UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNÉE 2019 **N° 37**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Jenna MÉREL

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

Chronothérapie de la théorie à la pratique : Réalisation de fiches sur les médicaments les plus délivrés à l'officine.

Président : Dr. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences des Universités de Nantes en toxicologie.
Membres du jury : Directeur de thèse – Pr. Alain PINEAU, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Toxicologie.
Examinateur – Dr. Stéphanie SORIN, Pharmacien titulaire à la Pharmacie Saint Jean au Loroux-Bottereau.

À mes grands-parents, Hélène et Marcel MÉREL.

REMERCIEMENTS

À Monsieur Christophe Olivier, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

À Monsieur Alain Pineau, mon maître de thèse, pour votre intérêt, votre disponibilité et vos relectures si précises. Merci de nous avoir fait découvrir la chronobiologie lors de vos cours.

À Madame Stéphanie Sorin, pour tous ces moments partagés en votre compagnie à la fac et par la suite, dans votre officine lors de mon premier remplacement. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir été si enthousiaste pour faire partie de mon jury.

À ma mère, merci de toujours t'intéresser à ce que je fais et d'être continuellement à mon écoute. C'est grâce à toi et ton intérêt pour la santé que j'ai fait ces études et grâce à tes questions que j'ai eu envie de faire ce sujet de thèse.

À mon père, merci d'être toujours là pour moi et de m'avoir fait aimer la course à pied pour m'aérer pendant mes révisions.

À mes grands-parents, pour tout ce que vous m'avez apporté et tous ces moments précieux passés en votre compagnie, je pense à vous en permanence, vous êtes ancrés en moi pour toujours.

À Valentin, pour toutes ces années passées ensemble, de la 2ème année à la fin de nos études. Pour toutes les révisions, et bien plus, tu as été un parfait binôme, jamais je n'oublierai tous ces moments passés avec toi, tu resteras toujours indissociable de mes années d'études.

À Marion, pour notre coup de foudre amical au début de l'année la plus difficile, à Alyson pour être ma plus belle rencontre de pharma, à Clara pour toutes ces années depuis le collège au solfège, à Albane pour nous avoir toutes liées en nous invitant à Saint-Gilles en fin de P1 et pour tout le reste, à Charlotte pour tous ces moments partagés. Merci à toutes d'avoir égayé toutes ces années d'études et d'être toujours présentes à mes côtés.

À Pauline, Antoine et Sandy pour votre amitié.

À la promo 2018.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES **9**
TABLE DES TABLEAUX **10**
TABLE DES ANNEXES **11**
LISTES DES ABRÉVIATIONS **12**
INTRODUCTION **13**

PARTIE I LA CHRONOBIOLOGIE AU SERVICE DE LA CHRONOTHERAPIE **14**
I. LA CHRONOBIOLOGIE 15
A. Explication des grands principes *15*
1. Chronobiologie 15
1.1. Définition 15
1.2. Naissance 16
1.3. Prix Nobel de Médecine 16
2. Rythmes biologiques 18
2.1. Définition 18
2.2. Caractérisation d'un rythme biologique 18
2.2.1 Période 19
2.2.2 Acrophase et bathyphase 19
2.2.3 Amplitude 19
2.2.4 Mésor 19
2.3. Les différents rythmes biologiques 20
2.3.1 Rythmes infradiens 20
2.3.2 Rythmes supradiens ou ultradiens 20
2.3.3 Rythmes circadiens 20
2.3.4 Exemple du cortisol 20
2.4. Origine des rythmes biologiques 21
3. L'horloge interne 22
3.1. Définition 22
3.2. Découverte 24
4. Les horloges périphériques 24
5. La synchronisation et les rythmes marqueurs 25
5.1. Synchronisation 25
5.2. Rythmes marqueurs 26
5.2.1 Intérêt 26
5.2.2 Rythmes utilisés 26
5.2.3 Obstacles à leur utilisation 27
6. Les synchroniseurs 27
6.1. Les synchroniseurs environnementaux 27
6.2. Les synchroniseurs sociaux 29
B. Variations physiologiques et pathologiques des rythmes biologiques *29*
1. Euchronisme 29
2. Dyschronisme 30
3. Allochronisme 30
4. Risques liés aux troubles du rythme 31
5. Décalage horaire 31

5.1. Histoire 31
5.2. Modifications entraînées par un décalage horaire 32
II. QUELQUES NOTIONS DE PHARMACOLOGIE INDISPENSABLES À LA COMPRÉHENSION DE LA CHRONOTHÉRAPIE 34
A. Chronopharmacologie 34
1. Introduction à la chronopharmacologie 34
2. Chronocinétique 35
2.1. Définition 36
2.2. Variations circadiennes de l'absorption des médicaments 37
2.2.1 Définition de l'absorption des médicaments 37
2.2.2 Variations circadiennes ayant un impact sur l'absorption des médicaments 38
2.3. Variations circadiennes de la distribution des médicaments 38
2.3.1 Définition de la distribution des médicaments 39
2.3.2 Variations circadiennes ayant un impact sur les distribution des médicaments 39
2.4. Variations circadiennes de la métabolisation des médicaments 40
2.4.1 Définition de la métabolisation 40
2.4.2 Variations circadiennes ayant un impact sur la métabolisation des médicaments 41
2.5. Variations circadiennes de l'élimination des médicaments 42
2.5.1 Définition de l'élimination 42
2.5.2 Variations circadiennes ayant un impact sur l'élimination des médicaments 42
3. Chronesthésie 46
4. Chronergie, chronoefficacité et chronotolérance 46
4.1. Chronergie 46
4.2. Chronoefficacité 46
4.3. Chronotolérance 47
B. Chronotoxicologie et Chronotoxicité 47
1. Définitions 47
2. Mécanismes impliqués en chronotoxicologie 47
III. APPLICATION À LA CHRONOTHÉRAPIE 50
A. De la théorie à la pratique 50
1. Naissance et intérêt de la chronothérapie 50
2. Remise en cause de la théorie homéostatique 51
3. Etapes nécessaires à l'élaboration d'une chronothérapie 53
B. Pourquoi des horaires ? 54
1. Optimiser la prise du traitement en tenant compte de ses heures de meilleure efficacité et de meilleure tolérance 54
2. Prendre en compte le moment des manifestations symptomatiques de la maladie du patient 55
3. Prendre en compte les habitudes journalières du patient 55
3.1. Les repas et les habitudes alimentaires 55
3.2. Le sommeil 56
3.2.1 Rappels sur la structure du sommeil 56
3.2.2 Impact du sommeil sur la chronothérapie 57
3.3. La conduite et le travail 58
3.4. L'activité sportive 58

3.5. La prise d'autres médicaments 58
4. Prendre en compte les différences interindividuelles 58
4.1. Différences circadiennes liées au sexe 59
4.2. Différences circadiennes liées à l'âge 59
4.3. Différences circadiennes liées aux facteurs phénotypiques du métabolisme de certaines substances 59

PARTIE II CHRONOTHERAPIE DES PRINCIPALES CLASSES MEDICAMENTEUSES UTILISEES DANS LES PATHOLOGIES LES PLUS COURANTES 61

I. CARDIOLOGIE 63
A. Chronobiologie cardiovasculaire 63
1. Variations cardiovasculaires au cours du nycthémère 63
2. Origine des variations cardiovasculaires au cours de la journée 64
3. Conséquences 64
3.1. Sur l'hypertension artérielle 64
3.2. Sur les accidents cardiovasculaires 66
B. L'hypertension artérielle 67
1. Les ß-bloquants 67
2. Les diurétiques 68
3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion 69
4. Les Sartans 71
5. Les inhibiteurs calciques 72
5.1. Dihydropyridiniques 72
5.2. Non dihydropyridiniques 72
6. L'Acide acétylsalicylique 73
C. Angor 73
1. Les dérivés nitrés 73
2. Les ß-bloquants 73
3. Les inhibiteurs calciques 74
4. Anti-agrégants plaquettaires 74
D. Troubles du rythme 74
1. Anti-arythmiques de classe II 74
2. Anti-arythmiques de classe IV 74
3. Hétérosides cardiotoniques 75
E. Insuffisance cardiaque 75
F. Troubles de la coagulation 75
1. Acide acétylsalicylique 75
2. Anticoagulants oraux 76
2.1. Anti-vitamines K 76
2.2. Inhibiteurs du facteur Xa 76
2.3. Inhibiteurs de la thrombine 77
II. NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE 78
A. Chronobiologie des troubles neurologiques et psychiatriques 78
B. La dépression 78
C. L'anxiété 79
1. Benzodiazépines anxiolytiques 79
2. Antihistaminiques H1 80
D. Les troubles du sommeil 80
1. Benzodiazépines hypnotiques 80
2. Apparentés aux benzodiazépines 81

3. Anti-histaminiques H1 81
E. L'épilepsie 81
F. Les troubles bipolaires 82
G. La Maladie de Parkinson 82
H. La migraine 83
1. AINS 83
2. ß-bloquants 83
III. PNEUMOLOGIE ET ALLERGOLOGIE 85
A. Chronobiologie en pneumologie et en allergologie 85
1. Chronobiologie en pneumologie 85
2. Chronobiologie en allergologie 86
B. L'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) 86
1. Les glucocorticoïdes 86
2. Les ß2-stimulants 87
2.1. Les ß2-stimulants d'action courte 87
2.2. Les ß2-stimulants d'action longue 87
3. Les traitements combinés de glucoroticoïdes et ß2-stimulants d'action longue 87
C. La rhinite allergique 88
1. Les anti-histaminiques non sédatifs 88
2. Anti-inflammatoires 89
IV. RHUMATOLOGIE 90
A. Chronobiologie en rhumatologie 90
B. Arthrite et arthrose 90
1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens 90
2. Bisphosphonates 91
3. Supplémentation en calcium et en vitamine D 92
C. La crise de goutte 92
1. Anti-inflammatoires 92
2. Colchicine 93
3. Inhibiteurs de la synthèse urique 93
V. HÉPATOGASTROENTÉROLOGIE 94
A. Ulcères gastro-duodénaux 94
1. Chronobiologie des ulcères gastriques 94
2. Anti-histaminiques H2 94
3. Inhibiteurs de la pompe à protons 95
4. Anti-acides, anti-reflux et pansements digestifs 95
4.1. Anti-acides 95
4.2. Anti-reflux 95
4.3. Pansements digestifs 96
B. Nausées et vomissements 96
C. Diarrhées 96
D. Constipation 97
E. Crampes intestinales 97
VI. ENDOCRINOLOGIE 98
A. Hypercholestérolémie 98
B. Diabète 98
1. Chronobiologie du diabète 98
2. Biguanides 99

3. Sulfamides hypoglycémiants 99
4. Glinides 100
5. Les gliptines 100
C. *Hypothyroïdie* *101*
VII. INFECTIOLOGIE 102
A. *Chronobiologie en infectiologie* *102*
B. *Prévention par vaccination* *103*
C. *Infections bactériennes et antibiotiques* *103*
1. ß-lactamines 103
2. Macrolides et apparentés 104
3. Fluoroquinolones 104
4. Cyclines 105
5. Autres antibiotiques 105
D. *Infections virales et antiviraux* *106*
E. *Infections fongiques et antifongiques* *106*
VIII. DOULEUR ET INFLAMMATION 108
A. *Chronobiologie de la douleur et de l'inflammation* *108*
B. *Douleurs modérées à intenses* *108*
C. *Inflammation* *108*
1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens 109
2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) 109
D. *Anesthésie locale* *109*

PARTIE III CONSEILS POUR UNE PRISE OPTIMALE DES MEDICAMENTS : CREATION DE FICHES 110
I. ÉTAPES DANS LA CRÉATION DES FICHES PRATIQUES 111
A. *Objectifs* *111*
B. *Choix et liste des médicaments retenus pour les fiches* *111*
C. *Structure des fiches* *112*
1. Fiches pour les patients 112
2. Fiches pour l'équipe officinale 113
3. Code couleur et symboles 114
4. Modalités d'impression 116
II. FICHES DES MÉDICAMENTS LES PLUS DÉLIVRÉS EN OFFICINE CLASSÉES PAR DCI 117
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE 118
ALPRAZOLAM 120
BISOPROLOL 122
COLCHICINE/OPIUM/TIÉMONIUM MÉTHYLSULFATE 124
DOXYCYCLINE 126
ÉSOMÉPRAZOLE 128
FLUTICASONE/SALMÉTÉROL 130
LÉVOTHYROXINE SODIQUE 132
METFORMINE 134
PREDNISOLONE 136
III. AFFICHE PRÉSENTANT LES MOMENTS DE PRISE OPTIMAUX DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT CHRONOTHÉRAPEUTIQUE 138
CONCLUSION 139
ANNEXES 140
BIBLIOGRAPHIE 453
SERMENT DE GALIEN 465

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Chronologie de la chronobiologie. 16
Figure 2 : Implication des gènes PER, TIM et DBT dans la régulation de l'horloge interne. 17
Figure 3 : Caractérisation d'un rythme biologique. 19
Figure 4 : Exemples de fonctions soumises à des rythmes circadiens. 21
Figure 5 : Rotation de la Terre sur elle-même et autour du soleil. 22
Figure 6 : Localisation de l'horloge interne 23
Figure 7 : Influence de la lumière sur notre cerveau 28
Figure 8 : Les fuseaux horaires 32
Figure 9 : Termes utilisés en chronopharmacologie 35
Figure 10 : Schéma des étapes en pharmacocinétique 36
Figure 11 : Paramètres en pharmacocinétique 37
Figure 12 : Elimination d'un médicament acide en fonction du pH des urines 43
Figure 13 : Elimination d'un médicament basique en fonction du pH des urines. 44
Figure 14 : Paramètres étant soumis à des rythmes circadiens et intervenant en pharmacocinétique 45
Figure 15 : Les différentes phases du sommeil 57
Figure 16 : Variation de la tension artérielle au cours de la journée chez le sujet sain 63
Figure 17 : Variations de la tension artérielle au cours de la journée 64
Figure 18 : Différence de pression artérielle entre un patient *dipper* et un patient *non-dipper* 65
Figure 19 : Variations circadiennes des pathologies et des décès en cardiologie 66
Figure 20 : Moment de prise des AINS en fonction des pics douloureux. 91
Figure 21 : Croix verte représentant les fiches destinées à l'équipe officinale 115

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Fonctions des protéines PER, TIM et DBT. 17
Tableau 2 : Les différents rythmes biologiques 21
Tableau 3 : Variations physiologiques et pathologiques des rythmes biologiques..... 30
Tableau 4 : Résumé du chapitre "La chronobiologie au service de la chronothérapie"... 33
Tableau 5 : Variation des moments de plus forte activité de certaines enzymes hépatiques. 41
Tableau 6 : Variation du pH urinaire dans la journée. 43
Tableau 7 : Moment prédominant d'élimination d'un médicament acide. 44
Tableau 8 : Moment prédominant d'élimination d'un médicament basique. 45
Tableau 9 : Résumé du chapitre "Quelques notions de pharmacologie indispensables à la compréhension de la chronothérapie". 49
Tableau 10 : Rythmes circadiens des principaux paramètres chez l'Homme..... 52
Tableau 11 : Résumé du chapitre "Application à la chronothérapie"..... 60
Tableau 12 : Moments de la journée où les des variables en cardiologie sont à leur acrophase. 66
Tableau 13 : Moments de la journée où les accidents cardiovasculaire sont à leur acrophase. 66
Tableau 14 : Moments de prise optimaux des ß-bloquants selon le profil des patients.. 68
Tableau 15 : Moments de prise des IEC selon le profil des patients. 71
Tableau 16 : Moments de prise des Sartans selon le profil des patients..... 71
Tableau 17 : Moments de prise des inhibiteurs calciques selon le profil des patients..... 72
Tableau 18 : Moments de prise des principaux traitements de l'angor. 74
Tableau 19 : Moments de prise des principaux traitements des troubles du rythme..... 75
Tableau 20 : Moments de prise des principaux traitements des troubles de la coagulation. 77
Tableau 21 : Moments de prise des antidépresseurs tricycliques. 79
Tableau 22 : Moments de prise des benzodiazépines anxiolytiques. 80
Tableau 23 : Moments de prise des anti-épileptiques..... 82
Tableau 24 : Moments de prise des thymorégulateurs..... 82
Tableau 25 : Moments de prise des anti-migraineux..... 84
Tableau 26 : Moments de prise des traitements contre l'asthme et la BPCO..... 88
Tableau 27 : Moments de prise des traitements de la rhinite allergique..... 89
Tableau 28 : Moments de prise optimal des anti-inflammatoires. 92
Tableau 29 : Moments de prise des anti-acides, anti-reflux et pansements digestifs. 96
Tableau 30 : Moments de prise optimaux des statines..... 98
Tableau 31 : Moments de prise des ß-lactamines. 103
Tableau 32 : Moments de prise des macrolides et apparentés. 104
Tableau 33 : Moments de prise de divers antibiotiques. 106
Tableau 34 : Moments de prise des antifongiques.....107
Tableau 35 : Structure des fiches destinées aux patients. 113
Tableau 36 : Structure des fiches destinées à l'équipe officinale 114
Tableau 35 : Code couleurs et symboles des les fiches 115

TABLE DES ANNEXES

- *Annexe A* - Liste des 154 médicaments retenus pour les fiches 140
- *Annexe B* : CD-ROM "Fiches sur les médicaments les plus délivrés à l'officine" et "Affiche des moments de prise des médicaments d'intérêt chronothérapeutique" 144

LISTES DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Adréno Cortico Trophique Hormone
ADH : Hormone antidiurétique
ADME : Absorption / Distribution / Métabolisation / Élimination
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-H1 : Anti-histaminiques agissant sur les récepteurs H1
Anti-H2 : Anti-histaminiques agissant sur les récepteurs H2
AUC : Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps
AVK : Antivitamine K
BCG : Bacille de Calmette-Guérin
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
Cl : Taux de clairance
Cmax : Concentration maximale
DBT : Protéine *DoubleTime*
DCI : Dénomination Commune Internationale
DL50 : Dose Létale 50
DPP-4 : Dipeptidylpeptidase-4
EPP : Effet de Premier Passage
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GMT : Greenwich Mean Time
HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaires
HMG-CoA réductase : Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A réductase
HNF : Héparines Non Fractionnées
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INR : International Normalised Ratio
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
LI : Libération Immédiate
LM : Lipération Modifiée
LP : Libération Prolongée
MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MESOR : Midline Estimating Statistic Of Rhythm
PER : Protéine *period*
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
t½ : Temps de demi-vie
TIM : Protéine *Timeless*
Tmax : Temps pour atteindre Cmax
TSH : Thyroid Stimulating Hormon
Vd : Volume de distribution

INTRODUCTION

En tant que pharmacien d'officine, nous avons pour rôle principal d'aider les patients à prendre leurs traitements de la façon la plus optimale. Pour cela, il faut les convaincre de leur utilité, afin qu'ils comprennent qu'ils ont un réel intérêt à les prendre, et ainsi favoriser l'observance.

Cette prise optimale passe par le moment de prise, en effet, selon le moment de la journée, un même médicament peut être plus ou moins efficace et/ou plus ou moins toxique.

Un patient qui prend un médicament entraînant des effets indésirables aura plus de difficulté à le poursuivre, alors qu'en les réduisant, on augmentera son observance. De la même manière, si le médicament est très efficace, le patient voudra le poursuivre afin de continuer de profiter de ses bienfaits.

La chronothérapie permet d'établir le meilleur moment pour prendre les traitements. C'est une science assez récente à laquelle tous les professionnels de santé devraient s'intéresser, mais qui reste encore à ce jour assez marginale malheureusement.

Dans la première partie de cette thèse, nous nous intéresserons à la discipline qui a permis la naissance de la chronothérapie, c'est-à-dire la chronobiologie ou l'étude des rythmes biologiques qui gouvernent les êtres vivants.

La deuxième partie sera consacrée à la chronothérapie à proprement parler. La troisième partie abordera la création de fiches pour les médicaments d'intérêt chronothérapeutique les plus délivrés à l'officine. Il y aura des fiches destinées aux patients qui leur apporteront des notions simples et claires sur leur traitement et surtout qui leur permettront de connaître le meilleur moment pour sa prise et les raisons de cet horaire. D'autres fiches plus complètes seront destinées à l'équipe officinale.

PARTIE I
LA CHRONOBIOLOGIE AU SERVICE DE LA CHRONOTHÉRAPIE

La première partie de cette thèse va traiter dans un premier temps de la chronobiologie, puis de la pharmacologie, afin de pouvoir aborder la chronothérapie qui est le cœur de ce travail.

I. LA CHRONOBIOLOGIE

La section concernant la chronobiologie permet d'en découvrir les grands principes, avant de se concentrer sur les variations physiologiques et pathologiques des rythmes biologiques.

A. Explication des grands principes

Tout d'abord nous allons définir la chronobiologie, ce qui nous permettra d'approfondir ensuite avec les rythmes biologiques. Puis, nous expliquerons l'horloge interne, ainsi que les horloges périphériques, la synchronisation et les rythmes marqueurs pour finir avec les synchroniseurs.

1. Chronobiologie

Dans un premier temps nous allons donner une définition à la chronobiologie, pour ensuite nous intéresser à sa naissance et enfin au récent Prix Nobel de Médecine.

1.1. Définition

La chronobiologie étudie les **rythmes biologiques**. (1) Plus largement, elle s'intéresse aussi aux mécanismes impliqués dans leur régulation ainsi qu'à leurs altérations. (2)

C'est une science en pleine expansion. En effet, les récentes découvertes en chronobiologie ont permis à trois chercheurs américains de recevoir un Prix Nobel en 2017 (cf. infra 1.3).

Cette discipline est d'une grande utilité pour la santé humaine car les rythmes biologiques font partie intégrante de nos vies puisque quasiment **toutes les fonctions biologiques du corps humain y sont soumises**, au même titre que tous les êtres vivants sur notre planète. (3)

La chronobiologie régit ainsi notre vie et la façon dont elle va se dérouler depuis notre naissance jusqu'à notre mort. (4)

Bien que la discipline soit récente, les prémices de la chronobiologie ont fait leur apparition bien plus tôt.

1.2. Naissance

Figure 1 : Chronologie de la chronobiologie.

Dès l'époque gréco-romaine, ARISTOTE et PLINE s'intéressaient déjà aux variations périodiques de la reproduction d'animaux marins.

Puis, au XVIIème siècle, SANTORIUS a remarqué que son poids corporel ainsi que la turbidité de son urine, suivaient un rythme mensuel. (1) À cette même période, Jean-Jacques D'ORTOUS DE MAIRON a également observé que, même dans l'obscurité, les feuilles de Mimosa poursuivaient leur cycle d'ouverture et de fermeture. Carl VON LINNE (XVIIIème siècle) et Charles DARWIN (XIXème siècle) ont par la suite confirmé cette théorie.

Ensuite, au XIXème siècle, AUTENRIET et WILHELM ont remarqué que le rythme cardiaque était plus élevé le soir que le matin.

A partir des années 1950, tout s'est accéléré pour la chronobiologie, avec notamment le début de la recherche scientifique. (5) L'importance des variations périodiques est alors reconnue. (1) En France, c'est à **Alain REINBERG** que nous devons le développement de la chronobiologie dans les années 1970.

La Chronobiologie a triomphé dans le monde entier en 2017, en recevant le Prix Nobel de Médecine (Figure 1).

1.3. Prix Nobel de Médecine

Jeffrey HALL, Michall ROSBACH et Michael YOUNG ont obtenu le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 2017 pour avoir réussi à expliquer le fonctionnement de l'horloge biologique au niveau moléculaire. Grâce à eux, la chronobiologie a triomphé pour la première fois dans l'histoire du Prix Nobel.

Leurs recherches ont commencé à être fructueuses dès 1984 avec la découverte du **gène *period*** dans l'ADN de la drosophile et le fait que la moindre mutation sur ce gène puisse complètement dérégler l'horloge biologique.

Par la suite, ils ont expliqué précisément le fonctionnement de ce gène, qui permet pendant la **nuit**, la **production de la protéine *period* (PER)** ainsi que sa **destruction pendant la journée**. C'est de cette manière que conjointement, le gène *period* et sa protéine PER permettent à l'horloge biologique de suivre un cycle de 24h et de s'autoréguler. (6)

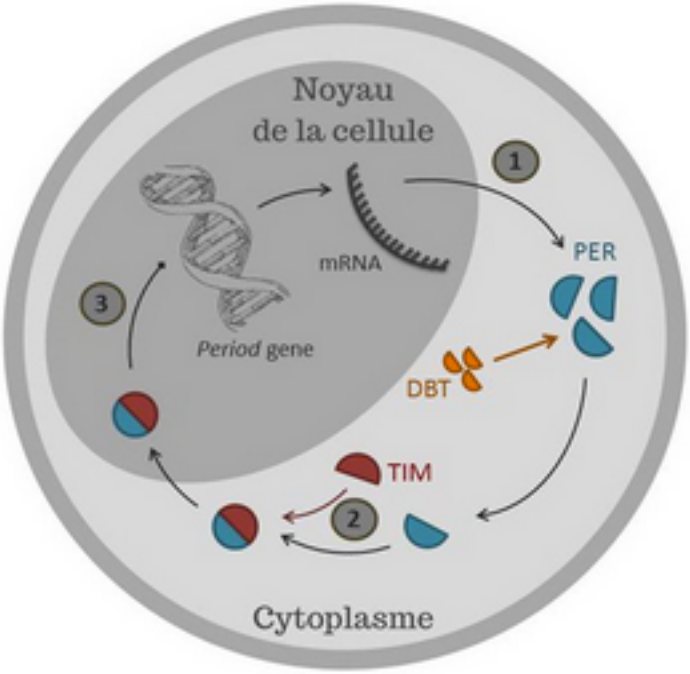


Figure 2 : Implication des gènes PER, TIM et DBT dans la régulation de l'horloge interne. (7)

Ensuite, ils ont découvert en 1994 un deuxième **gène** de l'horloge interne appelé ***Timeless***, ainsi que la **protéine *Timeless* (TIM)** qui est codée par ce gène. **TIM se lie à PER** pour pénétrer dans le noyau cellulaire afin de **bloquer l'activité du gène *period* pendant la journée** (Figure 2). (6)

Enfin, en 1998, l'équipe de YOUNG découvre une nouvelle **protéine** nommée ***DoubleTime* (DBT)** qui permet de **stabiliser la concentration de PER dans le cytoplasme** cellulaire, en faisant en sorte que le gène *period* ne produise pas en trop grande quantité la protéine PER. (8)

En résumé : (Tableau 1).

Protéines	Fonctions
PER	Permet l'existence d'un cycle de 24h.
TIM	Fait entrer PER dans le noyau cellulaire pour bloquer son activité dans la journée.
DBT	Bloque la production de PER dans la journée en fonction de sa concentration dans le cytoplasme.

Tableau 1 : Fonctions des protéines PER, TIM et DBT.

Après avoir compris que la chronobiologie était l'étude des rythmes biologiques, nous allons pouvoir étudier plus précisément ces rythmes.

2. Rythmes biologiques

Dans une première partie, nous allons définir les rythmes biologiques, puis nous les caractériserons. Nous verrons ensuite les différents rythmes biologiques existants et enfin nous terminerons par leur origine.

2.1. Définition

Les rythmes biologiques sont d'une importance cruciale pour notre organisme, ils sont à l'origine de l'adaptation de l'être humain à son environnement.

La libération d'hormones, la tension artérielle, la température corporelle, le sommeil ainsi que tout ce qui peut se mesurer dans un organisme, sont sous le contrôle de ces rythmes. Ils sont **ubiquitaires** mais également **innés** puisqu'ils font partie de notre patrimoine génétique depuis des générations. Ils ont également comme autre caractéristique d'être **endogènes**, c'est-à-dire que c'est l'organisme lui-même qui les génère, grâce à une horloge interne qui se trouve dans l'hypothalamus. Enfin, ils sont également doués d'une certaine **plasticité** qui leur permet une adaptation à l'environnement. (1)

Les rythmes biologiques sont des biocycles qui suivent une fonction sinusoïdale, qui, comme toute fonction, présente plusieurs paramètres.

2.2. Caractérisation d'un rythme biologique

Nous allons maintenant nous intéresser aux paramètres qui caractérisent un rythme biologique, il y en a quatre : **la période, l'acrophase** (et **la bathyphase** son opposé)**, l'amplitude et le mésor**.

La quantification des rythmes biologiques est réalisée à l'aide d'un chronogramme (Figure 3). On fait l'étude chez un même sujet pendant plusieurs jours ou chez plusieurs sujets pendant 24h ou 48h et on prend la moyenne des valeurs expérimentales obtenues.

Une variation régulière dans le temps peut être caractérisée par le **modèle mathématique du *cosinor***. Il nous permet de connaître la fonction sinusoïdale qui nous permettra d'approximer au mieux la valeur spécifique de la **période** à partir des valeurs expérimentales.

Une autre méthode, celle des **moindres carrés**, est utilisée pour estimer **l'acrophase, l'amplitude et le niveau moyen (ou mésor)**. Elle permet d'obtenir ces valeurs avec des limites de confiance (+/- 95%) contrairement aux lissages de courbes.

En chronobiologie, le mieux est d'utiliser plusieurs méthodes et de comparer les différents résultats obtenus qui devront concorder. (1)

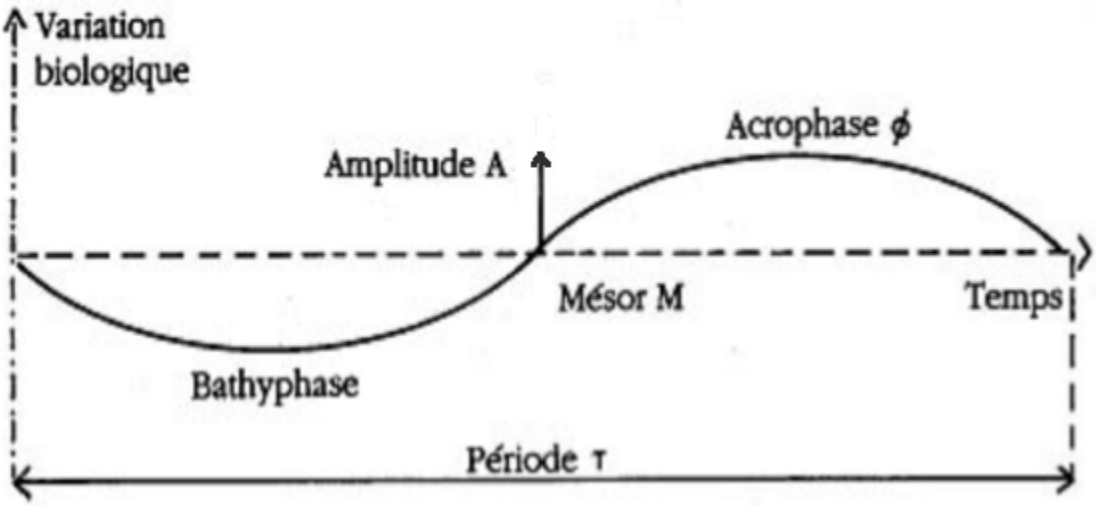


Figure 3 : Caractérisation d'un rythme biologique. (9)

2.2.1 Période

La période correspond à la **durée d'un cycle complet**, elle est exprimée en secondes, minutes, heures, jours, années). C'est la durée qui va s'écouler entre deux mêmes épisodes. (1) Cette période a un rôle très important pour caractériser le rythme biologique (cf. infra 2.3.)

2.2.2 Acrophase et bathyphase

L'acrophase correspond à la durée que l'on met pour atteindre le sommet (également appelé pic ou le zenith) de la période. Comme la période, il est donné en unité de temps.

Son opposé est la bathyphase (également appelé creux ou nadir). (1)

2.2.3 Amplitude

L'amplitude est la différence entre le sommet du pic et l'axe des abscisses ou entre le creux du pic et ce même axe des abscisses.

La variabilité totale est la différence entre l'acrophase et la bathyphase, elle est donc égale à deux fois l'amplitude. (1)

2.2.4 Mésor

Le mésor est la moyenne du rythme. C'est l'acronyme de « Midline Estimating Statistic Of Rhythm ». Il peut y avoir une légère différence entre le mésor qui est obtenu par la méthode du cosinor et la vraie valeur moyenne, mais cette différence est légère la plupart du temps. (1)

Ces paramètres sont très importants puiqu'en fonction de la période des rythmes biologiques, on déterminera trois types de rythmes.

2.3. Les différents rythmes biologiques

Il existe trois types de rythmes biologiques : **les rythmes infradiens, les rythmes supradiens et les rythmes circadiens**. (3)

2.3.1 Rythmes infradiens

Les rythmes infradiens (du latin *infra* : « sous », *dies* : « jour ») sont des rythmes biologiques avec une fréquence inférieure au rythme circadien.

Ainsi ils durent **plus de 24 heures** comme par exemple les rythmes saisonniers, lunaires, ou encore celui du cycle de la reproduction de la femme. (10)

Ils peuvent être circaseptenaires ou circaseptidiens (ils durent alors environ 7 jours), circamensuels (ils durent alors environ 30 jours), séléniens (ils durent alors environ 28 jours), circannuels (ils durent alors environ un an) ou saisonniers. (1)

2.3.2 Rythmes supradiens ou ultradiens

Les rythmes supradiens (du latin *supra* : « au-delà », *dies* : « jour ») qui ont un rythme biologique se présentant avec une fréquence supérieure au rythme circadien.

