou de l'alcool était réalisée, pour chaque groupe, le même jour à une heure fixe (09 h 00).

Cet horaire d'administration correspondait à la phase obscure pour un groupe, et à la phase lumineuse pour l'autre.

Une heure après, les rats étaient sacrifiés et les lésions gastriques étaient évaluées (plusieurs techniques sont décrites).

→ L'acide acétyl salicylique provoquait de façon significative, plus de lésions de la muqueuse gastrique, après la prise au cours de la phase lumineuse, qu'après l'administration au cours de la phase obscure. Les variations de la susceptibilité n'étaient pas modifiées par des conditions expérimentales différentes, telles que l'immobilisation ou la longueur de la période de jeûne.

→ L'alcool provoquait également plus de lésions gastriques, quand il était administré au cours de la phase lumineuse. La différence observée entre les deux groupes, était significative, lorsque les rats restaient immobilisés pendant la période de jeûne précédant l'épreuve.

D'autres études seront nécessaires pour corrélérer la susceptibilité circadienne, de la muqueuse gastrique, vis à vis d'agents agressifs, aux mécanismes de défense physiologique. Cette corrélation permettrait de déterminer les facteurs prédisposant aux lésions gastriques.



b) Chez 1'homme (47)

J.G. MOORE et R.M. GOO, ont comparé, chez l'homme sain, les lésions de la muqueuse gastrique, induites par l'acide acétyl salicylique, administré soit le matin (08.00 h), soit le soir (20.00 h).

L'étude était réalisée chez 10 sujets volontaires. Leur alimentation était standardisée.

La gravité des lésions gastriques était évaluée par endoscopie, deux heures après la prise d'aspirine.

Cette étude met en évidence, des variations inter-individuelles importantes au niveau des lésions observées.

Ces lésions sont de façon significative plus importantes le matin, que le soir. Ce résultat était inattendu, car les taux de sécrétion acide sont plus élevés le soir, et les lésions induites par l'aspirine sont dépendantes de l'acidité. En effet, il a été prouvé que l'alcalinisation du milieu gastrique empêche totalement l'apparition de ces lésions et que l'augmentation des concentrations d'acide chlorhydrique par contre, augmente la gravité des hémorragies après l'administration d'aspirine.

Une hypothèse concernant la vidange gastrique, avait été évoquée :

- une vidange gastrique retardée, le matin, pourrait être à l'origine du taux plus élevé de lésions gastriques.

Les auteurs ne disposaient pas d'étude comparant directement la vitesse de la vidange gastrique le soir et le matin.

Il faut noter que l'absorption de l'acide acétyl salicylique est plus rapide lorsque celui-ci est administré le matin.

De plus, les restes des comprimés d'aspirine, étaient observés lors de la gastroscopie, dans autant d'études effectuées le matin que le soir.

L'hypothèse du retard de la vidange gastrique n'avait donc pas été retenue.

En fait, une acidité gastrique minimale ( $\text{pH} \leq 3,5$ ) est nécessaire pour que l'aspirine entraîne des lésions, mais leur sévérité peut être beaucoup plus influencée par les altérations de la résistance de la muqueuse.

Ces résultats suggèrent donc une résistance de la muqueuse gastrique plus importante le soir et confirment la variation circadienne de ce paramètre.

## 21 - VARIATIONS CIRCADIENNES ET ACTIVITE MOTRICE DE L'ESTOMAC

ZEN ITOH et coll. ont étudié les variations de l'activité motrice de l'estomac, chez quatre chiens adultes, en bonne santé, au cours des 24 heures (34).

Des contrôles étaient effectués de façon continue, chez ces animaux conscients et nourris une fois par jour, à heure régulière.

Cette étude fut la première à mettre en évidence l'existence d'un rythme circadien de l'activité motrice gastrique, chez des chiens, grâce à des enregistrements effectués sur de longues périodes.

Trois grands modes de motricité étaient enregistrés, au cours des 24 heures :

- le mode digestif
- le mode intermédiaire
- le mode interdigestif

• le mode digestif est caractérisé par des contractions de basse amplitude, mais régulières, au niveau de l'antrum gastrique, sans aucune activité motrice significative au niveau du corps de l'estomac.

- Le mode interdigestif correspond à des séries de contractions de haute amplitude, dans le corps et l'antra gastrique, entrecoupées par des périodes de repos de longue durée.

Ce mode interdigestif est caractérisé par

- une activité motrice de grande amplitude synchronisée, dans le corps et l'antra gastrique.
- une initiation et un arrêt des contractions de façon brutale.

Ces modes digestifs et interdigestifs avaient déjà été décrits par d'autres auteurs (REINKE et coll., 1967 ; ANDERSON et coll., 1968 ; WALKER et coll., 1974). Cette étude a prouvé qu'il y a un mode de motricité intermédiaire entre les deux précédents :

- le mode intermédiaire : il assure une transition entre le mode digestif et le mode interdigestif. Il correspond à une activité contractile faible dans le corps gastrique, se produisant par série de trois ou cinq contractions. Ces dernières rappellent la phase interdigestive. Simultanément, la force contractile antrale est encore basse et continue, rappelant la phase digestive.

Le mode digestif semble assurer principalement la fonction de mélangeur de la nourriture ingérée, alors que le mode interdigestif semble nettoyer l'estomac en vue du prochain repas.

Le mécanisme de contrôle de l'alternance de ces divers modes de motricité n'est pas connu.

Il est certain que ces modes sont étroitement liés à la présence de la nourriture dans le tractus gastro-intestinal et qu'ils ont une régulation hormonale.

Cette étude a démontré que l'activité motrice de l'antré et du corps gastrique, se produisait suivant un mode régulier, jour après jour, aussi longtemps que les animaux étaient maintenus en bonne santé et nourris suivant un schéma nutritionnel constant.

## 2J - RYTHME CIRCADIEN DE LA VIDANGE GASTRIQUE

### a) Chez l'animal

La cinétique de la vidange gastrique varie de façon circadienne, chez le rat : le repas nocturne est plus rapidement éliminé que le repas diurne (5).

### b) Chez l'homme sain

MOORE J.G. et coll ont étudié la vidange gastrique chez 16 hommes sains, synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne (48).

Leur alimentation était standardisée.

La vidange gastrique le soir (20.00 h) était de façon significative, plus longue, pour les aliments solides, que la vidange contrôlée le matin (8.00 h). Ceci ne s'observe pas pour les liquides.

L'augmentation du temps de vidange gastrique peut expliquer le retard observé le soir, pour obtenir la concentration plasmatique maximale de divers principes actifs.

### c) Chez les patients présentant un ulcère duodénal

La vidange gastrique est plus rapide chez ces patients. Ceci apparaît être associé à l'absence de l'inhibition normale de la vidange gastrique par l'acidification du duodénum (81). La variation rythmique de la vidange gastrique, chez des patients ulcéreux duodénaux, n'a pas été étudiée.

2K - VARIATIONS CIRCADIENNES DU PH DUODENAL (60)

Grâce à des miniélectrodes implantées dans le duodénum, les variations de pH étaient mesurées toutes les heures, sur plusieurs jours, chez cinq chiens. Ces chiens étaient nourris une fois par jour.

Un rythme circadien des variations du pH duodénal, a été mis en évidence.

Ce rythme comprend trois périodes :

- une période de faible acidité
  - une période de forte acidité
  - une période alcaline
- Des oscillations du pH entre 7.0 et 4.0 sont observées pendant environ 10 heures après le repas. Cette période a été dénommée la période de faible acidité. Elle est liée à la neutralisation par le repas de la sécrétion acide gastrique.
- Ensuite, le pH chute en dessous de 4.0 : cette période de forte acidité durait 6 heures environ.
- Puis le duodénum s'alcalinise (le pH évolue entre 7.0 et 8.0), et ceci, jusqu'au prochain repas : il s'agit de la période alcaline.

En étudiant les variations d'amplitude du pH, toutes les heures, trois périodes ont été également observées :

- une période caractérisée par une variation d'amplitude maximale de 3 unités de pH.
- une période dont l'amplitude varie de plus de 3 unités de pH.

- une période dont l'amplitude varie de moins d'une unité de pH.

A ces trois périodes, correspondent respectivement celles de faible acidité, de forte acidité et celle d'alcalinité.

Ces variations rythmiques du pH duodéal, ont été étudiées en parallèle avec les divers modes de motricité gastrique.

Il a été observé que :

- \* le mode digestif correspond à un pH duodéal variant de 7.0 à 4.0
- \* la période de forte acidité est en relation avec le mode intermédiaire.
- \* le pH duodéal, lors de la phase interdigestive est toujours alcalin.

Les variations de pH de l'acidité vers l'alcalinité sont brutales et correspondent exactement aux premières fortes contractions gastriques, caractéristiques du mode interdigestif.

Le pH de la lumière duodéale subit donc des variations parallèles aux mouvements de son contenu.

Les variations circadiennes du pH intraduodéal, associées aux trois modes de motricité contractile gastrique, suggèrent un rôle important de certaines hormones dont les variations rythmiques pourraient être une des explications de ces mécanismes.

2L - ULTRASTRUCTURE ET VARIATIONS CIRCADIENNES OBSERVEES AU NIVEAU GASTRIQUE (35, 60, 87, 97)

L'introduction de la microscopie électronique, au début des années 50, a

permis des études ultrastructurales de diverses cellules, qui sont le support des multiples hypothèses et théories chronobiologiques.

Les cellules pariétales de l'estomac ont souvent été étudiées en chronobiologie, parallèlement à leur production d'acide chlorhydrique.

La microscopie électronique a permis d'observer les variations rythmiques de leur ultrastructure au cours de la journée.

Les diverses équipes de recherche (ZAVIACIC et coll ; JACOBS et STURTEVANT) travaillant sur ce type de cellules gastriques ont publié des résultats comparables.

Ces études étaient réalisées chez des rats synchronisés par l'alternance lumière/obscurité (12:12). L'accès à la nourriture était libre.

Après 24 heures de jeûne, les animaux étaient tués à divers moments des périodes obscures et lumineuses.

Leur estomac était prélevé pour permettre l'observation microscopique de la muqueuse.

- L'observation des prélèvements de muqueuse, effectués au cours de la phase obscure, met en évidence des cellules pariétales présentant des canaux intracellulaires larges et bordés de microvillosités longues. Le volume de ces canaux est maximal au milieu de la phase obscure.

Par contre, à ce moment là, les microvésicules et le réticulum endoplasmique sont caractérisés par leur volume minimal.

Ces cellules sécrétrices, en pleine activité, renferment de nombreux lysosomes cytoplasmiques.

- Pendant la phase lumineuse, la configuration des constituants cellulaires est très différente : les canaux sécréteurs sont petits, bordés de microvillosités courtes.

Dans ces cellules en phase de repos, les lysosomes sont rares.

Une étude statistique du nombre de cellules pariétales en activité, met en évidence un taux plus important pendant la phase obscure, que pendant la phase lumineuse.

Ces observations permettent d'expliquer le rythme circadien de la sécrétion acide gastrique, décrit précédemment.

Il est intéressant de noter que dans ces conditions expérimentales, il a été décrit un rythme de la prise alimentaire, celle-ci étant maximale la nuit.

Il semblerait donc, que ce rythme ait une importance non négligeable.

2M - LES RYTHMES CIRCADIENS DES FONCTIONS ENZYMATIQUES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE (60, 96)

Les chronobiologistes se sont intéressés à l'activité de diverses enzymes, et ont mis en évidence des rythmes circadiens, statistiquement significatifs.

Les études menées par ZAVIACIC et coll sur les enzymes de la muqueuse gastrique, chez le rat, en sont une illustration (96).

Les résultats de travaux portant sur diverses enzymes telles que la succinate déshydrogénase, la lactate déshydrogénase, la glycéro-3 phosphate déshydrogénase mitochondriale, ont révélé des différences très nettes, au niveau qualitatif et quantitatif, suivant l'espèce considérée (rats-hommes).

D'après des études réalisées chez le rat :

- Certaines enzymes étudiées présentent une activité maximale la nuit, ce qui correspond à la plus grande capacité d'oxydoréduction des cellules pariétales, aux heures où le rat, même en laboratoire, manifeste le plus d'intérêt pour la nourriture.



- L'activité maximale de certaines enzymes telles que la succinate déshydrogénase s'observe à 18.00 h et 24.00 h, ces horaires sont à relier aux moments préférentiels de prise de nourriture du rat.
- Les activités enzymatiques les plus faibles apparaissent au cours de la journée, quand l'estomac vide ne développe pas une sécrétion acide importante.

## **2N - LES RYTHMES CIRCADIENS DE LA DIVISION CELLULAIRE (60, 81, 90)**

Les chronobiologistes ont étudié les variations au cours du temps, de la régénération tissulaire du tube digestif, en suivant la synthèse de l'ADN cellulaire, grâce à l'incorporation de la thymidine tritiée.

Les expériences étaient réalisées chez des souris soumises à une alternance lumière/obscurité constante (12:12 ; lumière : 06.00 h - 18.00 h / obscurité : 18.00 h - 06.00 h).

Les animaux subissaient une inoculation intrapéritonéale de thymidine tritiée et étaient sacrifiés, une demi-heure après. Une fixation était réalisée dans une solution tampon à 10 %, après l'ouverture du thorax et de l'abdomen.

Le tube digestif était extrait et un prélèvement tissulaire était effectué au niveau de l'oesophage

de l'estomac

du duodénum

du jéjunum

et du rectum

L'ADN était extraite de chaque prélèvement, par la méthode d'OGUR et ROSEN, avec une ARN hydrolysante provenant d'une solution de sonde à 50°C, pendant 18 heures.

Ces travaux ont mis en évidence, à tous les niveaux, des rythmes circadiens statistiquement significatifs de la synthèse de l'ADN.

Ces rythmes différaient par leur amplitude, car leurs phases étaient sensiblement les mêmes à ces différents niveaux.

L'amplitude du rythme observé au niveau de l'oesophage était élevée.

L'amplitude était inférieure au niveau gastrique et encore diminuée au niveau du duodénum.

Dans toutes ces études, l'acrophase était décrite autour de la zone de transition obscurité-lumière, alors que la bathyphase était observée à la transition lumière-obscurité.

Il faut noter que les rythmes oesophagien et gastrique évoluaient pratiquement en phase.

VENTURA U. et coll. ont étudié le rythme circadien des acides nucléiques de la muqueuse gastrique, au cours de l'ulcérogenèse (90).

Des rats mâles WISTAR étaient synchronisés, depuis leur naissance, par une alternance lumière / obscurité, constante sur 24 heures (12:12 ; lumière : 07.00 h - 19.00 h / obscurité : 19.00 h - 07.00 h).

Les températures rectales étaient mesurées toutes les deux heures sur 24 heures, deux jours avant l'étude.

Des prélèvements de muqueuse gastrique (1.0cm<sup>2</sup>) étaient réalisés, après 24 heures de jeûne, toutes les 4 heures.

Ils étaient incubés dans une solution connue, additionnée d'alclofenac (AINS) pendant 30 minutes.

Les mesures des paramètres électriques de la muqueuse gastrique (différence de potentiel et résistance électrique, transpariétales) confirmaient l'effet ulcérogène de l'alclofenac.

Les taux de protéines, d'ARN et d'ADN de la muqueuse gastrique, étaient mesurés par la méthode analytique décrite par MILLER et coll. en 1982.

Les rythmes circadiens des températures rectales, des taux de protéines, d'ARN et d'ADN étaient analysés par la méthode du cosinor.

Une diminution du taux d'ARN et de son rythme circadien est démontrée, au niveau de la muqueuse gastrique lésée par l'alclofenac.

TARQUINI et coll. (81) ont mis en évidence un rythme circadien statistiquement significatif de l'Index Mitotique gastrique, chez des sujets sains et des patients ulcéreux duodénaux (figure 55). L'Index Mitotique gastrique correspond au nombre de mitoses, observées sur 1000 cellules.

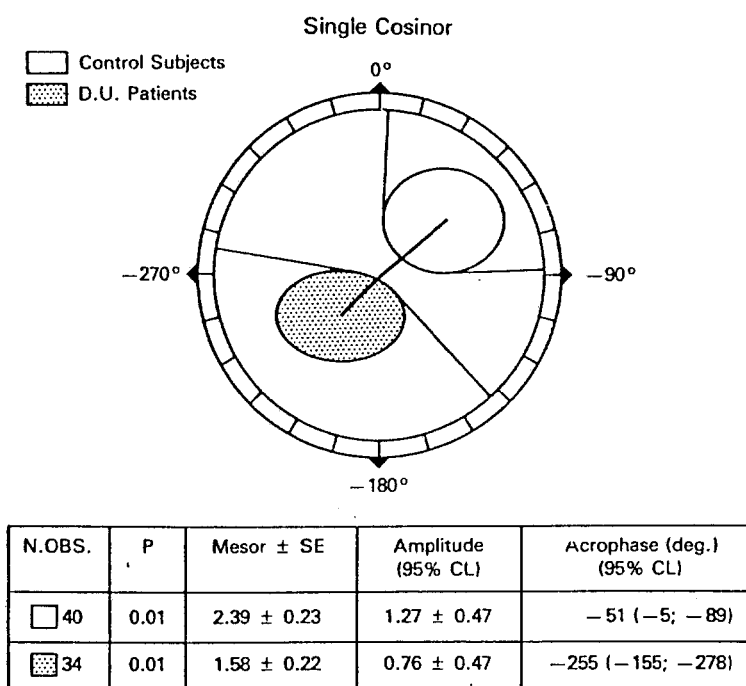


Figure 55 : Rythme circadien de l'Index Mitotique gastrique, chez des sujets sains et chez des patients ulcéreux duodénaux (81).

Les caractéristiques des deux rythmes observés, peuvent être comparées :

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- le mésor est diminué</li> <li>- l'acrophase est retardée d'environ 12 heures</li> </ul> | dans le groupe des<br>ulcéreux |
|--|--------------------------------|

Ceci se traduit donc par la désynchronisation, chez les sujets ulcéreux, de ce rythme circadien.

20 - ASPECT TEMPOREL DE LA PATHOPHYSIOLOGIE DE LA MALADIE ULCEREUSE (81)

Nous venons de montrer que des altérations de nombreux rythmes biologiques ont déjà été mises en évidence chez des patients ulcéreux duodénaux.