Ainsi ces rythmes durent **moins de 24 heures** comme les rythmes de l'excrétion d'hormones, les différentes phases du sommeil, ou encore la pression artérielle et la digestion. (10)

Ils peuvent être circhoral par exemple et durer alors environ une heure. (1)

2.3.3 Rythmes circadiens

Les rythmes circadiens (du latin *circa* : « proche de », *dies* : « un jour») durent **environ 24 heures** comme le cycle veille/sommeil de l'homme ou celui du mouvement foliaire des plantes (Figure 4). (10)

2.3.4 Exemple du cortisol

Le cortisol est un bon exemple biologique pour illustrer le fait qu'une même hormone peut être soumise à plusieurs types de rythmes biologiques en même temps.

En effet, la sécrétion du cortisol par la glande corticosurrénale est quasi nulle entre minuit et 4h du matin. Il y a un pic important à 8h, puis plusieurs pics dans la journée. Ce rythme de sécrétion est environ identique toutes les 24h, sa sécrétion est donc soumise à une horloge circadienne. Mais, sa sécrétion étant plus élevée en hiver et en début de printemps et plus basse le reste du temps, il existe également un rythme infradien circannuel. (1)

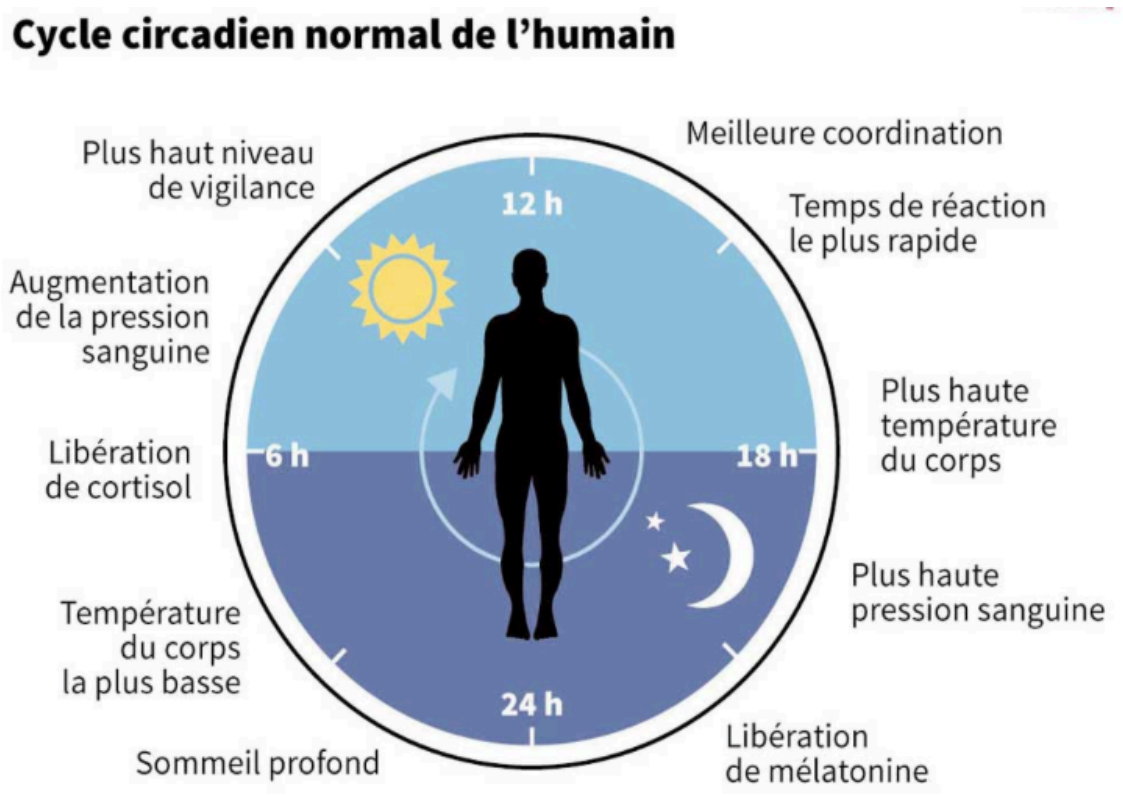


Figure 4 : Exemples de fonctions soumises à des rythmes circadiens. (11)

En résumé : (Tableau 2).

Rythmes	Durée
Infradiens	> 24h
Supradiens ou Ultradiens	< 24h
Circadiens	Environ = 24h

Tableau 2 : Les différents rythmes biologiques

Si ces rythmes biologiques existent depuis si longtemps, ce n'est pas par hasard, il nous faut donc maintenant étudier leur origine.

2.4. Origine des rythmes biologiques

Tandis qu'une année dure 365 jours car c'est le temps que met notre planète à tourner autour du soleil, une journée dure 24h car c'est la durée qu'elle met pour faire un tour complet sur elle-même. Lors de ces 24h, il existe une période de jour et une autre de nuit (Figure 5).

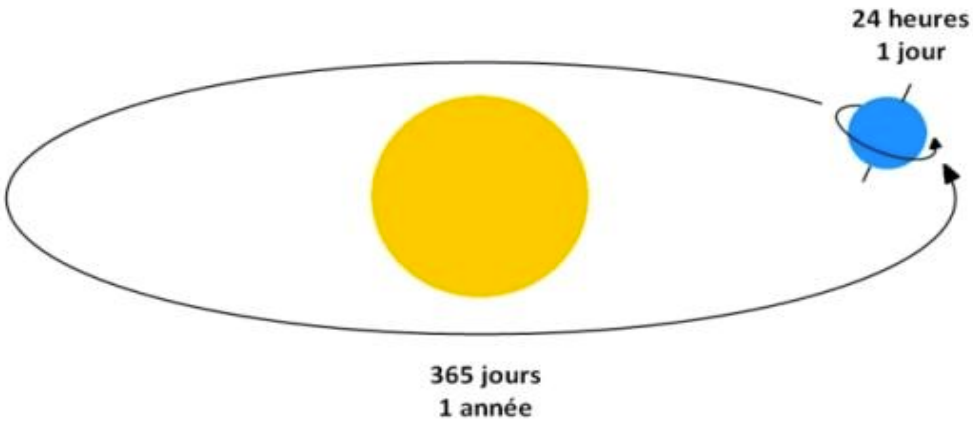


Figure 5 : Rotation de la Terre sur elle-même et autour du soleil. (12)

Depuis que la vie est née, il y a 3 milliards d'années dans les eaux chaudes des mers archéozoïques, les espèces vivantes ont perçu plus **de 1000 milliards d'alternances de jour et de nuit** sans aucune interruption, elles sont totalement ancrées dans la chimie de la vie. Notre espèce ayant ainsi eu le temps de s'adapter au rythme périodique et donc prévisible de la Terre, a pu s'accorder à sa rotation.

Tout cela est possible grâce à notre horloge interne qui génère des rythmes biologiques, l'une des conditions de survie de l'espèce. (5)

3. L'horloge interne

Dans cette partie concernant l'horloge interne, nous verrons dans un premier temps à quoi elle correspond en la définissant, puis nous nous intéresserons à l'histoire de sa découverte.

3.1. Définition

L'horloge interne est responsable des rythmes circadiens chez tous les organismes végétaux et animaux présents sur la Terre. En effet, même les êtres unicellulaires dépourvus de système nerveux central ou endocrinien possèdent une horloge interne.

Chez l'homme, l'horloge interne est située dans l'**hypothalamus**, au cœur du cerveau. Elle est composée de **deux noyaux suprachiasmatiques** faisant intervenir **chacun 10 000 neurones**. Ces neurones génèrent une **activité électrique oscillant sur environ 24 heures**, contrôlée par **l'expression cyclique d'une quinzaine de gènes horloges** (Figure 6). (3)

Contrairement aux autres formations neurales voisines, il existe donc un rythme circadien de l'activité électrique dans les noyaux suprachiasmatiques. Une destruction de ces noyaux n'empêche pas les fonctions biologiques de se réaliser mais c'est leur rythmicité qui diminue ou disparaît. (1)

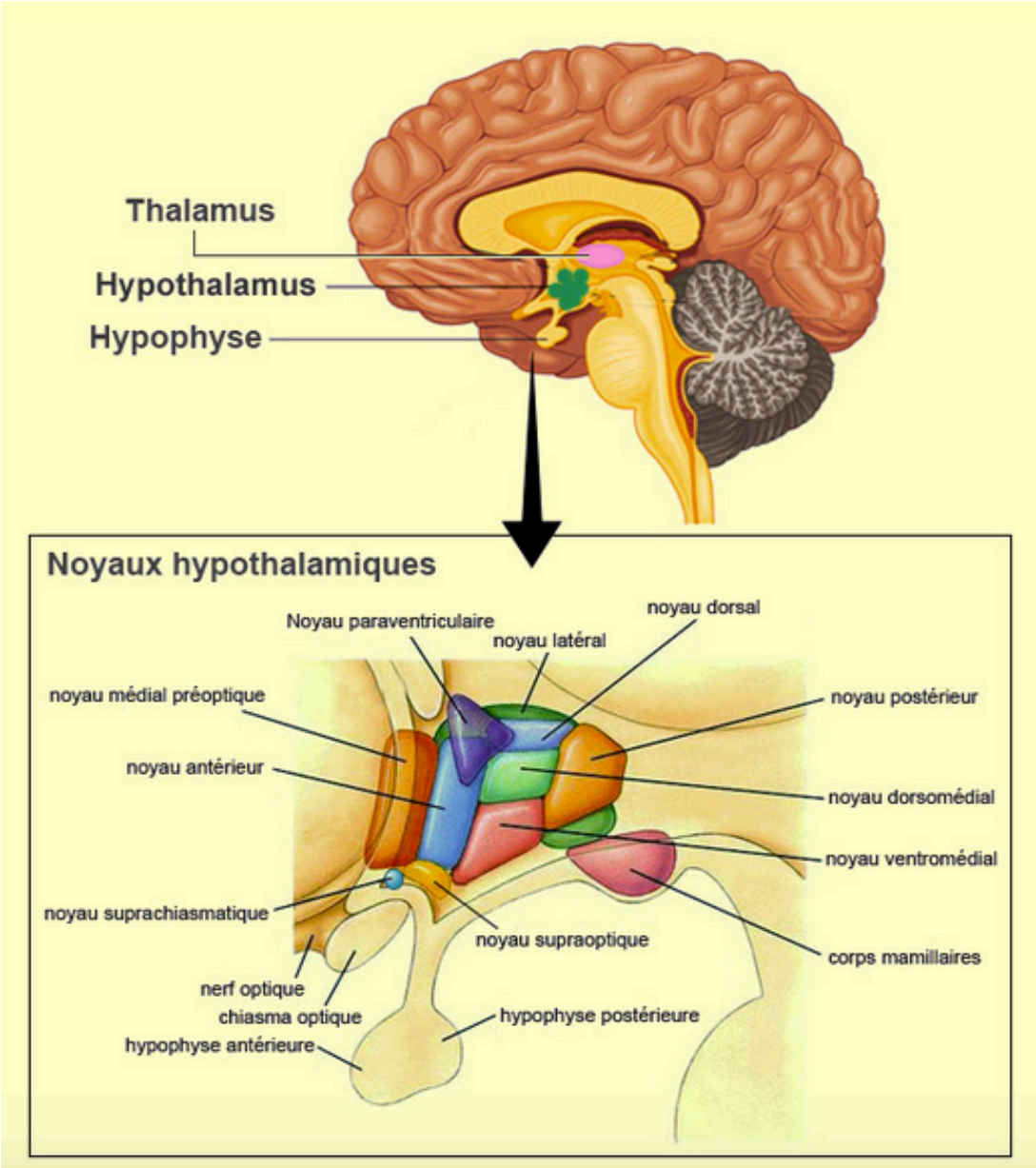


Figure 6 : Localisation de l'horloge interne. (13)

Plus concrètement, l'**alternance lumière/obscurité** varie selon un rythme de 24 heures. Elle est détectée par les **photorécepteurs de la rétine** puis va dans les noyaux suprachiasmatiques. Ces changements de luminosité remettent l'horloge des noyaux suprachiasmatiques à l'heure et permettent sa calibration sur 24h.

C'est ainsi que la **mélatonine** est sécrétée pendant l'obscurité, par l'épiphyse, sous le contrôle temporel de l'horloge interne et ce chez toutes les espèces, qu'elles soient diurnes ou nocturnes. Si la rétine est éclairée la nuit, la sécrétion de mélatonine est arrêtée. Les récepteurs à la mélatonine des noyaux suprachiasmatiques exercent donc un rôle dans le rétrocontrôle de cette sécrétion. Ces noyaux sont un garde temps circadien. (1)

Il a fallu réaliser plusieurs expériences avant de découvrir l'existence de cette horloge interne.

3.2. Découverte

L'existence d'une horloge interne a été découverte après **isolement** expérimental d'un scientifique français, **Michel SIFFRE**, dans une **grotte** pendant 2 mois en 1962 puis pendant 6 mois en 1972.

Il continuait d'alterner les phases de sommeil et d'éveil, même en l'absence de l'alternance de lumière et d'obscurité. La production circadienne étant conservée même dans ces conditions, on en a conclu qu'elle était induite par l'horloge interne.

Il a également été observé que la température continuait aussi de varier en rythme, et que le sommeil se répétait à intervalles réguliers. En revanche le rythme général se décalait d'une heure chaque jour, la période n'était plus de 24 heures mais avoisinait plutôt les 25 heures ou plus. (1)

Dans une autre expérience consistant à maintenir pendant plusieurs années des animaux de laboratoire dans des conditions constantes, il a été démontré que ces animaux conservaient leurs rythmes circannuels bien qu'encore leur période différait de plusieurs jours ou semaines, et n'était plus exactement égale à 365 jours. (5)

L'horloge interne n'est pas la seule à permettre au corps de suivre un rythme circadien, d'autres horloges sont également très impliquées, elles portent le nom d'horloges périphériques.

4. Les horloges périphériques

Les horloges périphériques permettent de faire le **lien entre l'environnement et l'horloge interne**. Elles sont situées dans les différents organes de notre corps. Elles sont en permanence resynchronisées par l'horloge interne, bien qu'elles soient toutes autonomes. (3)

Les noyaux suprachiasmatiques semblent être l'horloge centrale, mais leur destruction n'entraîne pourtant pas une disparition de tous les rythmes circadiens. *Ainsi, l'activité corticosurrénalienne continue, même lors d'une destruction totale des noyaux suprachiasmatiques*. Il est donc très probable que cette activité ait ses propres horloges biologiques qui fonctionnent de paire avec celles des noyaux suprachiasmatiques en situation physiologique.

Nous sommes sans doute soumis à plusieurs horloges puisqu'il existe chez chacun d'entre nous plusieurs rythmes circadiens ayant des périodes différentes. Il en va de même pour les rythmes qui ne sont pas circadiens mais mensuels ou annuels. (1)

En plus de l'horloge interne qui se situe dans le noyau suprachiasmatique (au sein de l'hypothalamus), il y a également la **glande pinéale** ou épiphyse, qui joue le rôle de sablier avec son rythme de 24 à 25 heures. Elle est plus profonde dans le cerveau et est informée des variations de lumière et d'obscurité par l'hypothalamus. Elle pourrait se passer de ces informations car elle a un rythme circadien permanent. (4)

Le cerveau loge une troisième horloge, appelée l'**horloge interne corticale**. Comme son nom l'indique, elle est située dans le cortex, et plus précisément dans les cellules grises. Elle permet à l'homme de contrôler volontairement son temps en fonction de la vie sociale. (4)

Ces horloges doivent constamment se synchroniser sur le rythme de la terre pour nous permettre d'être en harmonie de vie avec notre planète.

5. La synchronisation et les rythmes marqueurs

Nous allons voir dans un premier temps comment la synchronisation se fait et quels sont les rythmes marqueurs qui entrent en jeu.

5.1. Synchronisation

Contrairement à la période de notre planète, celle de l'activité électrique générée par notre horloge interne n'est pas exactement égale à 24h, elle est plutôt de **25h (+/- 2h)**. L'organisme a donc besoin de se **resynchroniser en permanence** pour éviter que chaque jour, le décalage n'augmente et que chaque personne ne finisse par avoir un rythme différent. (3) C'est d'ailleurs cette capacité de resynchronisation qui définit l'efficacité de nos horloges biologiques.

La synchronisation n'est possible qu'à force d'entraînement. Or, l'être humain est habitué depuis la nuit des temps à vivre chaque jour les changements lumière/obscurité dus à la rotation de notre planète. Il a donc su s'y adapter au fur et à mesure, en accélérant son rythme d'une heure chaque jour afin de rester calé sur 24h.

Le rythme d'un homme qui ne voit plus la lumière du jour revient presque toujours au cycle naturel de 25h. C'est donc notre environnement qui nous force à vivre chaque jour une heure de moins et qui nous presse en permanence. À l'instar d'une montre qui ne pourrait pas être remise à l'heure, une horloge interne n'ayant pas exactement la même période que la terre ne servirait à rien si elle n'était pas capable de se resynchroniser. Nous serions alors obligés de devoir voyager sans cesse pour compenser le décalage. (1) L'horloge géophysique de notre planète étant infiniment plus puissante que notre horloge biologique, nous nous servons de son rythme comme modèle.

Il existe des différences interindividuelles quant à la synchronisation. Elle est sans doute d'origine génétique, le sexe et l'âge n'étant pas à l'origine d'une grande variation.

Un exemple de défaut de resynchronisation a pu être observé chez Michel SIFFRE en 1962, à l'occasion de son séjour de 2 mois au fond du gouffre du Scarrasson (dans les Alpes du Sud). Il est sorti le 17 septembre, mais lui, se croyait le 20 août. Son horloge s'était décalée de 28 jours sur 61 jours. (5) On a ainsi remarqué que sans horloge externe qui fixe les horaires du coucher et du lever, notre sommeil a une durée aléatoire car il n'y a pas de resynchronisation possible.

Une autre expérience, faisant intervenir un singe aveugle isolé, a montré que son horloge interne se décalait en moyenne de 46 minutes par jour, et l'addition de ces décalages lui faisait souvent perdre des journées de 24 heures. (5)

Pour connaître l'état de synchronisation d'un sujet, des rythmes particuliers sont utilisés, ce sont les rythmes marqueurs.

5.2. Rythmes marqueurs

Dans un premier temps nous verrons l'interêt qu'ont les rythmes marqueurs pour vérifier si un sujet est correctement synchronisé, puis nous citerons les principaux rythmes utilisés avant de voir les obstacles à leur utilisation.

5.2.1 Intérêt

Les rythmes marqueurs permettent de **connaître l'état de synchronisation du sujet** et donc de savoir si ce dernier est bien synchronisé avec la terre.

Cet état de synchronisation devrait systématiquement être recherché pour permettre l'interprétation d'un test diagnostic. Il faudrait pouvoir comparer les valeurs mesurées par rapport au temps biologique, l'heure locale n'ayant pas d'intérêt sans la connaissance de la structure temporelle du sujet.

Les références utilisées en médecine, que ce soient des valeurs biologiques ou d'autres types de références, devraient être liées au temps. Cette notion est très vieille car Hippocrate disait déjà qu'il fallait *« étudier l'homme dans son environnement et sa variabilité »*.

Les rythmes marqueurs permettent également de savoir si l'organisation temporelle du sujet est normale ou si elle est modifiée et si le traitement chronothérapeutique est efficace ou non. (1)

Plusieurs rythmes peuvent être utilisés pour remplir ce rôle.

5.2.2 Rythmes utilisés

Les rythmes marqueurs utilisés peuvent être les rythmes de fonctions physiologiques et ceux d'états pathologiques. *Par exemple, le marqueur de l'heure interne est la mélatonine*.

Comme pour le cortisol, l'excrétion urinaire des électrolytes (du potassium par exemple), les variations circadiennes des globules blancs ou de la température corporelle, le rythme de la mélatonine a une **grande amplitude** et est relativement **stable** en terme de période et de pic. Ces rythmes peuvent donc être utilisés pour servir de référence afin de découvrir l'organisation temporelle d'un sujet. Un bon test du rythme doit remplir 4 critères : la **pertinence**, **l'acceptabilité par le patient**, la **faisabilité**, le **prix** qui doit rester raisonnable. (1)

5.2.3 Obstacles à leur utilisation

Les cliniciens ont des a priori négatifs quant à l'acceptabilité par le patient des tests d'autométrie. Pourtant, les patients refusent et n'abandonnent que très rarement la pratique de ces tests. Au contraire, ils sont très intéressés par les résultats obtenus et ils aiment participer à l'élaboration du choix de l'heure d'administration du médicament qui leur est prescrit.

Le seul facteur limitant l'utilisation des rythmes marqueurs est le fait qu'il n'y ait pas beaucoup de rythmes validés en thérapeutique permettant d'être utilisés comme tel.

Cependant, les rythmes marqueurs sont encore ignorés par la majorité des praticiens, car la chronobiologie n'est pas encore assez enseignée lors des études médicales. Pourtant 88% des praticiens disent posséder quelques notions et être intéressés par cette nouvelle approche. (1)

Il faudrait donc **renforcer l'enseignement de la chronobiologie** et **réaliser des études** qui permettraient de déterminer quels sont les rythmes capables d'être utilisés comme rythmes marqueurs et donc, plus largement, de pouvoir connaître l'état de synchronisation des patients.

Pour que la synchronisation puisse se faire correctement, plusieurs synchroniseurs sont utilisés par notre horloge interne sans que nous ne nous en appercevions.

6. Les synchroniseurs

Cette synchronisation est possible grâce à notre environnement qui nous envoie des signaux périodiques externes autrement appelés Zeitgebers, donneurs de temps ou encore agents d'entraînement. Ils sont capables de calibrer la période et/ou de remettre à l'heure une ou plusieurs horloges biologiques circadiennes.

Sans les synchroniseurs, les rythmes biologiques existeraient mais c'est la durée de leur période qui varierait et ne serait plus de 24 heures, sans pour autant pouvoir être supérieure à 28 heures, ni inférieure à 20 heures.

Il y a deux grands types de synchroniseurs : les **synchroniseurs environnementaux** et **les synchroniseurs sociaux**. (1)

6.1. Les synchroniseurs environnementaux

Le plus puissant d'entre eux, qui est utilisé pour la plupart des espèces végétales et animales est la **lumière**, avec l'alternance du jour et de la nuit, on l'appelle également le **signal photique**. (1)

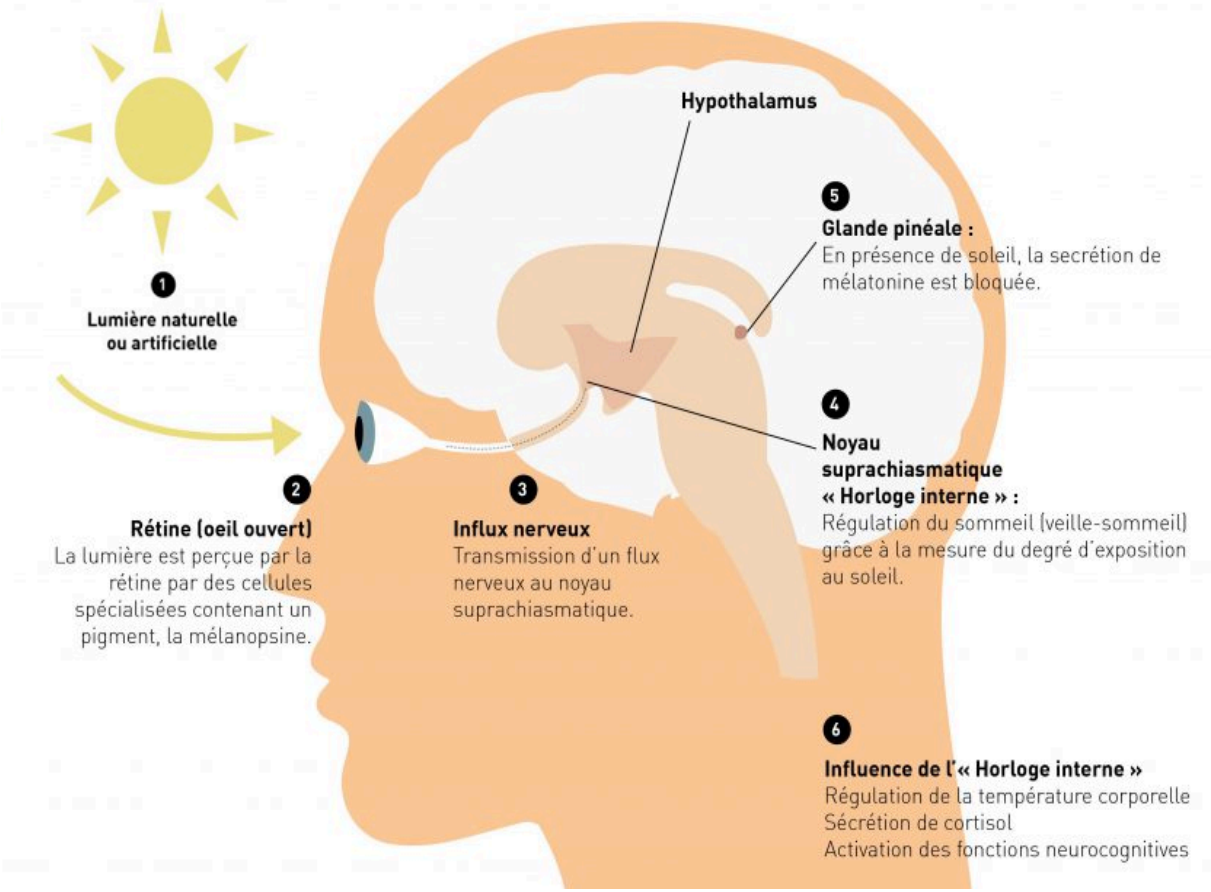


Figure 7 : Influence de la lumière sur notre cerveau. (14)

La lumière est transmise aux cellules photoréceptrices de la rétine de l'oeil (appelées cellules ganglionnaires à mélanopsine) et part ensuite dans l'horloge interne pour réaliser une synchronisation sur 24h (Figure 7). C'est ainsi que partout sur notre planète, le soleil, avec sa lumière, synchronise nos horloges internes ainsi que celles de tous les autres organismes vivants.

La lumière est un très bon signal car elle est quotidienne, synchronisée avec la rotation de notre planète et ne permet pas de confusion. (5) Nous pouvons noter que la lumière bleue, transmise par les écrans, est également un puissant synchroniseur ou désynchroniseur. (3)

Il existe également les **signaux non photiques**, comme par exemple l'alternance **chaud/froid,** qui ont aussi un rôle dans la synchronisation. Les changements de saison sont également un signal environnemental en ce qui concerne les rythmes saisoniers. (1)

D'autres signaux plus forts sont nécessaires pour permettre *par exemple aux personnes vivant dans certains pays proche des pôles et n'étant pas soumis à l'alternance jour/nuit (avec jour permanent ou nuit permanente) ou aux aveugles de tout de même se synchroniser à la terre.*

6.2. Les synchroniseurs sociaux

Les synchroniseurs sociaux regroupent les **impératifs horaires**, la **vie sociale**, les **activités physiques**, les **comportements des autres congenères**, ou encore les **alternances bruit/silence** ou **travail/repos**.

Ils ont un impact plus important que la lumière sur l'Homme. Contrairement aux animaux, nous sommes plus sensibles aux synchroniseurs sociaux qu'aux synchroniseurs environnementaux.

En effet, pour être un synchroniseur suffisant, la lumière doit être intense, environ 2500 lux, ce qui est une luminosité rarement atteinte. Chez l'homme, la vue n'est pas le seul sens utilisé pour détecter le jour car sans même voir qu'il fait jour dehors, notre cortex renvoie aux noyaux suprachiasmatiques des informations comme un **réveil matin qui sonne** ou l'**odeur du petit-déjeuner.**

L'heure des repas a peu d'implication sur le rythme circadien, c'est l'heure du coucher et de l'éveil qui a l'effet le plus synchronisant. (1)

Bien que nous ne fassions pas toutes nos activités en parfaite harmonie avec l'alternance du jour et de la nuit (nous sortons parfois la nuit et pouvons dormir quelques heures alors que le soleil est déjà levé), le rythme de l'horloge de la terre est inscrit en nous. Ce n'est pas seulement dû à une habitude depuis notre plus jeune âge mais à un véritable héritage génétique avec en particulier le rythme des saisons. (5)

Après avoir étudié le fonctionnement des rythmes biologiques, nous allons nous intéresser aux variations qu'ils peuvent subir que ce soit physiologique ou pathologique.

B. Variations physiologiques et pathologiques des rythmes biologiques

Pour certains d'entre nous, il est impossible de suivre le rythme de la terre, même si c'est exceptionnel pour des Hommes ayant une vision normale et étant exposés normalement à l'alternance du jour et de la nuit. (5)

Dans cette partie, nous allons étudier trois types de variations rencontrées en chronobiologie : l'**euchronisme**, le **dyschronisme** et l'**allochronisme**. Ensuite, nous verrons les risques que ces troubles peuvent engendrer avant de s'intéresser aux décalages horaires.

1. Euchronisme

L'euchronisme est présent quand les valeurs caractérisant les rythmes (comme la période, l'amplitude ou encore le mésor) sont situés dans l'intervalle de confiance de la **normalité**. (1)

Pour les rythmes circadiens, on parle d'euchronisme quand les rythmes ont une période moyenne de 24h.

Cependant, ces rythmes peuvent dysfonctionner, leurs paramètres diffèrent alors des valeurs normales.

2. Dyschronisme

Le dyschronisme correspond à une **variation de l'organisation temporelle**. Il survient chez 30% des personnes alors même qu'elles restent dans leurs conditions habituelles. Un sujet qui souffre de dyschronisme n'a pas forcément tous ces rythmes qui changent de période, certains rythmes peuvent tout de même garder leur période de 24 heures.

L'homme souffrant de dyschronisme, bien qu'il ait des **symptômes**, peut soit garder une bonne santé, soit présenter des troubles et être dans un état pathologique. (1)

Mais il arrive parfois que les troubles des rythmes biologiques restent asymptomatiques.

3. Allochronisme

L'allochronisme est une forme du dyschronisme où il n'y a **aucun symptôme**, c'est un état physiologique rencontré *par exemple lors d'un décalage horaire, d'un travail posté, de stress, de surmenage ou de prise d'un placebo*.

Il y a alors un ou plusieurs paramètres de certains rythmes qui ont des différences par rapport aux valeurs moyennes normales, mais sans qu'il n'y ait de troubles. (1)

En résumé : (Tableau 3).

Variations des rythmes biologiques	**Définitions**
Euchronisme	Rythme normal
Dyschronisme	Rythme subissant une variation avec des symptômes
Allochronisme	Rythme subissant une variation sans symptômes

Tableau 3 : Variations physiologiques et pathologiques des rythmes biologiques

Bien qu'un travailleur posté puisse ne ressentir aucun symptôme, il pourra malheureusement dans le futur, développer des pathologies en lien avec le dérèglement récurrent qui aura été causé à son horloge interne.

4. Risques liés aux troubles du rythme

Les troubles du rythme circadien peuvent entraîner de graves perturbations comme des **maladies cardiovasculaires**, des **maladies métaboliques**, des **troubles gastro-intestinaux**, **psychiques**, **cognitifs** ou encore de la **fertilité**. (1) Le travail de nuit est même considéré comme (probablement) **cancérigène**. (3)

Il existe des déphasages, c'est à dire des décalages correspondants à des parties de cycle (de quelques heures par exemple si l'on considère qu'un cycle dure 24h). En effet un décalage d'un cycle entier (et donc de 24h) n'entraîne aucun changement observable, mais un décalage d'une partie de cycle peut entraîner des modifications physiologiques notables. (1)

Nous allons voir un exemple de décalage d'une partie de cycle avec les décalages horaires.

5. Décalage horaire

Les décalages horaires surviennent lorsqu'on franchi un ou plusieurs fuseaux horaires au cours d'un voyage. Dans un premier temps nous verrons leur histoire puis nous nous pencherons sur les modifications qu'ils entraînent.

5.1. Histoire

L'existence des fuseaux horaires a été évoquée pour la première fois suite à l'expédition de MAGELLAN qui a réalisé un tour du monde en 1522.

Durant les 3 ans de navigation, le chroniqueur de l'expédition, Antonio PIGAFETTA, tenait un journal de bord qu'il rédigeait quotidiennement.

Dans l'un de ces derniers comptes rendus, après leur retour sur terre, il écrit « *C'était jeudi ! Nous étions stupéfaits car selon notre décompte, nous ne devions être que mercredi* ». **L'interdépendance de l'espace et du temps venait ainsi d'être découverte**. Les horloges biologiques se synchronisant en permanence sur l'heure locale au cours de l'expédition, il y a eu un décalage qui a fait disparaître une journée complète du calendrier. (5)

Ce n'est que plus d'un siècle plus tard, en 1876, que les fuseaux horaires ont réellement fait leur apparition avec la création d'une carte découpant le monde en **24 fuseaux horaires** et avec l'invention du méridien de Greenwich sur lequel est située l'heure GMT (pour Greenwich Mean Time). A l'origine, cette carte a été crée par Sandford FLEMING afin de rationaliser les transports en train dans le monde. Elle a depuis subit quelques modifications (Figure 8). (15)

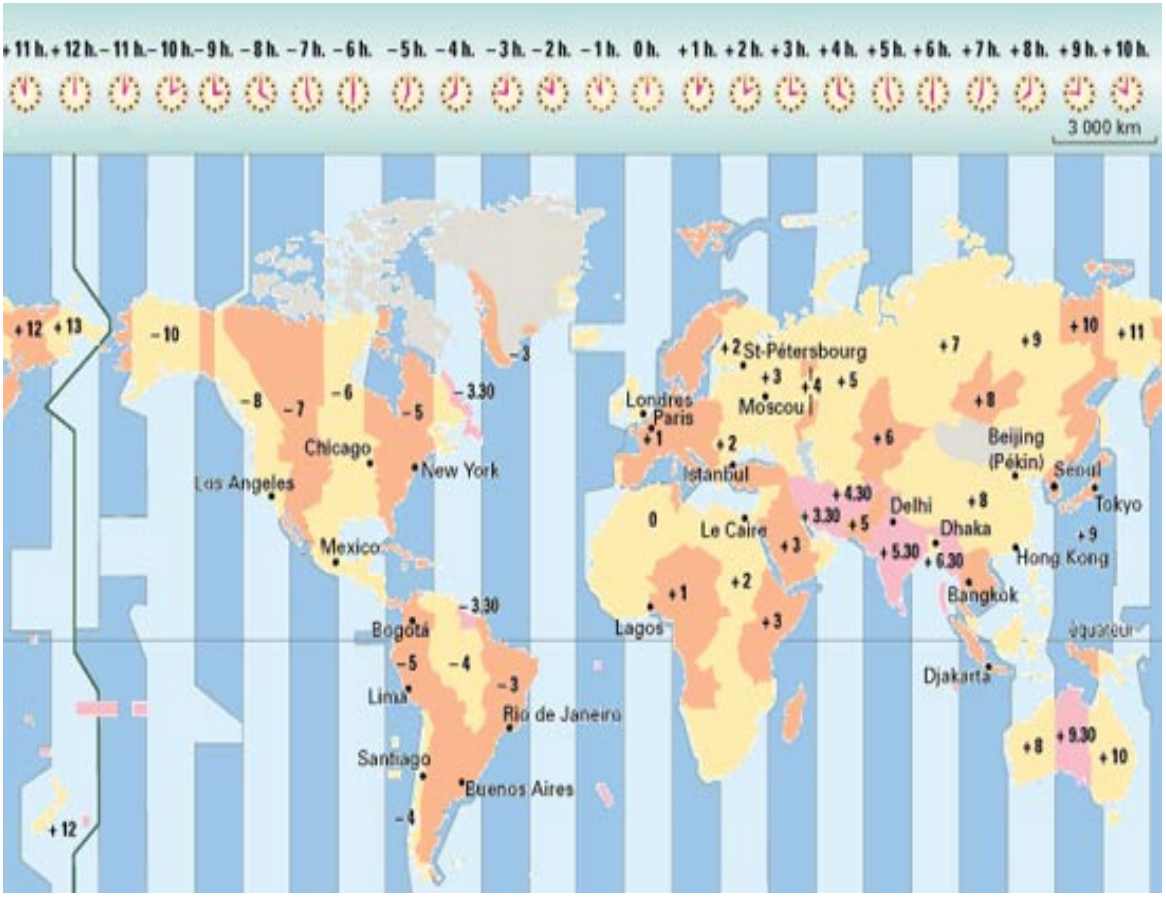


Figure 8 : Les fuseaux horaires. (16)

5.2. Modifications entraînées par un décalage horaire

Lors d'un changement de longitude, l'organisme humain s'adapte au changement d'heure qui en découle, il est capable de **rattraper 2h de décalage horaire par jour**.

Si nous sommes capables d'une telle adaptation lors d'un déplacement, c'est parce que notre organisme est habitué à s'adapter à la période de la rotation de la terre qui n'est pas exactement égale à la période de l'Homme. Cette adaptation résulte donc d'une nécessité naturelle.

Notre capacité à détecter le rythme terrestre permet une synchronisation entre notre organisme et ce rythme, c'est grâce à cela que nous pouvons nous adapter en cas de décalage horaire.

Lors d'un décalage horaire, le corps mets **2-3 jours pour retrouver son rythme veille/sommeil**, il met **1 semaine pour retrouver son rythme thermique** et **2 semaines pour retrouver son rythme corticosurrénalien**. (5)

En résumé : (Tableau 4).

La **chronobiologie** est l'**étude des rythmes biologiques**, tous les êtres vivants ainsi que toutes leurs fonctions biologiques y sont soumis.

On y prête de l'intérêt depuis l'**époque gréco-romaine** mais c'est seulement à partir des **années 1950** que les recherches scientifiques ont réellement débutées. La chronobiologie a reçu un **Prix Nobel en 2017** pour la découverte des gènes PER, TIM et DBT ainsi que celle des protéines qu'ils codent.

Un rythme biologique suit une **fonction sinusoïdale** et est caractérisé par une **période**, une **acrophase**, une **bathyphase**, une **amplitude** et un **mésor**.

Il existe des rythmes **infradiens (> 24h)**, **supradiens (< 24h)**, **circadiens (environ 24h)**.

Les rythmes biologiques sont liés à l'**alternance jour/nuit** due à la **rotation de notre planète**. Différents signaux sont reçus par les **noyaux suprachiasmatiques** composant l'**horloge interne**. L'existence de l'horloge interne a été découverte grâce à l'isolement de Michel SIFFRE dans une grotte où il continuait de maintenir un rythme circadien. L'horloge interne est aidée par les **horloges périphériques** comme la glande pinéale, ou l'horloge interne corticale.

Notre période est de **25h +/- 2h** contrairement à la terre qui a une période de 24h, c'est pourquoi il faut se resynchroniser en permanence. Les **rythmes marqueurs** permettent de déterminer notre **état de synchronisation** et les **synchroniseurs** de nous **resynchroniser**. Ils sont de deux types : **environnementaux** (lumière, chaud/froid) et **sociaux** (impératifs horaires, activités physique, bruit/silence, travail/repos).

Il existe des variations des rythmes biologiques : le **dyschronisme** (variation **avec symptômes** soit en conservant une bonne santé soit dans un état pathologique) et l'**allochronisme** (**dyschronisme sans aucun symptôme**, comme le décalage horaire), l'**euchronisme** étant un rythme normal.

Des **troubles du rythme** peuvent avoir de **lourdes conséquences** et entrainer des **maladies** cardiovasculaires, métaboliques, psychiques, cognitives, gastrointestinales, cancéreuses ou causer l'infertilité.

Il y a une **interdépendance de l'espace et du temps** caractérisée par les **fuseaux horaires**. Lors d'un voyage, nous pouvons **rattraper 2h de décalage par jour**.

Tableau 4 : Résumé du chapitre "La chronobiologie au service de la chronothérapie".

Après avoir vu les bases fondamentales de la chronobiologie, nous allons nous intéresser à celles de la pharmacologie afin de comprendre en quoi le moment de prise d'un traitement peut avoir un impact sur son efficacité et sa tolérance.

II. QUELQUES NOTIONS DE PHARMACOLOGIE INDISPENSABLES À LA COMPRÉHENSION DE LA CHRONOTHÉRAPIE

Dans cette deuxième partie concernant la pharmacologie, nous allons d'abord étudier la chronopharmacologie, avant de nous concentrer sur la chronotoxicologie et la chronotoxcitié.

A. Chronopharmacologie

Dans un premier temps, nous allons voir ce qu'est la chronopharmacologie, puis nous étudierons plus précisément la chronocinétique, la chronesthésie, la chronergie, la chronoefficacité et enfin la chronotolérance.

1. Introduction à la chronopharmacologie

La pharmacologie est la science qui étudie les **modes d'action** et le **devenir d'un médicament suite à son administration**. Elle s'intéresse aux interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel elle est administrée.

La **pharmacologie** inclut deux disciplines : la **pharmacocinétique** ou l'étude de l'évolution des concentrations des médicaments au sein de l'organisme avec les étapes principales de leur transformation (Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination, cf.infra) et la **pharmacodynamie** ou l'étude de l'action du médicament sur l'organisme et en particulier au niveau des récepteurs (Figure 9).

La pharmacocinétique, la pharmacodynamie et par conséquence la pharmacologie sont soumises à des **variations en fonction du temps** (heure de la journée ou moment dans l'année). Ces variations sont dues à nos rythmes biologiques et sont étudiées en chronopharmacologie.

La **chronopharmacologie** regroupe ainsi la **chronocinétique** (ou chronopharmacocinétique) et la **chronesthésie** (ou chronopharmacodynamie) qui correspondent respectivement à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie auxquelles on ajoute une prise en compte des variations en fonction des rythmes biologiques (cf. infra). Il résulte de ces deux disciplines la **chronergie** qui correspond aux variations des effets qu'auront les médicaments sur l'organisme en fonction du temps. La chronergie regroupe la variation dans le temps des effets désirés (étudiés en **chronoefficacité**) et des effets non désirés (étudiés en **chronotoxicité**) des médicaments (cf. infra). (1)

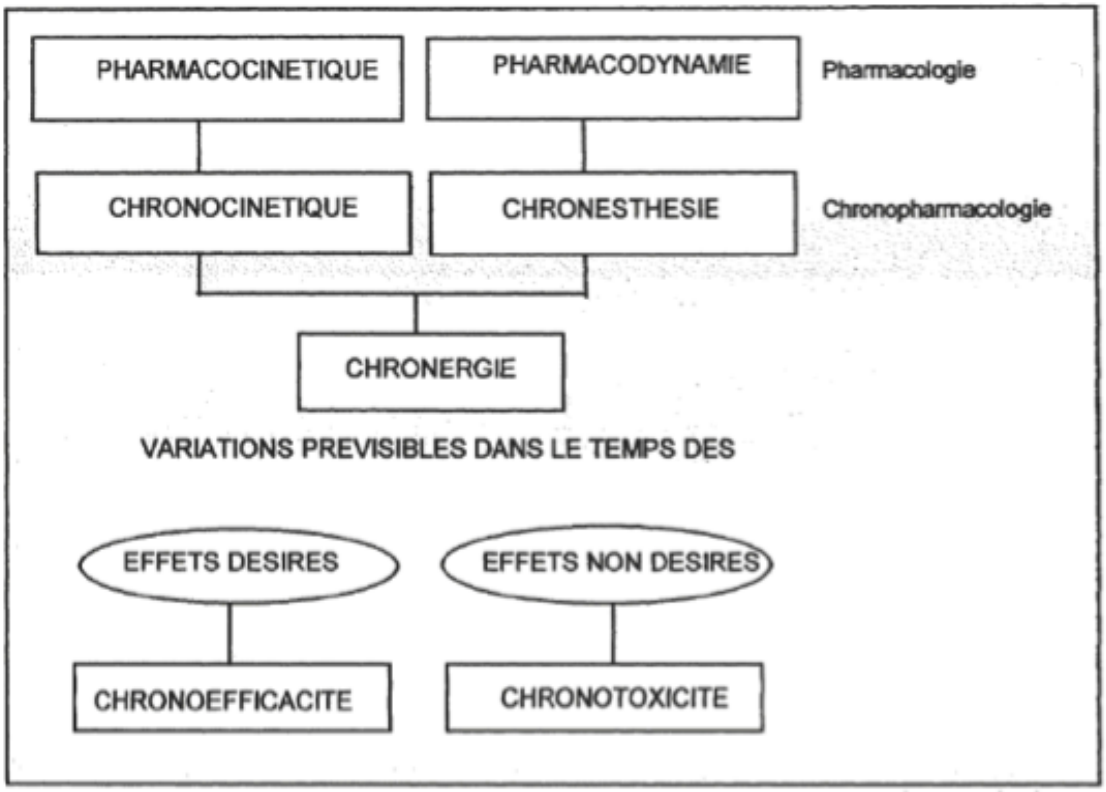


Figure 9 : Termes utilisés en chronopharmacologie. (17)

Les cellules ayant énormément de fonctions à remplir au sein d'une même journée, elles ne peuvent pas tout faire en même temps. Pour s'organiser, une programmation temporelle des différentes fonctions qu'elles doivent réaliser a été mise en place. La fonction en cours au moment de l'administration du médicament conditionne le devenir de ce dernier dans l'organisme ainsi que l'action qu'il exercera. **Notre organisme est donc plus ou moins sensible aux médicaments en fonction du moment de leur administration**.

Les effets des médicaments varient en fonction du temps, ils ne sont pas les mêmes selon le moment de la journée ou de l'année auquel ils sont pris. Ainsi, grâce à la chronopharmacologie, nous pouvons **connaître le moment optimal pour la prise de chaque médicament**. Leur efficacité sera alors plus élevée et leur toxicité moindre. Ceci est très prometteur notamment dans le domaine de la cancérologie. (1)

Nous allons développer chacun des aspects de la chronopharmacologie en infra, en commençant avec la chronocinétique.

2. Chronocinétique

Nous commencerons par une définition de la chronocinétique, ensuite nous verrons les variations circadiennes de l'absorption et de la distribution des médicaments avant de nous intéresser aux variations de la métabolisation et d'élimination des médicaments au cours de la journée.

2.1. Définition

Le chronocinétique encore appelée chronopharmacocinétique est l'**étude des variations dans le temps de l'effet de l'organisme sur les médicaments.** Elle correspond à la pharmacocinétique avec en plus une dimension temporelle.

La chronocinétique, comme la pharmacocinétique, se déroule en **4 étapes** dont l'acronyme est ADME : **Absorption**, **Distribution**, **Métabolisation** et **Élimination** du médicament (cf. infra) (Figure 10). (1)

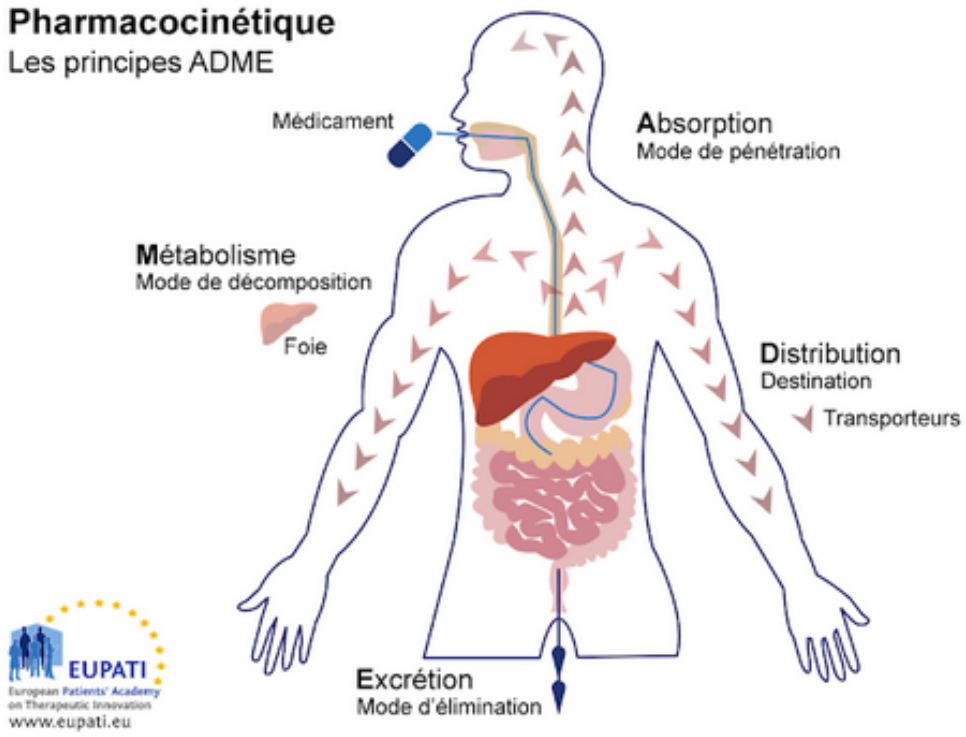


Figure 10 : Schéma des étapes en pharmacocinétique. (18)

Chaque étape de la pharmacocinétique est sujette à une variation dans le temps. Les rythmes des différentes étapes de pharmacocinétique peuvent avoir de grandes amplitudes, et donc de grandes variations en fonction du temps. Il en est de même pour chacun des paramètres qui caractérisent la pharmacocinétique (Figure 11).

Ces paramètres sont principalement : le **Cmax** (c'est la concentration maximale en principe actif dans le plasma), le **tmax** (correspond à la durée nécessaire pour atteindre le Cmax), le **t½** (c'est le temps de demi vie, autrement dit le temps au bout duquel la moitié du principe actif sera éliminé de l'organisme), l'**AUC** (la surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps), le **Cl** (taux de clairance).

La pharmacocinétique varie en fonction de l'heure d'administration du médicament et ces variations ont un rôle capital sur l'efficacité ou la nocivité du traitement. (1)

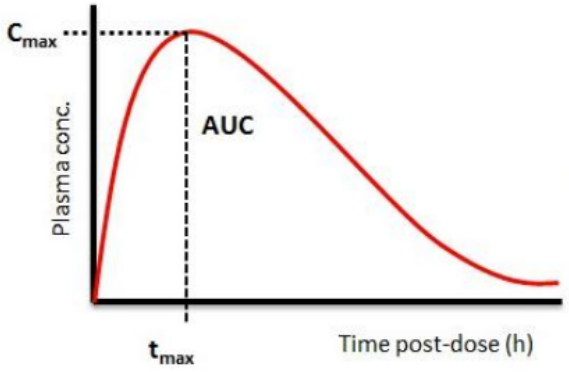


Figure 11 : Paramètres en pharmacocinétique. (19)

Comme nous l'avons vu en supra, chaque étape de la chronopharmacocinétique subit des variations circadiennes, à commencer par la première étape : l'absorption des médicaments.

2.2. Variations circadiennes de l'absorption des médicaments

Dans un premier temps nous allons définir l'absorption des médicaments, puis nous verrons que les principales variations circadiennes ont un impact sur celle-ci.

2.2.1 Définition de l'absorption des médicaments

Après son administration le médicament doit traverser des membranes biologiques afin de se retrouver dans la circulation sanguine. Cette étape n'est pas présente lors d'une administration par voie intraveineuse, mais dans le cas d'une administration orale, il doit traverser les parois du tube digestif.

L'absorption est très limitée au niveau de la bouche car le temps de contact est faible, sauf pour les médicaments orodispersibles. La muqueuse gastrique ne permet pas non plus une grande absorption, contrairement à **la muqueuse intestinale qui est le lieu principal d'absorption digestive**. Enfin, le colon permet une faible absorption, tandis que le rectum est une voie accessoire (pour les suppositoires).

Elle est mesurée grâce à trois paramètres : la **Cmax**, le **tmax** et la **biodisponibilité**.

Le Cmax est la concentration plasmatique maximale en principe actif et le tmax le temps nécessaire pour atteindre la Cmax.

La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose de principe actif qui atteint véritablement la circulation sanguine. En effet, après une administration orale, une partie du principe actif est perdue lors de son passage dans le foie, on appelle ce phénomène l'**effet de premier passage** (EPP). (20)

L'absorption est différente selon le **site d'administration** et les **caractéristiques physico-chimiques** du médicament. De plus, la **présence ou l'absence de nourriture** dans le tube digestif (notion de vacuité) peut également entraîner des variations.

Cependant, sans qu'il y ait de rapport avec la prise d'aliments, la fraction d'une substance peut être absorbée plus vite le matin que le soir, *comme par exemple le lorazépam.* (1) En plus des variations indépendantes du temps, il apparaît donc comme essentiel de prendre en considération l'impact de la chronobiologie sur les différences d'absorption.

2.2.2 Variations circadiennes ayant un impact sur l'absorption des médicaments

Différents paramètres impliqués dans l'absorption des médicaments sont soumis à des variations en fonction du temps. C'est le cas de la vidange gastrique et de la motilité intestinale, ou encore du pH gastrique, des sécrétions gastriques et du débit sanguin.

Premièrement, il existe **un rythme circadien de la vidange gastrique et de la motilité intestinale**. La vidange gastrique se fait **beaucoup plus rapidement le matin à 8h** que le soir à 20h. (21) La motilité intestinale est maximale entre 6h et 10h du matin. (22)

Ensuite, il y a une importante **variation du pH gastro-intestinal et des sécrétions digestives** au cours de la journée. Le pH est impliqué dans l'absorption, car c'est lui qui établit l'état d'ionisation du principe actif, et donc sa **solubilité**. Celle-ci est déterminante dans la dissolution de médicament. En revanche, une étude a montré que le rythme circadien de l'absorption intestinale se manifesterait que pour des substances dont la solubilité dans l'eau est faible *(comme le furosémide)* mais pas pour des substances ayant une forte solubilité aqueuse *(comme le paracétamol ou l'hydrochlorothiazide)*.

Enfin, le **débit sanguin dans le tractus gastro-intestinal** varie au cours de la journée. Chez l'Homme, c'est **durant la journée** (en phase d'activité) que l'irrigation sanguine est maximale (23), le débit sanguin favorise donc l'absorption à ce moment de la journée.

En résumé, l'**absorption semble être maximale durant la journée chez l'Homme**.

Tout ceci explique en partie les variations d'absorption du médicament en fonction de l'heure d'administration de la substance (1), mais, il nous faut désormais nous concentrer sur la distribution.

2.3. Variations circadiennes de la distribution des médicaments

Tout d'abord nous verrons en quoi consiste la distribution des médicaments puis nous nous concentrerons sur les variations circadiennes et leur impact sur la distribution.

2.3.1 Définition de la distribution des médicaments

Pour agir, les médicaments doivent diffuser dans le corps. Pour ce faire, ils ont de nouveau besoin de passer les membranes afin de quitter la circulation sanguine et pouvoir arriver dans différents tissus et liquides de l'organisme où ils exerceront leur action, c'est la **diffusion tissulaire**. (1)

Pour être transportés jusqu'à leur cible d'action, les médicaments peuvent intégrer des éléments figurés du sang, se lier aux protéines plasmatiques ou se dissoudre dans l'eau plasmatique. Néanmoins, c'est la **liaison aux protéines plasmatiques** qui prédomine. Les principales protéines assurant le transport des médicaments sont l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide. **Les médicaments sont inactifs quand ils sont liés aux protéines plasmatiques, c'est la fraction libre qui permet au médicament d'être diffusible et donc d'être efficace**.

Il existe deux barrières à la diffusion tissulaire : la **barrière hémato-encéphalique** (BHE) qui sépare la circulation sanguine du cerveau et la **barrière foeto-placentaire** qui sépare le sang maternel du foetus. Ces barrières n'empêchent pas complètement la diffusion des principes actifs, elles la limitent uniquement.

La distribution du médicament est quantifiée par le **Volume de distribution** (Vd) qui permet de connaître la proportion de principe actif se trouvant en dehors du compartiment plasmatique. On l'obtient en divisant la quantité de principe actif dans l'organisme par la concentration sanguine à un instant « t ».

La distribution des médicaments dépend principalement de la **perméabilité membranaire**, de la **liaison aux protéines plasmatiques** et du **débit sanguin**. Ces paramètres sont soumis à des variations circadiennes, c'est pourquoi il existe une différence de distribution du médicament en fonction de l'heure d'administration de celui-ci. (20)

2.3.2 Variations circadiennes ayant un impact sur les distribution des médicaments

En fonction du moment auquel les différentes étapes de la distribution des médicaments sont sollicitées, celle-ci varie.

Sans que nous n'en connaissions les détails, il a été prouvé que la **perméabilité membranaire est soumise aux rythmes circadiens**. L'étanchéité de la **barrière hématoméningée serait également soumise à un rythme circadien**.

La liaison aux protéines plasmatiques varie également au cours de la journée. En effet, les principales protéines impliquées dans le transport des médicaments ne sont pas en concentration égale dans le plasma tout au long de la journée, leur production hépatique suit un rythme circadien. **L'acrophase se situe à midi, tandis que la bathyphase est la nuit**. Il existe une variation de 10% chez l'adulte jeune et de 20% chez le sujet âgé de plus de 70 ans entre le pic diurne et le creux nocturne de la quantité des protéines disponibles pour se lier aux médicaments. (1)

L'amplitude est donc plus élevée chez les sujets âgés, ce sont les personnes qui consomment le plus de médicaments. Cette amplitude plus élevée est surtout due à une chute nocturne des concentrations en protéines plasmatiques (entre minuit et 4h) et non pas à une augmentation diurne. En conséquence, il est très probable que la fraction libre et donc active d'un médicament soit plus élevée pendant la nuit chez le sujet âgé que chez le jeune.

De plus, lors d'études réalisées sur des rats, il a été prouvé que pour de nombreux médicaments, la fraction libre dépend de l'heure d'administration du médicament.

Enfin, **le débit sanguin en augmentant la journée et en décroissant la nuit** peut également nous transmettre une information sur la raison pour laquelle les médicaments ne sont pas distribués de la même manière en fonction de la journée. (1)

La **distribution semble donc être plus importante pendant la journée chez l'Homme**.

Après être arrivés à leur cible, les médicaments subissent la métabolisation, étape qui est également soumise à des variations circadiennes.

2.4. Variations circadiennes de la métabolisation des médicaments

En premier lieu nous allons définir la métabolisation puis nous verrons quelles variations circadiennes ont un impact sur elle.

2.4.1 Définition de la métabolisation

La métabolisation est également appelée biotransformation. Elle permet principalement de **rendre les substances actives hydrosolubles** afin qu'elles soient **plus facilement éliminables**. Les médicaments peuvent aussi avoir besoin d'être métabolisés avant de devenir actifs (c'est le cas des prodrogues). Ces médicaments pourront subir une deuxième métabolisation pour être inactivés.

La métabolisation est un ensemble de **réactions chimiques** permettant de modifier la structure chimique de la molécule. Elle est composée de deux phases.

La phase I, ou **phase de fonctionnalisation**, correspond à des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse et la phase II, ou **phase de conjugaison**, comprend des réactions de glucuronoconjugaison, sulfoconjugaison, conjugaison au glutathions, à la glycine ou à la glutamine, acétylation, méthylation de la molécule. Suivant la molécule, il y aura uniquement des réactions de phase I ou de phase II ou alors les deux interviendront.

Les enzymes responsables de ces réactions de transformation, improprement appelées détoxification, sont situées dans différents tissus (foie, reins, poumons, éléments figurés du sang). **Le foie est le principal organe de métabolisation de l'organisme**. (20)

Le réticulum endoplasmatique et les microsomes du foie occupent en effet, une position centrale pour un grand nombre de ces biotransformations : enzymes de phase I *(par exemple les monooxygénases à cytochrome P450)*, enzymes de phase II *(par exemple les UDP-glucuronosyl transférases qui interviennent dans la glucuronoconjugaison).* (20)

De nombreux paramètres régissant la métabolisation subissent des variations circadiennes.

2.4.2 Variations circadiennes ayant un impact sur la métabolisation des médicaments

L'**activité enzymatique** et le **débit sanguin** subissent un rythme circadien responsable de la variation de la métabolisation en fonction du moment de la journée.

En effet, un **rythme circadien** de trois **enzymes hépatiques** permettant de métaboliser les médicaments a été démontré en 1968 (Tableau 5). Ces enzymes, l'aminopyrine N-déméthylase, la déméthyl-aminobenzène réductase et la P-nitro-anisole-O-déméthylase étaient **beaucoup plus efficaces** dans la métabolisation des médicaments chez des rats et des souris **durant la deuxième moitié de leur phase d'activité** (la nuit) par rapport à la deuxième moitié de leur phase de repos (la journée).

Des variations au cours de la journée ont également été observées sur des rats pour les transférases et les hydrolases catalysant les réactions de glucuronoconjugaison et de sulfoconjugaison hépatique. En effet, **la sulfotransférase a sa bathyphase située en début de phase d'activité**. L'acétaminophène (plus connu sous le nom de paracétamol), dont la sufoconjugaison hépatique est catalysée par cette enzyme, a une demi-vie plus grande lors d'une administration à ce moment là. En revanche, sa demi-vie sera plus faible lors d'une administration en phase de repos puisque la sulfotransférase aura une activité plus élevée.

Il a également été observé que **l'UDP-glucuronosyl transférase induit une glucuronoconjugaison plus rapide et plus intense au début de la phase d'activité** des animaux que pendant leur période de repos. (1)

Enzyme	Aminopyrine N-déméthylase	4-déméthyl-aminobenzène réductase	P-nitro-anisole-O-déméthylase	Sulfo-transférase	UDP-glucuronosyl transférase
Moment d'activité plus élevée	2ème moitié de la phase d'activité	2ème moitié de la phase d'activité	2ème moitié de la phase d'activité	Repos	Début de la phase d'activité

Tableau 5 : Variation des moments de plus forte activité de certaines enzymes hépatiques.

De plus, il y un **rythme circadien de la circulation sanguine du foie** dont l'**acrophase est située à la fin de la phase active de l'animal.** Ce ryhme de la circulation sanguine du foie est à l'origine du rythme circadien de la perfusion hépatique. Ces rythmes sont absolument à prendre en compte en chronopharmacologie. (1)

Bien qu'il n'existe pas de confirmation que les observations animales soient transposables à l'Homme, il semblerait, selon ce modèle, que **la métabolisation soit plus efficace pendant la période d'activité de l'Homme**. Il peut cependant également y avoir des variations en fonction de la saison.

Comme toutes les étapes précédentes, la denière étape du devenir d'un médicament dans l'organisme, l'élimination, est également soumise à des variations au cours du nycthémère.

2.5. Variations circadiennes de l'élimination des médicaments

Tout d'abord nous allons voir en quoi consiste l'élimination des médicaments puis nous étudierons les variations circadiennes qui l'impactent.

2.5.1 Définition de l'élimination

Après avoir agit, le médicament doit disparaître de l'organisme. Cette élimination se fait principalement par voie urinaire ou fécale.

L'élimination rénale est possible grâce aux reins, elle se fait en trois étapes : la **filtration glomérulaire**, la **réabsorption tubulaire** (qui est facultative) et l'**excrétion tubulaire**. La **clairance** qui correspond à la capacité d'un organe à épurer un organisme et le **temps de demi-vie** (t½) qui correspond au temps nécessaire pour que la concentration sanguine en principe actif soit réduite de moitié, permettent de caractériser l'élimination du médicament.

L'élimination fécale est possible grâce à la **bile** qui est produite par le foie et qui permet de transporter les principes actifs du foie au tube digestif. Une fois dans la lumière intestinale, le médicament peut soit être éliminé directement dans les fécès, soit être réabsorbé et subir une deuxième métabolisation hépatique, c'est le **cycle entéro-hépatique**. (20)

Il existe des variations circadiennes de l'élimination des médicaments, qu'elle soit urinaire ou fécale.

2.5.2 Variations circadiennes ayant un impact sur l'élimination des médicaments

Les fonctions rénales ayant toutes un rythme circadien, on comprend très bien que l'élimination rénale des médicaments suit, comme toutes les étapes de pharmacocinétique, un rythme circadien.

Tout d'abord, chez l'homme, **la filtration glomérulaire est plus importante pendant la journée** par rapport à la nuit bien que l'amplitude soit faible.

De plus, comme la pression artérielle et le débit circulatoire cardiaque présentent des **variations circadiennes**, il en découle que la **circulation rénale** en présente aussi, le flux sanguin rénal ayant un **pic** pendant la **journée**.

Ensuite, le **pH urinaire** (Tableau 6) et la **réabsorption tubulaire proximale et distale** qui y sont liées (Figures 12 et 13), sont soumis à **des rythmes circadiens**. (1)

Nuit ➔ pH urinaire plus acide. Jour ➔ pH urinaire plus basique.

Tableau 6 : Variation du pH urinaire dans la journée.

Le pH urinaire a son acrophase le matin au moment de l'éveil et son creux entre le début et le milieu du repos nocturne.

Les médicaments pH-dépendants n'auront donc pas le même moment d'élimination maximale selon qu'ils aient une affinité acide ou basique. En effet, **seule la fraction non ionisée au pH urinaire est réabsorbée**. (24)

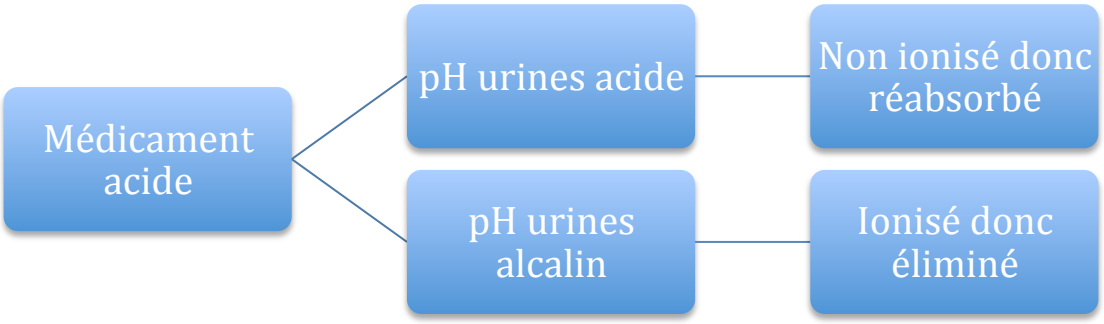


Figure 12 : Elimination d'un médicament acide en fonction du pH des urines.

Ainsi, un médicament acide sera non ionisé à pH acide donc réabsorbé alors qu'il sera ionisé à pH basique et donc éliminé. Tandis que c'est le contraire pour les médicaments basiques qui seront non ionisés à pH alcalin et donc réabsorbés, tandis qu'ils seront ionisés à pH acide et donc éliminés.

Un médicament pH dépendant avec une affinité acide *(comme par exemple le salicylate de sodium ou le sulfasymazine qui est un sulfamide*) sera donc excrété plus rapidement quand le pH des urines sera le plus basique, donc lorsqu'il sera adminitré le matin alors que ce sera le contraire pour un médicament pH dépendant avec une affinité basique qui sera plus rapidement éliminé lors d'une administration en début de nuit (pH acide).