Il faut noter que ces altérations ne concernent pas seulement les fonctions gastro-intestinales.

En effet, une désynchronisation du rythme circadien du taux sérique de cortisol a été décrite, chez des ulcéreux duodénaux.

Il est intéressant de citer les résultats de l'étude du rythme circadien de la température corporelle, réalisée chez trois sujets cliniquement sains et un patient ulcéreux (figure 56).

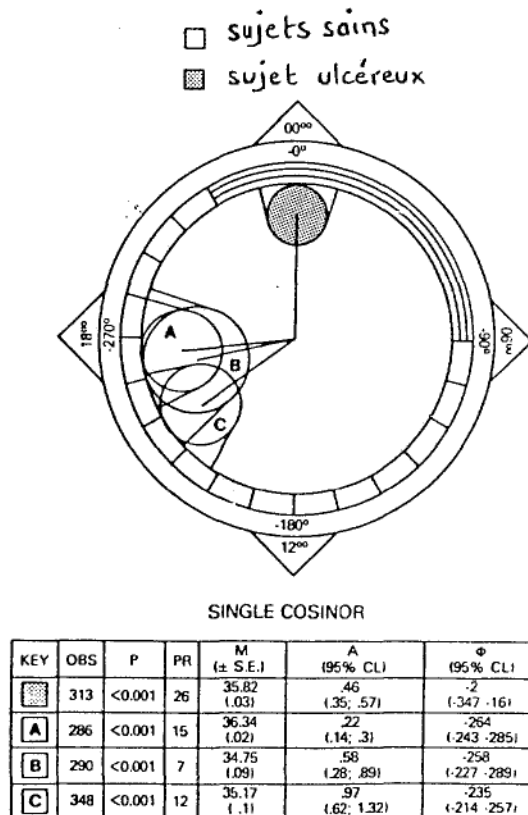


Figure 56 : Rythme circadien de la température corporelle, étudié chez trois sujets sains et chez un patient souffrant d'un ulcère duodéal (81).

Cette étude met en évidence :

- chez tous les individus, le rythme circadien statistiquement significatif de la température corporelle (  $p < 0,001$  ).
- le déplacement de l'acrophase du rythme caractérisant le patient ulcéreux, révélant ainsi une désynchronisation (81).

Cette étude devra être complétée par d'autres travaux, réalisés sur des populations plus représentatives.

Exemples d'altérations temporelles observées chez des patients ulcéreux  
duodénaux (81)

- le mésor du rythme circadien du pH intragastrique est inchangé
- l'amplitude de ce rythme est diminuée
- le mésor du rythme circadien de la gastrine est diminué
- l'amplitude de ce rythme est diminuée
- le mésor du rythme circadien du taux de pepsinogène I est augmenté
- la désynchronisation de l'Index Mitotique gastrique
- la désynchronisation du rythme circadien du taux sérique de cortisol
- la désynchronisation du rythme circadien de la température corporelle.

2P - VARIATION CIRCADIENNE DE LA PERFORATION DE L'ULCERE  
GASTRO-DUODENAL.

Parmi les complications de l'ulcère gastro-duodéal, la perforation est un accident dont la survenue suit une variation circadienne avec une acrophase observée vers 17.00 h (7).

A côté des divers rythmes circadiens qui ont été décrits, des équipes de recherche se sont intéressées à l'étude de variations rythmiques de basse fréquence. Ces travaux sont peu nombreux, du fait de la difficulté de leur mise en oeuvre sur des périodes longues.

## 2Q - L'ACTIVITE GASTRIQUE ET LE CYCLE MENSTRUEL

Le soulagement apparent des symptômes des ulcérations gastro-duodénales durant la grossesse, a incité à rechercher une corrélation hormonale, entre les cycles menstruels et l'activité gastrique.

IAN MAC DONALD et coll. ont réalisé une étude chez 9 femmes volontaires, en bonne santé. Chaque femme, après 10 heures de jeûne, venait au laboratoire un matin sur deux, pendant 8 à 9 semaines (37).

La vidange gastrique était évaluée par le volume d'un repas-test restant dans l'estomac.

Les concentrations des ions  $H^+$ ,  $Cl^-$  et de la pepsine dans le suc gastrique étaient mesurées.

### Les résultats de cette étude :

#### \* La vidange gastrique :

Le volume du repas restant dans l'estomac chutait brutalement, le 14ème ou le 15ème jour du cycle menstruel. Ensuite, une augmentation progressive était observée jusqu'au 14ème jour du cycle suivant.

Ainsi la vidange gastrique, vers le 14ème ou le 15ème jour du cycle, augmente brusquement puis diminue régulièrement.

La motricité gastrique augmente donc au moment de l'ovulation.

\* La concentration des ions  $H^+$  dans le suc gastrique :

La comparaison entre chaque moitié du cycle menstruel, indique que la concentration des ions  $H^+$  augmente du 1er au 14ème jour et diminue du 15ème au 28ème jour.

Cette étude met donc en évidence une élévation de l'acidité gastrique, au cours des 15 premiers jours du cycle.

\* Il est intéressant de noter qu'aucune élévation de la concentration des ions  $Cl^-$ , dans le liquide gastrique, n'a été observée tout au long du cycle menstruel. De même, le cycle menstruel ne semble pas influencer la concentration de pepsine dans le suc gastrique.

WALD A. et coll. ont mis en évidence un allongement du temps de transit gastro-intestinal, au cours de la phase lutéale (94).

Ces résultats doivent être rapprochés des variations hormonales qui déterminent le cycle menstruel.

2R - VARIATIONS CIRCANNUELLES DE LA SECRETION GASTRIQUE BASALE ET STIMULEE, CHEZ L'ANIMAL (57, 58, 84)

D. PANSU et coll. ont étudié, de 1969 à 1983, les variations au cours de l'année, de la sécrétion gastrique basale et stimulée par la pentagastatine, chez les chats mâles et femelles, porteurs d'une poche gastrique isolée, privée de son innervation vagale (poche de HEIDENHAIN) et d'une fistule gastrique normalement innervée.

Ces animaux étaient soumis à une température constante (23°C) et à l'alternance naturelle lumière/obscurité, avec ses variations saisonnières. Leur alimentation était standardisée.

Chaque semaine, ces animaux subissaient des tests sécrétoires, après 18 heures de jeûne. Pour l'étude de la sécrétion basale et stimulée, divers paramètres étaient mesurés dont le volume des sécrétions de la poche et de la fistule, les débits acides et de pepsine.

Ces déterminations étaient réalisées par les mêmes opérateurs et selon les mêmes techniques pendant 14 ans.

Les résultats étaient analysés par la méthode de cosinor.

—> L'analyse de la sécrétion gastrique basale des chats, montre des variations circannuelles statistiquement significatives, avec une acrophase, située en hiver, pour ces trois paramètres.

—> L'analyse de la sécrétion gastrique stimulée par la pentagastrine, administrée par voie IV, met en évidence, des rythmes circannuels statistiquement significatifs, pour le volume des sécrétions, les débits acides et de pepsine. Dans ce cas, l'acrophase des volumes et des débits acides, de la poche et de la fistule gastrique, est située en hiver (décembre), alors que l'acrophase du débit de pepsine est observée en été (juillet).

Ces résultats montrent que les rythmes des cellules pariétales et des cellules principales sont dissociés.

Les rythmes des cellules pariétales dans la poche et dans la fistule gastrique sont synchrones et indépendants du vague.

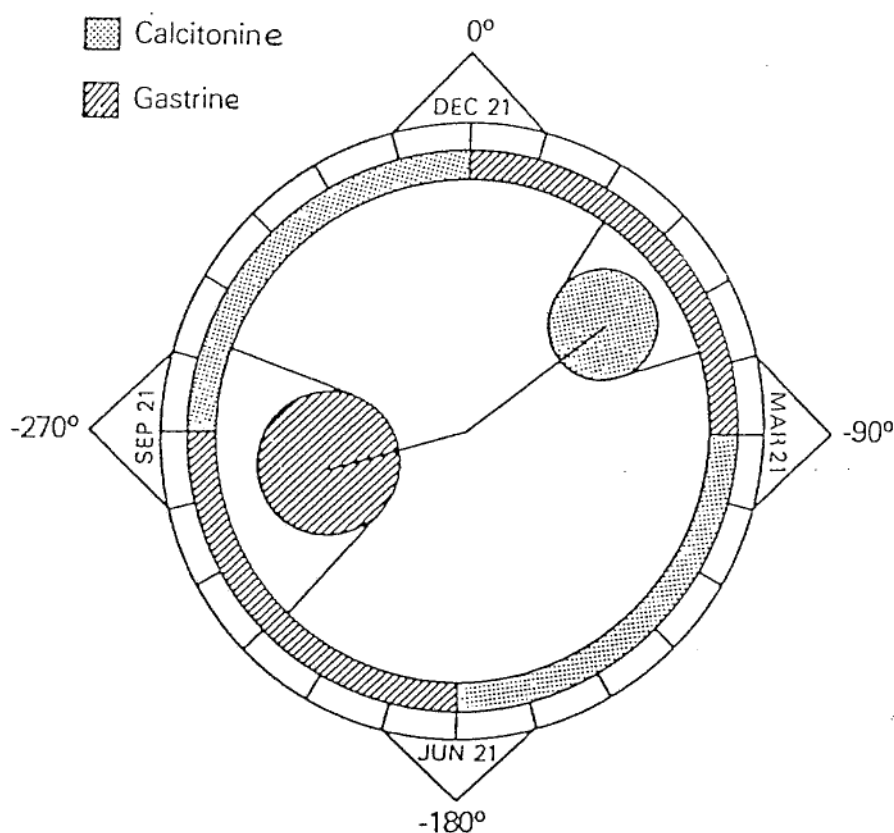
## 2S - RYTHME CIRCANNUEL DE LA GASTRINE, CHEZ L'HOMME

Une étude réalisée chez des sujets sains, a mis en évidence un rythme circannuel du taux sérique de gastrine, statistiquement significatif (81).



D'autres hormones intervenant dans la régulation des sécrétions gastriques ont été soumises à des études chronobiologiques.

Nous citerons par exemple, la mise en évidence d'un rythme circannuel du taux sérique de calcitonine, chez des sujets sains (figure 57).



N.OBS.	P	PR	MESOR $\pm$ SE	AMPLITUDE (95% CL)	ACROPHASE (deg.) (95% CL)
96	0.01	9.2	48.8 $\pm$ 2.7	11.70 $\pm$ 3.8	-52 (-34; -70)
96	0.01	12	134.2 $\pm$ 13.5	66.20 $\pm$ 18.5	-267 (-224; -287)

Figure 57 : Etude du rythme circannuel du taux sérique, de gastrine et de calcitonine, chez des individus en bonne santé (81)

## 2T - CONCLUSION

L'analyse des divers rythmes biologiques, qui ont été étudiés au niveau gastro-duodéal, jusqu'à l'heure actuelle, nous montre que des résultats intéressants, ont déjà été obtenus, mais que les travaux ne sont qu'à leur début.

Les études chronobiologiques permettront d'expliquer les divergences de certains résultats.

Elles devraient permettre d'approfondir nos connaissances, sur la pathophysiologie de la maladie ulcéreuse, sur les mécanismes de l'ulcérogenèse. En effet, il est nécessaire de procéder à des études longitudinales et prolongées de la fonction gastrique, pour comprendre l'ulcérogenèse.

Les travaux comparant la structure temporelle de sujets sains et de patients ulcéreux doivent se poursuivre. Ils seront essentiels pour une approche rationnelle du traitement curatif de la maladie ulcéreuse.

De plus, ils pourraient permettre de définir des facteurs de risque : l'altération d'une ou de plusieurs caractéristiques d'un ou de plusieurs rythmes, pourrait être associée à un risque élevé, ou à un stade précédant la maladie. Ainsi, la correction précoce de cette altération pourrait donc constituer une nouvelle face de la thérapeutique préventive (26).

CHAPITRE IV

**L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT**

**MEDICAL DE L'ULCERE**

**GASTRO-DUODENAL**

1 - L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA MALADIE  
ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE

Le traitement médical de la maladie ulcéreuse a pour but d'obtenir la disparition des douleurs, d'accélérer la cicatrisation de l'ulcération, et de prévenir les rechutes.

La thérapeutique de cette maladie s'est profondément modifiée au cours de ces dernières années. De plus, il faut noter la mise sur le marché, depuis 1987, de plusieurs principes actifs nouveaux.

Les divers médicaments peuvent être classés schématiquement en 3 groupes (85):

1A - LES ANTIACIDES

1B - LES ANTISECRETOIRES

1C - LES AGENTS PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE

1A - LES ANTIACIDES (27, 52, 74, 85)

Les antiacides sont des médicaments capables de réduire de façon passive, la quantité d'ions  $H^+$  libres du contenu gastrique, par effet de neutralisation, ou par effet tampon sans intervenir directement sur les mécanismes de la sécrétion gastrique.

Les principes actifs antiacides majeurs sont :

- l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium
- l'hydroxyde, le trisilicate et le carbonate de magnésium
- le carbonate de calcium
- le bicarbonate de sodium

L'activité antiacide d'un produit est déterminée in vitro, par titrimétrie. Elle s'exprime :

- par le nombre de milliéquivalent d'ions  $H^+$ , qu'une quantité donnée d'antiacide (soit un poids déterminé, soit une unité thérapeutique) peut amener à un pH choisi arbitrairement (de 2 à 7 suivant les auteurs).

- ou par le nombre de millimole d'HCl nécessaire pour atteindre ce pH.

Les médicaments antiacides peuvent aussi protéger la muqueuse gastrique :

- en modifiant le taux de pepsine présent dans l'estomac
- en adsorbant les sels biliaires et les lysolécithines, qui peuvent venir endommager la muqueuse gastrique, lors d'un reflux duodéno-gastrique.

Dans ce cas, ce n'est pas le pouvoir antiacide qui entre en jeu, mais le pouvoir chélateur des composés.

- en formant un tapis isolant, le long de la paroi de l'estomac, dans le cas de formulations particulières des antiacides (silicate d'aluminium, diméthylpoly-siloxane).

Récemment, des études réalisées chez l'animal, ont montré que les antiacides exercent un rôle trophique sur la muqueuse et accroissent la synthèse des prostaglandines naturelles : ils protègent la muqueuse gastrique de l'agression par l'éthanol (1).

Il a été mis en évidence, par exemple, que l'hydroxyde d'aluminium exerce un rôle cytoprotecteur, en prévenant l'apparition des lésions induites par l'aspirine. Cet effet est en relation probablement avec la synthèse des prostaglandines endogènes au niveau de la sous-muqueuse. En effet, la synthèse des prostaglandines naturelles sur culture de macrophages, est fortement induite par les sels d'aluminium, sous la forme d'hydroxyde. Des essais thérapeutiques, chez l'homme, ont prouvé que le MAALOX<sup>R</sup> (antiacide à base d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium) exerce une action cytoprotectrice et stimule la synthèse des prostaglandines naturelles à la fois au niveau de l'antra et du duodénum (1).

Des travaux récents ont montré l'efficacité du MAALOX<sup>R</sup> à doses faibles, dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, en particulier chez les patients fumeurs.

En effet, il faut rappeler, que le fait de fumer retarde la cicatrisation de l'ulcère évolutif et favorise les récives, surtout dans la localisation duodénale de la maladie.

Le traitement d'entretien et le traitement d'attaque de la maladie ulcéreuse par le MAALOX<sup>R</sup>, font actuellement l'objet de nombreuses autres études cliniques.

Ces données récentes ouvrent donc de nouvelles voies pour l'utilisation des antiacides, qui sont prescrits à l'heure actuelle, pour leur action purement symptomatique.

La forme galénique influence l'activité thérapeutique des antiacides :

- les suspensions favorisent le contact entre l'antiacide et le contenu liquide de l'estomac.

- les gels adhèrent mieux à la muqueuse gastrique, mais ils ne sont pas toujours bien acceptés par les patients.

En plus de leur rapidité d'action, les produits sous forme de suspension buvable ou de gel, possèdent un bon pouvoir couvrant et sont évacués de l'estomac plus lentement, ce qui prolonge leur action.

- pour les comprimés, le temps de délitement doit être pris en considération.

Une classification des diverses formes galéniques peut être établie, par ordre décroissant de rapidité d'action (74) :

suspension et gel > poudre > tablettes à mâcher ou croquer > comprimés

Les tablettes à mâcher ou croquer, très pratiques, sont donc moins efficaces qu'un gel.

Les antiacides sont souvent employés pour des traitements de longue durée et l'observance sera fonction de leur acceptabilité.

1B - LES ANTISECRETOIRES (27, 84)

Il existe trois types d'antisécrétoires :

- a) Les anticholinergiques
- b) Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine : les anti-H2
- c) Les dérivés substitués des benzimidazolés

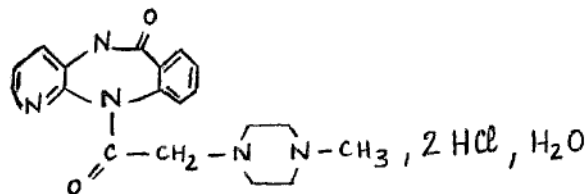
a) Les anticholinergiques

Ils ont été les premiers antisécrétoires utilisés dans le traitement de la maladie ulcéreuse. Ils agissent en bloquant les récepteurs muscariniques des cellules sécrétoires.

Avec l'atropine et les premiers anticholinergiques synthétiques de structure voisine des ammoniums quaternaires (diphémanil et propanthéline), l'inhibition de la sécrétion acide gastrique n'était obtenue qu'au prix d'effets secondaires importants liés à l'absence de sélectivité de ces drogues.

La pirenzépine (GASTROZEPINE<sup>R</sup>) est le dernier né des antimuscariniques de synthèse (22). Sa structure chimique tricyclique est proche de celle des antidépresseurs, mais cette molécule ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique.

Formule développée



dichlorhydrate de pirenzépine

La pirenzépine a comme particularité de présenter une activité antimuscarinique élective sur l'estomac. Ainsi, elle inhibe la sécrétion acide par blocage des récepteurs muscariniques de la cellule pariétale.