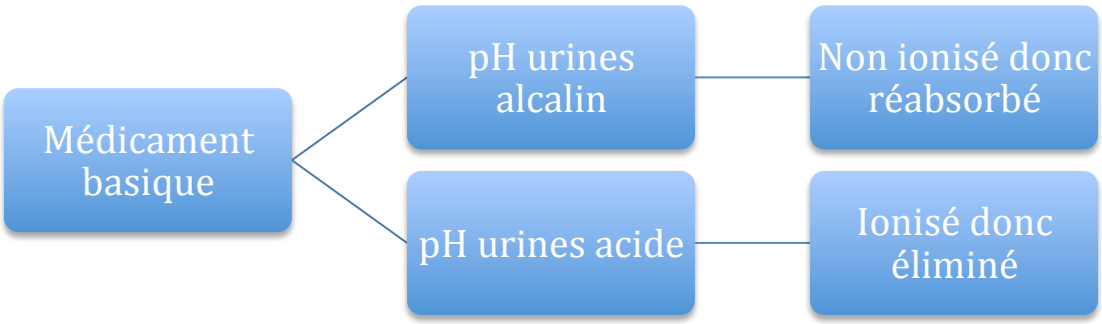


Figure 13 : Elimination d'un médicament basique en fonction du pH des urines.

L'ensemble des rythmes circadiens des fonctions rénales cités en supra sont eux-mêmes dus aux **rythmes circadiens de plusieurs hormones rénales** comme le cortisol, l'aldostérone, la rénine, l'angiotensine, les catécholamines, l'hormone antidiurétique hypophysaire, qui ont toutes des rythmes circadiens à large amplitude. Ces hormones ont également un impact sur le flux urinaire qui subit donc aussi des variations circadiennes. *Par exemple, l'acrophase du cortisol se situe à 8h48 et celle de l'aldostérone à 8h.*

Enfin, les **transporteurs membranaires** qui permettent la réabsorption et la sécrétion **voient leur expression amplifiée la journée**. (1)

	Médicament acide				
	Filtration glomérulaire	Débit sanguin rénal	pH	Concentration plasmatique en hormones rénales	Expression des transports membranaires
Matin	X	X	X	X	X
Soir					

Tableau 7 : Moment prédominant d'élimination d'un médicament acide.

Pour un médicament acide il sera aisé de comprendre que l'élimination se fait majoritairement le matin car le pH favorise son élimination à ce moment de la journée tandis que la filtration glomérulaire, le flux sanguin rénal, la concentration en cortisol et en aldostérone et l'expression des transporteurs membranaires sont également plus importants (Tableau 7).

Cependant, pour les médicaments basiques il conviendra de faire la balance entre tous ces paramètres puisque le pH est favorable le soir tandis que la filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal, la concentration en certaines hormones rénales et l'expression des transporteurs membranaires restent plus élevés le matin (Tableau 8).

	Médicament basique				
	Filtration glomérulaire	Débit sanguin rénal	pH	Concentration plasmatique en hormones rénales	Expression des transports membranaires
Matin	X	X		X	X
Soir			X		

Tableau 8 : Moment prédominant d'élimination d'un médicament basique.

En résumé : (Figure 14)

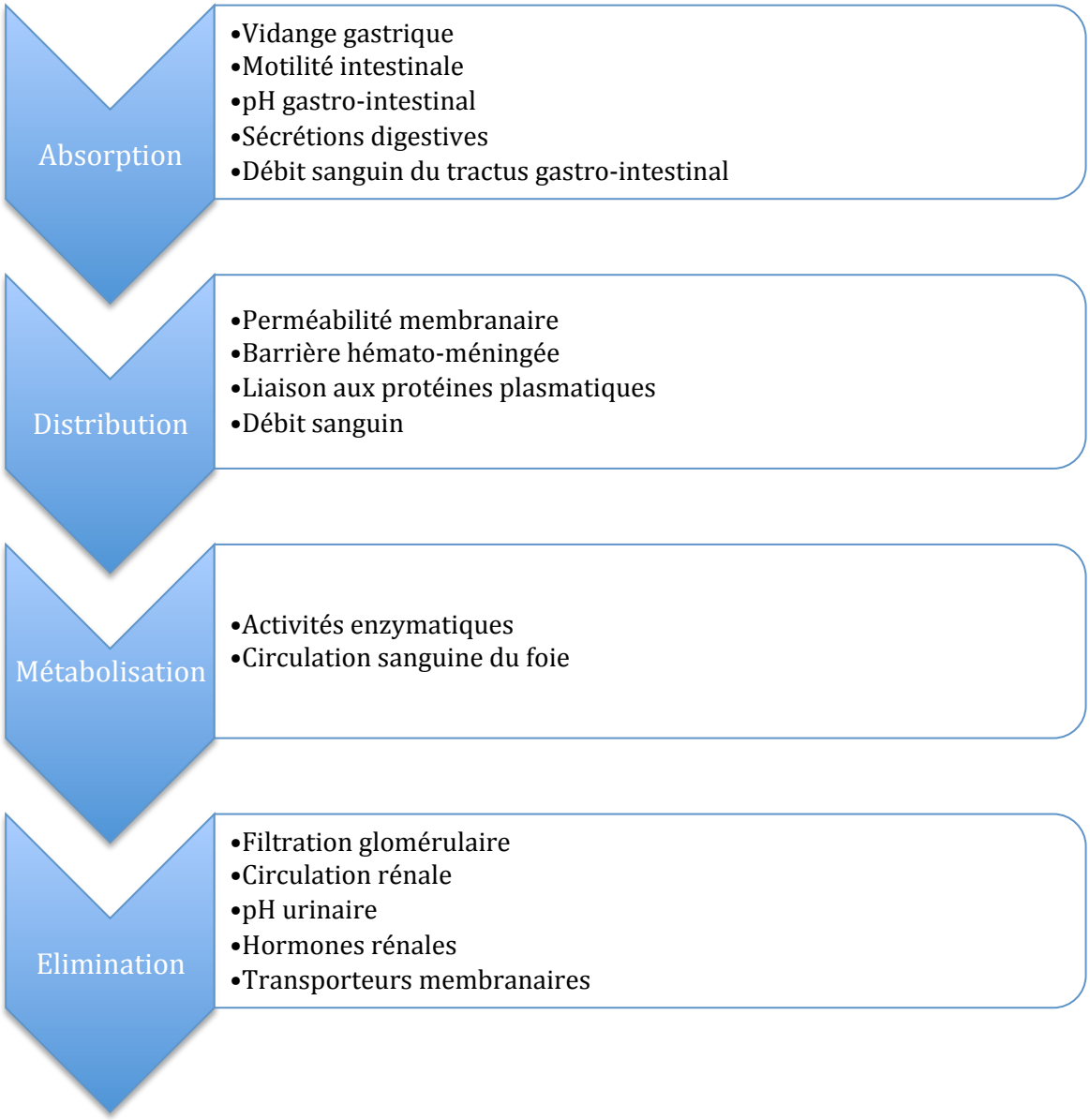


Figure 14 : Paramètres étant soumis à des rythmes circadiens et intervenant en pharmacocinétique.

Nous venons de voir que chaque étape du devenir du médicament dans l'organisme est soumis à des variations dans la journée, intéressons nous maintenant aux variations des effets qu'aura le médicament sur notre organisme.

3. Chronesthésie

La chronesthésie est également appelée chronopharmacodynamie. La pharmacodynamie étant l'étude des effets d'un médicament sur l'organisme, la chronopharmacodynamie est la **variation en fonction du temps des effets que peut avoir un médicament sur l'organisme**. Les effets d'un médicament seront différents selon que les **cibles** vont **être plus ou moins réceptives à certains moments de la journée**. Le terme « systèmes cibles » englobe des récepteurs, des membranes, des tissus et des organes. Les **récepteurs** à la molécule active peuvent être plus ou moins nombreux, la **perméabilité des membranes cellulaires** plus ou moins importante et les **cascades de voies métaboliques** peuvent varier, selon le moment de la journée en suivant un rythme circadien.

Même en maintenant des concentrations plasmatiques d'un médicament constantes, on peut voir qu'il peut exister des variations circadiennes des effets du médicament. Ces variations ne sont donc pas dues à la chronocinétique du médicament (action de l'organisme sur le médicament) mais à la chronesthésie (action du médicament sur l'organisme). (1)

En additionnant les variations étudiées en chronocinétique et en chronesthésie, il est facile de comprendre que les médicaments peuvent engendrer des effets qui varient en fonction de leur moment d'administration, nous les étudierons dans la partie suivante.

4. Chronergie, chronoefficacité et chronotolérance

4.1. Chronergie

La chronergie est la **variation prévisible dans le temps des effets d'un médicament sur l'organisme entier**. Elle résulte de la chronocinétique du médicament et de la chronesthésie des systèmes cibles de l'organisme.

Elle regroupe les effets désirés et les effets non désirés. Ces derniers sont étudiés en chronotoxicité tandis que les effets désirés sont vus en chronoefficacité (cf. infra). (1)

4.2. Chronoefficacité

La chronoefficacité étudie la **variation en fonction du temps des effets attendus et donc bénéfiques des médicaments**. (1)

Cette chronoefficacité, et donc le fait que les médicaments engendrent des effets positifs sur l'organisme, dépendent en partie de la chronotolérance.

4.3. Chronotolérance

Notre organisme réagit différemment aux agents toxiques et aux agressions en fonction des différents moments de la journée et de l'année. Il est plus ou moins résistant selon les heures. **La chronotolérance correspond à la variation en fonction du temps de la tolérance de notre organisme**. (1)

La toxicologie, comme la pharmacologie, est également soumise à des variations qui sont elles-mêmes dues aux rythmes biologiques. Celles-ci seront étudiées dans la partie suivante qui s'intéresse à la chronotoxicologie ainsi qu'à la chronotoxicité.

B. Chronotoxicologie et Chronotoxicité

Dans une première partie nous allons définir la chronotoxicologie ainsi que la chronotoxicité puis nous verrons les mécanismes impliqués.

1. Définitions

Tandis que la chronotoxicologie est l'étude des variations périodiques des effets nocifs d'un agent actif, la chronotoxicité représente les variations de ces effets toxiques en fonction du temps.

C'est une notion assez proche la chronotolérance car la chronotoxicité en est en fait la réciproque. En effet, de la même manière qu'il existe un rythme circadien de la tolérance de notre organisme vis à vis des agents toxiques, il existe aussi un rythme circadien de la toxicité des agents toxiques.

Ainsi, l'heure qui correspond au pic de toxicité est l'heure qui a la plus mauvaise tolérance tandis que l'heure qui correspond au creux de toxicité est celle qui a la meilleure tolérance. Le but de la chronotoxicité est de déterminer **l'heure à laquelle le médicament sera le moins toxique** et donc l'heure à laquelle nous aurons le moins de risque de présenter des effets indésirables. (1)

Nous allons ensuite voir que les mécanismes impliqués en chronotoxicologie et en chronopharmacologie sont les mêmes.

2. Mécanismes impliqués en chronotoxicologie

De la même manière qu'en pharmacologie, chaque étape de toxicologie subit des rythmes circadiens, il y a donc **une chronotoxicité de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'élimination**. L'étape ayant le plus grand impact en chronotoxicologie est sans doute la métabolisation.

La chronotoxicité de la métabolisation est expliquée par le fait que les enzymes responsables de la métabolisation suivent des rythmes circadiens, comme nous l'avons vu dans la partie traitant la chronopharmacologie.

Si, suite à l'absorption d'une molécule active, la détoxification n'est pas suffisante ou si au contraire elle est trop importante, il peut y avoir un phénomène toxique par réaction de l'agent avec des groupements fonctionnels des protéines cellulaires.

Nous avons vu en infra que la détoxification de la molécule active se fait pendant la phase de métabolisation. Le **déficit ou l'accroissement des processus de détoxification peut entraîner une toxicité**. Cette toxicité varie en fonction du moment de la journée ou de l'année où elle est perçue. Pour un médicament, elle dépend de l'heure à laquelle il a été administré et également du moment de l'année où il est pris.

Il existe une chronotoxicité pour chaque organe (chronotoxicité hépatique, rénale, gastrointestinale, hématologique, neurale) et un agent toxique pouvant avoir des effets néfastes sur plusieurs organes, ces différentes toxicités peuvent donc suivre le même rythme circadien. Le moment où ces toxicités sont plus importantes est appelé *« Tempus minoris resistantiae »* ou le temps des moindres résistances.

La toxicité peut être due soit à la chronopharmacocinétique (variation du devenir du médicament dans l'organisme au cours de la journée), soit à la chronesthésie (variation de l'effet du médicament sur le corps au cours de la journée) ou encore à la chronotoxicité de l'agent lui-même**. La chronotoxicité est différente en fonction de la cible de la substance.** En effet le médicament peut agir sur tous les organes et chaque organe a un rythme circadien différent. Une meilleure connaissance de la chronotoxicologie aurait permis d'éviter de nombreux effets indésirables et certaines de leurs conséquences dramatiques *(comme par exemple les hémorragies digestives lors de la prise de salicylés).*

Lors des essais toxicologiques sur les rats ou les souris de laboratoire, la DL50 (ou dose létale 50 qui correspond à la dose entraînant 50% de décès), serait bien plus parlante avec une notion de temps puisque le taux de mortalité varie en fonction de l'heure et du mois de la prise. De plus, sur ces animaux, les expériences sont réalisées aux heures d'ouverture des laboratoires de recherche et donc la journée, or, ces horaires correspondent au repos de ces animaux qui sont pour la plupart des animaux nocturnes. Il faut donc veiller à travailler dans une animalerie en rythme inversé (lumière la nuit et obscurité le jour). Pourtant, les médicaments testés dans des conditions d'éclairage standard sont administrés à l'homme la journée et donc pas du tout pendant son repos. (1)

Après l'étude de la chronopharmacologie et de la chronotoxicité, nous sommes en mesure de comprendre que les moments de prise des médicaments vont avoir un impact considérable sur leur efficacité et sur leur tolérance. Ils sont étudiés en chronothérapie, science qui permettrait, si elle était plus approfondie, d'augmenter grandement l'efficacité de certaines classes thérapeutiques tout en réduisant leurs effets indésirables.

En résumé : (Tableau 9)

La **pharmacologie** est la science qui étudie les modes d'action et le devenir d'un médicament suite à son administration. Elle s'intéresse aux interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel elle est administrée.

Elle est soumise à des variations en fonction du temps, on appelle la science qui les étudie, la **chronopharmacologie**.

Elle regroupe la **chronocinétique** (variation en fonction du temps des effets de l'organisme sur le médicament) et la **chronesthésie** (variaiton en fonction du temps des effets du médicament sur l'organisme). Elles correspondent respectivement à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie avec une approche temporelle en plus.

La **chronergie** résulte de ces deux disciplines et étudie les variations des effets qu'auront les médicaments en fonction du temps, ces effets peuvent être désirés (**chronoefficacité**) ou non (**chronotoxicité**).

La **chronotolérance** est la réciproque de la chronotoxicité.

Les **4 étapes de la pharmacocinétique**, l'Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination **sont soumises à des variations circadiennes** (chronocinétique). Ces 4 étapes semblent être **plus importantes pendant la période active et donc la journée chez l'Homme**.

Les **cibles cellulaires ou tissulaires sont plus ou moins réceptives à certains moments de la journée** (chronesthésie).

La toxicologie est également soumise à des variaitons, on les étudie en **chronotoxicologie** (étude des variations périodiques des effets nocifs d'un principe actif).

La **chronotoxicité** représente les variations des effets toxiques en fonction du temps.

Il existe une **chronotoxicité pour chaque organe**.

Notre organisme est donc plus ou moins sensible aux médicaments en fonction du moment de leur administration.

Tableau 9 : Résumé du chapitre "Quelques notions de pharmacologie indispensables à la compréhension de la chronothérapie".

III. APPLICATION À LA CHRONOTHÉRAPIE

Cette troisième partie est consacrée à la chronothérapie qui permet d'appliquer aux médicaments ce que nous avons vu en chronobiologie et en chronopharmacologie. Dans un premier temps nous verrons comment la chronothérapie nous permet de passer de la théorie à la pratique, puis nous verrons pourquoi il est important d'avoir des horaires de prise du médicament.

A. De la théorie à la pratique

Dans cette partie, nous allons tout d'abord nous intéresser à la naissance de la chronothérapie et à l'interêt qu'elle peut avoir dans différents traitements. Ensuite nous verrons comment la chronothérapie a remis en cause la théorie homéostatique, puis enfin nous étudierons les différentes étapes nécessaires à l'élaboration d'une chronothérapie.

1. Naissance et intérêt de la chronothérapie

Les découvertes faites en chronobiologie ont incité les chercheurs à étudier l'impact que peuvent avoir les rythmes biologiques sur la prise en charge thérapeutique des patients. Ces recherches ont permis la naissance d'une nouvelle discipline : la chronothérapie ou chronothérapeutique.

La chronothérapie nous permet de pouvoir déterminer le **moment de prise optimal de chaque médicament** afin qu'il soit **le plus efficace** possible tout en étant **le moins toxique**, la condition d'une thérapie étant en premier lieu, de ne pas nuire.

L'heure d'administration doit être déterminée de façon à **respecter la structure temporelle de l'organisme**. En effet, de nombreux médicaments peuvent altérer nos rythmes biologiques et donc notre organisation temporelle.

C'est le cas des corticoïdes qui peuvent altérer la courbe du rythme de sécrétion du cortisol endogène quand ils sont pris trop loin de 8h du matin, ou encore des contraceptifs oraux à base d'éthinyloestradiol qui peuvent avoir des effets sur les rythmes de la mélatonine et de la pression artérielle et aussi de certains ß-bloquants qui peuvent aller jusqu'à supprimer la sécrétion de mélatonine.

Cette nouvelle approche permet une optimisation des traitements en fonction de l'heure à laquelle ils sont mis en œuvre grâce à l'étude des rythmes circadiens. Sa pratique peut également être étendue aux rythmes ultradiens et annuels.

En plus d'avoir permis la découverte d'une autre méthode d'optimisation du traitement, la chronobiologie a permis de découvrir un nouveau type d'effet indésirable qu'est l'altération temporelle du sujet. Elle a donc pour but de **corriger et voire même de restaurer les altérations de l'organisation temporelle** qui peuvent être dues à certaines maladies ou à certains traitements. (1)

Après sa découverte, la chronothérapie en montrant ses nombreux avantages, a pris le dessus sur les théories lui précédant, comme la théorie homéostatique.

2. Remise en cause de la théorie homéostatique

La naissance de la chronothérapie a remis en cause de nombreuses données médicales et scientifiques qui étaient jusqu'alors jugées indiscutables. De nombreux traitements ont été bouleversés après la connaissance des rythmes biologiques qui diffèrent entre une personne saine et une personne malade. (4)

Classiquement, on optimisait l'action d'un médicament par modification de la molécule, de la formule galénique ou encore de la voie d'administration. La chronothérapie est une **autre méthode d'optimisation** qui passe par une modification du moment d'administration.

D'ordinaire, nous prenions comme repères pour l'administration des médicaments, les heures du lever, du coucher ou des repas afin de permettre aux patients d'avoir une meilleure observance de leurs traitements. Cependant, malgré l'utilisation de cette méthode, le problème des oublis de prise n'a pas encore été résolu. Le fait de convaincre le patient de l'utilité de sa prescription y compris jusque dans les horaires de prises (éducation thérapeutique) pourrait être une meilleure solution pour obtenir une bonne observance. (1)

Claude BERNARD qui est célèbre pour avoir étudié le milieu intérieur et sa constance, a décrit la théorie de l'homéostasie qui suggère que le corps humain, malgré les variations de son environnement, recherche constamment à atteindre un état stationnaire grâce à des mécanismes auto-régulateurs. (25)

En réalité, **les « constantes » biologiques sont loin d'être constantes** mais elles suivent des rythmes circadiens et circannuels, bien qu'ils soient de faible amplitude.

Ces rythmes sont gouvernés par d'autres rythmes circadiens qui ont, quant à eux, de très grandes amplitudes, comme la sécrétion d'hormones (comme l'Hormone Antidiurétique (ADH), l'Hormone Adréno Cortico Trophic (ACTH), le cortisol, l'aldostérone ou encore l'insuline) et les processus rythmiques neuro-endocriniens (Tableau 10).

La vie est en fait **un échange** et un **déséquilibre constant** entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire, entre l'organisme et son environnement. La mort est le seul moment en biologie où l'état d'équilibre existe car les échanges ne se font plus.

La théorie homéostatique en affirmant que le corps est en équilibre, suggère donc qu'**une molécule aura le même effet quelque soit son moment d'administration**. En fait, en fonction du moment auquel intervient une même agression, comme celle d'un agent toxique, les effets seront différents en terme d'intensité et de durée. (1)

Paramètres	Valeurs normales	Mésor	Heures des pics plasmatiques	IC 95%
Sodium (mmol/L)	135 - 145	142,9	17h56	15h48 – 19h28
Potassium (mmol/L)	3,5 – 5,0	4,4	09h16	05h56 – 11h32
Globules rouges (x 10^{12}/L)	4,0 – 6,1	4,7	11h08	10h20 – 11h48
Globules blancs totaux (x 10^{9}/L)	4,8 – 10,8	7,10	22h32	21h56 – 23h08
Lymphocytes (x 10^{9}/L)	1,2 – 3,4	2,8	00h36	00h04 – 01h08
Plaquettes (x 10^{9}/L)	130 - 400	272,3	19h12	17h16 – 20h40
Cholestérol total (mmol/L)	3,2 – 5,2	4,6	15h44	10h16 – 21h20
Glucose (mmol/L)	3,9 – 5,8	4,4	23h40	20h56 – 02h08
Acide urique (µmol/L)	190 – 540	303,6	12h04	08h56 – 12h40
Cortisol (nmol/L)	138 - 635	296,1	08h48	08h16 – 09h24
TSH (mUI/L)	0,32 – 5,0	2,2	02h48	00h28 – 04h24
T3 (nmol/L)	0 – 2,3	0,5	15h44	14h32 – 16h44
T4 (nmol/L)	65 – 155	88,4	15h28	14h36 – 16h08
Aldostérone (nmol/L)	0,08 – 0,27	0,2	08h00	06h44 – 09h16

Tableau 10 : Rythmes circadiens des principaux paramètres chez l'Homme. (26)

Cependant les laboratoires pharmaceutiques semblent préférer rester sur une approche homéostatique plutôt que de passer à une approche chronothérapeutique car la chronothérapie serait sur de « vieilles » molécules tandis que l'homéostasie leur permet de vendre de nouvelles molécules qui coûtent plus chères que les anciennes.
Le fait de privilégier l'approche homéostatique permet d'éviter des études onéreuses et donc de gagner de l'argent mais empêche malheureusement les malades de profiter des nouvelles connaissances. (1)

C'est le contraire pour la chronothérapie, qui permet aux patients d'optimiser la prise de leurs traitements, bien qu'il faille avant de pouvoir l'appliquer, procéder à quelques études indispensables.

3. Etapes nécessaires à l'élaboration d'une chronothérapie

Pour permettre une recommandation de l'heure d'administration, grâce à la pratique de la chronothérapie, il faut procéder par étapes : tout d'abord, l'**expérimentation animale**, puis les **essais cliniques** de chronoefficacité et de chronotolérance sur l'Homme sain puis malade et enfin une **chronothérapie individualisée ou personnalisée**.

En effet, l'éventuelle analogie de comportement cinétique entre l'animal et l'Homme n'ayant pas été prouvée, il est difficile de transposer à l'Homme les études ayant été réalisées uniquement sur des animaux.

De plus, les essais cliniques ne suffisent pas à eux seuls, car ils sont réalisés sur des sujets hétérogènes qui présentent des différences interindividuelles liées au sexe, à l'âge, à des facteurs phénotypiques du métabolisme de certaines substances *(comme par exemple les sujets acétylateurs rapide ou lent).* L'allochronisme et le dyschronisme étudiés en infra ajoutent également un caractère individuel.

Chez un malade souffrant d'allochronisme, le changement de son organisation temporelle est par définition non symptomatique. Pour pouvoir être décelés les changements de rythmes devraient être vérifiés grâce aux rythmes marqueurs. Si tel n'est pas le cas, il faudrait pratiquer une **resynchronisation du malade avant chaque chronothérapie**. Cette resynchronisation pourrait être possible avec des agents chimiques comme les chronobiotiques ou des agents physiques comme la lumière intense et l'exercice physique.

Un médicament capable de remettre toutes les horloges de notre organisme à l'heure étant une utopie, les **chronobiotiques** sont des médicaments capables de remettre à l'heure le noyau suprachiasmatique. La mélatonine et les corticoïdes pourraient être de bons candidats pour remplir ce rôle, aucune recherche clinique n'a été réalisée afin de le prouver.

Pour permettre la resynchronisation, il ne reste donc plus que les agents physiques. Cependant, la pratique d'exercices physiques intenses ne peut être recommandée aux malades. Seule l'**exposition à la lumière intense** pendant plusieurs heures par jour est possible. Cette technique est d'ailleurs utilisée en Suisse, en Allemagne et aux Etats-Unis dans certaines cliniques psychiatriques et dans certains centres spécialisés dans les troubles du sommeil, mais rarement en France. (1)

Après avoir vu une définition de la chronothérapie, ainsi que ses intérêts et ses limites, nous allons essayer de comprendre pourquoi les horaires de prise des médicaments sont vraiment importants.

B. Pourquoi des horaires ?

Les professionnels de santé devraient pouvoir répondre à la question « À quelle heure dois-je prendre mon médicament ? ». Malheureusement, la plupart du temps, leur seule réponse est que le moment n'a pas d'importance car ils ignorent la réponse et même trop souvent, la pertinence de la question. (1)

Pourtant, les horaires permettent, comme nous allons le voir dans les pages suivantes, d'optimiser la prise du traitement en tenant compte de plusieurs paramètres. Ces derniers sont les heures de meilleure efficacité et de meilleure tolérance de la molécule, les horaires auxquelles les symptômes se manifestent, les habitudes journalières du patient et les différences interindividuelles.

1. Optimiser la prise du traitement en tenant compte de ses heures de meilleure efficacité et de meilleure tolérance

Les données expérimentales obtenues lors des études de chronotolérance et de chronoefficacité permettent de trouver **les heures d'administration auxquelles le médicament sera le plus efficace tout en étant le mieux toléré**.

La thérapie qui s'appuie sur la théorie homéostatique est risquée car l'administration répétée de doses égales équidistantes et même la perfusion continue à débit constant d'un médicament sont soumis à une variation prévisible dans le temps des effets désirés et non désirés. Il y aura alors des moments où le médicament risque d'être inefficace et d'autres où il sera toxique.

Comme nous l'avons vu précédemment, même pour des concentrations plasmatiques stables et constantes dans le temps, les effets obtenus ne sont pas les mêmes. Ces variations sont dues à la chronopharmacologie, à la chronesthésie et également à la chronotoxicologie.

Le choix d'une heure unique d'administration devrait systématiquement être justifié par des études chronopharmacologiques et chronothérapeutiques comparatives présentes dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il est peu scientifique de dire que le médicament peut être pris en prise unique à n'importe quel moment de la journée. Les prises uniques vespérales ou matinales sont faites pour le confort du malade, l'efficacité et la tolérance ne sont alors qu'exceptionnellement recherchées. (1)

Comme nous venons de le voir, l'efficacité et la tolérance des médicaments doivent être prises en compte en chronothérapie, mais les symptômes des patients également.

2. Prendre en compte le moment des manifestations symptomatiques de la maladie du patient

Certains symptômes ont également des rythmes, il faut utiliser cette notion en chronothérapie.

Les **pathologies ont elles aussi une dimension temporelle** et leur connaissance est cruciale pour la chronothérapie car, pour décider des heures d'administration du médicament, il faut prendre en compte les variations rythmiques des symptômes de la maladie à traiter.

Par exemple, lorsqu'on est atteint d'arthrose rhumatoïde, les douleurs et la raideur articulaires sont plus importantes le matin au réveil. Les asthmatiques quant à eux font des crises la nuit dans 75% des cas alors que les personnes souffrant de rhinite allergique voient leurs symptômes prédominer le matin au réveil dans 65% des cas, il faudra alors adapter le traitement en fonction du moment de ces symptômes. (1)

Cepedant, bien que les heures de meilleure efficacité, de meilleure tolérance et des manifestations symptômatiques soient primordiales dans le choix d'un horaire de prise, il sera également nécessaire de tenir compte des habitudes journalières du patient lors de ce choix.

3. Prendre en compte les habitudes journalières du patient

La chronothérapeutique est une thérapie **individualisée**, les horaires n'ont que peu d'importance si le patient a des habitudes différentes de la population générale.

Il faudra tenir compte des **repas** et des **habitudes alimentaires** du patient, mais aussi de son **sommeil**, de sa **conduite** et de son **travail**, de son **activité sportive**, et de la **prise d'autres médicaments**.

3.1. Les repas et les habitudes alimentaires

Il est souvent conseillé de prendre les médicaments pendant les repas pour limiter les problèmes gastro intestinaux potentiels, mais il n'a jamais été prouvé que cette méthode permettait de diminuer significativement les effets indésirables des médicaments (hormis pour certaines molécules comme les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)).

En revanche, c'est le fait d'avoir l'estomac ou le grêle rempli ou vide et la teneur en graisses des repas qui ont un impact sur le transit des médicaments et sur leur résorption.

Pour des aliments solides, la vidange gastrique met plus de temps à se faire lors du repas du soir que lors de celui du matin. Pour les liquides, il n'y a pas de différence. Il existe un rythme circadien de la vidange gastrique qui peut être à l'origine de l'augmentation des tmax de certains médicaments le soir. (1)

Les rythmes circadiens des effets toxiques sont possibles chez des sujets mis au jeûne. Chez des personnes s'alimentant normalement, il n'y a pas de rythme de chronotolérance en fonction des repas. Ce rythme dépend de la structure temporelle de l'organisme considéré et non des moments des repas.

L'heure des repas n'a donc une importance que pour certains médicaments qui pourraient abimer l'estomac *(comme l'aspirine)* ou provoquer des diarrhées administrés le « ventre » vide. (1)

L'heure du coucher et du lever et donc plus globalement le sommeil en général, semble être un critère plus important à prendre en compte que l'heure des repas.

3.2. Le sommeil

Tout d'abord, nous débuterons par des rappels sur la structure du sommeil avant de voir l'impact que peut avoir le sommeil sur la chronothérapie.

3.2.1 Rappels sur la structure du sommeil

Il existe deux types de sommeil : le sommeil lent qui représente 75% de la durée de notre sommeil et le sommeil paradoxal qui en représente 25%. (4)

Le **sommeil lent** est constitué de **la phase d'endormissement** (qui dure 10% de la durée totale de notre sommeil), de la **phase de sommeil léger** (elle dure 45% du sommeil), et de **deux phases de sommeil profond** (qui durent 20% de la durée totale du sommeil).

Le sommeil paradoxal est la partie de notre sommeil où nous **rêvons**, il est très difficile de réveiller quelqu'un au cours de cette phase (Figure 16). Les 5 dernières phases forment un **cycle de 90 minutes**, quelqu'un dormant 8h par nuit verra ce cycle se répéter 5 fois. Nous pouvons noter que notre période d'éveil suit également des cycles de 90 minutes. (4)

Il y a une **évolution des cycles au cours de la nuit**. En effet, en début de nuit, le sommeil profond est largement majoritaire par rapport au sommeil paradoxal, et c'est au fil des cycles que ce dernier prend de plus en plus de place. (27)

La durée de sommeil nécessaire est variable d'un sujet à l'autre, de la même manière que certaines personnes sont plutôt du matin, alors que d'autres sont plutôt du soir, ces variations sont d'origine génétiques et perdurent toute la vie. (4)

L'heure du coucher détermine la durée du sommeil. Nous dormons en moyenne 8 heures car nous nous endormons à un moment ou la phase de notre cycle circadien correspond à cette durée. Selon la phase du début du sommeil, la phase où le seuil de la quantité de repos suffisant est atteint est parfaitement déterminée, le dormeur se réveillera naturellement à ce moment là (sauf si son réveil a sonné avant ou si le rythme social prend le dessus notamment avec l'alternance bruit/calme ou repos/travail). Tout cela est possible grâce à notre rythme circadien. (5)

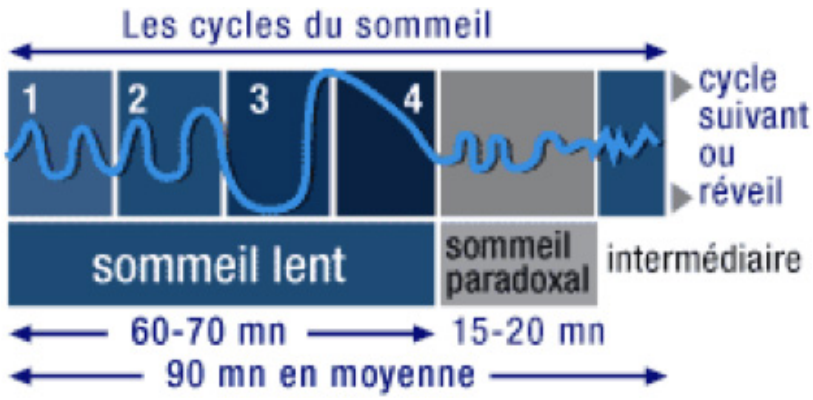


Figure 15 : Les différentes phases du sommeil (28)

Chez les personnes dont les variations circadiennes ont une grande amplitude, le sommeil pourra, en fonction de la phase du début de sommeil durer, de 4h à 18h. Normalement, la fonction réparatrice du sommeil ne dépend pas de sa durée. Il y a des « heures impossibles » où le dormeur ne pourra pas se réveiller spontanément. Il y a également deux moments dans la journée, séparés de 12h où l'assoupissement est rare. Volontairement nous commandons mieux notre endormissement que notre réveil. (5)

De la structure du sommeil du patient, dépendra l'applicabilité de la chronothérapie.