De plus, elle inhibe la sécrétion peptique et la sécrétion enzymatique du pancréas, mais contrairement aux anticholinergiques classiques, elle n'agit pas sur la sécrétion de bicarbonates.

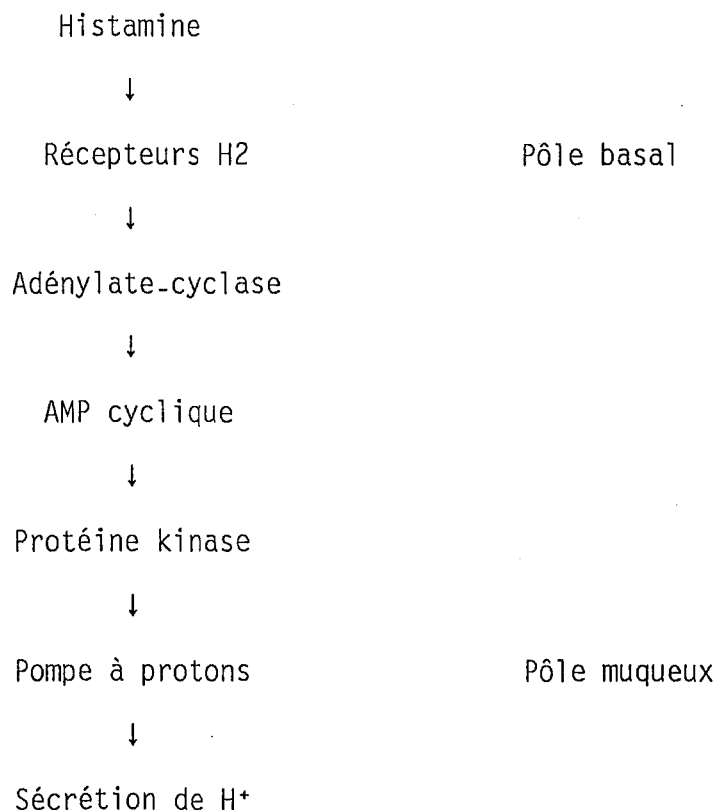
Aux doses thérapeutiques, elle ne modifie pas la motricité oesophagienne et gastrique.

La pirenzépine est utilisée dans la maladie ulcéreuse en poussée, exclusivement dans sa localisation duodénale, à la posologie de 3 comprimés par jour (3 x 50 mg), une demi-heure avant les repas. En effet, l'absorption de la pirenzépine est diminuée par les aliments.

La durée du traitement est de 4 semaines.

#### b) Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine

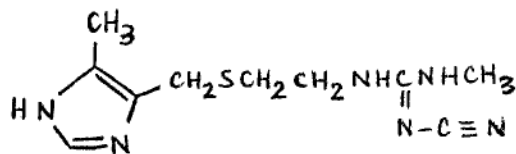
Au niveau du fundus gastrique, l'histamine présente en grande quantité, se fixe spécifiquement sur les récepteurs histaminiques H<sub>2</sub>, situés au niveau du pôle basal des cellules pariétales. Cette fixation va entraîner la stimulation de la sécrétion acide au niveau du pôle muqueux de ces cellules (78).





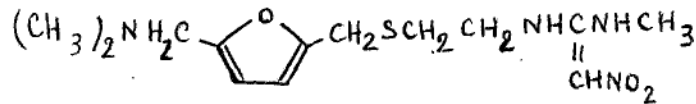
Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, prennent donc la place de l'histamine et bloquent ainsi la chaîne de réactions jusqu'à la sécrétion des ions H<sup>+</sup>. Ils occupent une place importante dans le traitement actuel de la maladie ulcéreuse.

Le premier des anti-H<sub>2</sub>, a été la cimétidine, qui a été commercialisée en 1977 (TAGAMET<sup>R</sup>). (78)



#### Cimétidine

Puis en 1981, un deuxième anti-H<sub>2</sub> est mis sur le marché : il s'agit de la ranitidine (AZANTAC<sup>R</sup>).



#### Ranitidine

Ces deux molécules ont donné lieu à de très nombreuses études comparatives.

Ces antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine : (61, 78)

- inhibent la sécrétion acide basale
- inhibent la sécrétion acide stimulée par un repas ou par différents stimulants pharmacologiques
- abaissent le débit total de pepsine, par diminution du volume de suc gastrique
- n'altèrent pas la production de mucus, ne modifient pas l'évacuation gastrique, n'affectent pas la sécrétion pancréatique.

De nombreuses interactions médicamenteuses sont décrites avec la cimétidine, du fait de l'inhibition du système enzymatique microsomal hépatique du cytochrome P450, et de la réduction du flux sanguin hépatique.

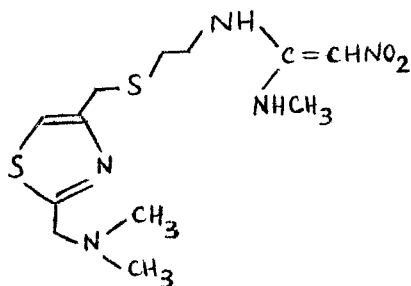
Ceci n'est pas observé avec la ranitidine, mais des publications parfois contradictoires ont fait état d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques entre la ranitidine et d'autres médicaments.

En effet, une étude récente a rapporté des interactions médicamenteuses avec la ranitidine soit par une augmentation de l'absorption (décrite avec le midazolam), soit par une altération de l'élimination rénale (procaïnamide) (38).

Dans l'état actuel des connaissances, ces interactions ne semblent pas significatives au niveau clinique.

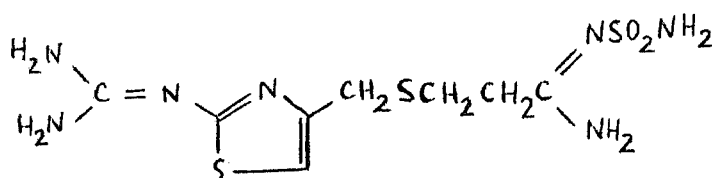
En avril 1988, deux nouveaux antihistaminiques H2 ont été mis sur le marché, il s'agit de :

- la nizatidine (NIZAXID<sup>R</sup>)



Nizatidine

- la famotidine (PEPDINE<sup>R</sup>)



Famotidine

- la nizatidine : (51)

Elle inhibe significativement la sécrétion acide basale et stimulée, en réduisant à la fois le volume sécrétoire gastrique et la teneur en pepsine. Il semble que la nizatidine interfère peu, avec le système enzymatique du cytochrome P450.

- la famotidine : (59)

Elle inhibe la sécrétion acide basale  
la sécrétion acide nocturne  
la sécrétion acide stimulée

Elle n'altère pas la sécrétion du mucus, n'affecte pas la vidange gastrique. Elle réduit la production de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique.

La famotidine n'interfère pas avec le système oxydasique du cytochrome P450 hépatique et ne modifie pas de façon significative le flux sanguin hépatique et/ou l'extraction hépatique des médicaments.

Les doses thérapeutiques de la famotidine sont inférieures à celles de la cimétidine, de la ranitidine et de la nizatidine.

Etude comparative :

\*  dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal :

- la cimétidine est utilisée à la dose quotidienne de 800 mg
- la ranitidine est prescrite à la dose quotidienne de 300 mg
- pour la nizatidine, la dose journalière recommandée est de 300 mg
- et pour la famotidine, la dose quotidienne recommandée est de 40 mg

La durée du traitement est généralement de 4 semaines. Toutefois, si l'ulcère n'est pas cicatrisé, après cette période, le traitement sera poursuivi 2 à 4 semaines supplémentaires.

\* pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodénal :

- la cimétidine est prescrite à la dose quotidienne de 400 mg
- la ranitidine peut être prescrite à la dose quotidienne de 150 mg
- pour la nizatidine, la dose recommandée est de 150 mg par jour
- pour la famotidine, il est recommandé que la poursuite du traitement se fasse à la posologie journalière de 20 mg.

c) Les dérivés substitués des benzimidazolés (27, 41, 85)

Cette nouvelle classe pharmacologique d'antisécrétoires, est actuellement représentée par l'oméprazole (MOPRAL<sup>R</sup>). L'effet antisécrétoire de cette molécule est lié à une inhibition de la sécrétion acide par blocage de l'enzyme  $H^+ - K^+$  ATPase des cellules pariétales : il s'agit du premier inhibiteur de la pompe à protons. L'oméprazole agit donc au stage terminal de la sécrétion acide, et permet ainsi un contrôle de la libération des ions  $H^+$ , indépendamment du type de récepteur stimulé.

Chez l'homme, après administration orale, l'effet antisécrétoire apparaît rapidement, en moins de deux heures, et se prolonge au delà de 24 heures, alors que le médicament a disparu totalement du plasma. Dans le cas d'une administration répétée pendant plusieurs jours, l'effet recherché augmente progressivement pour aboutir à un état stationnaire entre le 3ème et le 5ème jour.

L'élévation prolongée du pH antral entraîne une élévation de la gastrinémie. L'oméprazole est un composé liposoluble, détruit par l'acide chlorhydrique, ce qui nécessite l'utilisation de comprimés à délitement entérique.

Le traitement est effectué sur 4 semaines avec de faibles doses administrées quotidiennement (20 mg).

Ce médicament n'est pas commercialisé et fait encore l'objet de nombreuses études.

1C - LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE (27, 85)

a) Le sucralfate

b) Les prostaglandines

a) Le sucralfate (ULCAR<sup>R</sup>, KEAL<sup>R</sup>)

Il s'agit d'un sel d'aluminium appartenant à la famille des polyanions sulfatés.

- Dans l'estomac, en milieu acide, le sucralfate se polymérise pour donner une substance pâteuse, visqueuse, adhésive et chargée négativement, qui va se fixer préférentiellement sur les protéines des cratères ulcéreux chargés positivement. Le complexe ainsi formé, isole et protège les lésions, et s'oppose à la rétrodiffusion des ions H<sup>+</sup>.

Le pH optimum de fixation est compris entre 2 et 3. Cette fixation peut persister 3 à 6 heures.

Chez l'animal, comme chez l'homme, l'affinité du sucralfate est 6 à 7 fois plus importante pour les cratères ulcéreux, que pour la muqueuse gastrique normale, de même elle apparaît plus élevée pour le tissu cicatriciel.

- A côté de cette protection mécanique, le sucralfate exerce un pouvoir adsorbant à l'égard de la pepsine et des sels biliaires, qui lui permet de s'opposer à leur agression vis à vis des muqueuses lésées.
- Aux doses utilisées, il n'a pas d'effet sur le pH gastrique.
- Le sucralfate entraîne une stimulation des facteurs de protection physiologique de la muqueuse gastro-duodénale : en effet, il stimule la production de mucus, de bicarbonates et des prostaglandines endogènes gastriques.

Le sucralfate a été commercialisé, sous forme de comprimés à 1 g :

- ULCAR<sup>R</sup> comprimés 1g - boîte de 30 comprimés (mise sur le marché en 1984)
- KEAL<sup>R</sup> comprimés 1g - boîte de 30 comprimés (mise sur le marché en 1986)

En 1988, ont été mises sur le marché deux nouvelles présentations du sucralfate, également dosées à 1 g :

- ULCAR<sup>R</sup> granulés pour suspension buvable - boîte de 30 sachets
- KEAL<sup>R</sup> poudre pour suspension buvable - boîte de 30 sachets (91)

L'horaire d'administration contraignant, tient compte du fait que le sucralfate nécessite un pH gastrique inférieur à 3, pour être activé. Le schéma thérapeutique, dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux est donc le suivant :

- une prise (comprimé ou sachet), une demi-heure à une heure avant chacun des 3 principaux repas
- et une prise au coucher, environ 2 heures après le repas du soir

La durée du traitement est de 4 à 6 semaines.

Pour la prévention des rechutes de l'ulcère duodéal, il est prescrit :

- une prise le matin au réveil, une demi-heure à une heure avant le petit-déjeuner
- et une prise le soir . une demi-heure à une heure, avant le repas . ou au coucher, environ deux heures après le repas du soir.

#### b) Les prostaglandines (33)

Les prostaglandines jouent un rôle déterminant dans la régulation de l'équilibre, entre facteurs d'agression et facteurs de défense.

La mise en évidence d'un déficit en prostaglandine chez les ulcéreux gastriques et duodénaux, au niveau de l'antrum et du fundus, a donc ouvert la voie à une nouvelle orientation du traitement de la maladie ulcéreuse : l'idée d'utiliser les prostaglandines, dans un but thérapeutique était très séduisante.

Du fait de la nature très instable des prostaglandines naturelles, les chercheurs se sont orientés vers la synthèse de ces molécules, mais également de leurs analogues.

Les analogues synthétiques des prostaglandines, présentent des caractéristiques intéressantes, par rapport aux prostaglandines naturelles :

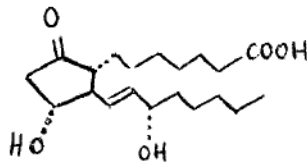
- une plus grande efficacité
  - une durée d'action plus longue
  - une meilleure tolérance
- } après administration par voie orale

Les études se sont orientées vers les prostaglandines de type E, qui présentent une double action antisécrétoire et cytoprotectrice.

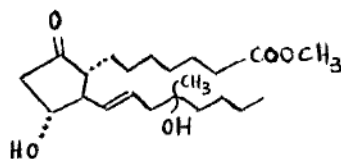
—> La première prostaglandine de synthèse, proposée dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal, a été le misoprostol (CYTOTEC<sup>R</sup> 200 microgrammes) mis sur le marché en 1987 (12).

Le misoprostol est plus précisément un analogue méthylé de la prostaglandine E1

Formules :



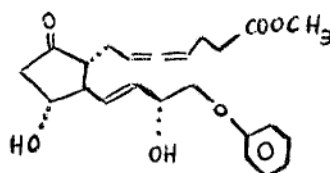
PGE1



Misoprostol

—> En 1988, une deuxième prostaglandine a été commercialisée : il s'agit de l'enprostil (GARDRINE<sup>R</sup> 35 microgrammes (20) - FUNDYL<sup>R</sup> 35 microgrammes). C'est un analogue de synthèse des prostaglandines endogènes de la série E2 (déhydroprostaglandine E2).

Formule de l'enprostil :





Le misoprostol et l'enprostil sont caractérisés par :

- l'inhibition de la sécrétion acide gastrique, se traduisant en particulier par
  - la diminution du débit acide basal
  - la diminution de la sécrétion acide stimulée (par la pentagastrine, par un repas test).
- la protection de la muqueuse gastrique : cytoprotection directe

Le misoprostol n'entraîne aucune modification de la gastrinémie, alors que l'enprostil inhibe le pic de gastrinémie post-prandiale, en agissant directement au niveau des cellules G à gastrine.

L'augmentation de la gastrinémie a été évoquée comme facteur favorisant la survenue de récurrences dans la mesure où elle entraîne un effet rebond de la sécrétion acide. Les anti-H2 augmentant les concentrations sériques de gastrine, il est intéressant de noter les effets respectifs du misoprostol et de l'enprostil sur ce paramètre.

Les prostaglandines sont connues pour leurs effets sur le muscle lisse :

- la diarrhée, qui a pu être observée avec le misoprostol et l'enprostil est en général modérée et transitoire.
- le risque abortif lié à leur action sur le muscle utérin, contre-indique leur emploi en cas de grossesse.

L'utilisation chez la femme en période d'activité génitale nécessite un moyen efficace de contraception.

L'enprostil et le misoprostol n'ont aucune action sur le cytochrome P450. La posologie dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif, est - pour le CYTOTEC<sup>R</sup>, de 4 comprimés par jour, lors des repas et le soir au coucher, pendant 4 à 8 semaines

- pour le FUNDYL<sup>R</sup>, ou la GARDRINE<sup>R</sup>, de 2 capsules par jour, le matin au lever et le soir au coucher, pendant 4 à 8 semaines.

D'autres prostaglandines sont actuellement en cours d'expérimentation :

- . une prostaglandine de synthèse de la série E1 (rioprostil)
- . une prostaglandine de synthèse de la série E2 (arbaprostil).

2 - ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES MEDICAMENTS PRESCRITS, DANS LE  
TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL

Dans l'état actuel de nos connaissances, la chronopharmacologie peut permettre d'aborder d'une manière nouvelle, le problème de l'optimisation de l'utilisation des médicaments. L'optimisation des médicaments correspondant à l'augmentation des effets recherchés et à la réduction des effets secondaires, a été recherchée, essentiellement

- par la manipulation des molécules, ou de la structure des substances utilisées.
- par l'amélioration de la forme galénique
- par le changement des voies d'administration...

Les études chronopharmacologiques montrent en effet, qu'une optimisation peut être obtenue, par un choix judicieux de l'heure d'administration des médicaments.

2A - ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES ANTIACIDES (31, 74, 91)

Le pH intragastrique s'élève à pH 5, après les repas, puis il va diminuer progressivement et se stabiliser entre 1,5 et 2, à la fin de la deuxième heure (le pH final peut être plus bas chez le patient ulcéreux).

Ainsi, le moment de la prise d'un médicament antiacide est un élément essentiel dans l'efficacité du traitement.

- Pris au cours des repas, un antiacide perd son intérêt thérapeutique car le bol alimentaire neutralise partiellement l'acidité gastrique.

- Pris avant les repas, il aura une action peu durable car il sera rapidement évacué par l'estomac.
- Par contre, administré une heure à une heure et demie après les repas, il assure la neutralisation continue de l'acidité gastrique.

L'administration dans les phases interdigestives, est justifiée par le fait que l'acidité gastrique est maximale de une heure à trois heures après les repas : au cours de cette période, l'effet tampon du repas ne compense plus la sécrétion acide provoquée par la prise alimentaire. Il est important de noter que la durée d'action des antiacides est brève, elle ne dépasse pas deux heures.

Les médicaments qui accélèrent la vidange gastrique, diminuent donc l'efficacité des antiacides.

Des études ont montré que le taux d'antiacide, évacué de l'estomac, sous forme inchangée est beaucoup plus important, à jeun, que dans la période postprandiale. Ceci confirme l'intérêt d'administrer ce type de médicaments après les repas.

Les antiacides sont en général prescrits à la demande, pour soulager les douleurs, en association avec un autre médicament antiulcéreux.

## 2B - ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES INHIBITEURS DES RECEPTEURS H2 DE L'HISTAMINE

De nombreux travaux ont été réalisés pour essayer d'optimiser le traitement de la maladie ulcéreuse.

Grâce aux enregistrements réalisés sur 24 heures, il a été observé que la sécrétion acide gastrique, chez des ulcéreux duodénaux est en moyenne deux fois plus importante que chez des sujets en bonne santé (figure 58).

- sujets ulcéreux :  $408,3 \pm 61,7$  mmol/l/24 h
- sujets sains :  $208,3 \pm 18,5$  mmol/l/24 h

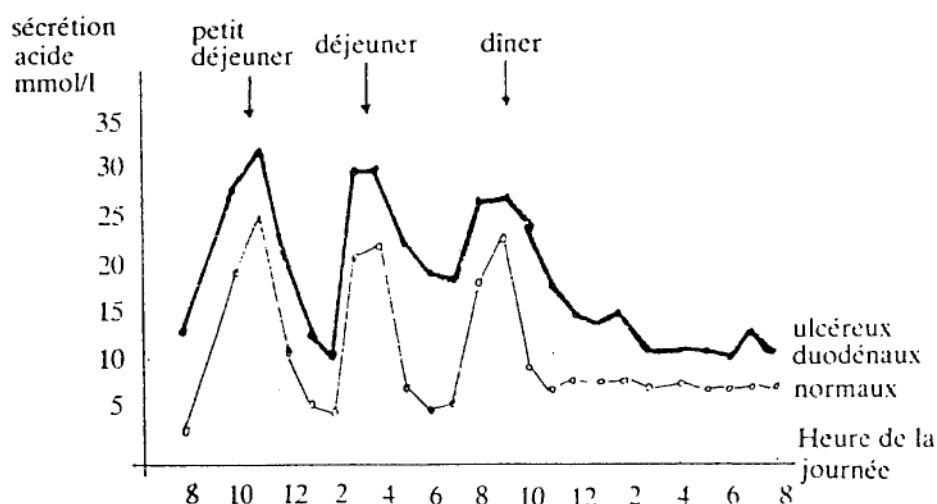


Figure 58 : Enregistrement sur 24 heures de la sécrétion acide chez des sujets sains et des patients ulcéreux duodénaux (73).

Cette hypersécrétion acide chez les patients ulcéreux duodénaux est décrite la nuit comme le jour.

La thérapie de l'ulcère duodéal avec des antihistaminiques H2 visait initialement à contrôler la sécrétion acide, au cours des 24 heures. Aujourd'hui, la réduction de la sécrétion acide nocturne est reconnue être le point le plus important dans le traitement de l'ulcère duodéal (2).

Pour l'ulcère gastrique, cet argument est moins convaincant, car le facteur d'agression chlorhydropeptique n'est habituellement pas un élément prépondérant. L'efficacité des anti-H2, dans ce type d'ulcère repose sur l'effet anti-sécrétoire mais pourrait résulter d'un effet cytoprotecteur (bien que les arguments en faveur d'une action cytoprotectrice des anti-H2 soient encore pour le moins insuffisants) (2).

Au cours de la journée, la sécrétion acide est largement tamponnée par les repas. De plus, indépendamment de la prise alimentaire, l'activité  $H^+$  intragastrique, durant la journée est plus faible qu'au cours de la nuit. L'activité  $H^+$  correspond à la concentration acide intragastrique, calculée sans coefficient

de correction, à partir de la mesure du pH intragastrique (19).

Durant la nuit, l'activité  $H^+$  horaire moyenne peut refléter une augmentation de 65 % par rapport à l'activité  $H^+$  de la journée, entrecoupée de repas et une augmentation de 30 % si les repas sont supprimés (15).

Les variations nycthémérales de l'activité dépendent surtout des variations du débit acide (2).

De plus, les résultats des études chronobiologiques réalisées chez des sujets ulcéreux, montrent le rythme circadien de la sécrétion acide basale gastrique, avec un taux sécrétoire maximal dans la soirée et minimal le matin.

La sécrétion acide nocturne est donc considérée comme un facteur pathogénique essentiel de la genèse, de l'évolution des ulcères, et de leurs récurrences.

Ces diverses constatations ont suggéré la nécessité d'assurer un contrôle efficace de la sécrétion acide durant la nuit (2).

Ainsi, de très nombreuses études, ont été réalisées avec les antihistaminiques  $H_2$  pour essayer d'adopter le meilleur schéma thérapeutique.

L'enregistrement continu du pH gastrique sur 24 heures, permet  
→ d'évaluer l'efficacité et la durée d'action d'un médicament antisécrétoire  
→ d'analyser les variations de ces deux paramètres en fonction de la chronologie d'administration de cet antiulcéreux.

Ainsi, la pH-métrie intragastrique de 24 heures est de plus en plus recommandée pour le choix de la posologie et du mode de fractionnement optimal d'un antisécrétoire gastrique.

SAVARINO et coll. ont prouvé la reproductibilité de cette méthode, chez des patients présentant un ulcère duodénal. L'utilisation répétée de la pH-métrie de 24 heures chez un même ulcéreux, pour étudier l'activité des antisécrétoires à différentes posologies semble donc possible (77).

La surveillance du pH gastrique peut être réalisée

- soit par aspiration de quelques millilitres du contenu gastrique, à intervalle régulier (toutes les heures en général).
- soit par la mise en place d'une électrode dans le corps gastrique, directement reliée à un pH-mètre (2).

a) La cimétidine

La cimétidine a été introduite en France, dans le traitement de l'ulcère gastrique et duodéal, à une posologie quotidienne de 1g, administrée en 4 prises (32) : 200 mg après chacun des 3 repas

et 400 mg le soir au coucher

Au bout d'un mois de traitement, la cimétidine par rapport au placebo, présente une efficacité statistiquement significative, sur la cicatrisation de l'ulcère et sur la disparition des douleurs. Il faut noter qu'un placebo donne des taux non négligeables de cicatrisation et de rémission des symptômes.

Quelques années plus tard, une dose quotidienne de 800 mg, administrée en deux prises de 400 mg, matin et soir, s'est avérée tout autant efficace :

- Aucune différence significative n'était mise en évidence dans l'inhibition de la sécrétion acide gastrique des 24 heures.

- L'efficacité de la cimétidine, après 4 ou 8 semaines de traitement selon ces deux modalités de traitement, était comparable (30).

Lorsque la cimétidine est administrée en traitement d'entretien sous forme d'une dose unique nocturne de 400 mg, elle prévient efficacement la récurrence ulcéreuse.

La réduction de la sécrétion acide nocturne, apparaissait être un élément important de l'efficacité thérapeutique.

Le traitement par une prise unique vespérale, semblait donc très intéressant et a donné lieu à de nombreuses études multicentriques françaises et étrangères comparant l'efficacité de 800 mg de cimétidine, administrée en une prise au coucher, ou en deux prises (9, 17, 30, 73) :

- Il apparaît que, sur une période de 24 heures, l'acidité intragastrique est réduite dans les mêmes proportions dans les deux cas.
- La réduction de la sécrétion acide nocturne au niveau de la concentration et du débit est plus marquée et plus durable après la prise vespérale.

Les variations observées ne sont pas statistiquement significatives.

Les résultats des diverses études réalisées aboutissent à une conclusion commune : une dose unique de cimétidine de 800 mg, au coucher, présente une efficacité équivalente voire supérieure, à deux prises quotidiennes de 400 mg, que ce soit dans la cicatrisation de l'ulcère duodéal, ou dans le soulagement des douleurs.

LUCIO CAPURSO et coll. (9) ont réalisé une étude comparant l'efficacité et les effets secondaires d'une dose de 800 mg de cimétidine, administrée en une ou deux prises quotidiennes, dans le traitement de l'ulcère duodéal en poussée. L'étude portait sur 197 sujets, présentant un ulcère duodéal confirmé par endoscopie.



Après 4 semaines de traitement, le taux de cicatrisation avec la prise vespérale était de 84 %, alors qu'il était de 68 % avec les deux prises quotidiennes de cimétidine.

La consommation d'antiacides ne différait pas de façon significative, entre les deux groupes. Il faut tout de même remarquer que le pourcentage de sujets utilisant des antiacides était plus faible dans le cas d'une seule administration quotidienne.

Le nombre d'effets secondaires relevés au cours de cette étude, était plus faible dans le cas d'une prise unique de cimétidine. Ainsi, une dose élevée de cimétidine, administrée au coucher, n'augmente pas le risque d'apparition d'effets indésirables.

M. DEAKIN et coll. ont comparé deux horaires d'administration d'une dose unique quotidienne de cimétidine, chez des sujets atteints d'un ulcère duodénal diagnostiqué par endoscopie (17).

Les patients prenaient des repas standardisés, à 08.00 h, 13.00 h et 18.00 h.

La cimétidine était administrée à la dose de 800 mg, soit à 23.00 h, soit à 18.00 h.

- Après la prise de 18.00 h, l'effet sur le pH intragastrique était moins prononcé mais d'une durée plus longue que celui observé après l'administration à 23.00 h.
- Administrée à 18.00 h, la cimétidine ne maintenait pas un contrôle efficace du pH intragastrique tout au long de la nuit.
- La prise de cet anti-H<sub>2</sub>, à 23.00 h, produisait une suppression complète de l'acidité pendant la nuit, ce qui n'était pas obtenu avec la prise de 18.00 h.
- La concentration nocturne de pepsine était diminuée respectivement de 53,6 % et de 23,5 %, après la prise de cet antiulcéreux à 23.00 h et à 18.00 h.

L'inhibition de l'activité peptique par dénaturation est plus importante après la dose vespérale, car l'augmentation du pH est plus forte.

Cette étude chronopharmacologique montre l'intérêt de l'administration de la cimétidine le soir au coucher.

*b) la ranitidine (2, 19, 30, 32, 61, 73)*

Dans le traitement de l'ulcère gastrique et duodéal, la posologie recommandée de la ranitidine était de 150 mg 2 fois par jour, matin et soir. Le choix de cette modalité de prescription était justifié par des données pharmacologiques : une dose orale de 150 mg de ranitidine inhibe la sécrétion acide gastrique induite par la pentagastrine, pendant 8 à 12 heures. Ainsi, l'effet antisécrétoire de la ranitidine, plus prolongé que celui de la cimétidine, permettait donc un traitement en deux prises quotidiennes. Les données fournies par les enregistrements pH-métriques gastriques de 24 heures, ont permis d'évaluer au mieux l'efficacité antisécrétoire de la ranitidine en fonction des modalités d'administration et ont orienté la prescription de cet anti-H<sub>2</sub>, vers une prise unitaire vespérale de 300 mg. De nombreux travaux ont ainsi été réalisés pour comparer l'efficacité thérapeutique d'une dose quotidienne de 300 mg de ranitidine administrée en deux prises et en une prise unique au coucher (2).

Nous pouvons citer l'essai multicentrique réalisé en Italie par DOBRILLA et coll. sur 168 sujets atteints d'un ulcère duodéal (2) :

- 81 patients recevaient 150 mg de ranitidine matin et soir
- 87 patients recevaient 300 mg de ranitidine le soir au coucher.

Les deux groupes thérapeutiques étaient comparables quant aux caractéristiques susceptibles d'influencer le résultat du traitement antiulcéreux (âge, sexe, poids, ancienneté de la maladie ulcéreuse et de la poussée actuelle, consommation de tabac et d'alcool).

L'efficacité thérapeutique était évaluée par la cicatrisation complète de l'ulcère après 4 semaines de traitement et sur la régression des symptômes ulcéreux (douleurs ulcéreuses, nausées, vomissements, douleurs rétrosternales). Les taux de cicatrisation après contrôle endoscopique pratiqué au bout de 4 semaines étaient de : 85 % sous 150 mg de ranitidine matin et soir

78 % sous 300 mg de ranitidine en une seule prise.

La différence n'était pas statistiquement significative.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par d'autres auteurs.

La cicatrisation de l'ulcère est le seul critère objectif de la guérison de la poussée ulcéreuse.

Le pourcentage de rémission symptomatique et le délai d'amélioration étaient comparables pour les deux modalités d'administration.

L'effet antalgique n'est pas corrélé à la cinétique des réponses antisécrétoires car il est similaire sur les périodes diurnes et nocturnes, dans les deux groupes. Il existe des discordances entre la cicatrisation et le soulagement de la douleur : l'effet antalgique s'exerce très rapidement, dans un délai variant de 1 à 4 semaines, indépendamment de la cicatrisation révélée par endoscopie.

C'est sur le soulagement des douleurs, que les malades jugent l'efficacité d'un traitement. Ce critère est donc essentiel à considérer, mais il pose le problème de son caractère subjectif.

Toutes ces études aboutissent à la même conclusion : le mode d'administration unitaire a le même pouvoir cicatrisant et le même pouvoir antalgique que le schéma thérapeutique classique. La ranitidine, à la dose de 300 mg administrée le soir au coucher, a la même efficacité que la même dose fractionnée en deux prises, pour le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal.

Il a été montré que la dose vespérale de ranitidine, inhibe la sécrétion acide nocturne de l'estomac de 85 % environ, alors que deux prises de 150 mg par jour, ne la réduisent que de 54 % (2).

La dose vespérale de 300 mg de ranitidine a globalement le même potentiel inhibiteur sur la sécrétion acide gastrique des 24 heures mais une meilleure efficacité sur la sécrétion acide nocturne que deux doses de 150 mg administrées à 12 heures d'intervalle.

WARZEE et coll. se sont intéressés à l'influence de l'heure d'administration de la ranitidine le soir, sur le profil de la sécrétion acide gastrique (95).

Le profil de l'activité acide de l'estomac, a été étudié chez des sujets sains, volontaires. Ces sujets ont subi 3 études pH-métriques ambulatoires, sur 24 heures, à 7 jours d'intervalle, dans des conditions expérimentales identiques (3 repas par jour à heures fixes, 2 400 calories par jour...).

Après randomisation et en double aveugle, un placebo ou de la ranitidine à la dose de 300 mg était administré :

- soit après le repas du soir (19.00 h)
- soit au coucher (22.00 h).

La corrélation observée entre le pH mesuré par l'électrode intragastrique et le pH du suc gastrique obtenu par aspiration, valide la méthode.

Du fait de son début d'action tardif, la prise à 22.00 h, modifie peu l'importante activité acide de la première partie de la nuit, alors que la prise à 19.00 h la supprime.

La durée d'action de la ranitidine administrée

- à 19.00 h est de : 12 heures
- à 22.00 h est de : 8 heures

Dans les deux cas, ni le regain d'activité acide observé au lever, ni le profil diurne ne sont modifiés de façon significative.

Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent une durée d'action et une inhibition, plus grandes de l'activité acide de l'estomac, quand la ranitidine est administrée après le repas du soir.

Cette étude chronopharmacologique est intéressante mais il faut noter qu'elle a été réalisée chez des sujets sains, elle devra être complétée par des essais réalisés chez des patients ulcéreux.

c) Le profil thérapeutique souhaitable, d'une molécule antisécrétoire

La mise en évidence des différentes phases de la sécrétion acide semble être l'apport le plus récent aux mécanismes de l'ulcérogenèse. Elle établit le rôle clé joué par la sécrétion acide nocturne (51).

De nombreux travaux ont, en effet, prouvé une corrélation entre l'inhibition de la sécrétion acide nocturne et le taux de cicatrisation des ulcères (2).

Il est donc essentiel, en thérapeutique, de moduler la sécrétion acide nyctémérale, pour avoir une bonne efficacité antiulcéreuse, tout en préservant au mieux, la physiologie gastrique diurne, donc un fonctionnement optimal de l'appareil digestif (51).

En effet, un certain nombre d'effets, liés à une puissante inhibition permanente de la sécrétion acide gastrique, ont été rapportés dans la littérature :

- pullulation microbienne
- production de nitrites par les bactéries
- hypergastrinémie.

Ainsi, pour une molécule antisécrétoire, le profil thérapeutique souhaitable correspond à :

- une inhibition puissante de la sécrétion acide, pendant toute la nuit
- une pharmacocinétique adaptée : l'action doit s'estomper au petit matin (51).

Un tel profil thérapeutique réalise une véritable chronorégulation de l'acidité gastrique.

2C - ETUDES CHRONOPHARMACOLOGIQUES DES PROSTAGLANDINES

M. DEAKIN et coll. ont étudié l'effet de l'enprostil sur l'acidité intragastrique, le débit d'acide et le débit de pepsine, sur une période de 24 heures, chez des sujets présentant un ulcère duodéal en phase de rémission (16). Ils ont comparé l'efficacité de deux schémas thérapeutiques :

2 prises quotidiennes de 35 µg (7.30 h et 23.00 h)

et une dose unique vespérale de 70 µg (23.00 h).

L'enprostil administré deux fois par jour, diminuait l'acidité intragastrique de 24 heures, de 38 %, alors qu'une dose unique au coucher l'inhibait de 33 %.

Au cours de la nuit (de 00.30 h à 07.00 h) :

\* le débit acide était diminué respectivement de 80 % et de 79 %

\* le débit de pepsine était diminué respectivement de 85 % et de 63 %

\* la diminution du volume de la sécrétion gastrique était plus marquée après l'administration de l'enprostil à 23.00 h.

DAMMANN et coll. ont comparé l'efficacité de 2 schémas thérapeutiques du rioprostil (14) : 600 µg en une prise au coucher

et 300 µg matin et soir.

Ils ont étudié l'activité antisécrétoire et la durée de l'effet du rioprostil sur la sécrétion acide gastrique de 24 heures, pour ces deux modalités d'administration.

Les essais étaient réalisés en double aveugle, contre placebo, chez des sujets sains, sur trois périodes de 24 heures.

L'acidité gastrique nocturne (de 24.00 h à 08.00 h) était diminuée de :

52 % dans le cas d'une administration biquotidienne

74 % dans le cas d'une prise unitaire vespérale.

Durant la journée (de 09.00 h à 18.00 h), l'activité H<sup>+</sup> était diminuée de 33 % dans le cas de deux prises de rioprostil  
15 % dans le cas d'une seule prise au coucher.