3.2.2 Impact du sommeil sur la chronothérapie

L'heure de prise du médicament ne peut s'appliquer que pour des sujets ayant une **activité diurne commençant à environ 7h et se terminant vers 23h**. La chronothérapie est une thérapie **individualisée** à chaque patient.

Pour la mener à bien, il faut absolument connaître l'heure à laquelle le sujet se lève et celle à laquelle il se couche. Un changement de 1 ou 2 heures par rapport à la routine du sujet est sans conséquence sur la chronothérapie, le passage de l'heure d'été à l'heure d'hiver n'a pas non plus de conséquence (variation d'une heure).

Lors d'un changement de 5-6 heures, il faut attendre 1 à 3 semaines pour que la resynchronisation sur le nouvel horaire se fasse, les recommandations chronothérapeutiques ne seront applicables qu'après ce laps de temps.

Pour les personnes qui subissent ces changements comme les travailleurs postés ou les personnes subissant un décalage horaire, il faut utiliser les rythmes marqueurs pour **connaître l'état de synchronisation**. (5)

L'alimentation et le sommeil ne sont pas les seuls paramètres à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement, en effet, en fonction de son travail et de ses besoins de conduire, les moments de prise devront parfois être adaptés.

3.3. La conduite et le travail

Si le patient doit **conduire** à certains moments de la journée, il ne pourra pas prendre de médicaments réduisant la **vigilance** juste avant, on devra donc ajuster le moment de prise idéale en fonction de ses trajets.

De même, un patient **travaillant la nuit**, n'aura pas le même état de synchronisation, il faudra alors analyser ses rythmes biologiques pour déterminer le moment optimal de la prise du médicament comme nous l'avons vu précédemment.

Il en est de même pour les patients ayant une activité sportive, qui ne seront pas considérés comme les personnes sédentaires.

3.4. L'activité sportive

Les activités sportives peuvent être des synchroniseurs, en effet, faire du sport avant de se coucher n'est pas recommandé pour pouvoir trouver facilement le sommeil, si le patient a cette habitude, il est fort probable qu'il ne soit pas synchronisé de la même manière que quelqu'un ne faisant pas de sport le soir.

Enfin, la prise d'autres médicaments peut également influer sur le choix du moment de prise du traitement pour éviter les interactions.

3.5. La prise d'autres médicaments

Lors de l'instauration d'un nouveau traitement, il faut tenir compte des autres médicaments que le patient prend déjà. En effet deux médicaments incompatibles pourront entraîner des **interactions médicamenteuses**, il ne faudra pas les prendre en même temps.

Pour finir, après avoir vu que les habitudes des patients avaient un rôle important dans l'établissement de l'horaire optimal de prise des traitements, nous allons nous intéresser aux différences interdindividuelles entrant également en compte lors de l'instauration d'une chronothérapie.

4. Prendre en compte les différences interindividuelles

Ces différences interindividuelles peuvent être liées au sexe, à l'âge et également à des facteurs phénotypiques du métabolisme de certaines substances.

4.1. Différences circadiennes liées au sexe

Les hommes et les femmes ne suivent pas exactement les mêmes rythmes biologiques. *L'exemple le plus frappant est le cycle hormonal de la femme qui suit un cycle de 28 jours et auquel l'homme n'est pas soumis.*

Des chercheurs américains ont récemment montré que **les hommes et les femmes** ont également **des différences dans leurs rythmes circadiens**. L'horloge biologique des femmes avance en effet plus rapidement que celle des hommes, leur rythme circadien a 2,5 fois plus de chance d'être inférieur à 24h et il est plus court de 6 minutes en moyenne par rapport à celui des hommes. (29)

Il y a ainsi des différences entre les hommes et les femmes, mais également en fonction de l'âge des patients.

4.2. Différences circadiennes liées à l'âge

Les **rythmes circadiens varient au cours de la vie** d'un être humain. Ils ont besoin d'une certaine maturité. En général, ils persistent chez les personnes âgées en bonne santé. (1) Bien qu'ils soient toujours présents avec l'âge, les rythmes circadiens subissent des changements qui expliquent le fait que les sujets âgés aient besoin de moins de sommeil et se lèvent plus tôt. (30)

Les enfants ont leurs propres rythmes qui diffèrent en fonction de leur âge. (4) Aussi, priver un enfant de sommeil ou perturber son horloge biologique peut avoir de lourdes conséquences.

En plus des variations interindividuelles qui concernent le sexe et l'âge, il existe une variabilité de la métabolisation de certaines substances en fonction des individus.

4.3. Différences circadiennes liées aux facteurs phénotypiques du métabolisme de certaines substances

Chaque sujet est différent et cette différence existe jusque dans les voies de métabolisation des médicaments. Ces **différences phénotypiques** s'appliquent entre les sujets mais également selon le moment de la journée chez un même sujet. Elles devraient être prises en compte lors de l'instauration d'un traitement.

Au cours de cette première partie nous avons vu en quoi la chronobiologie et par conséquent la chronothérapie pouvaient être importantes pour l'optimisation d'un traitement médicamenteux, nous allons désormais approfondir en étudiant la chronothérapie des principales classes médicamenteuses utilisées dans les pathologies les plus courantes.

En résumé : (Tableau 11)

La chronothérapie nous permet de pouvoir déterminer le **moment de prise optimal de chaque médicament** afin qu'il soit **le plus efficace** possible tout en étant **le moins toxique**.

Cette nouvelle science a remis en cause la théorie homéostatique selon laquelle il était établi que le corps humain était constamment à un état d'équilibre. En réalité, le corps est constamment soumis à des **variations**.

La chronothérapie permet une **nouvelle méthode d'optimisation du traitement**.

La chronothérapie est réalisée en plusieurs étapes : l'**expérimentation animale**, puis les **essais cliniques** de chronoefficacité et de chronotolérance sur l'Homme et enfin une **chronothérapie individualisée ou personnalisée**.

L'éventuelle analogie de comportement cinétique entre l'animal et l'Homme n'ayant pas été prouvée, il est difficile de transposer à l'Homme les études ayant été réalisées uniquement sur des animaux.

Cependant, elle est difficile à réaliser car elle nécessite de connaître l'état de synchronisation du malade et de pratiquer si besoin une **resynchronisation du malade avant chaque chronothérapie** à l'aide d'une exposition à la lumière intense.

Pour optimiser le traitement, il faut prendre en compte les heures de **meilleure efficacité** et de **meilleure tolérance** du médicament, mais également les **manifestations symptomatiques de la maladie** du patient, les **habitudes journalières** et les **différences interindividuelles**.

Tableau 11 : Résumé du chapitre "Application à la chronothérapie".

PARTIE II
CHRONOTHÉRAPIE DES PRINCIPALES CLASSES MÉDICAMENTEUSES UTILISÉES DANS LES PATHOLOGIES LES PLUS COURANTES

Toutes les recommandations qui vont suivre, concernant les horaires de prises des médicaments, ne sont valables que pour ***les personnes se levant vers 7h et se couchant vers 23h****.*

Nous ne parlerons pas de cancérologie dans cette thèse bien que la chronothérapie ait une place importante dans la prise en charge des patients, car nous ne traiterons que ***les médicaments les plus couramment délivrés à l'officine****.*

Les médicaments qui nécessitent obligatoirement deux ou trois prises par jour ne seront pas étudiés, car il n'est pas possible d'appliquer sur eux, la chronothérapie.

Certaines recommandations quant aux horaires de prises, sont établies à partir d'études uniquement réalisées sur des animaux, mais il faut rester critique car tout ce qui est vrai pour l'animal n'est pas forcément transposable à l'Homme. Au fil de ce travail, nous mentionnerons si les données obtenues le sont grâce à des études animales ou chez l'Homme.

Dans cette partie, nous verrons donc, domaine après domaine, les **pathologies les plus courantes** et les **moments d'administration optimaux** de leurs **principaux traitements**, lorsque ces derniers ont fait l'objet d'**études en chronobiologie**.

Nous commencerons par la cardiologie, puis nous aborderons la neurologie et la psychiatrie, la pneumologie et l'allergologie, la rhumatologie, l'hépatogastroentérologie, l'endocrinologie, l'infectiologie, enfin pour finir, la douleur et l'inflammation.

I. CARDIOLOGIE

Tout d'abord, nous nous intéresserons à la chronobiologie cardiovasculaire, avant de nous pencher sur les principales pathologies rencontrées à l'officine telles que l'hypertension artérielle, l'angor, les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque et les troubles de la coagulation.

A. Chronobiologie cardiovasculaire

Dans un premier temps, nous allons voir les variations que subit le système cardiovasculaire au cours du nycthémère, puis, nous étudierons l'origine de ces variations, et enfin, leurs conséquences.

1. Variations cardiovasculaires au cours du nycthémère

Le système cardiovasculaire subit des variations au cours de la journée. *Par exemple,* ***la fréquence cardiaque et le volume sanguin sont plus élevés dans la soirée*** *par rapport au début de la journée, tandis que la* ***coagulation sanguine est quant à elle plus importante le matin*** *alors que la nuit on fait face à une hypocoagulabilité et donc à un moindre risque de formation de caillots sanguins. (1)*

Il faut tenir compte de ces variations physiologiques pour donner des conseils aux patients quant aux horaires de prises de leurs médicaments.

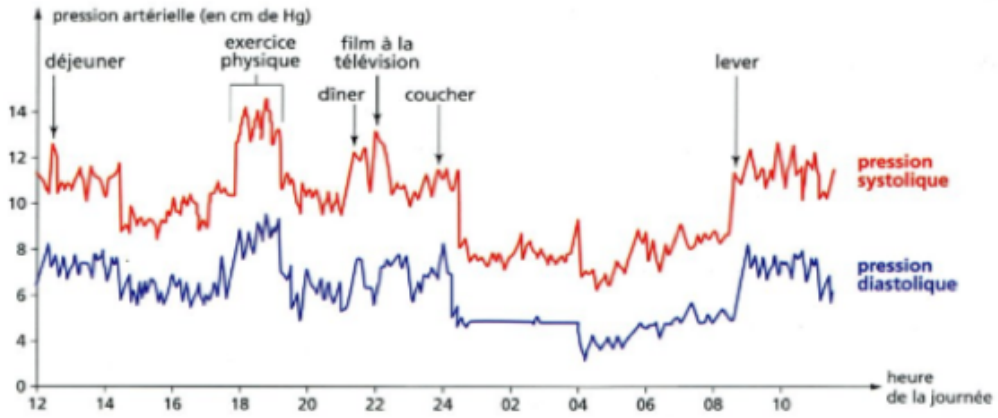


Figure 16 : Variation de la tension artérielle au cours de la journée chez le sujet sain (31)

La **mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA)** est une technique grâce à laquelle on peut mesurer la pression artérielle sur toute une journée et ainsi obtenir une valeur moyenne de la pression artérielle. Elle a permis de montrer que **la pression sanguine est maximale le matin**, qu'elle baisse en début d'après-midi avant de remonter dans la soirée. Elle atteint sa valeur minimale la nuit vers 2h du matin (Figure 17). (32)

Il nous faut maintenant nous intéresser aux origines de toutes ces variations circadiennes.

2. Origine des variations cardiovasculaires au cours de la journée

Ce sont les **variations temporelles de sécrétion des hormones cardiovasculaires** telles que l'adrénaline, la noradrénaline, la rénine, l'aldostérone, ou encore les facteurs atriaux natriurétiques qui sont à l'origine de ces différences de rythme cardiaque et de pression sanguine.

Les rythmes circadiens du système cardiovasculaire ont un **caractère endogène** car même en supprimant les facteurs extrinsèques tels que l'alternance jour/nuit (facteurs environnementaux) ou les heures de repas (facteurs sociaux), ces variations dans le temps, persistent. (1)

Ces variations circadiennes ne sont pas sans conséquence sur les pathologies cardiaques.

3. Conséquences

Les pathologies suivent aussi des variations circadiennes qui sont multifactorielles (et non pas dues au rythme d'une seule fonction mais à la combinaison d'un ensemble de rythmes de plusieurs fonctions). (1)

C'est le cas notamment de l'hypertension artérielle et des accidents cardiovasculaires.

3.1. Sur l'hypertension artérielle

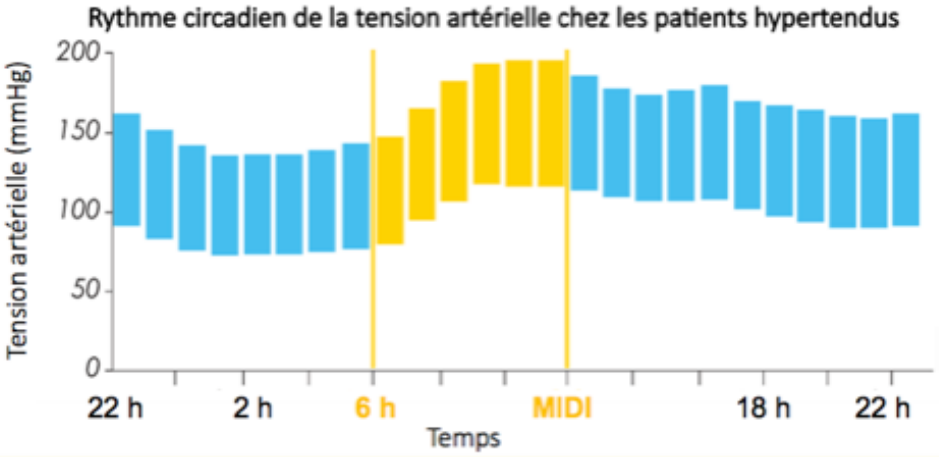


Figure 17 : Variations de la tension artérielle au cours de la journée (33)

La pression artérielle, plus élevée le matin, a longtemps été considérée comme étant à l'origine des principaux risques cardiovasculaires à ce moment de la journée (Figure 18). (1) Cependant, des études ont montré que cette augmentation des risques cardiovasculaires le matin serait plutôt due à d'autres facteurs tels que des modifications neuro-humorales (ayant un rapport avec les neurotransmetteurs). (32)

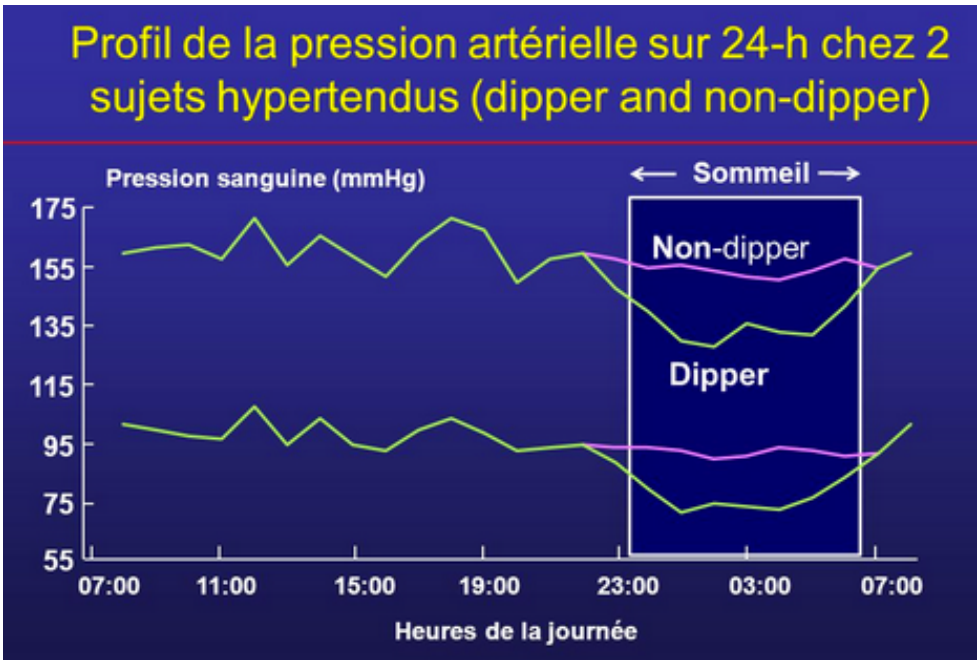


Figure 18 : Différence de pression artérielle entre un patient *dipper* et un patient *non-dipper (34)*

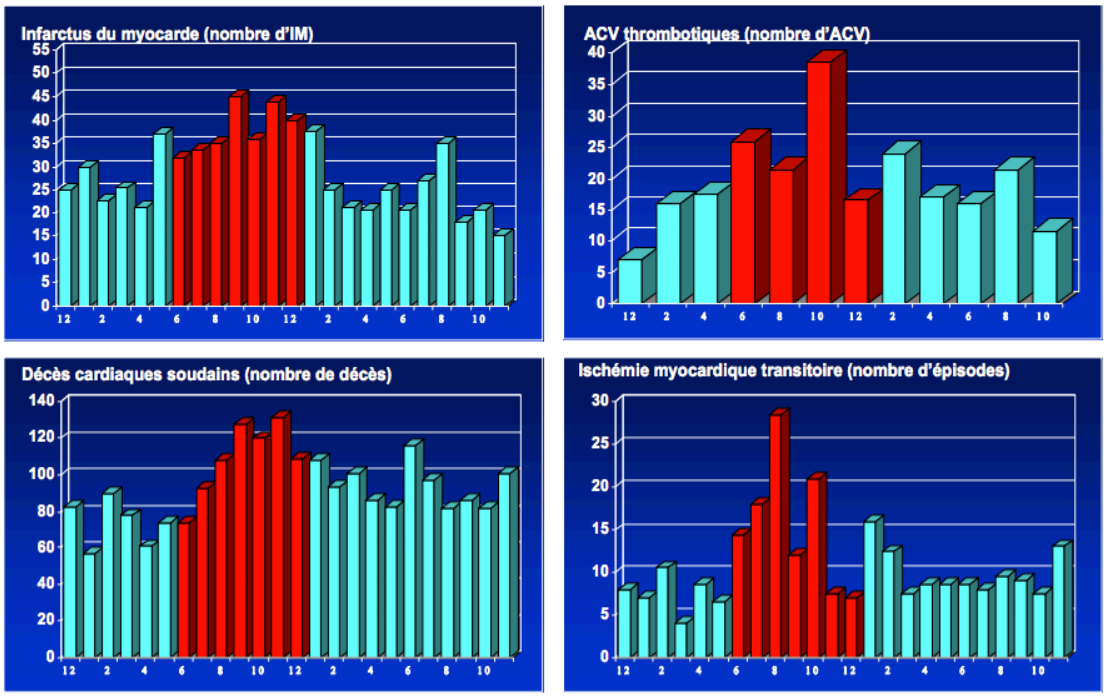
La baisse nocturne de la pression artérielle semble être très importante pour la santé cardiovasculaire.

En effet, le pronostic des patients dont la pression artérielle ne descend pas suffisamment la nuit (autrement appelés patients ***non-dippers***) est plus sombre que chez les patients ***dippers*** qui subissent une baisse nocturne de la pression artérielle de l'ordre de 10 à 20% (Figure 19).

Une chute insuffisante de la pression artérielle nocturne (inférieure à 10%) peut être à l'origine d'un développement de calcifications qui sont des lésions précliniques d'athérosclérose. Les patients qui subissent une baisse supérieure à 20% sont également à risque. (32)

Nous venons de voir que les rythmes circadiens ont des répercussions sur la pression artérielle, nous allons maintenant voir qu'ils en ont également sur les accidents cardiovasculaires.

3.2. Sur les accidents cardiovasculaires



Muller J ; *Circulation* 1989 : Vol 79, 4, 733-43

Figure 19 : Variations circadiennes des pathologies et des décès en cardiologie (33)

Les infarctus du myocarde sont plus fréquents entre 6h et 12h (Figure 20). Nous sommes plus vulnérables aux infarctus le matin car il existe de nombreux pics matinaux qui entraînent une susceptibilité plus importante à ce moment de la journée. Un événement externe comme une émotion ou une activité physique aura un impact à ce moment là, alors qu'il aurait pu ne pas en avoir à une autre heure.

Concernant l'AVC, la forme thrombotique est plus élevée le matin alors que la forme hémorragique est plus fréquente le soir. (1)

En résumé : (Tableaux 12 et 13)

Variable	Fréquence cardiaque	Volume sanguin	Coagulation	Pression artérielle
Acrophase	Le soir	Le soir	Le matin	Le matin

Tableau 12 : Moments de la journée où les des variables en cardiologie sont à leur acrophase.

Accidents cardiovasculaires	Infarctus du myocarde	AVC thrombotique	AVC hémorragique
Acrophase	Le matin	Le matin	Le soir

Tableau 13 : Moments de la journée où les accidents cardiovasculaire sont à leur acrophase.

Après avoir vu les bases de la chronobiologie cardiovasculaire, nous pouvons approfondir avec la chronothérapie de l'hypertension artérielle.

B. L'hypertension artérielle

Bien que les traitements contre l'hypertension artérielle permettent de réduire considérablement les risques cardiovasculaires, les patients hypertendus menant pourtant à bien leur traitement, ont tout de même un risque cardiovasculaire plus important que les sujets sains.

Ceci pourrait être dû au fait qu'il y existe une **variation de l'efficacité du traitement antihypertenseur au cours des 24 heures**. Il est donc important de prendre en considération l'approche chronothérapeutique en cardiologie.

Il faut garder en tête que, comme nous venons de le voir, une baisse trop importante de la tension artérielle la nuit peut également être dangereuse, il est donc recommandé de **réaliser une MAPA avant chaque début de traitement pour connaître le profil du patient**. En effet, une hypotension nocturne trop importante peut être la cause d'une chute pouvant être fatale, d'autant plus chez le sujet âgé. De plus, elle peut entraîner des évènements cardiovasculaires majeurs en étant à l'origine d'une augmentation réflexe de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Au sein d'un traitement antihypertenseur, il a été prouvé **qu'administrer au moins une molécule anti-hypertensive le soir (en dehors des diurétiques) pouvait réduire considérablement les risques cardiovasculaires**. (32)

Enfin, n'oublions pas de rappeler que la réglisse, qu'elle soit prise sous forme de bonbons ou de boissons anisées, augmente la pression artérielle et est donc déconseillée aux patients hypertendus. (35)

Les principales classes médicamenteuses utilisées dans le cadre d'une hypertension artérielle sont les ß-bloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, les inhibiteurs calciques et l'aspirine.

1. Les ß-bloquants

Les **ß-bloquants liposolubles** ou intermédiaires comme le propranol, le bisoprolol, le nébivolol, le métoprolol ou l'acébutolol sont plus efficaces lors d'une administration le **matin à l'éveil**. En effet, il a été démontré que la Cmax était jusqu'à 3 fois plus élevée, et l'absorption plus rapide et complète lors d'une administration de propranolol à 8h (début de la période active du sujet). La bradycardie obtenue est également plus forte. (36) De plus, comme nous l'avons vu en supra, certains ß-bloquants peuvent aller jusqu'à supprimer la sécrétion de mélatonine, il n'est donc pas indiqué de les prendre le soir. (1)

En ce qui concerne les **ß-bloquants peu liposolubles** comme le sotalol et l'aténolol, ils n'ont pas leur Cmax influencée par l'heure d'administration. Ils peuvent donc être **administrés le soir** afin de permettre un meilleur contrôle de l'élévation matinale de la tension artérielle. (37)

Cette administration vespérale ne sera possible que chez les patients ne souffrant pas d'une hypotension nocturne trop importante. On préférera donc par principe de précaution une **administration le matin sauf chez les patients *non-dippers*** qui ne subissent pas une baisse assez importante de la pression artérielle la nuit. Le profil du patient sera déterminé après réalisation d'une MAPA.

L'heure d'administration sera donc étudiée au cas par cas pour les ß-bloquants les plus hydrosolubles. (37)

Il est recommandé de prendre les ß-bloquants **non loin des repas**. (35)

Les associations de ß-bloquants et d'hydrochlorothiazide comme le bisoprolol/hydrochlorothiazide et le nébivolol/hydrochlorothiazide doivent être prises le matin pour être plus efficaces. Cette prise matinale permet également de réduire le risque de chutes nocturnes dont l'hydrochlorothiazide pourrait être à l'origine en augmentant les mictions.

En résumé : (Tableau 14)

	ß-bloquants liposolubles ou intermédiaires					**ß-bloquants peu liposolubles**	
	Propranolol	Bisoprolol	Nébivolol	Métoprolol	Acébutolol	Sotalol	Aténolol
Patients *dippers* et principe de précaution	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas
Patients non-*dippers*	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le matin près du repas	Le soir près du repas	Le soir près du repas

Tableau 14 : Moments de prise optimaux des ß-bloquants selon le profil des patients.

Les associations de ß-bloquants et d'hydrochlorothiazide doivent être pris le matin près du repas.

2. Les diurétiques

En règle générale, les diurétiques doivent être administrés **le matin au petit-déjeuner ou si possible, le midi**. (35) Une administration le soir entraîne une envie d'uriner la nuit qui augmente les levers nocturnes et donc le risque de chute, notamment chez le sujet âgé.

Cependant, si on s'intéresse au rythme circadien du rein, on remarque que l'eau, le sodium et les autres électrolytes sont excrétés de manière maximale en milieu de journée et de façon minimale pendant la nuit. (37)

Quand l'**hydrochlorothiazide** est administré **le matin**, l'excrétion d'électrolytes et le volume urinaire sont plus importants que lorsqu'il est administré le soir. C'est le contraire pour le **furosémide** qui est plus efficace lors d'une administration **le soir** toujours en terme d'excrétion urinaire d'électrolytes et de volume urinaire. (1)

En revanche, une étude a montré que chez les **individus de plus de 70 ans, l'efficacité du furosémide devient égale qu'il soit administré le matin ou le soir**, les patients prenant des diurétiques étant souvent âgés de plus de 70 ans, la recommandation d'une administration le matin n'aura pas d'impact pour la majorité des patients. (38)

Les diurétiques ont la capacité de restaurer le rythme circadien des patients *non-dippers en dippers*. (39) Ils sont mieux absorbés lorsqu'ils sont pris **pendant un repas** que lors d'une prise à jeun. (40)

Les autres diurétiques comme la spironolactone, ou les associations altizide/spironolactone et amiloride/hydrochlorothiazide suivent les mêmes recommandations.

Les associations d'hydrochlorothiazide et de ß-bloquants (comme le bisoprolol et le nébivolol) doivent être prises le matin pour une plus grande efficacité et pour diminuer le risque de chutes. Une prise près du repas est recommandée.

Les associations d'hydrochlorothiazide et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (comme l'énalapril et le ramipril) et celles d'hydrochlorothiazide et de sartans (comme le candésartan, l'irbésartan, le losartan, le valsartan et le telmisartan) doivent être prises le matin.

L'association indapamide/périndopril suit cette même règle de prise matinale.

En résumé :

Les diurétiques qu'ils soient seuls ou en association doivent être pris le matin pendant le petit-déjeuner, ou le midi pendant le repas.

3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) agissent en bloquant le système rénine-angiotensine, or, l'activité de la rénine augmentant la nuit, une administration le soir pourrait permettre une action inhibitrice plus importante. (32)

En effet, il a été prouvé que l'énalapril donnait les meilleurs résultats sur la baisse de la pression artérielle lors d'**une prise à 19h ou à 22h**. (1) De plus, cette prise du soir permet une baisse significative des toux sèches induites par les IEC par accumulation des bradykinines. La dégradation de ces bradykinines serait moins inhibée lors d'une administration le soir. (41)

Il en va de même pour l'administration vespérale du ramipril qui présente des bénéfices considérables sur la prévention des risques cardiovasculaires. Il permet ainsi une meilleure baisse de la pression artérielle nocturne par rapport à une prise matinale, tout en gardant une aussi bonne efficacité en journée. (32)

Lorsque le périndopril est pris le soir, on observe une diminution de l'incidence des évènements cardiovasculaires qui sont plus fréquents au petit matin. Mais cette prise vespérale assure un contrôle de la pression artérielle uniquement sur 18h, contrairement à la prise matinale qui la contrôle sur l'ensemble des 24h. Le moment de prise du périndopril dépendra donc de l'objectif thérapeutique principal. (42)

L'administration vespérale a également été validée pour le quinapril et le lisinopril. (32)

Cependant la prise vespérale des IEC bien qu'elle permette un meilleur contrôle de la pression artérielle nocturne, a pour inconvénient de la faire chuter de manière trop importante chez les patients qui présentent déjà une baisse nocturne suffisante. Cette chute nocturne peut engendrer des accidents lors des levers nocturnes. (1)

Les recommandations quant aux horaires de prise des IEC restent donc de préconiser **une prise le matin par principe de précaution, la prise du soir ne pourra être conseillée qu'après avoir déterminé le profil du patient grâce à une MAPA**.

Nous pourrons opter pour une prise vespérale chez les patients *non-dippers*, tandis que chez les *dippers* il faudra rester sur une prise le matin.

Les IEC à longue durée d'action comme l'énalapril et le lisinopril ont moins de différence d'efficacité entre une prise matinale et une prise vespérale. Ceci est d'autant plus vrai s'ils sont administrés à fortes posologies. (32)

Les IEC comme l'énalapril ou le ramipril associés à l'hydrochlorothiazide doivent être pris le matin pour répondre au principe de précaution des IEC. Ce mode de prise permet également d'éviter le risque de chutes lié à l'augmentation de la diurèse dont sont responsables les diurétiques. L'association périndopril/indapamide répond aux mêmes recommandations.

Enfin, les IEC associés aux inhibiteurs calciques, comme l'amlodipine/périndopril et l'énalapril/lercanidipine doivent être pris le matin pour les mêmes raisons que celles citées ci-dessus.

En résumé : (Tableau 15)

	IEC	IEC/Hydrochlorothiazide	IEC/Inhibiteurs calciques
Patients *dippers* et principe de précaution	Le matin	Le matin	Le matin
Patients *non - dippers*	Le soir	Le matin	Le matin

Tableau 15 : Moments de prise des IEC selon le profil des patients.

4. Les Sartans

Les sartans, aussi appelés ARAII (pour Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II), sont, comme les IEC, plus efficaces lors d'une administration **le soir**.

Le valsartan administré le soir chez les patients *non-dippers* permet une amélioration de la pression artérielle nocturne avec une restauration de son rythme nycthéméral.

Le telmisartan permet également une plus grande chute de la pression artérielle nocturne lors d'une administration vespérale (sans baisser en efficacité sur le reste de la journée). (32)

Il en est sans doute de même pour l'irbésartan, le candésartan et le losartan, d'autres sartan.

Tout comme pour les IEC, **la réalisation d'une MAPA est indispensable avant de conseiller aux patients de prendre un sartan le soir** en raison des risques de trop importante hypotension la nuit si le patient est de type *dipper*.

Les sartans, comme le telmisartan ou le valsartan, associés à l'amlodipine suivent les mêmes recommandations de prise que les sartans seuls.

Lorsqu'ils sont associés à l'hydrochlorothiazide, le candésartan, l'irbésartan, le losartan, le valsartan et le telmisartan doivent être pris le matin pour limiter le risque de chute nocturne dont les diurétiques peuvent être responsables.

En résumé : (Tableau 16)

	Sartans	Sartans/Amlodipine	Sartans/Hydrochlorothiazide
Patients *dippers* et principe de précaution	Le matin	Le matin	Le matin
Patients *non-dippers*	Le soir	Le soir	Le matin

Tableau 16 : Moments de prise des Sartans selon le profil des patients.

5. Les inhibiteurs calciques

Il existe deux classes d'inhibiteurs calciques, les dihydropyridiniques et les non dihydropyridiniques.

5.1. Dihydropyridiniques

L'amlodipine contrôle mieux le pic matinal de la pression artérielle lorsqu'elle est administrée **le soir au cours du repas**.

La nifédipine LP donnée le matin engendre plus d'effets indésirables, tandis qu'une administration le soir au cours du repas permet de les réduire. (1)

Nous pouvons supposer qu'il en va de même pour la lercanidipine.

Cependant, **il faudra vérifier le profil du patient à l'aide d'une MAPA avant de préconiser une prise le soir**, car bien que le risque d'hypotension nocturne trop importante soit moins fréquente avec les inhibiteurs calciques qu'avec les autres classes d'anti-hypertenseurs, le risque de chute et d'évènements cardiovasculaires majeurs demeure toujours plus élevé. (1)

Les associations d'inhibiteurs calciques et d'IEC (comme l'amlodipine/périndopril et l'énalapril/lercanidipine) doivent également être prises **le matin**. Il en va de même pour l'amlodipine associée à un sartan comme le terlmisartan ou le valsartan.

Ces recommandations s'appliquent également à la spécialité associant l'amlodipine à l'atorvastatine. De plus, il est recommandé de prendre cette association au cours d'un repas.

5.2. Non dihydropyridiniques

Le vérapamil LP et le diltiazem LP doivent, comme les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques, être **administrés le soir au cours du repas chez les patients *non-dippers* après réalisation d'une MAPA**. (1)

En résumé : (Tableau 17)

	Inhibiteurs calciques	**Inhibiteurs calciques/IEC**	**Inhibiteurs calciques/sartans**	**Inhibiteurs calciques/statines**
Patients *dippers* et principe de précaution	Le matin pendant le repas	Le matin	Le matin	Le matin pendant le repas
Patients *non-dippers*	Le soir pendant le repas	Le soir	Le soir	Le soir pendant le repas

Tableau 17 : Moments de prise des inhibiteurs calciques selon le profil des patients.

6. L'Acide acétylsalicylique

Plus connue sous le nom d'aspirine, l'acide acétylsalicylique administré le soir en faible dose permet de faire baisser la pression artérielle. Les patients *non-dippers* voient, grâce à cette administration, leur pression artérielle nocturne baisser. En effet, l'aspirine permet de libérer du monoxyde d'azote et d'entraîner une vasodilatation à l'origine de la baisse de la pression artérielle. (32)

Une prise d'aspirine le soir permet une diminution de l'activité plaquettaire plus importante qu'une prise matinale. (43)

L'aspirine doit être prise **près des repas** afin de permettre une diminution des effets indésirables qu'elle peut causer sur l'estomac. (35) Les lésions gastriques sont diminuées par une prise autour de 22h par rapport à une prise du matin. (44) Lorsque l'aspirine est prise le soir pendant le repas, en plus d'obtenir une concentration plasmatique plus importante le matin, la muqueuse gastrique bénéficie d'une meilleure protection. (45)

En résumé :

L'acide acétylsalicylique doit être administré le soir près du repas pour être plus efficace et moins toxique pour l'estomac.

Après avoir étudié l'hypertension artérielle, intéressons nous à l'angor, autrement appelé angine de poitrine.

C. Angor

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est la nuit et au petit matin que les crises d'angines de poitrines surviennent le plus souvent. (1)

Dans cette pathologie ce sont les dérivés nitrés, les ß-bloquants, les inhibiteurs calciques et les anti-agrégants plaquettaires qui sont les plus prescrits et pour lesquels il existe un intérêt chronobiologique.

1. Les dérivés nitrés

La trinitrine perlinguale, lorsqu'elle est administrée à **6h** est capable de prévenir les crises d'angine de poitrine, alors que ce n'est pas le cas à 15h. (1)

2. Les ß-bloquants

Le propranolol administré en **une seule dose le matin à 8h** est plus efficace dans cette indication, que lorsqu'il est administré le soir près du repas. (1)

3. Les inhibiteurs calciques

Le diltiazem montre une plus grande efficacité sur les angines de poitrine lors d'une **administration matinale pendant le repas**. (1)

4. Anti-agrégants plaquettaires

L'acide acétylsalicylique est plus efficace **au coucher ou la nuit** (si le patient se réveille spontanément dans la nuit) et il est également mieux toléré au niveau digestif à ce même moment de la journée. (1)

Comme nous l'avons vu précédemment, il est conseillé de prendre l'aspirine **près des repas** pour diminuer les effets indésirables qu'elle peut causer sur l'estomac. (35)

En résumé : (Tableau 18)

Médicament	Trinitrine	Propranolol	Diltiazem	Aspirine
Moment de prise	À 6h	À 8h près du repas	Le matin pendant le repas	Le soir près du repas ou la nuit

Tableau 18 : Moments de prise des principaux traitements de l'angor.

Dans la partie suivante, nous nous concentrerons sur les troubles du rythme qui sont également très fréquemment rencontrés à l'officine.

D. Troubles du rythme

Les principaux traitements des troubles du rythme ayant fait l'objet d'études chronobiologiques sont les anti-arythmiques de classe II et IV, et également les hétérosides cardiotoniques.

1. Anti-arythmiques de classe II

Il est conseillé de prendre les ß-bloquants **le matin près du repas** dans le cadre d'une prise en charge des troubles du rythme. (1)

2. Anti-arythmiques de classe IV

Le diltiazem et le vérapamil seront conseillés **le matin** dans cette indication, pendant le repas. (1)

3. Hétérosides cardiotoniques

La digoxine a une très faible marge thérapeutique, elle se prend à raison de 0,25 mg par jour en une prise chez les patients adultes présentant une bonne fonction rénale.

Il est recommandé de la prendre **le matin** pour obtenir la plus grande concentration plasmatique. (46)

En résumé : (Tableau 19)

Médicament	ß-bloquants	Diltiazem	Vérapamil	Digoxine
Moment de prise	Le matin près du repas	Le matin pendant le repas	Le matin pendant le repas	Le matin

Tableau 19 : Moments de prise des principaux traitements des troubles du rythme.

Après avoir vu l'hypertentsion artérielle, l'angor et les troubles du rythme, nous nous allons étudier la chronothérapie de l'insuffisance cardiaque.

E. Insuffisance cardiaque

Le traitement de l'insuffisance cardiaque repose sur une réduction du volume sanguin par les **diurétiques**, une augmentation de la force de contraction cardiaque par les **digitaliques** et/ou une diminution des résistances périphériques par les **dérivés nitrés**, les **inhibiteurs calciques**, les **ß-bloquants**, les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, les **sartans** ou encore les **anti-aldostérones**.

Ces classes de molécules ont déjà été étudiées lors des chapitres précédents, nous allons donc directement nous intéresser aux troubles de la coagulation.

F. Troubles de la coagulation

Concernant les troubles de la coagulation, les molécules les plus prescrites et ayant un intérêt en chronothérapie sont l'aspirine, les anti-agrégants plaquettaires, les héparines et les anticoagulants oraux.

1. Acide acétylsalicylique

Comme nous l'avons vu dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'angor, l'aspirine est plus efficace **le soir ou la nuit** (si le patient se réveille spontanément dans la nuit) et elle est également mieux tolérée au niveau digestif à ce même moment de la journée. (1)

Les pics des risques cardiovasculaires et de l'agrégation plaquettaire naturelle étant situés au petit matin, il est important que l'aspirine soit en concentration suffisante à ce moment précis de la journée. Compte tenu de sa pharmacocinétique, l'aspirine atteint une plus grande concentration plasmatique matinale avec une prise le soir qu'avec une prise le matin ou le midi.

Il est conseillé de prendre l'aspirine **près des repas** pour diminuer les effets indésirables qu'elle peut causer sur l'estomac. (35)

2. Anticoagulants oraux

Il est important de prendre les anticoagulants oraux toujours au **même moment dans la journée**. (35)

2.1. Anti-vitamines K

Lors d'un traitement par Anti-Vitamines K (AVK), il faut faire **attention aux apports en Vitamine K fournis par l'alimentation** comme les choux (et aussi la choucroute), les brocolis, les épinards, le persil, la laitue, l'huile de colza ou encore le soja. Il est possible de les consommer mais avec modération et de manière constance pour éviter de perturber l'INR (International Normalised Ratio). (35)

La warfarine est plus efficace en début de phase de repos (donc le soir chez l'Homme), alors que son efficacité est minimale 4h plus tard seulement. (1)

Les AVK comme la warfarine et la fluindione nécessitent des prises de sang régulières à l'instauration du traitement car il est difficile d'atteindre le bon dosage en raison de leur marge thérapeutique très étroite. Les prises de sang se faisant le matin, il est recommandé de les **prendre le soir** afin de pouvoir procéder à une adaptation posologique plus rapidement. Ce moment de prise concorde également avec l'heure à laquelle ils sont les plus efficaces.

2.2. Inhibiteurs du facteur Xa

Le rivaroxaban existe en trois dosages : 10 mg, 15 mg et 20 mg. La forme 10 mg est aussi active lorsqu'elle est prise pendant ou en dehors des repas, cependant les deux autres dosages voient leur biodisponibilité réduite lors d'une administration à jeun. Il faut donc les prendre **pendant le repas**. (47)

S'il nécessite **deux prises**, le rivaroxaban sera pris **le matin et le soir**, **s'il n'en nécessite qu'une seule**, on choisira **le soir** de préférence pour être un maximum actif tôt le matin. (47)

2.3. Inhibiteurs de la thrombine

Il sera conseillé de prendre le dabigatran **en dehors des repas** chez les patients qui ne présentent pas d'effets indésirables digestifs car une prise concomitante aux repas retarde le tmax.

Si le patient doit prendre le dabigatran deux fois par jour, les prises seront le **matin et le soir**. **Si une seule prise est suffisante**, on conseillera de la prendre **le soir** pour que la couverture anticoagulante soit maximale au petit matin, heure à laquelle les évènements cardiovasculaires sont plus fréquents. (48)

En résumé : (Tableau 20)

Médicament	**Aspirine**	**AVK**	**Rivaroxaban**	**Dabigatran**
Moment de prise	Le soir près du repas	Le soir	Le soir de préférence, pendant le repas pour le Rivaroxaban 15 mg et 20 mg	Le soir en dehors du repas

Tableau 20 : Moments de prise des principaux traitements des troubles de la coagulation.

II. NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

Tout d'abord, nous débuterons ce chapitre par l'étude de la chronobiologie des troubles neurologiques et psychiatriques, puis nous nous pencherons sur chacun d'entre eux tour à tour, en commençant par la dépression, puis l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie, les troubles bipolaires, la maladie de Parkinson et enfin la migraine.

A. Chronobiologie des troubles neurologiques et psychiatriques

Plusieurs pathologies psychiatriques se caractérisent par des variations au cours du temps. *Par exemple, la dépression peut être liée à la perturbation des rythmes biologiques.* Cependant, certains sujets ne sont pas sensibles à la désynchronisation, donc les troubles psychiques ne sont pas directement dus à celle-ci mais à la sensibilité du sujet vis à vis de la désynchronisation. Il faudrait constamment rechercher une désynchronisation chez un sujet dépressif.

La bipolarité ou psychose maniaco-dépressive se caractérise par une alternance de phases maniaques et de phases dépressives qui peuvent durer plus ou moins longtemps. La dépression saisonnière hivernale débute au début de l'automne et se termine au printemps. Elle est un très bon exemple de variation des symptômes au cours du temps et pourrait être due à une forme vestigiale de l'hibernation.

Le fait de se priver de sommeil nocturne agit immédiatement sur la dépression de manière positive, y compris sur les formes bipolaires. Le fait de rester éveillé permet de faire sortir le patient de cette dépression, alors que, même lors de la prise de médicaments il faut attendre parfois plusieurs semaines pour que l'effet soit visible. Cependant les bienfaits de la privation de sommeil ne persistent pas dans le temps.

Chez certaines personnes, la désynchronisation des rythmes biologiques est capable d'engendrer une dépression majeure. En effet, les travailleurs postés sont beaucoup plus vulnérables que les travailleurs de jour. Il est donc évident que **les troubles psychiatriques sont très liés à l'organisation temporelle des sujets**. Il semblerait que les patients souffrant de dépression soient en avance de phase, c'est-à-dire qu'ils se réveillent précocément. Il arrive aussi qu'ils soient en retard de phase, en instabilité de phase ou en désynchronisation. De nombreux traitements contre les maladies psychiatriques, comme le lithium, et les anti-dépresseurs tricycliques permettent d'allonger la période des rythmes circadiens. (1)

B. La dépression

La photothérapie permet de traiter la dépression saisonnière en restaurant l'organisation temporelle du patient grâce à une exposition à la lumière à raison de deux jours par semaine pendant deux semaines. (1) Cependant, les traitements médicamenteux ont également un rôle primordial dans le traitement de la dépression.

Nous étudierons uniquement la classe des anti-dépresseurs tricycliques, car c'est la seule étudiée en chronobiologie à ce jour.

Les anti-dépresseurs tricycliques comme la clomipramine donnent une meilleure prise en charge thérapeutique, une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables (comme la sécheresse buccale), lors d'une **administration à midi**.

Cependant, certains d'entre eux sont psychostimulants, c'est le cas de l'imipramine. Ainsi, il est préférable de les prendre **aux repas du matin et du midi** et ainsi d'éviter une prise après 16h pour éviter de perturber le sommeil. (35)

L'amitriptyline est mieux tolérée avec **une prise le soir au coucher**, le patient présentera moins d'effets indésirables. (49)

En résumé : (Tableau 21)

Médicaments	Clomipramine	Imipramine	Amitriptyline
Moment de prise	Le midi	Le matin et le midi pendant le repas	Le soir au coucher

Tableau 21 : Moments de prise des antidépresseurs tricycliques.

C. L'anxiété

Dans cette partie nous étudierons dans un premier temps les benzodiazépines anxiolytiques, puis les anti-histaminiques H1 qui agissent sur l'anxiété.

1. Benzodiazépines anxiolytiques

Tout d'abord, il est important de rappeler que les benzodiazépines anxiolytiques ont une durée de prescription non renouvelable limitée à 12 semaines en raison de la pharmacodépendance qu'elles peuvent engendrer.

Ces benzodiazépines nécessitent d'être prises avec précaution car il existe de réelles différences d'absorption selon l'heure à laquelle on les prend. (50) Le nombre de récepteurs GABA est plus important pendant la période de repos. C'est pourquoi **la durée d'action des benzodiazépines est allongée lors d'une prise le soir.** (51)

En effet, l'absorption du lorazépam est trois fois plus longue lors d'une prise à 19h par rapport à une prise à 7h du matin tandis que son élimination est plus rapide lors d'une prise matinale. (52)

Les benzodiazépines anxiolytiques les plus courantes sont l'alprazolam, le bromazépam, le lorazépam, le diazépam, l'oxazépam, le prazépam, le clobazam et le clorazépate potassique.

Une prise le soir est en toute logique plus appropriée compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines. Lorsqu'une seule prise est nécessaire, nous préférons **une administration le soir pendant ou après le repas.** Cependant, il faudra être vigilant, notamment avec les sujets âgés se levant la nuit, car les benzodiazépines sont à l'origine d'un risque majoré de chutes.

En revanche, **si les prises doivent être réparties dans la journée on optera pour ¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir**, pendant ou après les repas. (53)

En résumé : (Tableau 22)

Classe médicamenteuse	**Benzodiazépines anxiolytiques**	
Modalité de prise	Une prise par jour	Plusieurs prises par jour
Moment de prise	Le soir pendant ou après le repas	¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir pendant ou après le repas

Tableau 22 : Moments de prise des benzodiazépines anxiolytiques.

2. Antihistaminiques H1

L'hydroxyzine prise **le soir** entraîne moins d'effets indésirables (comme la diminution du temps de réaction) tout en étant aussi efficace que lorsque la prise est fractionnée dans la journée. (54)

Quand elle est prescrite pour diminuter l'anxiété, on conseillera une prise le soir **pendant le repas ou juste après**.

En résumé :

L'hydroxyzine doit être prise le soir pendant ou juste après le repas.

D. Les troubles du sommeil

Les médicaments utilisés comme hypnotiques, tels que les benzodiazépines hypnotiques, les apparentés aux benzodiazépines et les anti-histaminiques H1, doivent être pris **à distance du dîner, un peu avant le coucher**. (35)

1. Benzodiazépines hypnotiques

Rappelons tout d'abord que les benzodiazépines hypnotiques ne peuvent être prescrites au maximum, que pour une durée non renouvelable de 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance qu'elles peuvent entraîner.

Compte tenu de l'effet recherché, il sera conseillé de prendre les benzodiazépines hypnotiques **le soir au coucher**. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, il faudra être vigilant, notamment avec les sujets âgés se levant la nuit, car les benzodiazépines sont à l'origine d'un risque majoré de chutes. Les benzodiaépines hypnotiques les plus couramment utilisées sont le lormétazépam et le loprazolam.

2. Apparentés aux benzodiazépines

La prise de zopiclone ou de zolpidem engendre un moins fort impact sur les facultés locomotrices et l'acuité mentale lors d'une **prise au coucher.** (55) Le zolpidem est mieux toléré s'il est pris **avant minuit**. (56)

3. Anti-histaminiques H1

Comme nous l'avons vu dans la partie traitant l'anxiété, l'hydroxyzine prise **le soir** entraîne moins d'effets indésirables (comme la diminution du temps de réaction) tout en étant aussi efficace que lorsque la prise est fractionnée dans la journée. (54) Dans le cadre de troubles du sommeil, on conseillera **une prise le soir au coucher**.

La doxylamine devra également être prise **le soir juste avant le coucher (15 à 30 minutes avant)** à raison d'un ou deux comprimés par prise, bien qu'il n'y ait pas eu d'études particulières réalisées.

Il est logique d'également conseiller une prise vespérale d'alimémazine.

En résumé :

Les hypnotiques doivent être pris le soir au coucher. Il est conseillé de prendre Le zopiclone et le zolpidem avant minuit.

E. L'épilepsie

Il existe plusieurs anti-épileptiques, mais seuls le valproate de sodium, la gabapentine et les benzodiazépines ont été étudiés en chronobiologie.

Le valproate de sodium est mieux toléré chez la souris dans la deuxième moitié de sa période de repos, ce qui correspondrait **au petit matin** chez l'Homme dans la mesure où l'on pourrait transposer ces résultats. (57) On conseille de le prendre **pendant le repas** pour qu'il soit mieux absorbé. (58)

La gabapentine est mieux tolérée lorqu'elle est prise **pendant un repas riche en protéines**. En effet, ce mode de prise permet de réduire les effets indésirables de la gabapentine. De plus, le Cmax s'en retrouve augmenté de 36% et le Tmax semble plus court. (59)

Les benzodiazépines ont pour propriété d'être anticonvulsivantes. Trois d'entre elles sont utilisées dans le traitement de l'épilepsie : le diazépam, le clonazépam et le clobazam. Il est conseillé de les prendre **le soir** en raison de leur caractère hypnotique. Cependant, il faudra être vigilant, notamment avec les sujets âgés se levant la nuit, car les benzodiazépines sont à l'origine d'un risque majoré de chutes.

En résumé : (Tableau 23)

Médicament	Valproate de sodium	Gabapentine	Benzodiazépines anticonvulsivantes
Moment de prise	Le matin pendant le repas	Pendant un repas riche en protéines	Le soir

Tableau 23 : Moments de prise des anti-épileptiques.

F. Les troubles bipolaires

Les traitements des troubles bipolaires sont nommés thymorégulateurs ou normothymiques. Les trois principaux sont le lithium, le valpromide et le divalproate de sodium.

Le lithium est mieux toléré lorsque sa dose est répartie comme suit : **1/3 à 12h, 2/3 à 20h**, les effets indésirables rénaux étant moindres. (1) Cependant, en pratique, c'est la forme LP (à libération prolongée), ne nécessitant qu'une seule prise par jour, **le soir à 20h**, qui est la plus utilisée.

Le valpromide et le divalproate de sodium sont mieux tolérés chez la souris dans la deuxième moitié de sa période de repos, ce qui correspond **au petit matin** chez l'Homme. (57) On conseille de les prendre **pendant le repas** pour qu'ils soient mieux absorbés. (58)

En résumé :

Médicament	Lithium	Lithium LP	Valpromide	Divalproate de sodium
Moment de prise	1/3 de la dose journalière à 12h et 2/3 à 20h	Le soir à 20h	Le matin pendant le repas	Le matin pendant le repas

Tableau 24 : Moments de prise des thymorégulateurs

G. La Maladie de Parkinson

La Maladie de Parkinson est caractérisée par des **fluctuations motrices importantes**. Les symptômes de cette maladie sont plus importants en fin d'après-midi et le soir. Ils varient au cours de la journée en s'aggravant à la fin de la période d'activité.

Ceci peut être expliqué par le fait que la libération de dopamine fluctue dans la journée et que sa concentration soit maximale à 8h. De plus, chez le sujet sain, les récepteurs dopaminergiques sont plus sensibles en début de journée.

Pendant la Maladie de Parkinson, il y a une altération de nos rythmes circadiens. *Par exemple, on observe une perte du rythme circadien de la pression artérielle et des troubles du sommeil*. Il y a en réalité une désynchronisation des horloges internes. La dopamine pourrait être impliquée dans la régulation des rythmes biologiques puisqu'il existe des récepteurs dopaminergiques D2 dans le noyau suprachiasmatique. (1)

Le nombre de prise par jour de lévodopa est individuel, il peut être de 1 prise à 4 prises par jour. La lévodopa n'existe que sous forme d'association, avec le bensérazide, le carbidopa ou encore le carbidopa et l'entacapone. La pharmacocinétique du lévodopa est modifiée par les repas, il conviendra alors de le prendre à distance des repas. (60) Ceci correspond à le prendre **une demi-heure avant ou deux heures après un repas**. (61) Il est conseillé de **rester assis ou debout dans la demi-heure** qui suit la prise du médicament pour permettre une meilleure absorption. (62)

En résumé :

La lévodopa doit être prise une demi-heure avant ou deux heures après un repas, il est conseillé de ne pas se coucher dans la demi-heure qui suit sa prise.

H. La migraine

Les AINS, les triptans et les ß-bloquants sont les principaux traitements de la migraine.

1. AINS

Dans le traitement des migraines, les AINS sont à prendre **le plus rapidement possible** afin qu'ils puissent soulager la crise au plus vite. Cependant, il faut savoir que les anciens AINS *(comme le kétoprofène)* sont plus toxiques au niveau gastro-intestinal lorsqu'ils sont pris en début de journée. Le tractus gastro-intestinal est en effet moins sensible aux anciens AINS le soir.

Le kétoprofène est mieux toléré avec une prise **le soir pendant le repas**, son efficacité étant la même peu importe l'horaire. (1) L'ibuprofène, le diclofénac et le naproxène font partis des AINS recommandés dans le traitement de la migraine.

2. ß-bloquants

Le propranolol et le métoprolol sont deux ß-bloquants fréquemment utilisés dans le traitement de fond de la migraine. Ils sont plus efficaces lors d'une administration **le matin à l'éveil.**

En effet, il a été démontré que le Cmax était jusqu'à 3 fois plus élevé, et l'absorption plus rapide et complète lors d'une administration de propranolol à 8h du matin (pendant la période active du sujet). (36)

Il est recommandé de prendre les ß-bloquants **non loin des repas**. (35)

Résumé : (Tableau 24)

Médicament	AINS	ß-bloquants
Moment de prise	Le soir pendant le repas	Le matin près du réveil et du repas

Tableau 25 : Moments de prise des anti-migraineux.

III. PNEUMOLOGIE ET ALLERGOLOGIE

Dans un premier temps nous verrons la chronobiologie en pneumologie et en allergologie, avant de nous intéresser aux principaux traitements utilisés en pneumologie et en allergologie pour lesquels un intérêt chronothérapeutique a été mis en avant.

A. Chronobiologie en pneumologie et en allergologie

Nous verrons dans un premier temps la chronobiologie en pneumologie avant de nous intéresser à la chronobiologie en allergologie.

1. Chronobiologie en pneumologie

Les crises d'asthme sont caractérisées comme étant **périodiques** et **nocturnes** depuis le IIème siècle de notre ère. Dans 75% des cas, elles ont lieu entre 2h et 7h du matin et surtout entre 4h et 6h avec un pic à 5h, et leur récurrence est cyclique.
Il en est de même pour les exacerbations de la dyspnée.

Il y a plusieurs centaines de fois plus de crises nocturnes que de crises diurnes.

Bien que l'asthme suive aussi un rythme mensuel et un rythme saisonnier, nous nous intéressons uniquement au rythme circadien qui présente une grande amplitude. Une étude a permis de mettre en évidence le fait qu'il y a un **rythme circadien des symptômes de l'asthme**. Dans 50% des cas, les symptômes ont lieu le matin. Lors de cette étude, nous avons également appris que les femmes étaient plus touchées que les hommes et que le tabac ainsi que la pollution avaient un impact négatif en augmentant les crises.

Plusieurs études ont montré que ce n'est pas le fait de dormir et toutes les conséquences sous-jacentes comme le sommeil, le reflux oesophagien, le refroidissement de l'air ambiant, ou encore la difficulté d'expectoration du mucus bronchique qui sont à l'origine de la cyclicité des crises d'asthme ou de leurs exacerbations. En effet ce sont les **rythmes circadiens endogène**s qui en sont responsables, et non les facteurs exogènes.

Le **diamètre des bronches** encore appelé liberté bronchique, **diminue la nuit** chez tous les sujets, cependant les différences pic-creux sont beaucoup plus importantes chez les sujets asthmatiques par rapport aux sujets sains. La liberté bronchique est influencée par les catécholamines, le cortisol ou encore l'AMPc et l'histamine, ces substances suivant un rythme circadien, il est facile de comprendre pourquoi les crises d'asthme en suivent un également. Il y a, en plus, une plus forte hyper-réactivité bronchique à ces substances la nuit.

Le cortisol a sa bathyphase entre minuit et 4h du matin et un pic à 8h du matin. L'asthme comprend un **processus inflammatoire**, et le cortisol agit comme anti-inflammatoire. Le rythme circadien de l'inflammation de l'appareil respiratoire est donc très probablement la cause du caractère nocturne de l'asthme. (1)

En plus du fait que les symptômes de l'asthme soient plus importants la nuit, la **susceptibilité des cibles pharmacologiques** des deux principaux types de molécules utilisées (que sont les corticoïdes et les agonistes ß2-adrénergiques) **est plus grande la nuit également**. (1)

2. Chronobiologie en allergologie

La rhinite allergique a un rythme circadien et un rythme saisonnier. Dans 70% des cas, **les symptômes sont plus fréquents le matin vers l'éveil** alors qu'ils sont au plus bas le soir au coucher.

L'obstruction nasale et la rhinorrhée ont un pic en janvier-février tandis que le pic de éternuements a lieu en mars-avril. Le rythme saisonnier semble avoir deux causes : le fait que la pollinisation ait un rythme annuel et le fait que nos processus immunitaires en ait également un. (1)

B. L'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

On s'intéressera aux glucocorticoïdes et aux ß2-stimulants qui, seuls ou associés, constituent des traitements incontournables de l'asthme et de la BPCO.

1. Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés pour les asthmes graves. Ils sont cependant la source de nombreux effets indésirables notamment lors des traitements au long cours.

Les plus utilisés sont la béclométhasone, le budésonide ou encore la fluticasone. On retrouve également des glucocorticoïdes dans des formules combinées (cf. infra).

L'effet anti-inflammatoire sera plus grand pour une dose unique inhalée **vers 15h** par rapport à la même dose inhalée en plusieurs fois par 24h. (1)

Pour réduire ou supprimer les effets indésirables des corticoïdes (dont le plus important est la baisse voire l'inhibition de la sécrétion endogène de cortisol), il faut que l'administration ait lieu vers **8h** (c'est l'heure du pic du cortisol). A contrario, une prise loin du pic, comme par exemple le soir ou la nuit peut inhiber l'activité corticosurrénalienne. **Le meilleur moment d'administration d'une corticothérapie est à 8h ou à 15h (on préfère tout de même une prise à 8h).**

Il est préférable de prendre les corticoïdes **près des repas** pour améliorer leur tolérance. (35)

En résumé :

Il est conseillé de prendre les glucocorticoïdes à 8h près des repas, la prise peut également se faire à 15h.

2. Les ß2-stimulants

Il y a deux types de ß2-stimulants, ceux qui ont une durée d'action courte et ceux qui agissent plus longtemps.

2.1. Les ß2-stimulants d'action courte

Les agonistes des récepteurs ß2 adrénergiques comme la terbutaline, en comprimés, sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés **la nuit** (plus exactement au petit matin, la nuit ou au réveil), tandis que leur efficacité est minimale en fin de matinée/début d'après-midi.

Il est donc recommandé de **prendre 1/3 de la dose quotidienne à 8h et 2/3 à 20h**. (1)

De cette manière, les ß2-mimétiques inhalés auront un effet maximum entre 4h et 8h du matin, heures auxquelles les crises d'asthme sont les plus fréquentes.

2.2. Les ß2-stimulants d'action longue

Il est recommandé de prendre les ß2-stimulants d'action longue comme le formotérol, le salmétérol, l'indacatérol ou la terbutaline LP selon le même schéma de prise que ceux d'action courte, c'est-à-dire **1/3 de la dose quotidienne à 8h et 2/3 à 20h**, pour une meilleure efficacité. (1) Si une seule prise suffit, on l'effectuera **le soir**.

Une prise pendant le repas est recommandée.

En résumé :

1/3 de la dose quotidienne des ß2-stimulants doit être prise à 8h, et les 2/3 restants à 20h qu'ils soient d'action courte ou longue. Si une seule prise suffit, elle aura lieu le soir. Une prise pendant le repas est recommandée.

3. Les traitements combinés de glucoroticoïdes et ß2-stimulants d'action longue

Etant donné qu'il est conseillé de prendre les corticoïdes inhalés en **début d'après-midi ou le matin** et que les ß2-stimulants doivent être prix majoritairement **le soir**, nous sommes face à un non-sens chronothérapeutique. Il serait bénéfique pour le patient de ne pas prendre ce genre de traitement combiné mais d'avoir deux flacons distincts. En effet, si l'on choisit de proposer une prise le soir, le patient risquera un blocage de l'axe cortico-surrénalien tandis qu'en optant pour une prise le midi ou en début d'après-midi, le ß2-stimulant ne sera presque pas efficace.

On préconisera alors **une prise le matin à 8h** lors d'une seule administration par jour. Si deux prises sont nécessaires on choisira de les faire **le matin à 8h et l'après midi vers 15h** pour privilégier la bonne tolérance et l'efficacité des corticoïdes.

Une prise près du repas est recommandée pour une meilleure tolérance. (1)

Les principales associations rencontrées à l'officine sont le budésonide couplé au formotérol ainsi que la fluticasone associée au salmétérol ou encore la béclométhasone en association avec le formotérol.

En résumé : (Tableau 25)

Médicament	**Glucocorticoïdes**	**ß2-stimulants**	**Glucocorticoïdes + ß2-stimulants**
Moment de prise	À 8h et/ou 15h près du repas	1/3 de la dose quotidienne à 8h et 2/3 à 20h Toute la dose à 20h si une prise par jour suffit Pendant le repas	À 8h et/ou 15h près du repas

Tableau 26 : Moments de prise des traitements contre l'asthme et la BPCO.

C. La rhinite allergique

Deux traitements principaux existent pour traiter la rhinite allergique et sont intéressants d'un point de vue chronothérapeutique : les anti-histaminiques non sédatifs et les anti-inflammatoires.

1. Les anti-histaminiques non sédatifs

Les anti-histaminiques agissant sur les récepteurs de type H1, appelés plus communément les anti-H1, ont surtout un effet **préventif** plutôt que curatif. Une administration vespérale engendre un effet très fort qui peut encore persister le lendemain jusqu'à 15h alors qu'une administration matinale aura un effet qui persistera jusqu'à 3h, donc qui sera plus long, mais qui aura disparu au réveil. Les études ont eu lieu sur la méquitazine.

Il y a une meilleure tolérance lors d'une **administration vespérale** quant à la sécheresse de la bouche. Cependant, pour les autres effets indésirables comme la somnolence et la céphalgie, il n'y a pas de différence notable. Bien sur, la prise vespérale a un avantage seulement chez les sujets présentant plus de symptômes le matin (cela représente environ 60% des patients). (1)

La cétirizine (63) est mieux tolérée avec une administration pendant la phase d'activité de la souris (64). Mais, chez l'Homme, pour être efficace sur les symptômes du matin, elle devra être administrée **le soir**.

On privilégiera tout de même **une prise le soir** pour les anti-histaminiques car ils permettront en plus de limiter les risques de somnolence (bien qu'ils soient très faibles). Cependant, une prise à la demande peut également être envisagée de temps en temps.

Nous pourrons donc appliquer ces recommandations à la lévocétirizine et à la desloratadine qui sont deux anti-histaminiques très délivrés à l'officine.

2. Anti-inflammatoires

Concernant les corticoïdes, les recommandations sont les mêmes que dans le traitement de l'asthme pour la prednisone, la prednisolone et la bétaméthasone qui sont cependant prises par voie orale. Il faudra les prendre à 8h ou à 15h. (1) Il est conseillé de les prendre en une prise unique de préférence **le matin et près du repas.** (35)

En résumé : (Tableau 26)

Médicament	**Anti-H1**	**Anti-inflammatoires**
Moment de prise	Le soir	Le matin près du repas

Tableau 27 : Moments de prise des traitements de la rhinite allergique.

IV. RHUMATOLOGIE

En premier lieu nous étudierons la chronobiologie en rhumatologie, puis nous nous concentrerons sur l'arthrite et l'arthrose et enfin, sur la crise de goutte.

A. Chronobiologie en rhumatologie

Les symptômes des maladies arthritiques connaissent des variations en fonction de l'heure de la journée et même du moment de l'année (elles semblent être plus fréquentes l'hiver que l'été).

Les patients atteints d'arthrite rhumatoïde souffrent plus le matin notamment de raideur matinale et de douleurs plus importantes qu'à d'autres moments de la journée. L'arthrose entraîne des douleurs plutôt en début de journée et/ou en fin de journée. Les personnes souffrant d'ostéoarthrite ont un pic douloureux en soirée et la nuit, c'est logique car la douleur est mécanique et les os ont accumulé beaucoup de frictions à la fin de la journée. Enfin les patients atteints de spondylite ankylosante ont deux pics douloureux par jour, à 12h d'intervalle (en début de journée et en soirée). (1)

B. Arthrite et arthrose

Les principaux traitements de l'arthrite et de l'arthrose sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les bisphosphonates.

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il a été prouvé que les AINS sont beaucoup plus efficaces quand leur concentration maximale dans le sang correspond au moment où il y a le pic des symptômes.

Les anciens AINS sont plus toxiques au niveau gastro-intestinal quand ils sont pris en début de journée, le tractus gastro-intestinal est moins sensible le soir. *Le kétoprofène par exemple, devra être pris* ***le soir*** *pour être mieux toléré, son efficacité étant la même peu importe l'horaire.*

L'ibuprofène semble être plus efficace sur les douleurs lombaires chroniques lors d'une prise matinale que lorsque la prise a lieu le soir. Cependant, ce moment de prise est celui qui entraîne le plus d'effets indésirables gastro-intestinaux. (65)

Si le pic a lieu de début de matinée, il faudra prendre l'AINS en soirée ou au coucher, si le pic est en début d'après midi, il faudra prendre l'AINS à 12h (et éviter de le prendre à 8h pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux). Enfin si le pic est en soirée, il faudra prendre l'AINS entre 12h et 15h. (1)

En résumé : (Figure 20).

Il faut éviter de prendre les AINS le matin pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux et privilégier une prise au cours du repas.