Le principal effet indésirable des prostaglandines est la diarrhée. Il est intéressant de noter que l'incidence de la diarrhée diminue, lors de l'administration en une seule prise vespérale.

Les études chronopharmacologiques des analogues de synthèse des prostaglandines, sont peu nombreuses à l'heure actuelle. De telles études doivent être rapprochées des travaux basés sur la chronobiologie des prostaglandines naturelles.

## 2D - LES MODIFICATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES CONSTITUTIFS DE L'ORGANISME RECEVEUR, INDUITES PAR LES ANTIULCEREUX

Peu de travaux ont été menés dans ce domaine.

- SALMON et coll. ont montré que la cimétidine avait un effet chronopharmacologique en modifiant le rythme circadien de la gastrine : cet anti-H<sub>2</sub> modifie le pic du taux sérique de cette hormone qui survient à 16.00 h (7, 8, 75).
- B. TARQUINI a décrit les variations des effets de la cimétidine sur la sécrétion de prolactine (68).

## 3 - LA CHRONOLOGIE DES ADMINISTRATIONS

Dans le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux, les horaires d'administration des divers médicaments prescrits, doivent être bien précisés et respectés de façon rigoureuse.

Si les patients ulcéreux sont polymédicamentés, le pharmacien doit leur indiquer, de façon claire et précise, les horaires de prise, préférentiels de chaque médicament.

Ainsi, une chronologie adéquate des administrations permettra d'éviter le risque d'une interaction médicamenteuse :

- En effet, les antiacides peuvent diminuer l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il est recommandé de retarder autant que possible la prise des antiacides par rapport aux autres médicaments (par exemple, en respectant un intervalle de deux heures). Cette règle devra être suivie dans le cas de l'association d'antiacides et d'enprostil (GARDRINE<sup>R</sup> - FUNDYL<sup>R</sup>).
  
- Le sucralfate peut entraîner également un retard et/ou une diminution de l'absorption des médicaments administrés simultanément (Digoxine-Anticoagulant oraux - Phénytoïne). Il faut donc prendre le sucralfate à distance des autres produits : il est recommandé de respecter un délai de deux heures.

Dans le tableau chronologique des administrations qui suit (tableau 59), nous avons pris en compte seulement les interactions médicamenteuses possibles, au niveau de l'absorption.



Tableau 59 : TABLEAU CHRONOLOGIQUE DES ADMINISTRATIONS (31, 91)

TOPIQUES	MEDICAMENTS	00.00 h	07.00 h	12.00 h	20.00 h	23.00 h
	ASSOCIES (V.O.)		08,30 h	13,30 h	21,30 h	
* ANTIACIDES						
Hydroxydes de magnésium et d'aluminium, associés au carbonate de magnésium	Indométacine <sup>R</sup> - Indocid <sup>R</sup> - Chrono-indocid <sup>R</sup>					
Hydroxydes d'aluminium et Carbonate de calcium (à fortes doses)	Phosphore (apports)					
Hydroxydes de magnésium et d'aluminium	Salicylés					
	Anti-H2 - cimétidine - ranitidine - nizatidine					
	Péfloxacine <sup>R</sup> Péflacine <sup>R</sup>					
Hydroxyde d'aluminium	Bêta-bloquants - Lopressor 200 <sup>R</sup> - Sactal <sup>R</sup>					
	Chlorpromazine - Largactil <sup>R</sup> - Largatrex <sup>R</sup>					
	Cyclines (voie orale)					
	Diflunisal <sup>R</sup> - Dolobis <sup>R</sup>					
	Isoniazide <sup>R</sup> - Rimifon <sup>R</sup>					
Phosphate d'aluminium	Furosémide (diurétiques de l'anse) <sup>R</sup> - Lasilix <sup>R</sup>					
	Péfloxacine - Péflacine <sup>R</sup>					

V.O. : voie orale

TOPIQUES		MEDICAMENTS		00.00 h	07.00 h	12.00 h	20.00 h	23.00 h
GASTRO-INTESTINAUX		ASSOCIES (V.O.)			08,30 h	13,30 h	21,30 h	
* ANTIACIDES		•						
Trisilicate de magnésium		Dexaméthasone - Dectancy <sup>R</sup>			• x	• x	• x	
		Digoxine (digitaliques)			• x	• x		x
		Fer (sels de)			• x	• x		x
		Nitrofurantoïne - Furadantine <sup>R</sup>			• x	• x	• x	
CHARBON		Digitaliques			• x	x	x	x
		Nizatidine			x	x	x	•
KAOLIN (silicate d'aluminium hydraté)		Lincomycine (lincosanides)			x •	x •	x •	

V.O. : Voie orale

4 - PERIODICITE SAISONNIERE DE LA MALADIE ULCEREUSE (23, 86)

Le problème de la périodicité saisonnière de la maladie ulcéreuse, n'est pas nouveau et a été décrit depuis assez longtemps dans les livres de médecine générale. Avec le développement de la gastro-entérologie, comme discipline clinique, les études se sont multipliées et les résultats obtenus sont très variables (23) :

- HAFTER, dans les années 70, signalait seulement de faibles variations selon les mois, dans les rechutes des ulcères gastriques et duodénaux.
- PIPER également ne mettait pas en évidence une telle périodicité.
- Plus récemment, l'équipe de SAFRANY, démontra une distribution saisonnière des ulcères gastriques et duodénaux, avec des pics en février et en septembre.
- BRETZKE réalisa, pendant 5 années consécutives, 10 500 endoscopies, au cours desquelles il détecta 1 115 ulcères gastriques et 1 383 ulcères duodénaux. L'étude des variations mensuelles, du nombre d'ulcères détectés, montrait que des petits pics apparaissaient
  - en avril et en septembre pour les ulcères gastriques
  - en mai et en novembre pour les ulcères duodénaux.

Par contre, ces deux types d'ulcères étaient moins fréquents au cours du mois de juillet.

Ces données n'ont pas été soumises à une analyse statistique.

- MOSHAL et ses collaborateurs, sur les 3 392 ulcères duodénaux détectés par endoscopie, entre 1972 et 1979, ont pu observer de nettes différences selon les saisons : les taux d'ulcères détectés mensuellement, étaient plus élevés en automne et en hiver et plus faibles au printemps et en été.

-MARKIEWICZ et coll. d'après une analyse rétrospective des résultats de 3650 endoscopies, effectuées chez des sujets symptomatiques, de Janvier 1978 à Septembre 1981 et d'Avril 1982 à Septembre 1984, ont montré que la fréquence de l'apparition des ulcères gastriques et duodénaux était faible en été et maximale au printemps et à l'automne (39).

- Une étude comparant le nombre d'ulcères gastriques et duodénaux diagnostiqués mensuellement par rayons X, sur une période de 3 ans, montrait pour les ulcères gastriques • deux pics, un en janvier et un en septembre.

- les taux les plus faibles en juillet.

Par contre, les ulcères duodénaux apparaissent de façon significative plus fréquents en octobre et en novembre et moins fréquents en août.

Ces divers travaux nous prouvent que les résultats peuvent varier d'une étude à l'autre. Ces différences peuvent être expliquées en particulier :

- par les méthodes de diagnostic, qui sont plus performantes que celles utilisées dans le passé.
- par des techniques de diagnostic variables selon les études.
- par les critères d'inclusion des patients dans les études.

De plus, un nombre non négligeable d'ulcères sont asymptomatiques et ne seront pas diagnostiqués. Ainsi, les données obtenues à partir d'endoscopies réalisées chez des patients présentant des douleurs, peuvent donc ne pas correspondre à la réalité.

En général, les patients viennent consulter seulement si ils souffrent. De plus, les consultations médicales peuvent être différées, ce qui rend toute étude, irrégulière et incomplète.

Il est certain, d'après les essais contre placebo, que des ulcères guérissent spontanément en quelques semaines.

Ainsi, chaque patient devrait être suivi au moins pendant toute une année, avec des examens répétés régulièrement, pour pouvoir objectiver toutes les rechutes. Le problème est lié au nombre de contrôles durant l'année, que les sujets devraient subir : il serait très difficile d'imposer aux patients par exemple, un contrôle endoscopique mensuel.

De plus, des individus très coopérants peuvent ne pas être représentatifs, de tous les sujets souffrant de la maladie.

RYBICKA a suivi 10 sujets ulcéreux, pendant 8 années consécutives (23). Cet auteur précisait que certains ulcères asymptomatiques avaient pu échapper aux endoscopies répétées tous les 3 mois.

Des rechutes ont été observées chaque année, chez tous les patients :

Pour six d'entre eux, elles apparaissent toujours au printemps et pour les autres, toujours à l'automne.

La prédisposition pour développer un nouvel ulcère, au cours des diverses saisons, peut donc varier selon les individus.

Ces diverses études prouvent qu'il doit y avoir des facteurs saisonniers, qui prédisposent à l'agression de la muqueuse gastrique et duodénale, ceci se traduisant donc par une périodicité saisonnière des ulcères (86). Elle n'explique certainement pas l'étiologie de la maladie ulcéreuse, cela pourrait être seulement un facteur modulant son évolution naturelle. Cette périodicité devra être étudiée en parallèle avec les rythmes circannuels, caractérisant la fonction gastrique.

Toutes les études portant sur la périodicité saisonnière de la pathologie ulcéreuse, ont été réalisées sous notre climat, il serait donc intéressant de pouvoir les comparer avec des travaux effectués dans les mêmes conditions, sous d'autres latitudes.

## 5 - NOTION DE TRAITEMENT PREVENTIF PROGRAMME

Les études prouvant la périodicité saisonnière des rechutes ulcéreuses, ont conduit à la notion de traitement préventif programmé (21) : en effet, il pourrait être inutile de suivre un traitement d'entretien de façon continue toute l'année, celui-ci pourrait être suffisant pendant certaines périodes bien définies.

Quelques essais isolés, ont montré une diminution de la fréquence des récurrences à la suite de cures systématiques de 150 mg de pirenzépine, pendant 6 semaines au printemps et à l'automne (21).

GIBINSKI et coll. ont réalisé une étude multicentrique, basée sur l'administration préventive de pirenzépine, au printemps (de janvier à mars) et à l'automne (de septembre à novembre) : le traitement durait six mois au total.

Ce projet différait donc des traitements d'entretien habituels, car l'administration de la pirenzépine était discontinuée.

Des patients ont suivi ce traitement, pendant deux ans.

Ils étaient soumis à trois endoscopies par an, dont deux au moment des périodes critiques, pendant lesquelles ils étaient traités.

Les pics dans le taux de rechute, qui pouvaient être attendus en février et en septembre, n'ont pas été observés (23).

Les résultats d'une étude épidémiologique des rechutes ulcéreuses, réalisée entre 1979 et 1981, dans la région de Turin, révélaient pour le taux d'ulcères détectés mensuellement (55) :

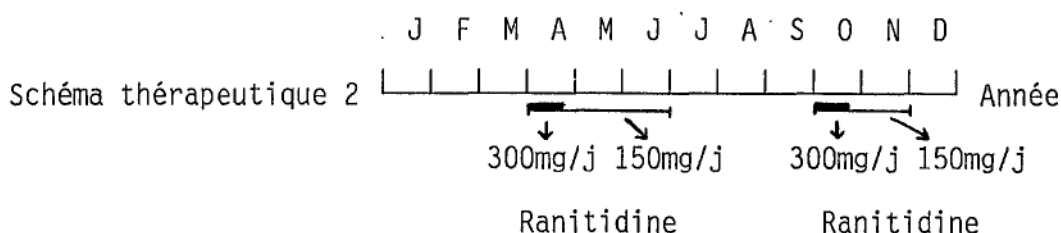
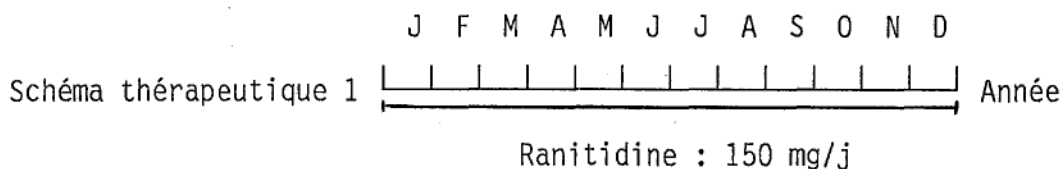
- une diminution significative au mois d'août
- et deux pics caractéristiques, un en juillet et l'autre en octobre - novembre.

PALMAS F. et coll. ont ainsi décidé de comparer l'efficacité d'un traitement d'entretien continu, par rapport à un traitement préventif programmé (55).

Sur les 70 patients ulcéreux duodénaux, inclus dans l'étude :

- 35 sujets recevaient une dose quotidienne de 150 mg de ranitidine, tout au long de l'année (schéma thérapeutique 1)
- les autres prenaient de la ranitidine à la dose de 300 mg par jour, pendant les trois premières semaines d'avril, puis ensuite à la dose de 150 mg par jour, jusqu'à la fin du mois de juin.

Le même protocole de traitement était répété à l'automne : une dose quotidienne de 300 mg de ranitidine était administrée pendant les trois premières semaines d'octobre, puis cette dose diminuée de moitié, était poursuivie jusqu'à la fin du mois de novembre (schéma thérapeutique 2).



Les patients étaient inclus dans l'étude, après la guérison récente d'un ulcère (trois mois). Ils avaient été soumis à deux endoscopies, permettant d'objectiver la présence puis la cicatrisation de cet ulcère.

Au cours de cette étude, les taux de rechutes ulcéreuses, observées au bout de six et douze mois, étaient les suivants :

	6 mois	12 mois
schéma thérapeutique 1	24 %	31 %
schéma thérapeutique 2	17 %	23 %

Il n'y a donc pas de différence significative entre les résultats obtenus pour le traitement d'entretien continu et le traitement saisonnier.

Ces études sont intéressantes à citer, mais il est encore trop tôt pour pouvoir apprécier l'efficacité réelle d'un traitement préventif programmé. Des travaux complémentaires devront être réalisés dans ce domaine : en effet, ce type de traitement d'entretien devrait peut être, être personnalisé pour présenter un intérêt thérapeutique.



# CONCLUSION

Les biologistes et les médecins ont été amenés par les faits à reconnaître, qu'il existe une variabilité périodique, donc prévisible des êtres vivants en fonction du temps.

La mise en évidence et l'étude des rythmes biologiques ont donc abouti à la naissance d'une discipline scientifique nouvelle, la chronobiologie.

Les chercheurs dans ce domaine ont su, par de multiples contacts et collaborations, passer rapidement à la recherche appliquée, tout en continuant à enrichir la recherche fondamentale.

La chronobiologie réunit et engendre la chronophysiologie, la chronopathologie, la chronotoxicologie, la chronopharmacologie.

L'heureuse conjonction de l'apparition de nouvelles techniques d'exploration non invasives, et du développement des connaissances chronobiologiques, devra permettre d'avoir, non pas une "photographie" d'un malade, à un instant donné, mais bien le "film" de son évolution temporelle.

Au cours de ce travail, nous avons montré l'intérêt de la chronobiologie en physiologie et pathologie gastrique : nous nous sommes intéressés aux divers rythmes biologiques mis en évidence au niveau gastro-duodéal, chez le sujet sain et à leurs perturbations, chez le patient ulcéreux.

Un domaine, où il n'est plus possible de ne pas tenir compte de l'organisation temporelle des organismes, est la pharmacologie. En effet, les molécules médicamenteuses, suivant l'horaire de leur administration, n'ont pas le même effet thérapeutique, qualitativement et quantitativement.

De plus, cet effet varie aussi, suivant que ces médicaments sont administrés chez des individus sains, c'est à dire chronobiologiquement stables, ou chez des sujets malades, présentant donc une chronopathologie.

De telles observations ont été décrites pour certains médicaments anti-ulcéreux.

Les résultats des études chronopharmacologiques, ouvrent la voie à une nouvelle approche de la thérapeutique.

L'objectif de la chronothérapie est de rechercher, par la distribution temporelle des médicaments, une meilleure efficacité et si possible une meilleure tolérance du traitement.

Ces notions nous permettront ainsi de répondre, d'une manière justifiée objectivement, à la question si souvent posée par les malades :

"A quelle heure dois-je prendre ces médicaments ?"

Les travaux concernant la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale ont permis de mettre en évidence le rôle essentiel de la sécrétion acide nocturne et ainsi d'aborder l'optimisation du traitement médical, en réalisant une véritable chronorégulation de l'acidité gastrique.

Compte tenu des différences possibles de synchronisation et surtout des variations interindividuelles des rythmes physiologiques et pathologiques, il apparaît nécessaire, à l'heure actuelle, de faire référence à une optimisation temporelle individualisée.

Le développement de la chronothérapie passe donc nécessairement par :

- l'acquisition de "marqueurs" de rythmes, chez un patient, pour une pathologie donnée, afin de connaître le fonctionnement de quelques oscillateurs, chez cet individu.

- la mesure de repères temporels internes, qui pourront servir de guide pour le traitement.

Ce type de thérapeutique implique donc une meilleure connaissance du malade : l'évaluation de la chronosusceptibilité individuelle permettra une meilleure personnalisation de la thérapeutique en général, et du traitement médicamenteux en particulier. Un tel traitement s'adressera à un patient et non pas à une pathologie.

- la mise en place d'études chronopharmacologiques, au sein de toutes les unités de recherche des laboratoires pharmaceutiques.

- l'utilisation de techniques fiables, permettant de délivrer les médicaments à une heure optimisée individuellement.

De récents travaux, tant dans le domaine du traitement du cancer, que celui du diabète ou de certaines formes de stérilités, montrent l'intérêt de pompes portables ou implantables. En effet, ces systèmes peuvent permettre une administration programmée des médicaments grâce à un débit variable, ce qui réalise donc une adaptation posologique temporelle au long cours.

- l'éducation des médecins et des pharmaciens, en matière de chronobiologie et de chronopharmacologie.

Ces disciplines font déjà l'objet d'un enseignement universitaire et/ou post-universitaire, en Hollande, en Allemagne et en Italie. En France, le Professeur F. DELBARRE a pris l'initiative de créer un tel cours, dans le cadre d'une coopération internationale. L'enseignement de la chronobiologie est encore très limité, nous espérons que d'ici quelques années, cette discipline scientifique, aura sa place dans les études de Médecine et de Pharmacie.

En effet, les médecins devront non seulement diagnostiquer la maladie, mais également analyser la structure temporelle du patient.

Les pharmaciens, à l'officine, auront un rôle important dans l'information du malade, concernant la chronothérapie.

Les posologies classiques seront remplacées par des schémas thérapeutiques, plus précis et personnalisés, qui pourront surprendre les sujets.

Malgré le développement d'études chronopharmacologiques, il faut bien reconnaître, que les exemples de chronothérapie ne sont pas nombreux, à l'heure actuelle, mais nous pouvons penser, qu'ils auront une place privilégiée, dans les années à venir.

Citons enfin GALLIEN, qui avait déjà mis en évidence l'importance du moment d'administration des médicaments :

"... Ce qui constitue cette méthode (thérapeutique), c'est la qualité des médicaments et leur quantité, leur mode d'administration, et l'opportunité de leur administration, dont la connaissance est la plus difficile de toutes, car l'occasion est très fugitive..."

"DE LA METHODE THERAPEUTIQUE A GLAUCON "

- vers 190 après J.C. -

\*

\*

\*



# GLOSSAIRE

ACROPHASE (d'un rythme)

On appelle acrophase, la localisation du sommet de la variation, dans l'échelle des temps, pour la période considérée.

AGENT D'ENTRAINEMENT

Synonyme de synchroniseur.

AMPLITUDE (d'un rythme)

Elle se définit comme la moitié de la variabilité totale du rythme pour la période considérée.

CHRONERGIE (d'un agent physique ou chimique)

Elle se définit comme les variations rythmiques des effets d'un agent physique ou chimique que ces effets soient recherchés ou non.

La chronergie d'un agent physique ou chimique est gouvernée par la chronopharmacocinétique de cet agent et par la chronesthésie des systèmes biologiques cibles.

CHRONESTHESIE (d'un biosystème)

Elle se définit comme les variations rythmiques de la susceptibilité d'un biosystème.

CHRONOBIOLOGIE

Elle se définit comme l'étude de la structure temporelle des organismes et de ses altérations.

CHRONOGRAMME

Graphe indiquant les différentes valeurs prises par une grandeur biologique (moyenne  $\pm$  SEM), en fonction du temps.

CHRONOPATHOLOGIE

C'est l'étude objective de l'altération pathologique de la structure temporelle de l'organisme.

CHRONOPHARMACOCINETIQUE ou CHRONOCINETIQUE (d'un médicament)

Elle est définie comme l'ensemble des variations biopériodiques, de sa biodisponibilité dans le sang, de sa pharmacocinétique et/ou de l'élimination par voie urinaire, sudorale...



## CHRONOPHARMACOLOGIE

Elle se définit d'une part, comme l'étude des variations de l'activité ou de la toxicité d'un médicament, en fonction du moment de son administration et, d'autre part, comme l'étude des modifications des rythmes biologiques constitutifs de l'organisme receveur, provoquées par la prise de ce médicament.

## CHRONOTHERAPEUTIQUE

Optimisation des effets thérapeutiques d'un médicament, c'est à dire, augmentation des effets désirés et/ou réduction des effets indésirables, en choisissant la meilleure heure d'administration possible et en utilisant les acquis de la chronopharmacologie.

## CIRCADIEN (rythme)

Rythme biologique dont la période est comprise entre 20 et 28 heures.

## CIRCAMENSUEL (rythme)

Rythme biologique de période égale à un mois environ.

CIRCANNUEL (rythme)

Rythme biologique de période égale à un an environ.

COSINOR (méthode du)

Méthode mathématique, mise en oeuvre pour détecter et analyser un rythme biologique. Elle consiste à rechercher la fonction sinusoïdale, qui se rapproche le plus des mesures temporelles expérimentales.

FREQUENCE (d'un rythme)

C'est le nombre de cycles qui se produit par unité de temps.

INFRADIEN (rythme)

Rythme biologique dont la période est comprise entre 28 heures et 2,5 jours.

MESOR (d'un rythme)

Il correspond au niveau ajusté du rythme, pour la période considérée.

PERIODE (d'un rythme)

Elle correspond à la durée d'un cycle complet d'une variation rythmée.

SYNCHRONISEUR

Facteur de l'environnement dont les variations périodiques, sont susceptibles de modifier les rythmes biologiques.

ULTRADIEN (rythme)

Rythme biologique dont la période est comprise entre 0,5 et 20 heures.

ZEITGEBER (donneur de temps)

Synonyme de synchroniseur.

# ANNEXES

- LISTE DES SPECIALITES ANTIACIDES
- LES ANTIHISTAMINIQUES H2
- DOSSIERS TECHNIQUES DES DEUX DERNIERS ANTIHISTAMINIQUES H2,  
MIS SUR LE MARCHE (COMMUNIQUEES PAR LES LABORATOIRES  
CORRESPONDANTS) :
  - \* PEPDINE<sup>R</sup> : LABORATOIRES MERCK SHARP et DOHME-CHIBRET
  - \* NIZAXID<sup>R</sup> : LABARATOIRES LILLY FRANCE

LES ANTIACIDES (52, 91)

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
ACIDRINE <sup>R</sup> Tableau C	+				Myrtécaïne (anesthésique de contact) Sulfate de galactane (mucoprotecteur)	Comprimés non sécables (à sucer ou à croquer)
ALUCALM <sup>R</sup>	+			+	Sorbitol	Comprimés à croquer non sécables
ANACIDASE SCOPOLAMINE <sup>R</sup>	+		+	+	Phosphate disodique gelose Bromhydrate de scopolamine	- poudre (sachets) - tablettes à croquer
ANTI-H <sup>R</sup>	+		+	+		- poudre - tablettes à croquer
AZYM <sup>R</sup>	+	+	+	+	Sulfate de sodium Phosphate disodique	- poudre - comprimés à croquer
BEDELIX <sup>R</sup>	+	+			Montmorillonite beidellitique (argile)	poudre (sachets)
BI-CITROL <sup>R</sup>				+		granulés
BOLCITOL <sup>R</sup>					Association phytothérapeutique	liquide

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
CARBOMUCIL <sup>R</sup>		+			Gomme de sterculia charbon	granulés
CARBOPHOS <sup>R</sup>			+		Charbon Extrait de réglisse Bromure de sodium	Comprimés à croquer sécables
CAVED'S <sup>R</sup>	+	+			Suc de réglisse déglycyrrhizinisé Rhizome d'acore	Comprimés à croquer
CHLORUMAGENE <sup>R</sup>		+				Poudre
CONTRACIDE <sup>R</sup>	+	+			Diméticone (protecteur de la muqueuse gastrique)	Suspension buva- ble (flacon)
DEXTOMA <sup>R</sup>	+	+				Comprimés à croquer
DIGESTIF MARGA <sup>R</sup>	+	+	+			Tablettes à sucrer
DIMALAN <sup>R</sup>	+	+			Diméticone (protecteur de la muqueuse gastrique)	Suspension buva- ble (flacon)
DOLOGASTRINE <sup>R</sup>		+		+	Codéine Phosphate disodique Sulfate de sodium	Poudre (sachets)
DOPS <sup>R</sup>		+	+	+	Oxyde de titane (protecteur de la muqueuse gastrique)	- poudre - tablettes à croquer

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
ENO sel de fruit <sup>R</sup>				+	Acide tartrique	poudre à ingérer effervescente (flacons - sachets)
EPIGASTRYL <sup>R</sup>	+				Sorbitol	Poudre (sachets)
GASTRALUGEL <sup>R</sup>	+				Silice amorphe (protecteur de la muqueuse gastrique)	Comprimés à croquer ou à sucer
GASTRAMINE <sup>R</sup>				+	Carbamide	Poudre (sachets à deux compartiments)
GASTREX <sup>R</sup>	+	+				Comprimés à croquer
GASTRIC VICHY <sup>R</sup>	+	+			Sels de Vichy Poudre d'écorce de bourdaine Poudre de réglisse	Comprimés à croquer
GASTROLENA-SORBITOL <sup>R</sup>				+	Octavérine (antispasmodique musculotrope) Lactose Sorbitol (cholagogue)	Poudre (sachets)

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
GASTROPAX <sup>R</sup>	+	+	+	+	Charbon Réglisse pulvérisée Teinture de Belladone Teinture de Badiane Thym pulvérisé Sulfate de sodium	Poudre
GASTROPULGITE <sup>R</sup>	+	+			Attapulgite de Mormoiron (pansement gastrique)	Sachets
GELOGASTRINE <sup>R</sup>	+				Gelose Gelatine	- tablettes - granulés
GELOX <sup>R</sup>	+	+			Montmorillonite beidellitique (argile)	Suspension buva- ble (sachets)
GELUSIL <sup>R</sup>	+	+				Comprimés à croquer ou à sucrer
GELUSIL LACTE <sup>R</sup>	+	+			Lait dégraissé (protéines amphi- tères)	Poudre (sachets)
HEPARGITOL <sup>R</sup>				+	Arginine Sorbitol Acide citrique	Paquets bipoches



SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
HEPATO DOSE <sup>R</sup>		+		+	Sulfate de sodium Phosphate disodique Méthénamine	Granulés effervescents
JECOBIASE <sup>R</sup>				+	Sulfate de sodium Chlorure de magnésium	Ampoules buvables
JECOPEPTOL <sup>R</sup>	+	+	+	+	Méthénamine Pipérazine	Poudre
KALICITRINE <sup>R</sup>		+			Citrate de choline Citrate de potassium	Ampoules buvables
KAOMUTH SANS BISMUTH <sup>R</sup>	+	+			Poudre de belladone	Poudre
LYCAON <sup>R</sup> gelée orale	+				Mannitol	Gel (sachets)
LYOPHOS <sup>R</sup>	+				Allantoïne (action cicatrisante) Gaïazulène (action antiinflammatoire)	Comprimés à croquer
MAALOX <sup>R</sup>	+	+				- comprimés à croquer ou à sucer - suspension buvable (flacons - sachets)

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
MAGNEBI BELLADONE <sup>R</sup>		+		+	Oxyde de titane Poudre de feuille de belladone	Tablettes à croquer
MUCAL <sup>R</sup>	+	+	+			Poudre (sachets)
MUTESA <sup>R</sup> Tableau C	+	+			Oxétacaïne (anesthé- sique de contact)	Suspension buvable
NEUTROSES VICHY <sup>R</sup>	+	+	+		Sels de Vichy	Comprimés à croquer
NORMOGASTRYL <sup>R</sup>				+	Sulfate de sodium Phosphate disodique Bromure de sodium Benzoate de sodium	Comprimés effervescents sécables
ORTHO-GASTRINE <sup>R</sup>				+	Sulfate de sodium Phosphate de sodium	Poudre (sachets dose)
OXYBOLDINE <sup>R</sup>				+	Boldine Sulfate de sodium Phosphate monoso- dique	Comprimés effervescents
PECTIGELS <sup>R</sup>	+	+			Pectine Sorbitol	Poudre (sachets)
PHOSPHALUGEL <sup>R</sup>	+					Gel (sachets - flacons)
PHOSPHOCHOLINE <sup>R</sup>				+	Phosphate disodique Citrates de choline	Granulés effervescents

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
PLASMUTAL <sup>R</sup> Tableau C	+				Acide acéxamique	Granulés (sachets)
POLYSILANE JOULLIE <sup>R</sup>	+				Diméticone Sorbitol	Tablettes à croquer ou à sucrer
POLYSILANE REGLISSE MIDY <sup>R</sup>	+	+	+		Diméticone Extrait de réglisse	Comprimés à croquer
PREFAGYL <sup>R</sup>				+	Chlorure de magnésium Sulfate de sodium Phosphate disodique Bromure de sodium	Comprimés effervescents
RENNIE <sup>R</sup>		+	+			Tablettes à sucrer ou à croquer
ROCGEL <sup>R</sup>	+					Suspension micellaire (sachets)
ROMARENE <sup>R</sup>				+	Association phyto- thérapeutique	Granulés
SMECTA <sup>R</sup>	+	+			Smectite (argile) Glucose Extrait de réglisse	poudre (sachets)
SOKER gélules digestives <sup>R</sup>		+	+	+	Association phyto- thérapeutique	Gélules
SORBOCITRYL <sup>R</sup>				+	Sorbitol	Ampoules buvables

SPECIALITES	ANTIACIDE A BASE DE				AUTRES PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES
	Al	Mg	Ca	Na		
TOPAAL <sup>R</sup>	+	+			Acide alginique Silice amorphe	- comprimés à croquer - poudre pour suspension buvable (sachets)
TRIGLYSAL <sup>R</sup>	+	+			Glycyrrhizate mono-ammoniacal	comprimés à croquer
ULFON <sup>R</sup>	+		+		Poloxamère 188 Allantoïnates (cicatrisant) Homatropine méthyl- bromure (anti- spasmodique)	Poudre (sachets doses)

LES ANTIHISTAMINIQUES H2 (51, 59, 61, 78, 91)

D C I	NOM COMMERCIAL	PRESENTATIONS ET DOSAGES	Date de Commercialisation
Cimétidine	TAGAMET <sup>R</sup> Tableau C	<u>formes orales :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAGAMET<sup>R</sup> 200 mg comprimés B/50 comprimés non sécables</li> <li>• TAGAMET<sup>R</sup> 400 mg comprimés B/30 comprimés non sécables</li> <li>• TAGAMET<sup>R</sup> 800 mg effervescent B/15 comprimés effervescents</li> </ul> <u>formes injectables :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAGAMET<sup>R</sup> injectable IM et IV B/10 ampoules injectables 200 mg</li> </ul>	 1977  1983  1986    1978
	EDALENE <sup>R</sup> Tableau C	<u>formes orales :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDALENE<sup>R</sup> 400 mg comprimés B/30 comprimés non sécables</li> <li>• EDALENE<sup>R</sup> 800 mg comprimés B/15 comprimés sécables</li> <li>• EDALENE<sup>R</sup> 800 mg effervescent B/15 comprimés effervescents</li> </ul> <u>formes injectables :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDALENE<sup>R</sup> 200 mg injectable B/10 ampoules injectables 200 mg voie IM ou perfusion IV</li> </ul>	  1984  1985  1986    1985

D C I	NOM COMMERCIAL	PRESENTATIONS ET DOSAGES	Date de Commercialisation
Ranitidine	AZANTAC <sup>R</sup> Tableau C	<u>formes orales</u> :	1984
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZANTAC<sup>R</sup> 150 mg comprimés B/30 comprimés non sécables</li> <li>• AZANTAC<sup>R</sup> 300 mg comprimés B/15 comprimés non sécables</li> </ul>	1988
		<u>formes injectables</u> :	1985
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZANTAC<sup>R</sup> injectable B/5 ampoules injectables 50 mg voie IM ou IV perfusion IV</li> </ul>	
	RANIPLEX <sup>R</sup> Tableau C	<u>formes orales</u> :	1984
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• RANIPLEX<sup>R</sup> 150 B/30 comprimés 150 mg, non sécables</li> <li>• RANIPLEX<sup>R</sup> 300 B/15 comprimés 300 mg, non sécables</li> </ul>	1988
Famotidine		<u>formes injectables</u> :	1985
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• RANIPLEX<sup>R</sup> injectable B/5 ampoules injectables 50 mg</li> </ul>	
	PEPDINE <sup>R</sup> Tableau C	<u>formes orales</u> :	1988
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEPDINE<sup>R</sup> 20 mg B/30 comprimés 20 mg</li> <li>• PEPDINE<sup>R</sup> 40 mg B/15 comprimés 40 mg</li> </ul>	1988	
Nizatidine	NIZAXID <sup>R</sup> Tableau C	<u>formes orales</u> :	1988
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIZAXID<sup>R</sup> 150 mg B/28 gélules</li> <li>• NIZAXID<sup>R</sup> 300 mg B/14 gélules</li> </ul>	1988

## PEPDINE<sup>R</sup>

### FORMES ET PRESENTATIONS

Pepdine 20 : comprimés à 20 mg (beiges). Etui de 30.  
 Pepdine 40 : comprimés à 40 mg (orangés). Etui de 15.

### COMPOSITION

	p. comprimé	p. étui
Famotidine (DCI).....	20 mg	600 mg
Famotidine (DCI).....	40 mg	600 mg
Excipients : amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde fer rouge.		

### PROPRIETES

PEPDINE est un nouvel antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine, à durée d'action relativement longue. Son action est rapide et il possède un haut degré d'affinité pour les récepteurs H<sub>2</sub>. PEPDINE réduit la production d'acide et de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique, basale et stimulée. Les études cliniques ont montré que PEPDINE soulage habituellement la douleur de l'ulcère digestif dès la première semaine de traitement, et inhibe la sécrétion acide gastrique en prise unique quotidienne le soir.

Après administration orale, le délai d'action est d'environ 1 heure, avec un maximum dose-dépendant survenant en 1 à 3 heures.

Des doses orales uniques de 20 à 40 mg inhibent la sécrétion acide basale nocturne chez tous les sujets ; la sécrétion acide gastrique moyenne est inhibée à 86-94 % respectivement, pour une période d'au moins 10 heures.

Des doses similaires matinales diminuent la sécrétion acide gastrique stimulée par les repas chez tous les sujets, avec une moyenne d'inhibition de 76-84 % respectivement 3 à 5 heures après l'administration, et de 25-30 % respectivement 8 à 10 heures après la prise. Toutefois, chez quelques sujets, après administration de 20 mg de PEPDINE, l'effet anti-sécrétoire se dissipe plus tôt, dans les 6 à 8 heures. Il n'y a pas d'effet cumulatif lors de doses répétées.

Le pH intra-gastrique nocturne basal atteint, après des doses vespérales de 20 mg et 40 mg de famotidine, des valeurs moyennes de 5 et 6,4 respectivement.

### ELEMENT DE PHARMACOCINETIQUE

PEPDINE obéit à une pharmacocinétique de type linéaire.

### ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

PEPDINE est rapidement absorbée et les pics plasmatiques qui sont dose-dépendants, surviennent entre 1 et 3 heures. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 40-45 %. Elle n'est pas modifiée lors d'une prise perprandiale. L'effet du premier passage est minime. Il n'y a pas d'accumulation du médicament à la suite de doses répétées.