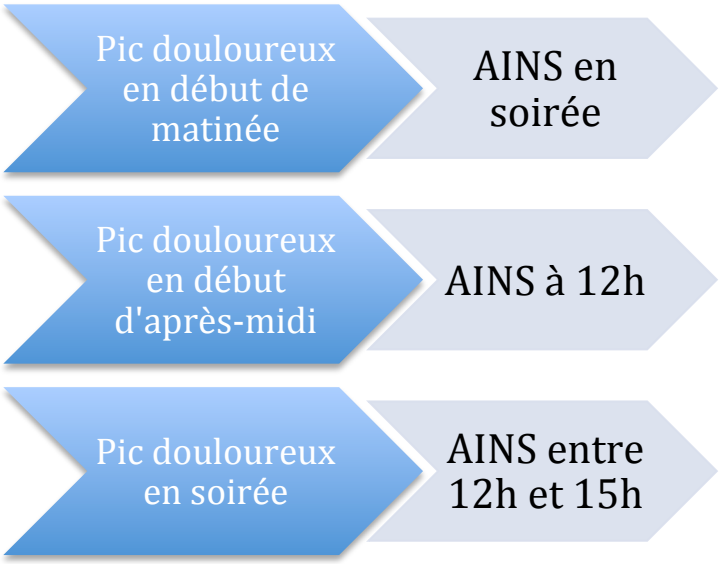


Figure 20 : Moment de prise des AINS en fonction des pics douloureux.

2. Bisphosphonates

Les bisphosphonates doivent être pris **à distance des repas** pour qu'il y ait une meilleure résorption. (35)

L'acide alendronique doit être pris à jeun, **minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner**. Plus le laps de temps entre la prise de l'acide alendronique et le repas est grande, meilleure sera l'absorption. (66)

L'absorption des bisphosphonates, dont font partie l'acide alendronique et le risédronate, est fortement diminuée en cas d'interaction avec des **cations** et en particulier avec les ions calcium.

De ce fait, il ne faut pas les prendre avec de l'eau minérale ou des compléments alimentaires trop riches en calcium.

On préférera l'eau du robinet ou les eaux faiblement minéralisées. Le lait, quant à lui, est à éviter. (67)

Après la prise de biphosphonates, le patient devra rester en **position assise ou debout pendant 30 minutes** pour éviter les ulcérations oesophagiennes pouvant être causées par cette classe médicamenteuse.

Il existe une spécialité regroupant l'acide alendronique avec la vitamine D. Cette association suit les mêmes recommandations de prise que l'acide alendronique seul.

En résumé :

Les bisphosphonates doivent être pris minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner et le patient devra rester **assis ou debout durant la demi-heure qui suit leur prise**. **Il ne faut pas prendre les bisphosphonates avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires trop riches en calcium.**

3. Supplémentation en calcium et en vitamine D

Le calcium et la vitamine D seraient mieux absorbés lors d'une prise **pendant le repas.** (68) De plus, ce type de prise limiterait le risque de lithiase rénale. (69) La vitamine D seule se prend **une fois par jour** tandis que les formes calcium et vitamine D3 (le cholécalciférol) sont à **prendre 2 ou 3 fois par jour**. Si les patients supplémentés prennent également des bisphosphonates, la prise du matin devra être supprimée.

En résumé :

Le calcium et la vitamine D doivent être pris pendant le repas.

C. La crise de goutte

La crise de goutte est soulagée par les anti-inflammatoires et la colchicine, tandis qu'elle peut être prévenue par l'allopurinol.

1. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés en cas de crise de goutte tandis que les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) servent de traitement de fond pour limiter l'apparition de nouvelles crises.

Les AINS comme l'ibuprofène, le kétoprofène ou le diclofénac doivent être pris **pendant le repas** pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux, il faut éviter de les prendre le matin et privilégier une prise le soir qui entraîne moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. (1)

Les corticoïdes comme le prednisone, la prednisolone et la bétaméthasone doivent être pris en une **prise unique le matin près du repas** également. (35)

En résumé : (Tableau 28)

Médicament	AINS	Corticoïdes
Moment de prise	Pendant le repas, éviter de le prendre le soir	En prise unique le matin près du repas

Tableau 28 : Moments de prise optimal des anti-inflammatoires.

2. Colchicine

La colchicine est mieux tolérée en étant prise **près des repas**, ce mode d'administration diminue les effets secondaires digestifs importants dont la colchicine peut être à l'origine. (35)

Les recommandations sont de **prendre 1 mg matin, midi et soir pendant les repas le 1er jour, 1 mg matin et soir pendant les repas les 2ème et 3ème jours et 1 mg le soir le 4ème jour et les jours suivants**.

On privilégie une prise **le soir** car la concentration plasmatique en acide urique est plus forte le soir avant le coucher (et donc les crises de goutte plus fréquentes le soir) tandis que tôt le matin elle est à son minimum. (70) Cette prise le soir peut également être recommandée pour la colchicine associée à l'opium (qui entraîne une sédation) et au tiémonium méthylsulfate.

En résumé :

La prise de colchicine est privilégiée le soir pendant le repas.

3. Inhibiteurs de la synthèse urique

Comme nous l'avons vu en supra, la concentration plasmatique en acide urique est plus forte le soir avant le coucher (et donc les crises de goutte plus fréquentes le soir), tandis que tôt le matin elle est à son minimum. (70)

Il est conseillé de prendre l'allopurinol **le matin juste après le petit-déjeuner** pour limiter les effets secondaires gastro-intestinaux et permettre une plus grande inhibition de la synthèse d'acide urique, l'allopurinol nécessitant un long délai avant d'être efficace. (71)

En résumé :

Il est conseillé de prendre l'allopurinol le matin juste après le petit-déjeuner.

V. HÉPATOGASTROENTÉROLOGIE

Nous verrons tout d'abord les ulcères gastro-duodénaux, puis les nausées et vomissements, les diarrhées, la constipation et enfin, les crampes abdominales.

A. Ulcères gastro-duodénaux

Dans un premier temps nous verrons la chronobiologie des ulcères gastriques avant d'appronfondir avec les anti-histaminiques H2 (anti-H2), les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les anti-acides, les anti-reflux et les pansements digestifs.

1. Chronobiologie des ulcères gastriques

Un très grand nombre de fonctions gastro-duodénales sont soumises à des rythmes biologiques comme par exemple le débit sanguin des vaisseaux de l'intestin, les sécrétions gastriques, ou encore la résistance de la muqueuse gastrique. (1)

Les ulcères semblent avoir un rythme saisonnier et être plus fréquents en automne-hiver et au printemps-automne, et plus particulièrement en février et en septembre. Cela coïncide avec les études menées sur la sécrétion gastrique qui est plus importante et plus acide pendant ces périodes de l'année.

Au regard d'une journée, **l'acidité semble augmenter du matin au soir pour atteindre sa valeur la plus importante entre 21h et 22h.**

L'ulcère gastro-intestinal est la conséquence d'un **déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de protection**. Physiologiquement, les facteurs de protection sont plus importants que les facteurs d'agression mais nous ne connaissons pas leurs rythmes biologiques. (1) La prise d'un repas est un facteur protecteur puisqu'il permet au début de tamponner le pH de l'estomac avant qu'il n'augmente de manière importante 1h30 à 2h après. (72)

2. Anti-histaminiques H2

Les anti-H2 sont plus efficaces lors d'une **administration vespérale unique**. Pris de cette manière, ils permettent de soigner environ 80% des ulcères gastro-intestinaux. Le principe clef d'un traitement contre les ulcères est de contrôler la sécrétion nocturne d'acidité.

La ranitidine présente une meilleure efficacité lorsqu'elle est prise **proche du repas du soir** que lors du coucher. (1)

En résumé :

Les anti-H2 doivent être pris le soir près du repas.

3. Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont pris le dessus sur les anti-H2 dans le traitement des ulcères gastro-intestinaux et sont également indiqués en cas de reflux gastro-oesophagien.

Il a été prouvé que l'oméprazole, lorsqu'il est administré avant le petit déjeuner, était capable d'inhiber la libération de 90% des ions H^+ et de réduire de 99% l'acidité vespérale avec une dose de 40 mg.

Il est conseillé de prendre les IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole ou encore le rabéprazole, **le matin avant le petit-déjeuner**. Les pompes des membranes sécrétrices seront ainsi activées et la pompe à protons pourra être bloquée. Il peut également être pris avec le petit déjeuner. (1)

Les patients souffrant la journée semblent mieux soulagés avec une prise le matin, tandis que ceux qui souffrent la nuit le seraient plus avec une prise le soir. (73) Mais une étude a montré que les IPP sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés **15 minutes avant le petit-déjeuner**. (74) Cependant, l'efficacité ne sera pas la même si les patients ne prennent pas de petit-déjeuner le matin. Dans ce cas là, il serait mieux de conseiller une prise le soir 15 minutes avant le dîner. Il en est de même pour les patients qui prennent un très gros dîner par rapport et un très léger petit-déjeuner. (75)

En résumé :

Si le patient prend un petit-déjeuner, il devra prendre son IPP 15 minutes avant celui-ci. Si ce n'est pas le cas, on préferera une administration 15 minutes avant le repas du soir.

4. Anti-acides, anti-reflux et pansements digestifs

4.1. Anti-acides

Les anti-acides doivent en général être pris **à distance des repas** pour être mieux résorbés. (35) Il est conseillé de les prendre soit **au moment des douleurs, soit 90 minutes après le début du repas.** L'anti-acide le plus courant est composé d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium.

De plus, il ne faudra pas oublier de dire au patient de ne pas le prendre en même temps que d'autres traitements mais d'attendre au moins 2 heures (surtout pour les médicaments ayant une faible marge thérapeutique comme les AVK ou la l-thyroxine). (71)

4.2. Anti-reflux

Concernant l'anti-reflux étant composé d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium, il est conseillé de le prendre **soit au moment des douleurs soit 30 minutes après le repas** afin de tapisser le bol alimentaire et d'éviter les remontées acides. (76)

4.3. Pansements digestifs

Concernant la diosmectite, il est conseillé de la prendre **après les repas** dans cette indication (tandis qu'il faudra le prendre à distance des repas en cas de diarrhée), il conviendra également d'éviter de prendre d'autres médicaments en même temps. (77)

En résumé : (Tableau 29)

Médicament	Anti-acides	Anti-reflux	Pansements digestifs
Moment de prise	À distance du repas (au moins 90 minutes après) et des autres médicaments	30 minutes après le repas	Après le repas et à distance des autres médicaments

Tableau 29 : Moments de prise des anti-acides, anti-reflux et pansements digestifs.

B. Nausées et vomissements

Il est conseillé de prendre les antivomitifs 15 à 30 minutes avant chacun des repas de la journée, et de prendre une dernière prise le soir au coucher si nécessaire.

En effet, la dompéridone voit son temps d'absorption et sa demi-vie augmentés lors d'une prise concomitante à un repas, c'est pourquoi il est conseillé de la prendre **avant le repas**. (78)

Il en est de même pour la métopimazine qui agit plus rapidement quand elle est prise à distance des repas. Il est conseillé de l'administrer **15 à 30 minutes avant un repas**, comme la dompéridone. (79)

En résumé :

Les anti-vomitifs doivent être pris 15 à 30 minutes avant les repas.

C. Diarrhées

Il n'y a pas eu d'étude chronopharmacologique concernant le lopéramide mais on conseille de le prendre **à distance des repas** du fait de son mode d'action pour permettre un bon contact avec la muqueuse intestinale et donc son effet antisécrétoire. Il faut prendre deux comprimés lors de la première prise puis un comprimé après chaque selle molle. (80)

Le racécadotril doit également être pris **à distance des repas** pour qu'il agisse plus rapidement. En effet, son action est retardée d'une heure et demie lors de la prise pendant un repas. (81)

Il en est de même pour la diosmectite dont on recommande une prise **à distance des repas** dans le cadre de diarrhées. (77)

En résumé :

Les anti-diarrhéiques doivent être pris à distance des repas.

D. Constipation

Il est conseillé de prendre un à deux sachets de macrogol par jour **le matin à jeun** la plupart du temps afin de permettre une bonne stimulation du péristaltisme intestinal. Cette prise peut être fractionnée en **un sachet le matin et un sachet le soir**. (82)

En résumé :

Le macrogol doit être pris le matin à jeun.

E. Crampes intestinales

Les antispasmodiques comme le phloroglucinol et la trimébutine sont des traitements symptomatiques, il faut donc les prendre au moment des douleurs.

En revanche, il semblerait que la trimébutine soit plus efficace lorsqu'elle est prise **pendant le repas.** (83)

En résumé :

Il est conseillé de prendre le trimébutine pendant les repas.

VI. ENDOCRINOLOGIE

Dans la partie concernant l'endocrinologie, nous nous intéresserons à l'hypercholestérolémie, au diabète et à l'hypothyroïdie.

A. Hypercholestérolémie

Les principaux traitements de l'hypercholestérolémie sont les statines, elles agissent par inhibition de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase) qui a une **activité qui augmente à 18h**, pour être maximale à minuit.

Une prise unique de simvastatine **le soir pendant le repas** assure une meilleure inhibition de cette enzyme. (84) Des études ont également montré que la pravastatine devait également être prise le soir. (1) On suppose que l'atorvastatine, la rosuvastatine, et la fluvastatine aussi, puisqu'il en va de même pour les autres hypocholestérolémiants. (85)

Concernant l'association amlodipine/atorvastatine, il convient de se réferer aux recommandations de prise de l'amlodipine et de l'administrer le matin, près du repas, par principe de précaution. Une administration le soir, plus efficace ne pourra être envisagée qu'après réalisation d'une MAPA et détermination d'un profil *non-dipper*.

En résumé :

	Statines	**Association amlodipine/atorvastatine**
Patiens *dippers* et principe de précaution	Le soir pendant le repas	Le matin près du repas
Patients *non-dippers*	Le soir pendant le repas	Le soir près du repas

Tableau 30 : Moments de prise optimaux des statines.

B. Diabète

Nous verrons tout d'abord la chronobiologie du diabète, avant de nous intéresser aux médicaments pris par voie orale comme les biguanides, les sulfamides hypoglycémiants, les glinides et les gliptines.

1. Chronobiologie du diabète

Notre comportement alimentaire suit des rythmes circadiens mais également ultradiens et saisonniers. En effet, notre organisme brûle plus de graisses en hiver, alors qu'il brûle plus de sucres en août/septembre. (1)

Nous brûlons plus de sucre le matin que le soir où nous le mettons d'avantage en réserve. **Le pouvoir calorique des aliments dépend donc des heures à laquelle ils sont ingérés**.

Lorsqu'on réalise le test d'HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale), on obtient des résultats différents le matin par rapport au midi ou au soir. La réponse insulinique à une charge de glucose varie aussi selon un rythme annuel.

Le matin à 8h l'insuline a un effet bien plus prononcé sur la baisse de la glycémie que l'après-midi. Cela tombe bien car les besoins en insuline sont plus importants en fin de matinée et en début d'après-midi, tandis qu'ils sont moindres la nuit. La sécrétion d'insuline suit un rythme d'une période de 6h. Ces rythmes ultradiens se composent de 4 pics qui sont sans doute liés à l'heure de nos repas sauf le dernier en fin de nuit qui serait plutôt dû au cortisol.

En revanche, l'insulinémie suit un rythme de 24h et jamais de 6h, avec 3 pics diurnes dont un pic important à 14h, la bathyphase se situant aux alentours de 2h du matin. Il existe donc un rythme qui a une période de 6h et un autre dont la période est de 24h mais son amplitude est dix fois plus petite. Chez les diabétiques, il n'y a plus d'insuline et par conséquent plus de rythme de sécrétion de l'insuline non plus. (1)

2. Biguanides

La metformine doit être prise pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer sa tolérance digestive. L'effet hypoglycémiant de l'insuline est maximal le matin, il serait donc préférable de la prendre en une dose unique le matin pour plus d'efficacité mais cela suppose une bonne tolérance digestive du patient. Concernant, les médicaments associant la metformine aux gliptines, comme metformine/sitagliptine et metformine/vildagliptine, on se referera au moment de prise de la metformine seule.

En résumé :

Il est recommandé de prendre la dose de metformine en plusieurs prises par jour pendant ou juste après les repas, ou le matin si la tolérance digestive le permet.

3. Sulfamides hypoglycémiants

Il est plus logique de prendre les sulfamides hypoglycémiants **le matin**, l'insuline ayant un effet hypoglycémiant plus marqué à ce moment de la journée. Cependant, ceci est valable **uniquement pour les patients qui mangent suffisamment le matin**, sinon il faudra déplacer cette prise au midi, au moment du repas. Pour améliorer l'observance des patients, on peut recommander une prise immédiatement avant le repas au lieu d'attendre les **15 à 30 minutes avant le repas**. (86)

Le glimépiride (87) et le glibenclamide (88) sont aussi efficaces lorsqu'ils sont pris le matin en dose unique versus en fractionnant la dose en deux dans la journée.

Cependant, une dose unique le matin permet une meilleure observance du traitement et donc un meilleur contrôle du diabète.

Le gliclazide est également aussi efficace en une prise de sa forme à libération modifiée (LM) qu'en 2 à 3 prises par jour de sa forme à libération immédiate (LI). (89)

En résumé :

Les sulfamides hypoglycémiants doivent être pris 15 à 30 minutes avant (ou juste avant) le petit-déjeuner. Chez les patients ne prenant pas de petit-déjeuner, la prise sera à effectuer 15 à 30 minutes avant (ou juste avant) le déjeuner.

4. Glinides

La demi-vie des glinides comme le répaglinide est très courte, il est donc préférable de les administrer en 3 prises par jour. (90) Cette très courte demi-vie permet de baisser le risque d'hypoglycémie et de permettre une plus grande flexibilité quant au moment de prise, en effet, les glinides peuvent être pris au moment du repas, quelque soit l'heure du repas, ce mode d'administration se nomme *« mealtime dosing »*. (91) (92)

En résumé :

Les glinides doivent être pris pendant les repas.

5. Les gliptines

Il serait préférable de prendre les gliptines, qui font partie de la classe des incrétinomimétiques, le matin au vue de l'effet hypoglycémiant plus important de l'insuline à ce moment de la journée. L'efficacité des gliptines telles que la sitagliptine et la vildagliptine ne semble pas être influencée par la nourriture. La sitagliptine peut être prise pendant ou en dehors des repas. (93) On recommande alors plus souvent une prise le matin au moment du petit déjeuner. La vildagliptine nécessitant deux prises par jour, doit être prise le matin et le soir.

Lorsque les gliptines sont associées à la metformine, on tient compte du moment de prise optimal de la metformine, et on répartie la dose sur plusieurs prises par jour pendant les repas pour limiter les problèmes gastro-intestinaux.

En résumé :

Les gliptines sont à prendre le matin pendant ou en dehors du petit-déjeuner.

C. Hypothyroïdie

Classiquement il est recommandé de prendre la Lévothyroxine sodique **le matin à jeun, minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner** car l'absorption y est meilleure.

En effet, la Lévothyroxine sodique doit être administrée le matin **vers 8h** car c'est à ce moment là que se situe le **pic physiologique** de sécrétion d'hormones thyroïdiennes. (1) La Thyroid Stimulating Hormone (TSH) a son acrophase au milieu de la nuit, (94) et est ainsi reponsable d'une stimulation naturelle de la glande thyroïde jusqu'au petit matin.

Cependant, une étude a montré qu'une administration de lévothyroxine sodique à minuit n'entraînait pas de différence significative en terme de concentration plasmatique par rapport à une administration après le petit-déjeuner. (95) Or, il est parfois difficile pour les patients de respecter la contrainte de prendre le médicament 30 minutes avant le petit-déjeuner car cela oblige souvent les patients à se réveiller plus tôt.

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, **une prise au coucher entraîne des plus hauts taux d'hormones thyroïdiennes qu'une prise le matin**. Cela ne veut pas dire que le médicament est plus efficace mais que la quantité de principe actif résorbé est plus grande.

Plusieurs phénomènes peuvent expliquer ceci. Tout d'abord une prise au coucher sous-entend que les patients n'ont pas mangé depuis plusieurs heures et qu'ils ne remangeront pas avant encore plus longtemps. Une prise du matin 30 minutes avant le repas ne suffit pas à éliminer complètement les interactions avec le bol alimentaire. De plus, le principe actif est plus longtemps en contact avec la muqueuse intestinale car la motilité gastrique est plus lente le soir. Ensuite, le tube digestif est plus acide le soir, ce qui est bénéfique pour l'absorption de la lévothyroxine. Enfin, le matin, les patients prennent souvent plus de médicaments que le soir alors qu'**il faudrait normalement attendre 2h avant et autant après la prise de lévothyroxine sodique pour prendre d'autres médicaments afin de limiter les interactions.**

Cependant, cettre prise de lévothyroxine sodique le soir pourrait **endommager le sommeil des patients.** (96)

Prendre la lévothyroxine sodique au coucher peut donc être une alternative pour les gens qui ne peuvent pas s'astreindre à prendre leur médicament 30 minutes avant le petit-déjeuner mais ne peut pas encore être généralisé.

En résumé :

La lévothyroxine sodique doit être prise minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner et à 2h d'intervalle de la prise d'autres médicaments. Chez les patients ne pouvant pas attendre 30 minutes avant de prendre leur petit-déjeuner, une prise le soir pourra être envisagée.

VII. INFECTIOLOGIE

Après avoir vu la chronobiologie en infectiologie, nous nous intéresserons à la vaccination, puis aux antibiotiques, aux antiviraux et aux antifongiques.

A. Chronobiologie en infectiologie

Pour la plupart des anti-infectieux, la **concentration sérique** est plus élevée pendant la période de repos. La **demi-vie** est également plus longue à ce moment là, alors que la **clairance rénale** est plus élevée pendant la période d'activité.

Les anti-infectieux entraînant un effet néphrotoxique comme les aminosides ou l'amphotéricine B devraient être administrés au moment où cet effet est minimal, c'est à dire quand la clairance rénale est la plus importante et donc, en début de journée. Les antibiotiques qui ne causent pas d'effets indésirables majeurs devront quant à eux être administrés au moment où leur demi-vie sera la plus longue afin d'être à concentration efficace le plus longtemps possible. (1)

Des études réalisées sur des souris ont montré que 20% des souris mourraient lors de l'injection d'*Escherichia coli* à minuit (en milieu de leur période d'activité), alors que si l'injection avait lieu à 17h (à la fin de leur période de repos), 80% mourraient. (97) Une autre étude, réalisée cette fois-ci sur des Hommes a mis en évidence que les mécanismes de défense de l'organisme (température rectale et taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol) semblaient être deux fois plus importants à 19h par rapport à 9h après une injection de *Salmonella arbotus equi*. (98)

Le pic d'incident de la mortalité induite par une infection chez l'Homme, est, comme chez l'animal, à 6h (en fin de période de repos). Il existe donc des rythmes circadiens de la susceptibilité à une infection, ainsi que des rythmes circanuels. (99)

Il existe aussi une variation circadienne de la réponse inflammatoire à l'injection d'une dose de *Bacille de Calmette-Guérin* (BCG), l'afflux de leucocytes se fait de façon plus importante en fin de période de repos et de façon minimale en fin de période d'activité. (100) Une variation circannuelle existe aussi, la migration des leucocytes étant plus importante en Décembre-Janvier et beaucoup moins forte en Mai-Juin. (101)

En résumé :

Notre susceptibilité face à un agent pathogène varie au cours du nycthémère de manière prévisible et reproductible. La cause de cette variation peut être expliquée par les différences temporelles des réactions inflammatoires et immunitaires.

B. Prévention par vaccination

Les vaccins semblent être plus efficaces lorsqu'ils sont administrés **l'après-midi**. C'est le cas pour le vaccin contre l'hépatite B qui doit être fait entre 13h et 15h pour engendrer des taux d'anticorps plus élevés.

Il en est de même pour le vaccin de la grippe qui donne des taux d'anticorps quatre fois plus élevés dans le cadre d'une injection l'après-midi. (1)

En résumé :

Les vaccins devraient être administrés l'après-midi.

C. Infections bactériennes et antibiotiques

Les bactéries multirésistantes ne cessant pas de se multiplier et les effets indésirables des antibiotiques étant assez fréquents, la chronothérapie semble avoir un rôle à jouer dans l'optimisation de l'utilisation de ces molécules. Nous étudierons les principales classes d'antibiotiques que sont les ß-lactamines, les macrolides et apparentés, les fluoroquinolones, les cyclines, les aminosides et d'autres antibiotiques.

1. ß-lactamines

On conseille généralement de prendre l'amoxicilline **pendant les repas** pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux puisque son absorption n'est pas modifiée par une prise alimentaire.

Il n'en n'est pas de même pour l'association amoxicilline/acide clavulanique qui est mieux absorbée et plus efficace lors d'une prise **juste avant le repas**. (102)

Concernant le céfuroxime, l'aire sous la courbe (AUC) est bien plus importante lors d'une administration après un repas que lors d'une prise à jeun. Il serait donc préférable de le prendre dans les **30 minutes suivant un repas**. (103)

Le cefpodoxime doit être administré **pendant un repas** car il est plus absorbé à pH élevé (donc quand l'acidité gastrique est tamponnée par le bol alimentaire). (104)

En résumé : (Tableau 30)

Médicament	**Amoxicilline**	**Amoxicilline + Acide clavulanique**	**Céfuroxime**	**Cefpodoxime**
Moment de prise	Pendant le repas	Juste avant le repas	30 minutes après le repas	Pendant le repas

Tableau 31 : Moments de prise des ß-lactamines.

2. Macrolides et apparentés

La forme LI de clarithromycine peut se prendre indépendamment des repas, alors que la forme LP doit être prise **pendant les repas** car son taux d'absorption est amélioré par la prise concomitante de nourriture. (105)

Il est recommandé de prendre la pristinamycine, qui est également un apparenté aux macrolides, **pendant les repas** afin de limiter les effets indésirables digestifs dont elle est très souvent responsable.

En résumé : (Tableau 31)

Médicament	**Clarithromycine LP**	**Pristinamycine**
Moment de prise	Pendant le repas	Pendant le repas

Tableau 32 : Moments de prise des macrolides et apparentés.

3. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones ne doivent pas être prises simultanément à des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre ou le calcium qui les chélateraient et diminueraient ainsi leur absorption et leur efficacité. Ceci pourrait même être à l'origine de développement de **résistances**. Il conviendra alors de prendre les fluoroquinolones **2 heures avant ou 4 heures après l'ingestion de ces ions** que l'on retrouve notamment dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium, le lait. (106)

En réalité, seule la ciprofloxacine est officiellement concernée par l'interaction avec les produits lactés, mais il est déconseillé de les consommer en même temps que l'ensemble les fluoroquinolones. (102)

La ciprofloxacine a un taux d'excrétion urinaire beaucoup plus élevé en début de journée qu'en soirée. (1) Une étude a montré qu'une dose de 500 mg **le matin** était plus efficace que de prendre 250 mg matin et soir. (107)

En résumé :

La ciprofloxacine est à prendre en dose unique le matin. Il ne faut pas la prendre avec du lait, et il faut laisser un délai de 2h avant ou 4h après l'ingestion d'anti-acides locaux, de supplémentations en fer, en magnésium en calcium.

4. Cyclines

Les antibiotiques de la famille des cyclines doivent être pris **pendant le repas** en raison des effets indésirables digestifs dont ils sont souvent à l'origine.

Comme pour les fluoroquinolones, il faut **éviter de boire du lait** en même temps que leur prise car il y aurait formation de complexes non résorbés par l'intestin. (35) Un **délai de 2h avant ou 4h après la prise de cations divalents comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre ou le calcium** (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) doit être respecté pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

Enfin, **il ne faut pas se coucher dans l'heure qui suit** la prise car il existe un risque d'ulcération oesphagienne.

La cycline la plus fréquemment délivrée à l'officine est la doxycycline.

En résumé :

Les cyclines sont à prendre pendant le repas, à distance (2h avant ou 4h après) des cations divalents (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

Elles sont à prendre avec un grand verre d'eau et il ne faut pas se coucher dans l'heure qui suit la prise pour éviter les ulcérations oesophagiennes.

5. Autres antibiotiques

L'association du sulfaméthoxazole au triméthoprime entraîne de nombreux effets indésirables digestifs qui pourront être évités par une administration **pendant le repas**, la biodisponibilité n'étant pas modifiée par la prise de nourriture. (108)

La fosfomycine trométamol doit être prise **à distance des repas** (au moins 2 heures avant ou 3 heures après) pour obtenir une meilleure résorption. (35) Le mieux étant de la prendre **au coucher** afin qu'elle reste le plus longtemps possible dans la vessie. Il faut en effet **éviter d'uriner dans les 3 heures suivant la prise** de cet antibiotique.

La biodisponibilité de l'association spiramycine/métronidazole n'est pas diminuée par la **prise concomittante à un repas**, mais cette prise augmente considérablement la tolérance digestive. (109)

En résumé : (Tableau 33)

Médicament	Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	Fosfomycine trométamol	Spiramycine + Métronidazole
Moment de prise	Pendant le repas	Au coucher ou à distance des repas, ne pas uriner dans les 3h suivant la prise	Pendant le repas

Tableau 33 : Moments de prise de divers antibiotiques.

D. Infections virales et antiviraux

Selon le RCP, le valaciclovir n'est pas influencé par la prise de nourriture. L'aciclovir voit cependant son absorption diminuer lorsqu'il est pris pendant le repas. On peut donc conseiller une prise **en dehors des repas** chez les patients n'étant pas sensibles aux nausées. (110)

En résumé :

Le valaciclovir doit être pris en dehors des repas chez les patients non sensibles aux nausées.

E. Infections fongiques et antifongiques

L'amphotéricine B doit être prise **à distance des repas** pour être mieux résorbée. (35) Cependant, il y aura également plus d'effets indésirables et notamment rénaux, c'est pouquoi il faudra prendre des précautions chez les insuffisants rénaux et préferer une prise **le matin** quand la clairance rénale est plus importante.

Chez les patients qui le peuvent, on conseillera une prise en milieu de matinée, en milieu d'après-midi et le soir une demi-heure avant le coucher mais chez les patients ne pouvant pas être observant avec ces contraintes de prise, on conseillera une prise une demi-heure après chaque repas.

La terbinafine devrait être administrée **pendant le repas** car la prise de nourriture permettrait une augmentation de sa biodisponibilité, (111) on conseille généralement de la prendre le matin car l'observance est meilleure et qu'aucune étude en chronothérapie n'a été réalisée.

En résumé : (Tableau 34)

Médicament	Amphotéricine B	Terbinafine
Moment de prise	À distance du repas, plutôt le matin	Pendant le repas

Tableau 34 : Moments de prise des antifongiques.

VIII. DOULEUR ET INFLAMMATION

Il est difficile de tenir compte des heures optimales d'administration des antalgiques puisqu'ils doivent être pris selon des intervalles réguliers au cours de la journée. (35) Nous nous intéresserons tout de même dans un premier temps à la chronobiologie de la douleur et de l'inflammation, avant de voir les traitements pour les douleurs modérées à intenses, puis les traitements de l'inflammation et les anesthésies locales.

A. Chronobiologie de la douleur et de l'inflammation

La perception de la douleur suit des variations au cours de la journée. Bien que le moment de la journée où apparaît la douleur varie en fonction de la cause de celle-ci, il semble tout de même que **plus la journée passe, plus la douleur augmente jusqu'à être maximale en fin de soirée.** Ceci peut être expliqué par le fait que la ß-endorphine, hormone qui contrôle la perception de la douleur, a sa concentration plasmatique la plus élevée à 8h du matin alors qu'à 20h, elle est la plus basse. Il a été prouvé qu'un placebo administré le matin peut avoir un effet sur la douleur alors que lorsqu'il est pris le soir il n'a pas d'effet, cela pourrait être lié aux endorphines. (1)

Nous pouvons également noter qu'il existe aussi un rythme circannuel de la douleur avec un pic en Janvier/Février et un creux en Juillet/Août. (112)

Pour un bon traitement antalgique, il faut avoir intégré que la douleur a différentes intensités suivant le moment de la journée et que les effets des analgésiques, ainsi que leur rapidité d'action, varient également en fonction de l'heure. Il faut traiter le patient de façon à ce que la **concentration du médicament contre la douleur soit maximale au moment du pic douloureux**. (1)

B. Douleurs modérées à intenses

Les opioïdes, comme la codéine et le tramadol, sont efficaces en 1 à 4h lorsqu'ils sont administrés **le matin**, alors qu'il faut attendre 6h lors d'une administration vespérale. (1) Ils sont souvent en association avec le paracétamol.

Une étude réalisée plus récemment nous apprend cependant que les formes LP du tramadol ne sont pas concernées par cette variation circadienne. (113)

En résumé :

Les opioïdes sont efficaces plus rapidement lorsqu'ils sont pris le matin.

C. Inflammation

L'inflammation est traitée par les anti-inflammatoires qu'ils soient stéroïdiens ou non. Nous avons étudié ces deux types d'anti-inflammatoires précédemment, donc cette partie ne sera qu'un rappel.

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Comme nous l'avons vu dans de précédents chapitres et surtout dans celui concernant la rhumatologie, les AINS doivent être pris **pendant le repas** pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux. Il faut éviter de les prendre le matin et privilégier **une prise le soir** qui entraîne moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. (1) Pour déterminer un moment de prise optimal des AINS, il faut s'intéresser aux pathologies qu'elles traitent, leurs symptômes ne se manifestant pas tous au même moment, c'est la **chronopathologie**.

Les AINS comme l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac ou encore le naproxène sodique ont peu de risque de provoquer des effets indésirables de type gastro-intestinaux lorsqu'ils sont pris sur une courte durée à la bonne dose. Une prise pendant les repas permet d'éviter ces effets secondaires lors des traitements chroniques mais diminue la rapidité d'action. (114)

En résumé :

Les AINS doivent être pris le soir pendant le repas.