La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20 %). La demi-vie plasmatique, après une dose orale unique ou des doses répétées multiples (pendant 5 jours), est d'environ 3 heures.

Le métabolisme du médicament est hépatique, et s'accompagne de la formation d'un métabolite inactif, le sulfoxyde.

Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la PEPDINE est de 65-70 % de la dose absorbée, dont 25-30 % sous forme inchangée. La clairance rénale est de 250-450 ml/min, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire. Une petite quantité peut être éliminée sous forme de sulfoxyde.

#### INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Ulcère duodéal.
- Ulcère gastrique bénin.
- Etats hypersécrétoires tels que le **syndrome de Zollinger-Ellison**.
- Prévention des récives de l'ulcère duodéal.

#### CONTRE-INDICATION

- Hypersensibilité à ce produit ou à l'un de ses constituants.

#### MISE EN GARDE

La tolérance et l'efficacité de PEPDINE n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

#### PRECAUTIONS D'EMPLOI

##### Cancer gastrique

Son existence doit être éliminée avant l'administration de PEPDINE. L'amélioration symptomatique d'un ulcère gastrique sous PEPDINE n'exclut pas une malignité éventuelle.

##### Insuffisance rénale

La famotidine étant excrétée principalement par le rein, il faut observer des précautions chez l'insuffisant rénal. Si la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 ml/mn, il convient de diminuer la posologie habituelle de moitié (1 comprimé à 20 mg le soir).

##### Insuffisance hépatique

Les concentrations plasmatiques et l'élimination urinaire de la famotidine chez les patients mâles cirrhotiques ont été retrouvées similaires à celles des sujets à foie sain.

##### Grossesse

Chez la femme enceinte l'innocuité de PEPDINE n'a pas été établie, cependant les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'action tératogène ou foetotoxique. Par mesure de prudence et comme pour tout médicament nouveau :

- il est conseillé de ne pas l'utiliser au cours du premier trimestre de la grossesse ;
- on s'abstiendra de le prescrire pendant les autres trimestres, sauf en cas de nécessité absolue.

##### Allaitement

On ignore si la famotidine est sécrétée dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent arrêteront le traitement ou cesseront d'allaiter.



Utilisation chez le sujet âgé

Quand PEPDINE a été administrée à des patients âgés, il n'a pas été observé une fréquence accrue des effets indésirables en rapport avec le produit, ni de modifications de ceux-ci.

Aucune adaptation de posologie ne paraît nécessaire.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

D'une manière générale les antihistaminiques H2 se fixent sur le cytochrome P450 et réduisent le flux sanguin hépatique. Des publications, certaines contradictoires, ont fait état d'interactions pharmacocinétiques entre ces substances et d'autres médicaments. Ces interactions, dans l'état actuel des connaissances, ne semblent pas significatives au plan clinique.

PEPDINE n'interfère pas avec le système oxydasique du cytochrome P450 hépatique et ne modifie pas de façon significative le flux sanguin hépatique et/ou l'extraction hépatique des médicaments, mesuré par la méthode du vert d'indocyanine. Il n'a pas été noté d'interactions pharmacocinétiques des médicaments suivants : warfarine, propranolol, théophylline, phénytoïne, diazépam, amidopyrine, antipyrine.

EFFETS INDESIRABLES

PEPDINE est généralement bien tolérée.

Céphalées, vertiges, constipation et diarrhées ont été rapportés rarement.

Les autres effets indésirables, enore plus rares, comprennent : sècheresse de la bouche, nausées et/ou vomissements, rash cutané, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie et asthénie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATIONULCERE DUODENAL

Traitement de la poussée.

La posologie recommandée de PEPDINE est d'un comprimé de 40 mg par jour, le soir. La durée du traitement sera prévue pour 4 à 8 semaines, mais pourra être écourtée si l'endoscopie montre la cicatrisation de l'ulcère. Dans la plupart des cas, la cicatrisation de l'ulcère duodénal intervient dès les quatre premières semaines de traitement en suivant ce schéma. Pour les malades dont l'ulcère n'est pas cicatrisé après 4 semaines de traitement, celui-ci devra être poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires.

PREVENTION DES RECIDIVES

Pour la prévention des récides de l'ulcère duodénal, il est recommandé que la poursuite du traitement avec PEPDINE se fasse à la posologie quotidienne d'un comprimé à 20 mg, pris le soir.

ULCERE GASTRIQUE BENIN

La posologie préconisée de PEPDINE est d'un comprimé dosé à 40 mg par jour, le soir. La durée du traitement sera prévue pour 4 à 8 semaines, mais pourra être écourtée si l'endoscopie montre que l'ulcère est cicatrisé.

SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Les malades sans thérapeutique anti-sécrétoire antérieure seront traités au départ à la dose de 20 mg toutes les 6 heures.

La posologie sera adaptée à chaque cas et poursuivie aussi longtemps que l'exigera l'état sécrétoire. Des posologies allant jusqu'à 480 mg/jour ont été utilisées pendant un an, sans que l'on ait pu observer l'apparition d'effets indésirables notables, ni d'épuisement de l'effet.

Les malades ayant reçu un autre antagoniste des récepteurs H2 peuvent être mis immédiatement sous PEPDINE, à une posologie initiale supérieure à celle recommandée pour les cas exempts de traitement antérieur ; cette posologie de départ sera fonction de la gravité de la pathologie et de la posologie de l'antagoniste des récepteurs H2 utilisé précédemment.

### **SURDOSAGE**

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des malades présentant un syndrome de Zollinger-Ellison ont toléré la posologie de 480 mg/jour pendant un an sans que l'on ait observé l'apparition d'effets indésirables notables. Les mesures thérapeutiques habituelles de lavage gastrique, la surveillance clinique, et le traitement symptomatique seront toutefois mis en oeuvre.

### **TABLEAU C**

Pepdine 40 mg : A.M.M. 329 332-7 (1987) 15 comprimés.

Pepdine 20 mg : A.M.M. 329 327-3 (1987) 30 comprimés.

Remb. 70 % Séc. Soc. Collectivités.

Mis sur le marché en 1988.

Prix : Pepdine 40 mg : 148,50 F + S.H.P. - Coût du traitement journalier dans l'ulcère gastroduodéal 9,90 F.

Pepdine 20 mg : 148,50 F + S.H.P. - Coût du traitement journalier dans la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal : 4,95 F.

**Laboratoires MERCK SHARP et DOHME-CHIBRET**

**3, Avenue Hoche**

**75008 PARIS**

## N I Z A X I D<sup>R</sup>

### FORMES ET PRESENTATIONS

NIZAXID 300 mg, gélules (jaune clair et marron clair) : boîte de 14.  
 NIZAXID 150 mg, gélules (jaune clair et jaune foncé) : boîte de 28.

### COMPOSITION

#### p. gélule

nizatidine..... 300,00 mg  
 Excipients : amidon de maïs, polyvidone, carboxyméthylcellulose sodique, dimé-  
 ticone, talc.

#### p. gélule

nizatidine..... 150,00 mg  
 Excipients : amidon de maïs, diméticone, stéarate de magnésium.

### SORT DU MEDICAMENT

L'absorption de nizatidine après administration orale est rapide et les pics de concentration plasmatique (700-1800 ng/ml après une dose de 150 mg ; 1400-3600 ng/ml après une dose de 300 mg) sont habituellement atteints en moins de deux heures après administration (intervalle de 0,5 à 3 heures).

La biodisponibilité orale dépasse 90 % et la demi-vie d'élimination est de 1,6 heure environ.

Une très faible partie subit un premier passage hépatique (6 %), mais la nizatidine est excrétée principalement par les reins, 60 % sous forme inchangée, la clairance rénale étant de 500 ml/mn environ.

Les métabolites de la nizatidine comprennent : la nizatidine déméthylée (7 %), sulfoxyde (6 %) et n-oxyde (5 %). La nizatidine déméthylée est un métabolite peu actif.

Une dose orale de nizatidine est excrétée à plus de 90 % (métabolites inclus) dans les urines en moins de 12 heures.

### PROPRIETES :

Antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine.

La nizatidine est un nouvel antagoniste sélectif des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine. Son action est compétitive et totalement réversible. La nizatidine inhibe significativement la sécrétion gastrique acide basale et stimulée, en réduisant à la fois le volume sécrétoire gastrique et la teneur en pepsine.

Dans divers essais cliniques, la nizatidine administrée soit en une dose unique (au coucher) soit en deux doses fractionnées (matin et soir) inhibe significativement la sécrétion gastrique acide et fait habituellement disparaître rapidement la douleur liée à l'ulcère.

La nizatidine n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sériques de gastrine, de gonadotrophines, de prolactine, d'hormone de croissance, d'hormone antidiurétique, de cortisol, de testostérone, de 5-alpha-dihydrotestostérone ou d'estradiol.

### INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Ulcère duodéal,
- Ulcère gastrique bénin,
- Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue à ce produit ou aux autres antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>.
- Allaitement : en l'absence d'études de sécrétion dans le lait.

**MISE EN GARDE**

- L'administration d'anti-sécrétoire de la classe des inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> favorise le développement bactérien intra-gastrique par diminution de l'acidité gastrique.
- La tolérance et l'efficacité de la nizatidine n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

**PRECAUTIONS.**

- La nizatidine ne peut être prescrite que si l'ulcère a été authentifié par endoscopie et/ou radiographie.
- L'existence d'un cancer gastrique doit être éliminée avant l'administration de nizatidine. L'amélioration symptomatique d'un ulcère sous nizatidine n'exclue pas une malignité éventuelle.

**Insuffisance rénale :**

La nizatidine est excrétée principalement par les reins. La posologie sera réduite en cas d'insuffisance rénale en tenant compte de la clairance de la créatinine. (cf. Posologie et Mode d'administration).

**Insuffisance hépatocellulaire sévère :**

La nizatidine étant partiellement métabolisée par le foie, il est préférable, surtout s'il existe une insuffisance rénale associée, de réduire la posologie (cf. Posologie et Mode d'administration).

**Sujet âgé :**

L'efficacité et l'innocuité de la nizatidine ne sont pas influencées significativement par l'âge. Il n'est normalement pas nécessaire de modifier la posologie chez les sujets âgés, sauf dans le cas d'une insuffisance rénale modérée ou sévère.

**Grossesse :**

Chez la femme enceinte, l'innocuité de la nizatidine n'a pas été établie. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'action tératogène ou foetotoxique. Par mesure de prudence et comme pour tout nouveau médicament :

- il est déconseillé de l'utiliser au cours du premier trimestre de la grossesse,
- on s'abstiendra de le prescrire pendant les autres trimestres, sauf en cas de nécessité absolue.

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

D'une manière générale, les anti-histaminiques H<sub>2</sub> se fixent sur le cytochrome P450 et réduisent le flux sanguin hépatique. Des publications, certaines contradictoires, ont fait état d'interaction pharmacocinétique entre ces substances et d'autres médicaments. Ces interactions, dans l'état actuel des connaissances ne semblent pas significatives au plan clinique.

La nizatidine interfère peu avec le système enzymatique du cytochrome P450. Les médicaments étudiés chez l'homme et pour lesquels il n'a pas été noté d'interaction, sont : l'aminophylline, le chlordiazépoxide, le diazépam, le lorazépam, le métoprolol, la warfarine.

L'absorption concomitante d'aliments, d'agent cholinergique n'influence pas de façon significative l'absorption de la nizatidine.

Le charbon actif et les anti-acides (notamment le gélusil) diminuent de 25 % et de 12,5 % l'absorption orale.

### EFFETS INDESIRABLES

Au cours des essais cliniques comparant la nizatidine au placebo, la fréquence des effets indésirables a été trouvée légèrement supérieure chez les patients traités par la nizatidine, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Ces effets ont consisté en : céphalées, asthénie, douleur thoracique, myalgie, rêves anormaux, somnolence, rhinite, pharyngite, toux, rash et prurit. Une hypersudation a été observée avec une fréquence significativement supérieure dans le groupe nizatidine (1,1 %). Les patients traités avec la nizatidine ont montré une légère élévation des transaminases, transitoire et asymptomatique ; les rares cas d'élévation marquée (supérieure à 500 UI/l) ont été observés chez les patients sous nizatidine, mais l'imputabilité de cette variation n'a pas été clairement établie. Ces élévations étaient asymptomatiques et rapidement réversibles après arrêt du traitement.

Ont également été notées : une élévation de la cholestérolémie chez des patients traités de façon prolongée et une élévation modérée de l'uricémie.

### MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE

Les gélules de nizatidine doivent être avalées avec un peu de liquide.

- Ulcère duodéal :

La dose journalière recommandée est de 300 mg (1 gélule de 300 mg) au coucher.

La durée du traitement est généralement de quatre semaines, mais cette période peut être diminuée si la cicatrisation est vérifiée plus tôt par endoscopie. La majorité des ulcères cicatrisent en quatre semaines, mais en cas de cicatrisation incomplète, le traitement devra être poursuivi pendant quatre autres semaines.

Coût du traitement journalier : 9, 93 F.

- Ulcère gastrique bénin :

La dose recommandée journalière est de 300 mg (1 gélule de 300mg) au coucher. Le traitement devra être poursuivi pendant 4 semaines, ou 8 semaines si nécessaire, mais cette période peut être diminuée si la cicatrisation est constatée plus tôt par endoscopie.

Coût du traitement journalier : 9, 93 F.

- Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal :

La dose recommandée est de 150 mg par jour (1 gélule de 150 mg) au coucher. Le traitement peut être poursuivi pendant 1 an.

Coût du traitement journalier : 4, 97 F.

Posologie chez l'insuffisant rénal (cf. Précautions d'emploi).

1. traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique :

- clairance de la créatinine comprise entre 50 et 20 ml/mn la posologie est réduite de 50 % : soit 150 mg au coucher.
- clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/mn la posologie est réduite de 75 % : soit 150 mg un jour sur deux.

2. prévention des récurrences de l'ulcère duodéal :

clairance de la créatinine < 50 ml/mn : 150 mg un jour sur deux.

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère (cf. Précautions d'emploi) il est préférable de réduire la posologie (par exemple d'un tiers).

**SURDOSAGE**

A des doses très élevées chez l'animal, la nizatidine s'est révélée peu toxique. En cas de surdosage chez l'homme, on recommande un traitement symptomatique et une assistance des fonctions vitales. En cas d'absorption massive accompagnée de symptômes, l'absorption de nizatidine peut être réduite par le charbon actif et la nizatidine absorbée peut être éliminée par hémodialyse. Conserver à température ambiante (15°C à 25°C).

**TABLEAU C**

AMM 329 750.3 (1987) 300 mg  
AMM 329 747.2 (1987) 150 mg

**PRIX**

Gélules à 300 mg : 138,60 F + S.H.P (boîte de 14)  
Gélules à 150 mg : 138,60 F + S.H.P (boîte de 28)  
Remboursé à 70 % Séc. Soc. et collect.  
Mis sur le marché en 1988.

LILLY FRANCE S.A.  
203, Bureaux de la Colline  
92213 SAINT-CLOUD

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1/ ANTIACIDES : DU NOUVEAU.  
Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 1988, 1795, 39
- 2/ AZANTAC<sup>R</sup> (Ranitidine) : BILAN ET PERSPECTIVES.  
Actualités Médicales Françaises  
JAMA, 1986, suppl. spécial au n° 132
- 3/ BELANGER P.M., DORE F., LABRECQUE G.  
Médecine et chronobiologie.  
L'Union médicale du Canada  
Le Journal international de médecine, 1981, 3 (15), 209-214
- 4/ BOURDEL G., GOUHOT B.  
Digestion gastrique d'un repas protéique administré pendant la phase diurne et rythme d'ingestion spontanée chez le rat.  
Bull. Groupe Etudes Rythmes Biologiques, 1979, 2, 29-30
- 5/ BOURIN M., GUILLARD Y., BRUGUEROLLE B.  
La chronopharmacologie.  
Rev. Med., 1981, 6, 347-354
- 6/ BRUGUEROLLE B.  
Influence de l'heure d'administration d'un médicament sur sa pharmacocinétique.  
Thérapie, 1983, 38, 223-235
- 7/ BRUGUEROLLE B.  
chronopharmacologie.  
Collection "Les Grands Médicaments", Ellipses, 1984
- 8/ BRUGUEROLLE B.  
Rythmes biologiques et chronopharmacologie.  
Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1984, 20 (2), 87-91
- 9/ CAPURSOL., DAL MONTE P.R., MAZZEO F., MENARDO G., MORETTINI A., SAGGIORO A., TAFNER G.  
Comparison of cimetidine 800 mg once only daily and 400 mg twice daily in acute duodenal ulceration.  
British Medical Journal 1984, 289, 1418-20
- 10/ CHRONOBIOLOGIE, CHRONOPHARMACOLOGIE  
Impact ± Le Praticien P.P.P., 1987, 136
- 11/ NICE : LES 3<sup>es</sup> JOURNEES DE CHRONOPHARMACOLOGIE  
Le Quotidien du Pharmacien, 1988, 653
- 12/ CYTOTEC 200 microgrammes<sup>R</sup>, dossier technique, Laboratoires SEARLE
- 13/ DALL'AVA-SANTUCCI J., BENOIT O., TOUITOU I., REINBERG A., LESTRADET H., LEVI F.  
De la chronobiologie à la chronothérapie.  
Association française des femmes médecins  
Semaine Médicale, 1984, 318-322
- 14/ DAMMANN H.G., WALTER T.A., MÜLLER P., SIMON B.  
Night-time rioprostil versus ranitidine in duodenal ulcer healing.  
Lancet, 1986, 2 (8502), 335-336



- 15/ DAMMANN H.G., WALTER T.A., MÜLLER P., SIMON B.  
Effects of 800 mg cimetidine once daily on gastric acid secretion.  
*Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 1986, 121, 25-29
- 16/ DEAKIN M., RAMAGE J., PAUL A., GRAY S.P., BILLINGS J., WILLIAMS J.G.  
Effect of enprostil, a synthetic prostaglandin E2 on 24 hour intragastric acidity, nocturnal acid and pepsin secretion.  
*Gut*, 1986, 27 (9), 1054-1057.
- 17/ DEAKIN M., GLENNY H.P., RAMAGE J.K., MILLS J.G., BURLAND W.L., WILLIAMS J.G.  
Large single daily dose of histamine H2 receptor antagonist for duodenal ulcer. How much and when ?  
A clinical pharmacological study.  
*Gut*, 1987, 28 (5), 566-572
- 18/ ELIAS H., PAULY J.E., BURNS E.R.  
*Histologie et micro-anatomie du corps humain*, 1984
- 19/ GALMICHE J.P., VALLOT T., MAYEUR S., ARSENE D., DUCROTTE P., DUVALDESTINIP., MIGNON M.  
Effet de la ranitidine sur le pH gastrique chez le sujet sain. Intérêt de l'enregistrement continu sur 24 heures pour le choix du fractionnement optimal d'une dose thérapeutique.  
*Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1982, 6 (4), 352-359
- 20/ GARDRINE R, dossier technique, Laboratoires SYNTEX
- 21/ GASTARD J., GOSSELIN M., BRETAGNE J.F.  
Stratégie thérapeutique de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale (à l'exclusion des complications).  
*La Revue du Praticien*, 1985, 35 (9), 459-474
- 22/ GASTROZEPINE R, dossier technique, Laboratoires Boehringer Ingelheim
- 23/ GIBINSKI K.  
A review of seasonal periodicity in peptic ulcer disease  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 91-99
- 24/ GUENZET J., AGOSSOU M., AMINOU T., BOURIN M.  
La résorption des médicaments par voie orale : les facteurs influençant ce processus.  
*Farmaco Prat.*, 1986, 41 (4), 113-146
- 25/ HALBERG F.  
Perspectives en chronothérapie.  
*Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1976, 4, 332-335
- 26/ HALBERG F., MOORE J.G., GIBINSKI K., SZABO S.  
Further chronobiologic steps in gastroenterology  
*Chronobiologia*, 1983, 10, 409-423
- 27/ HILLON P., BEDENNE L., KLEPPING C.  
La maladie ulcéreuse gastroduodénale.  
*Gazette Médicale*, 1985, suppl. 27, 92
- 28/ HOFFMAN M., HOFFMAN M.A., HANSEL S.  
Médicaments et repas.  
*La Pharmacie Hospitalière Française*, 1979, 48, 73-86

- 29/ L'HORLOGE CHRONOBIOLOGIQUE  
La Pratique Médicale, 1986, 19
- 30/ HOWDEN C.W., JONES D.B., HUNT R.H.  
Nocturnal doses of H2 receptor antagonists for duodenal ulcer.  
Lancet, 1985, i, 647-648
- 31/ INCOMPATEX - Edition 1986.  
Interactions et contre-indications des spécialités pharmaceutiques.  
AULAGNER G., CALOP J.
- 32/ IRELAND A., GEAR P., COLIN-JONES D.G., GOLDING P.L., RAMAGE J.K.,  
WILLIAMS J.G., LEICESTER R.J., SMITH C.L., ROSS G., BAMFORTH J.,  
DEGARA C.J., GLEDHILLIT., HUNT R.H.  
Ranitidine 150 mg twice daily vs 300 mg nightly in treatment of duodenal  
ulcers.  
Lancet, 1984, ii, 274-276
- 33/ ISENBERG J.I., SELLING J.A.  
Cytoprotection gastro-intestinale : le rôle des prostaglandines.  
Conférences thérapeutiques 2, 1985, Laboratoires SEARLE
- 34/ ITOH Z., AIZAWA I., TAKEUCHI S., TAKAYANAGI R.  
Diurnal changes in gastric motor activity in conscious dogs.  
Am. J. Dig. Dis., 1977, 22 (2), 117-124
- 35/ JACOBS D.M., STURTEVANT R.P.  
Circadian ultrastructural changes in rat gastric parietal cells under  
altered feeding regimens : a morphometric study.  
The anatomical record, 1982, 203 (1), 101-113
- 36/ LEEMAN T.  
La chronopharmacologie : quel rôle en thérapeutique ?  
Méd et Hyg., 1984, 42, 944-956
- 37/ MACDONALD I.  
Gastric activity during the menstrual cycle.  
Gastroenterology, 1956, 30, 602-607
- 38/ Mc GUIGAN J.E.  
La maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Le point des connaissances.  
Conférences thérapeutiques 1, 1985, Laboratoires SEARLE
- 39/ MARKIEWICZ A., KOSZYK T., REISING J.  
Seasonal variations of inflammation and ulcer incidence as assessed by  
upper digestive tract endoscopy.  
Chronobiologia, 1986, 13 (2), 117-121
- 40/ MIGNON M., RUSZNIIEWSKI P.  
Rôle de la sécrétion acide dans la maladie ulcéreuse.  
Comptes-rendus de thérapeutique, 1986, 4, 43
- 41/ Nouveau traitement : pathologie ulcéreuse.  
Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 1988, 1774, 42
- 42/ Quand spéléologie rime avec médecine...  
Le Moniteur, journal des pharmacies et des laboratoires, 1988, 711

- 43/ MOORE J.G., ENGLERT E.  
Circadian rhythm of gastric acid secretion in man.  
*Nature*, 1970, 226, 1261-1262
- 44/ MOORE J.G., WOLFE M.  
The relation of plasma gastrin to the circadian rhythm of gastric acid secretion in man.  
*Digestion*, 1973, 9, 97-105
- 45/ MOORE J.G., WOLFE M.  
Circadian plasma gastrin patterns in feeding and fasting man.  
*Digestion*, 1974, 11, 226-231
- 46/ MOORE J.G., HALBERG F.  
Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer.  
*Digestive Diseases and Sciences*, 1986, 31 (11), 1185-1191
- 47/ MOORE J.G., GOO R.H.  
Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man.  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 111-116
- 48/ MOORE J.G., GOO R.H., GREENBERG E., ALAZARAKI N.P.  
Circadian variation in gastric emptying of meals in man.  
*Chronobiologia*, 1987, 14 (2), 212
- 49/ MOORE J.G., HALBERG F.  
Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer : chronobiological statistical characteristics and comparison of acid secretory and plasma gastrin patterns with healthy subjects and post-vagotomy and pyloroplasty patients.  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 101-110
- 50/ MORNEX R., JORDAN D., FEVRE-MONTANGE M.  
Rythmes biologiques en endocrinologie.  
*La revue de médecine*, 1983, n° 14-15
- 51/ NIZAXID<sup>R</sup>, dossier technique, Laboratoires Lilly-France.
- 52/ NORDAU C.G.  
Les antiacides (dossier théra-pratique).  
*Le Moniteur, journal des pharmacies et des laboratoires*, 1987, 499
- 53/ OLSON C.E., SOLL A.H., GUTH P.H.  
Circadian variation of susceptibility to gastric mucosal injury by acidified aspirin or absolute ethanol in the rat.  
*Gastroenterology*, 1986, 91, 1192-1197
- 54/ OLSON C.E.  
A chronobiologic approach to ethanol and acidified aspirin injury of the gastric mucosa in the rat.  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 19-29

- 55/ PALMAS F., ANDRIULLI A., VERME G.  
Seasonal treatment with ranitidine.  
*Lancet*, 1984, 2, 698-699
- 56/ PANSU D., CHAYVIALLE J.A., BOSSHARD A., DESCOS F., REINBERG A.  
Circadian rhythms in plasma and antral gastrin of rats.  
Effect of fasting versus feeding.  
*Chronopharmacology*.  
Proceedings of the Satellite Symposium of the 7th INTERNATIONAL CONGRESS  
OF PHARMACOLOGY, Paris, July, 1978, 331-335  
Pergamon Press.
- 57/ PANSU D., MECHKOURI M., VAGNE M.  
Circannual rhythms of basal and stimulated gastric secretion in conscious  
cats.  
*Annual Review of Chronopharmacology*, volume 3, 373-376  
Pergamon Press
- 58/ PANSU D., VAGNE M., REINBERG A., MECHKOURI M.  
Circannual and circa-hemiannual rhythms of basal and stimulated gastric  
secretion in conscious cats.  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 59-67
- 59/ PEPDINE<sup>R</sup>, dossier technique, Laboratoires Merck Sharp et  
Dohme-Chibret.
- 60/ PIERRE D.  
Approche chronobiologique de la digestion.  
thèse D : Pharm. Bordeaux II, 1984, 120
- 61/ RANIPLEX<sup>R</sup>, monographie, Laboratoires Fournier.
- 62/ RAOUL Y., GAIRARD A.  
Abrégé d'anatomie et de physiologie humaines, tome 2, 1983
- 63/ REINBERG A.  
Thérapeutique et rythmes circadiens  
*Chronothérapie*.  
*Rev. prat.*, 1972, 22, 4627-4638
- 64/ REINBERG A.  
Nouvelles acquisitions en chronobiologie humaine.  
*le courrier du CNRS*, 1976, 22, 5-8
- 65/ REINBERG A.  
Bases expérimentales pour la chronothérapie.  
14<sup>e</sup> Congrès internat. thérap. Montpellier  
*Expansion scientifique française*, 1977
- 66/ REINBERG A.  
Des rythmes biologiques à la chronobiologie.  
Collection "Discours de la méthode", Gauthier-Villars, 1979,  
3<sup>e</sup> Edition.
- 67/ REINBERG A.  
L'administration d'un médicament doit tenir compte de l'organisation  
temporelle du sujet.  
*Le quotidien du médecin*, 1981, suppl. 2546, 41-45

- 68/ REINBERG A.  
La chronopharmacologie.  
La Recherche, 1982, 132, 478-489
- 69/ REINBERG A., GHATA J.  
Les rythmes biologiques.  
Presses Universitaires de France, coll. "Que sais-je ?", 1982, n° 734
- 70/ REINBERG A., LEVI F., SMOLENSKY M.  
Chronopharmacocinétique clinique.  
J. Pharmacol. (Paris), 1984, 15 (suppl.I), 95-124
- 71/ REINBERG A.  
Chronobiologie et chronopharmacologie clinique  
Sem. Hôp. Paris, 1985, 61 (43), 2987-2988
- 72/ REINBERG A.  
Chronobiologie et chronopharmacologie : concepts et définitions.  
Sem. Hôp. Paris, 1987, 63 (39), 3053-3060
- 73/ RIVALAN M.  
Optimisation du traitement anti-ulcéreux par l'Azantac<sup>R</sup>. Etude comparative de deux schémas thérapeutiques sur la sécrétion acide gastrique.  
Comptes.rendus de thérapeutique, 1986, 4 (43), 17-20
- 74/ ROUSSELLE P.  
Antiacides, antisécrétoires et protecteurs gastriques, couramment rencontrés à l'officine en 1984.  
Thèse D : Pharm. Grenoble, 1984, 135X
- 75/ SALMON R., ACCARY J.P., DUBRASQUET M., DESCORPS-DECLERE A., REINBERG A.  
Circadian variations of blood gastrin under enteral and/or parenteral nutrition in a case of short bowel syndrome.  
Chronobiologia, 1982, 9 (3), 267-271
- 76/ SAULNIER J.L., TALBERT M., PREAUX N.  
Médicament, heure et alimentation.  
Association de Pharmacie hospitalière de l'Ile de France Edit., Paris, 1981
- 77/ SAVARINO V., MELA G.S., SCALABRINI P., MAGNOLIA M.R., DI TIMOTEO E., PERCARIO G., CELLE G.  
Continuous 24 hour intragastric pH monitoring : focus on reproducibility in duodenal ulcer patients. A preliminary report.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1986, 10 (12), 826-830
- 78/ TAGAMET<sup>R</sup>, documentation technique, Laboratoires Smith Kline & French
- 79/ TARQUINI B., BROCCCHI A., BURICCHI L., CAPELLI G., COSTA A., NERI B., CAGNONI M.  
Circadian study on serum gastrin in patients with duodenal ulcers and in a control group.  
Chronobiologia, 1977, 4, 49-55
- 80/ TARQUINI B., CECCHETTIN M., SENSI G., ROMANO S., CARIDDI A., CAGNONI M.  
Serum gastrin and pepsinogen circadian mesor as a marker of gastric secretory function.  
Chronobiologia, 1983, 10, 165

- 81/ TARQUINI B., VENER K.J.  
Temporal aspects of the pathophysiology of human ulcer disease.  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 75-89
- 82/ TONNESEN M.G., JUBIZ W., MOORE J.G., FRAILEY J.  
Circadian variation of prostaglandin E (PG E) production in human gastric juice.  
*Am. J. Dig. Dis.*, 1974, 19 (7), 644-648
- 83/ TOUITOU Y.  
La chronobiologie, une discipline qui en concerne beaucoup d'autres.  
*Tempo med.*, 1984, 155, 39-48
- 84/ VAGNE M., PANSU D., REINBERG A., COLLINET M., DESVIGNE A.  
Variations circannuelles des sécrétions digestives de pepsine et d'acide chez le chat.  
*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1983, 7, 20A
- 85/ VALLOT T., BONFILS S.  
L'arsenal thérapeutique dans le traitement médical de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.  
*La Revue du Praticien*, 1985, 35 (9), 449-457
- 86/ VENER K.J., HALBERG F.  
Chronobiology and the digestive tract.  
*Chronobiologia*, 1982, 9 (3), 335-337
- 87/ VENER K.J., MOORE J.G., SZABO S., SMOLENSKY M.H.  
Summary and perspectives : chronobiology and ulcerogenesis in 1987  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 117-122
- 88/ VENTURA U., CARANDENTE F., MONTINI E., SFORZA C., CERIANI T., IURLARO E., MOGGIO R.  
Circadian variation in rat gastric acid and mucosal permeability  
*Chronobiologia*, 1985, 12, 282
- 89/ VENTURA U., CARANDENTE F., MONTINI E., CERIANI T.  
Circadian rhythmicity of acid secretion and electrical function in intact and injured rat gastric mucosa. The relation of timing to ulcerogenesis.  
*Chronobiology International*, 1987, 4 (1), 43-52
- 90/ VENTURA U., CARANDENTE F., MONTINI E., DOLCI C., TARANTOLA M., CERIANI T.  
Circadian rhythms of rat gastric mucosa nucleic acids during ulcerogenesis  
*Chronobiologia*, 1987, 14 (2), 252
- 91/ DICTIONNAIRE VIDAL, 1988
- 92/ VIGY M.  
A quelle heure prendre ses médicaments ?  
Un entretien avec J.P. TILLEMENT  
*Le Concours Médical*, 1984, 106-02, 137-138
- 93/ VILLEDIEU Y.  
Médicaments : l'heure juste.  
*L'Actualité (Canada)*, 1988, 13 (4), 147

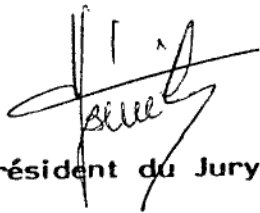
- 94/ WALD A., VAN THIEL D.H., HOECHSTETTER L., GAVALER J.S., EGLER K.M.,  
VERM R., SCOTT L., LESTER R.  
Gastrointestinal transit : the effect of the menstrual cycle.  
*Gastroenterology*, 1981, 80, 1497-1500
- 95/ WARZEE P.L., COPPENS J.P., FIASSE R., DIVE C.  
Influence de l'heure d'administration de la Ranitidine 300 mg nocte sur  
le profil de la sécrétion acide de l'estomac ; Etude pH-métrique sur 24 H  
*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1986, 10 (2 bis), 189 A
- 96/ ZAVIACIC M., BROZMAN M.  
Circadian rhythms of enzymes in the rat gastric mucosa.  
Histochemical study.  
*Chronobiologia*, 1979, 6, 174
- 97/ ZAVIACIC M., BROZMAN M., JARUBOVSKY J., MIKULECKY M., BLAZEKOVA J.  
Circadian changes in rat gastric parietal cells - Ultrastructural study.  
In: XIV Int. Conf. Int. Soc. Chronobiol., Hannover, 1979  
*Chronobiologia*, 1979, 6, 175



A U T O R I S A T I O N   D ' I M P R E S S I O N

de la Thèse dont l'intitulé est : INTÉRÊT DE LA CHRONOBIOLOGIE  
ET DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE POUR L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT  
DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

candidat : M<sup>lle</sup> ABISSET CHRISTINE

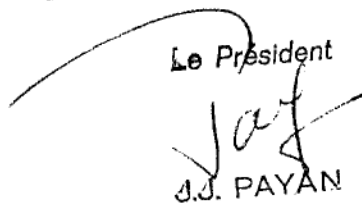


Le Président du Jury

VU  
GRENOBLE, le 10 juin 88

Le Président de l'Université  
Scientifique, Technologique  
et Médicale de GRENOBLE

VU  
GRENOBLE, le 16 juin 1988



Le Président  
J.J. PAYAN



NOM PRENOMS : ABISSET Christine Colette Annie

TITRE DE LA THESE :

INTERET DE LA CHRONOBIOLOGIE ET DE LA CHRONOPHARMACOLOGIE  
POUR L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL

Thèse d'Exercice en vue de l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE - GRENOBLE 1988

RESUME

Les processus biologiques ne sont pas constants et leurs variations périodiques et prévisibles, dont l'étude constitue la chronobiologie, nécessitent la réévaluation de nombreuses données, en particulier pharmacologiques, en fonction du temps.

La rythmicité connue de la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale a incité les chronobiologistes, à réaliser des études approfondies, dans ce domaine.

Des rythmes biologiques, de périodicité variable, ont été décrits, en particulier, pour les diverses sécrétions gastriques, les fonctions physiologiques, certains systèmes enzymatiques, et l'aspect ultrastructural des cellules.

De telles études chronobiologiques et chronopharmacologiques, permettent d'approfondir la connaissance des mécanismes de l'ulcérogenèse et d'envisager une optimisation du traitement médical de l'ulcère gastro-duodéal.

MOTS CLES

- chronobiologie
- chronopharmacologie
- ulcère gastro-duodéal

JURY

Président du Jury : Madame H. BERIEL

Membres du Jury : Monsieur P. MINONZIO

Mademoiselle M.J. ROGNONI

DATE DE SOUTENANCE

5 Septembre 1988

ADRESSE DE L'AUTEUR

26730 HOSTUN