2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes)

Comme nous l'avons également vu précédemment, les corticoïdes comme la prednisone, la prednisolone et la bétaméthasone doivent être pris en une **prise unique à 8h ou à 15h près du repas**. (35)

En résumé :

Il faut prendre les corticoïdes en une prise unique à 8h ou à 15h près du repas.

D. Anesthésie locale

La lidocaïne est un anesthésique local qui peut être utilisé par injection ou par voie cutanée. Sa durée d'action est 2 à 4 fois plus importante quand elle est administrée **à 15h** par rapport à une administration en début ou en fin de journée. (1)

En résumé :

On conseille de mettre le patch ou la crème anesthésiante à la lidocaïne à 15h.

PARTIE III
CONSEILS POUR UNE PRISE OPTIMALE DES MÉDICAMENTS : CRÉATION DE FICHES

Pour la réalisation des fiches pratiques nous avons procédé par plusieurs étapes que nous étudierons dans la première partie de ce chapitre. La deuxième partie sera consacrée aux fiches à proprement parler, tandis que dans la troisième partie, nous présenterons une affiche permettant de faire la synthèse de tous les moments de prise optimaux.

I. ÉTAPES DANS LA CRÉATION DES FICHES PRATIQUES

Dans un premier temps, il nous faut établir les objectifs de ces fiches. Ensuite, nous expliquerons la manière dont nous avons choisi les médicaments retenus et nous ferons leur liste. Enfin, nous déterminerons la structure qu'elles auront.

A. Objectifs

Nous allons créer deux fiches par médicament, la première destinée au patient, et la seconde, à l'équipe officinale.

Chaque fiche doit être claire et concise afin de permettre d'une part, au patient, de prendre son médicament de manière optimale (surtout au bon moment) et d'autre part, à l'équipe officinale, de conseiller au mieux le patient quant au moment de prise de son traitement lors de la délivrance de celui-ci.

En plus de retrouver le moment optimal de prise des médicaments concernés, les patients pourront connaître la classe pharmacologique à laquelle ils appartiennent, ainsi que, pour certains d'entre eux, quelques conseils associés et mises en garde.

Les fiches pour l'équipe officinale seront plus complètes et rappelleront le mode d'action et la posologie des médicaments. Elles présenteront également les principaux effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses. En effet, ceux-ci sont étroitement liés à la chronothérapie, dans la mesure où elle a pour but de les éviter au maximum.

Après avoir établi les objectifs des fiches, il nous faut faire la sélection des médicaments concernés.

B. Choix et liste des médicaments retenus pour les fiches

Il existe un très grand nombre de médicaments commercialisés en France. Il nous est donc impossible de créer une fiche pratique pour chacun d'entre eux au cours de cette thèse.

Les médicaments étant souvent triés par classe pharmaceutique, une première sélection a été réalisée afin de déterminer les molécules les plus couramment délivrées à l'officine au sein de chaque classe.

La deuxième étape a consisté à choisir parmi ces molécules, les médicaments pour lesquels il y a un intérêt pour qu'ils soient pris à un moment de la journée plutôt qu'à un autre. Cet intérêt peut être d'ordre purement chronothérapeutique suite aux études réalisées, ou dû au fait que ces molécules, de part leur mécanisme d'action ou leur pharmacocinétique, aient un intérêt à être prises préférablement à un moment plutôt qu'à un autre.

Durant mon stage de 6ème année dans une officine avec de nombreux patients par jour, j'ai listé les médicaments que je délivrais le plus souvent au comptoir. J'ai ensuite complété cette liste à l'aide de mes cours de Pharmacie, du *Dorosz Guide pratique des médicaments 2018 (115)*, ainsi que de trois autres livres : *Guide des médicaments d'officine 2018 (116)*, *Pharma-Memo Les médicaments (117), Le conseil associé Tome 1 : A une ordonnance (118)*. J'ai également consulté la liste des 100 médicaments les plus délivrés en France. (119)

Ensuite, j'ai épuré cette liste grâce aux différentes recherches réalisées au cours de la rédaction de cette thèse. Premièrement, en supprimant les médicaments pour lesquels il n'y a pas encore eu de recherche en chronothérapie. Puis, en mettant de côté ceux dont les horaires de prise n'ont que peu d'impact sur leur efficacité et sur leur tolérance. Et enfin, en ne tenant pas compte de ceux, qui malgré la connaissance d'un horaire préférentiel, nécessitent d'autres prises qui ne répondent pas à la chronothérapie.

La **liste des 154 médicaments retenus pour les fiches est disponible en annexe.**

Elles sont classées par ordre alphabétique. Lorsqu'un médicament est composé de plusieurs principes actifs, ceux-ci sont également classés selon cet ordre.

Après avoir vu comment le choix des médicaments s'est fait, nous allons nous intéresser à la structure des deux types de fiches.

C. Structure des fiches

Les fiches suivent toutes la même structure. Dans un premier temps nous verrons la structure des fiches réalisées pour les patients, puis celle des fiches destinées à l'équipe officinale. Nous terminerons par les modalités d'impression.

1. Fiches pour les patients

La structure des fiches destinées aux patients est représentée en infra (Tableau 35).

NOM DU MÉDICAMENT EN DCI (Spécialité) *Symbole* **Classe pharmacologique** : **Indications** : **Conseils associés :** *(Si nécessaire)* **Mises en garde** : *(Si nécessaire)* ➔ **Moment optimal de prise** :

Tableau 35 : Structure des fiches destinées aux patients.

Elles contiennent le nom du médicament en Dénomination Commune Internationale (DCI), son nom de spécialité, un symbole (voir explications en infra), sa classe pharmacologique et ses indications. Ensuite, nous retrouvons, si nécessaire, des conseils associés et des mises en garde le concernant.

Enfin, la fiche se termine par l'information la plus importante, qui est le cœur de ce travail, le moment optimal de prise.

2. Fiches pour l'équipe officinale

Les fiches destinées à l'équipe officinale sont plus complètes puisqu'on leur ajoute la posologie usuelle, le mode d'action simplifié, les effets indésirables majeurs, les contre-indications majeures et les interactions médicamenteuses majeures du médicament. Nous retrouverons le modèle en infra (Tableau 36).

NOM DU MEDICAMENT EN DCI ✚

(Spécialité)
Symbole

Classe pharmacologique :

Indications :

Posologie usuelle :

Mode d'action simplifié :

Effets indésirables majeurs :

Contre-indications majeures :

Interactions médicamenteuses majeures :

Conseils associés : *(Si nécessaire)*

Mises en garde : *(Si nécessaire)*

➔ **Moment optimal de prise** :

Tableau 36 : Structure des fiches destinées à l'équipe officinale

3. Code couleur et symboles

Comme nous pouvons le voir sur les deux modèles en supra, il existe un code couleur pour les différentes catégories d'informations retrouvées sur les fiches.

Tout d'abord, les effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses sont mentionnés en rouge car ils ont un caractère négatif.

Enfin, le moment optimal de prise du médicament apparaît en bleu puisque c'est l'information clef des fiches.

Les fiches pour l'équipe officinale sont distinguées de celles destinées aux patients par la présence d'une croix verte, symbole de la pharmacie (Figure 21).

Figure 21 : Croix verte représentant les fiches destinées à l'équipe officinale. (120)

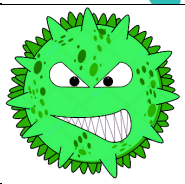
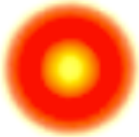
Domaine thérapeutique	Code couleur	Symboles
Cardiologie	Rouge	
Neurologie et psychiatrie	Violet	
Pneumologie et allergologie	Bleu foncé	
Rhumatologie	Gris	
Hépatogastroentérologie	Rose	
Endocrinologie	Bleu turquoise	
Infectiologie	Vert	
Douleur et inflammation	Orange	

Tableau 37 : Code couleurs et symboles des les fiches (121)(122)(123)(124)(125)(126)(127)(128)

Chaque classe médicamenteuse est caractérisée par une couleur ainsi qu'un symbole (Tableau 35). Les médicaments faisant partie de deux catégories porteront le symbole qui leur correspond le mieux.

Par exemple l'acide acétylsalicylique qui peut à la fois avoir un rôle en cardiologie en étant anti-agrégant plaquettaire et un rôle anti-inflammatoire, sera symbolisé par le cœur de la cardiologie car dorénavant, elle est beaucoup moins utilisée comme anti-inflammatoire.

4. Modalités d'impression

Nous recommandons d'imprimer les fiches destinées à l'équipe officinale en format A4 afin de pouvoir les regrouper dans un classeur pour qu'elles puissent être consultées plus facilement.

Les fiches pour les patients pourront être imprimées en format A5 (ce qui correspond à deux fiches par page) et distribuées à la pharmacie lors d'une instauration de traitement ou d'un questionnement particulier du patient. Pour un rendu plus esthétique et une meilleure tenue dans le temps, il est recommandé de plastifier ces fiches.

II. FICHES DES MÉDICAMENTS LES PLUS DÉLIVRÉS EN OFFICINE CLASSÉES PAR DCI

Cette partie est illustrée par les deux fiches de 10 molécules ayant un intérêt majeur en chronothérapie et étant très délivrées à l'officine que sont l'acide acétylsalicylique, l'alprazolam, le bisoprolol, l'association colchicine/opium/tiémonium sulfate, la doxycycline, l'ésoméprazole, l'association fluticasone/salmétérol, la lévothyroxine sodique, la metformine, la prednisolone.

Nous avons volontairement sélectionné un médicament de chaque classe pharmacologique. Seules les classes de cardiologie et d'endocrinologie contiennent deux exemples. En effet, les médicaments utilisés en cardiologie sont les plus étudiés en chronothérapie tandis que l'endocrinologie présente des pathologies très variées.

Les autres fiches sont à retrouver dans le CD-ROM situé sur la 3ème de couverture. Le CD-ROM est personnalisé par un autocollant représentant une horloge et dont les horaires sont représentés par les symboles des classes pharmacologiques étudiées dans cette thèse.

Pour les données pharmacologiques retrouvées dans ces fiches, l'application *Vidal Mobile* (129), et le *Dorosz Guide pratique des médicaments 2018 (115)* ont été les deux principales sources. Trois autres livres ont été utiles : *Guide des médicaments d'officine 2018 (116)*, *Pharma-Memo Les médicaments (117), Prépa pharma Médicaments (130)*, ainsi que mes cours de Pharmacie. Pour la partie chronobiologie, ce sont les sources de la partie II de cette thèse qui ont été utilisées.

Comme toutes données médicamenteuses, les informations sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'état des connaissances. Une vigilance de la part des utilisateurs devra être exercée en permanence.

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

(Aspégic, Aspirine, Kardégic, Résitune)

Classe pharmacologique : Anti-agrégants plaquettaires et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Prévention des complications cardiovasculaires à faible dose, traitement des affections fébriles et/ou douloureuses à plus forte dose.

Posologie usuelle :

- Action anti-agrégante plaquettaire : 75 à 300 mg/24h en une prise.
- Action anti-inflammatoire, antalgique et anti-pyrétique : 500 à 1000 mg toutes les 4h minimum, 3 fois par jour maximum.

Mode d'action simplifié :

- Action anti-agrégante plaquettaire : Inhibition de la synthèse du thromboxane A2 qui est nécessaire à la coagulation → Inhibition de la coagulation.
- Actions anti-inflammatoire, antalgique et anti-pyrétique : Inhibition des cyclooxygénases 1 et 2 → Inhibition de la synthèse des prostaglandines qui sont nécessaires à l'inflammation → Effet anti-inflammatoire.

Effets indésirables majeurs : Syndromes hémorragiques (hématomes, hémorragies urogénitales, épistaxis, gingivorragies, purpura…), hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes, gastralgies, ulcérations gastriques et/ou duodénales, syndrome de Reye chez l'enfant ou le jeune adulte si virose concomitante, allergies.

Contre-indications majeures : 3ème trimestre de la grossesse pour des doses supérieures à 100 mg par jour, ulcère gastroduodénal en évolution, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres fluidifiants sanguins, AINS, méthotrexate à fortes doses.

→ Moment optimal de prise :

Au coucher ou la nuit près du repas, pour une meilleure efficacité et une meilleure tolérance digestive.

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

(Aspégic, Aspirine, Kardégic, Résitune)

Classe pharmacologique : Anti-agrégants plaquettaires et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Prévention des complications cardiovasculaires à faible dose, traitement des affections fébriles et/ou douloureuses à plus forte dose.

➔ Moment optimal de prise :

Au coucher ou la nuit près du repas, pour une meilleure efficacité et une meilleure tolérance digestive.

ALPRAZOLAM

(Xanax)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 1 à 2 mg par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 0,25 mg le matin, 0,25 mg le midi et 0,50 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

ALPRAZOLAM

(Xanax)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 0,25 mg le matin, 0,25 mg le midi et 0,50 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

BISOPROLOL

(Bisocé, Cardensiel, Detensiel)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique stable, prophylaxie des crises d'angor.

Posologie usuelle : 5 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité.

BISOPROLOL

(Bisocé, Cardensiel, Detensiel)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique stable, prophylaxie des crises d'angor.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité.

COLCHICINE/OPIUM/TIÉMONIUM MÉTHYLSULFATE

(Colchimax)

Classes pharmacologiques : Anti-goutteux, antalgiques opioïdes et antispasmodiques mixtes (musculotropes et anticholinergiques).

Indications : Traitement et prévention des crises de goutte, chondrocalcinose articulaire, maladie périodique, maladie de Behçet.

Posologie usuelle : 1 à 2 mg de colchicine (maximum 1 mg par prise), 12,5 à 25 mg de poudre d'opium, 50 à 100 mg de tiémonium méthylsulfate par jour en une à deux prises.

Modes d'action simplifiés : Colchicine : Inhibition de la précipitation des cristaux d'urates et action anti-inflammatoire. / Opium : Diminution de la douleur et des diarrhées pouvant être provoquées par la colchicine. / Tiémonium méthylsulfate : Action antispasmodique → Diminution des diarrhées pouvant être provoquées par la colchicine.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs devant conduire à l'arrêt du traitement, hématotoxicité, troubles neuromyopathiques, effets anti-cholinergiques.

Contre-indications majeures : Insuffisance hépatique ou rénale sévère, risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Macrolides (sauf la spiramycine), pristinamycine, faire attention aux ralentisseurs du transit intestinal (car ils masquent la diarrhée qui est un signe de surdosage).

Mises en garde :

- La colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- Signes de surdosage : Diarrhée (imposant l'arrêt pendant 3 jours minimum), vomissements, paralysie neuro-musculaire, dépression respiratoire, convulsions.

➔ Moment optimal de prise : Privilégier une prise le soir car les crises de goutte sont plus fréquentes à ce moment de la journée et car l'opium entraîne une sédation. Près des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs.

COLCHICINE/OPIUM/TIÉMONIUM MÉTHYLSULFATE

(Colchimax)

Classes pharmacologiques : Anti-goutteux, antalgiques opioïdes et antispasmodiques mixtes (musculotropes et anticholinergiques).

Indications : Traitement et prévention des crises de goutte, chondrocalcinose articulaire, maladie périodique, maladie de Behçet.

Mises en garde :

- La colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- Signes de surdosage : Diarrhée (imposant l'arrêt pendant 3 jours minimum), vomissements, paralysie neuro-musculaire, dépression respiratoire, convulsions.

➔ Moment optimal de prise :

Privilégier une prise le soir car les crises de goutte sont plus fréquentes à ce moment de la journée et car l'opium entraîne une sédation.

Près des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs.

DOXYCYCLINE ✚

(Doxy, Toléxine)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des tétracyclines.

Indications : Infections (acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes, rosacée, maladie de Lyme, infections à *Chlamydiae*, infections à *Haemophilus influenzae*, infections à mycoplasmes, leptospirose, brucellose, pasteurelloses, rickettsioses, gonococcie, syphilis, choléra, fièvre Q).

Posologie usuelle : 100 à 200 mg par jour en une prise la plupart du temps.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la synthèse protéique des bactéries.

Effets indésirables majeurs : Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail chez l'enfant de moins de 8 ans, photosensibilisation, rash, troubles digestifs, ulcérations oesophagiennes, réactions allergiques, hypertension intracrânienne bénigne, troubles hématologiques, atteintes hépatiques.

Contre-indications majeures : Enfants de moins de 8 ans, grossesse à partir du 2ème trimestre, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Rétinoïdes par voie générale (risque d'hypertention intracrânienne).

Conseil associé : Prendre avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise pour éviter les ulcérations oesophagiennes.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

À distance (2h avant ou 4h après) des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le calcium (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

Pendant le repas pour éviter les effets indésirables digestifs.

DOXYCYCLINE

(Doxy, Toléxine)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des tétracyclines.

Indications : Infections (acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes, rosacée, maladie de Lyme, infections à *Chlamydiae*, infections à *Haemophilus influenzae*, infections à mycoplasmes, leptospirose, brucellose, pasteurelloses, rickettsioses, gonococcie, syphilis, choléra, fièvre Q).

Conseil associé : Prendre avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise pour éviter les ulcérations oesophagiennes.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

À distance (2h avant ou 4h après) des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le calcium (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

Pendant le repas pour éviter les effets indésirables digestifs.

ÉSOMÉPRAZOLE

(Inexium)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants à partir de 12 ans : 20 à 40 mg par jour en une prise.
- Enfants de 1 à 11 ans et de 10 kg ou plus : 10 mg par jour (maximum 1 mg/kg par jour) en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition irréversible de la pompe à protons → Action anti-acide.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération bactérienne intra-gastrique, céphalées, rash cutané, augmentation des transaminases.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Atazanavir, clopidogrel.

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

ÉSOMÉPRAZOLE

(Inexium)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

FLUTICASONE/SALMÉTÉROL

(Sérétide)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Posologie usuelle : 1 inhalation de 50 à 500 µg de fluticasone et 25 à 50 µg de salmétérol, 1 à 2 fois par jour.

Modes d'action simplifiés :

- Budésonide : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).
- Formotérol : Action agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien, céphalées, vertiges et palpitations (très rares).

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion engogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

FLUTICASONE/SALMÉTÉROL

(Sérétide)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

LÉVOTHYROXINE SODIQUE

(Euthyrox, Lévothyrox)

Classe pharmacologique : Hormones thyroïdiennes.

Indication : Hypothyroïdie.

Posologie usuelle : 25 à 200 µg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Augmentation des hormones thyroïdiennes → Baisse de la TSH (par rétrocontrôle négatif).

Effets indésirables majeurs : Signes d'hyperthyroïdie (tachycardie, diarrhée, amaigrissement, excitabilité etc).

Contre-indications majeures : Troubles cardiaques, obésité, hyperthyroïdie non réduite, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Inducteurs inhibiteurs enzymatiques, complexes vitaminiques contenant de l'iode.

Mise en garde : La lévothyroxine sodique est une molécule à faible marge thérapeutique, toute interaction avec une autre molécule peut être à l'origine d'une variation de son activité, attendre minimum 2 heures avant et après la prise d'un autre médicament.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin vers 8h (qui correspond au pic physiologique de sécrétion) au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. Une prise le soir au coucher pourrait être envisagée dans le cas d'une absence de petit-déjeuner ou du non respect des 30 minutes de délai, avec accord du médecin.

LÉVOTHYROXINE SODIQUE

(Euthyrox, Lévothyrox)

Classe pharmacologique : Hormones thyroïdiennes.

Indication : Hypothyroïdie.

Mise en garde : La lévothyroxine sodique est une molécule à faible marge thérapeutique, toute interaction avec une autre molécule peut être à l'origine d'une variation de son activité, attendre minimum 2 heures avant et après la prise d'un autre médicament.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin vers 8h (qui correspond au pic physiologique de sécrétion) au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. Une prise le soir au coucher pourrait être envisagée dans le cas d'une absence de petit-déjeuner ou du non respect des 30 minutes de délai, avec accord du médecin.

METFORMINE

(Glucophage, Stagid)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 1 à 2,55 g par jour en 2 à 3 prises.

Mode d'action simplifié :

- Inhibition de la néoglucogenèse et la glycogénolyse → Réduction de la production hépatique de glucose.
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire → Augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose.
- Retardement de l'absorption intestinale du glucose.

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit en début de traitement mais cédant spontanément.

Contre-indication majeure : Acidose métabolique aigüe, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Produits de contraste iodés, alcool.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la metformine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive. Une prise en dose unique le matin pour une meilleure efficacité uniquement si bonne tolérance digestive et après avis du médecin.

METFORMINE

(Glucophage, Stagid)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la metformine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive.

PREDNISOLONE

(Solupred)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Posologie usuelle :

- Adultes : 5 à 60 mg par jour en une prise.
- Enfants : 0,25 à 2 mg/kg par jour.

Mode d'action simplifié : Effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

Effets indésirables majeurs : Euphorie, insomnie, excitation, rétention hydrosodée, effet orexigène et diabétogène, hypertension, ulcères gastroduodénaux, atrophie corticosurrénalienne, syndrome de Cushing, atrophie musculaire, ostéoporose.

Contre-indications majeures : Tout état infectieux à l'exception des indications spécifiées, certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Vaccins vivants atténués, AINS et salicylés, anticoagulants oraux.

Conseil associé : Régime hyposodé, pauvre en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

PREDNISOLONE

(Solupred)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Conseil associé : Régime pauvre en sel et en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

III. AFFICHE PRÉSENTANT LES MOMENTS DE PRISE OPTIMAUX DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT CHRONOTHÉRAPEUTIQUE

Pour permettre un **gain de temps**, une affiche a été réalisée afin de permettre aux équipes officinales de voir **tous les moments de prise optimaux en un coup d'œil**, de la même manière que lorsque nous consultons le tableau d'équivalence princeps/DCI en back-office à l'officine.

Les médicaments sont classés par **ordre alphabétique** et représentés par le même **code couleur** que celui présent sur les fiches.

Il est recommandé de l'imprimer en **format A2** bien que l'affiche reste lisible si elle est imprimée en format A4.

L'affiche se trouve sur le CD-ROM qui constitue l'*Annexe B* de cette thèse.

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons tout d'abord étudié la chronobiologie dont l'objectif est l'étude des rythmes biologiques, qui sont inhérents à la vie sur terre. C'est cette discipline qui a permis par la suite la naissance de la chronothérapie. Elle nous intéresse étant donné son impact grandissant dans le domaine de la santé.

En effet, une bonne connaissance de la chronothérapie permet une meilleure prise en charge du patient avec une augmentation des effets recherchés tout en diminuant les effets indésirables dont son traitement peut être à l'origine. En adaptant l'horaire de prise d'une molécule thérapeutique, on évite une augmentation inutile de posologie, mais aussi le changement de classe thérapeutique ou la polymédication.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous retrouvons, domaine après domaine la chronothérapie des principaux traitements des pathologies les plus rencontrées à l'officine.

Les données recueillies ont permis de réaliser deux fiches pour chaque médicament cité au cours de ce travail. La première est destinée à l'équipe officinale et a pour but de lui remémorer les principales informations sur la molécule délivrée et surtout de trouver facilement, en bas de fiche, le conseil à apporter au patient quant au moment optimal de prise de son traitement. L'autre fiche est une version simplifiée de la première, adaptée au patient et pourra être distribuée par l'équipe officinale lors de l'instauration d'un nouveau traitement.

Toutes les molécules n'ont pas encore fait l'objet d'études chronobiologiques, et les pratiques demandent encore à être plus centrées sur cet aspect de la prise en charge du patient dont on sous-estime trop l'importance. La cancérologie est le domaine qui exploite le plus la chronothérapie. Il faut espérer que les résultats bénéfiques qu'elle permet d'obtenir, encourageront les autres spécialités médicales ainsi que les pharmaciens à s'y intéresser d'avantage dans un futur proche.

ANNEXES

- *Annexe A* - Liste des 154 médicaments retenus pour les fiches.

- Acébutolol
- Acide acétylsalicylique
- Acide alendronique
- Acide alendronique/Vitamine D3
- Acide clavulanique/Amoxicilline
- Alginate de sodium/Bicarbonate de sodium/Carbonate de calcium
- Alimémazine
- Allopurinol
- Alprazolam
- Altizide/Spironolactone
- Amiloride/Hydrochlorothiazide
- Amitriptyline
- Amlodipine
- Amlodipine/Atorvastatine
- Amlodipine/Périndopril
- Amlodipine/Telmisartan
- Amlodipine/Valsartan
- Amoxicilline
- Amphotéricine B
- Aténolol
- Atorvastatine
- Béclométhasone
- Béclométhasone/Formotérol
- Bensérazide/Lévodopa
- Bétaméthasone
- Bisoprolol
- Bisoprolol/Hydrochlorothiazide
- Bromazépam
- Budésonide
- Budésonide/Formotérol
- Calcium
- Calcium/Cholécalciférol
- Candésartan
- Candésartan/Hydrochlorothiazide
- Carbidopa/Lévodopa
- Carbidopa/Entacapone/Lévodopa
- Cefpodoxime
- Céfuroxime axétil
- Cétirizine
- Cholécalciférol
- Ciprofloxacine

- Clarithromycine LP
- Clobazam
- Clonazépam
- Clorazépate dipotassique
- Clomipramine
- Colchicine
- Colchicine/Opium/Tiémonium méthylsulfate
- Dabigatran
- Desloratadine
- Diazépam
- Diclofénac
- Digoxine
- Diltiazem LP
- Diosméctite
- Divalproate de sodium
- Dompéridone
- Doxycycline
- Doxylamine
- Énalapril
- Énalapril/Hydrochlorothiazide
- Énalapril/Lercanidipine
- Ésoméprazole
- Fluindione
- Fluticasone
- Fluticasone/Salmétérol
- Fluvastatine
- Formotérol
- Fosfomycine trométamol
- Furosémide
- Gabapentine
- Glibenclamide
- Gliclazide
- Glimépiride
- Hydrochlorothiazide
- Hydrochlorothiazide/Irbésartan
- Hydrochlorothiazide/Losartan
- Hydrochlorothiazide/Nébivolol
- Hydrochlorothiazide/Ramipril
- Hydrochlorothiazide/Valsartan
- Hydrochlorothiazide/Telmisartan
- Hydroxyde d'aluminium/Hydroxyde de magnésium
- Hydroxyzine
- Ibuprofène
- Imipramine
- Indacatérol
- Indapamide/Périndopril
- Irbésartan
- Kétoprofène LP
- Lansoprazole

- Lercanidipine
- Lévocétirizine
- Lévothyroxine sodique
- Lidocaïne/Prilocaïne
- Lisinopril
- Lithium
- Lopéramide
- Loprazolam
- Lorazépam
- Lormétazépam
- Losartan
- Macrogol
- Méquitazine
- Metformine
- Metformine/Sitagliptine
- Metformine/Vildagliptine
- Métopimazine
- Métoprolol
- Métronidazole/Spiramycine
- Naproxène sodique
- Nébivolol
- Nifédipine LP
- Oméprazole
- Oxazépam
- Pantoprazole
- Paracétamol/Tramadol
- Périndopril
- Pravastatine
- Prazépam
- Prednisolone
- Prednisone
- Pristinamycine
- Propranolol
- Quinalapril
- Rabéprazole
- Racécadotril
- Ramipril
- Ranitidine
- Répaglinide
- Risédronate
- Rivaroxaban
- Rosuvastatine
- Salmétérol
- Simvastatine
- Sitagliptine
- Sotalol
- Spironolactone
- Sulfaméthoxazole/Triméthoprime
- Telmisartan

- Terbinafine
- Terbutaline LP
- Tramadol
- Trimébutine
- Trinitrine perlinguale
- Vaccin antigrippe
- Vaccin contre l'hépatite B
- Valaciclovir
- Valproate de sodium
- Valpromide
- Valsartan
- Vérapamil LP
- Warfarine
- Zolpidem
- Zopiclone

- *Annexe B* : CD-ROM « Fiches sur les médicaments les plus délivrés à l'officine » et « Affiche des moments de prise des médicaments d'intérêt chronothérapeutique ».

Voir la 3ème de couverture de la thèse.

ACÉBUTOLOL

(Sectral)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs avec activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme.

Posologie usuelle : 200 à 400 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal, lupus induit.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité.

ACÉBUTOLOL

(Sectral)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs avec activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité.

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

(Aspégic, Aspirine, Kardégic, Résitune)

Classe pharmacologique : Anti-agrégants plaquettaires et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Prévention des complications cardiovasculaires à faible dose, traitement des affections fébriles et/ou douloureuses à plus forte dose.

Posologie usuelle :

- Action anti-agrégante plaquettaire : 75 à 300 mg/24h en une prise.
- Action anti-inflammatoire, antalgique et anti-pyrétique : 500 à 1000 mg toutes les 4h minimum, 3 fois par jour maximum.

Mode d'action simplifié :

- Action anti-agrégante plaquettaire : Inhibition de la synthèse du thromboxane A2 qui est nécessaire à la coagulation → Inhibition de la coagulation.
- Actions anti-inflammatoire, antalgique et anti-pyrétique : Inhibition des cyclooxygénases 1 et 2 → Inhibition de la synthèse des prostaglandines qui sont nécessaires à l'inflammation → Effet anti-inflammatoire.

Effets indésirables majeurs : Syndromes hémorragiques (hématomes, hémorragies urogénitales, épistaxis, gingivorragies, purpura…), hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes, gastralgies, ulcérations gastriques et/ou duodénales, syndrome de Reye chez l'enfant ou le jeune adulte si virose concomitante, allergies.

Contre-indications majeures : 3ème trimestre de la grossesse pour des doses supérieures à 100 mg par jour, ulcère gastroduodénal en évolution, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres fluidifiants sanguins, AINS, méthotrexate à fortes doses.

→ Moment optimal de prise :

Au coucher ou la nuit près du repas, pour une meilleure efficacité et une meilleure tolérance digestive.

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

(Aspégic, Aspirine, Kardégic, Résitune)

Classe pharmacologique : Anti-agrégants plaquettaires et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Prévention des complications cardiovasculaires à faible dose, traitement des affections fébriles et/ou douloureuses à plus forte dose.

➔ Moment optimal de prise :

Au coucher ou la nuit près du repas, pour une meilleure efficacité et une meilleure tolérance digestive.

ACIDE ALENDRONIQUE

(Fosamax)

Classe pharmacologique : Bisphosphonates.

Indications : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et chez l'homme à haut risque de fracture, prévention de la perte osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée.

Posologie usuelle : 70 mg une fois par semaine ou 10 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'activité des ostéoclastes → Inhibition de la résorption osseuse.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs dont ulcérations oesophagiennes, douleurs ostéomusculaires, céphalées, diminution de la calcémie, ostéonécroses du conduit auditif externe ou de la mâchoire.

Contre-indications majeures : Anomalies de l'œsophage, incapacité à se mettre debout ou assis pendant au moins 30 minutes, hypocalcémie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Compléments alimentaires contenant du calcium lorsqu'ils sont administrés en même temps.

Conseils associés :

- Prendre avec un grand verre d'eau du robinet et non avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires riches en calcium.
- Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Ne pas couper, écraser, croquer ou laisser se dissoudre le comprimé.
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le médicament le lendemain matin de l'oubli de la prise, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise : Le matin à jeun au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée pour une meilleure absorption et pour éviter tout risque d'interaction.

ACIDE ALENDRONIQUE

(Fosamax)

Classe pharmacologique : Bisphosphonates.

Indications : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et chez l'homme à haut risque de fracture, prévention de la perte osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée.

Conseils associés :

- Prendre avec un grand verre d'eau du robinet et non avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires riches en calcium.
- Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Ne pas couper, écraser, croquer ou laisser se dissoudre le comprimé.
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le médicament le lendemain matin de l'oubli de la prise, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à jeun au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée pour une meilleure absorption et pour éviter tout risque d'interaction.

ACIDE ALENDRONIQUE/ CHOLÉCALCIFÉROL

(Fosavance)

Classes pharmacologiques : Bisphosphonates et compléments vitaminiques.

Indications : Traitement de l'ostéoporose, prévention de la perte osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée lors d'une carence ou d'un risque de carence en vitamine D.

Posologie usuelle : 70 mg d'acide alendronique et 2600 à 5800 UI de cholécalciférol une fois par semaine.

Modes d'action simplifiés :

- Acide alendronique : Inhibition de l'activité des ostéoclastes → Inhibition de la résorption osseuse.
- Chloécalciférol : Augmentation de la capacité à absorber le calcium et les phosphates par l'intestin et le squelette → Augmentation de la minéralisation des os.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs dont ulcérations oesophagiennes, douleurs ostéomusculaires, céphalées, diminution de la calcémie, ostéonécroses du conduit auditif externe ou de la mâchoire.

Contre-indications majeures : Anomalies de l'œsophage, incapacité à se mettre debout ou assis pendant au moins 30 minutes, hypocalcémie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Compléments alimentaires contenant du calcium lorsqu'ils sont administrés en même temps.

Conseils associés :

- Prendre avec un grand verre d'eau du robinet et non avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires riches en calcium.
- Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Ne pas couper, écraser, croquer ou laisser se dissoudre le comprimé.
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le médicament le lendemain matin de l'oubli de la prise, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise : Le matin à jeun au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée pour une meilleure absorption et pour éviter tout risque d'interaction.

ACIDE ALENDRONIQUE/ CHOLÉCALCIFÉROL

(Fosavance)

Classes pharmacologiques : Bisphosphonates et compléments vitaminiques.

Indications : Traitement de l'ostéoporose, prévention de la perte osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée lors d'une carence ou d'un risque de carence en vitamine D.

Conseils associés :

- Prendre avec un grand verre d'eau du robinet et non avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires riches en calcium.
- Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Ne pas couper, écraser, croquer ou laisser se dissoudre le comprimé.
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le médicament le lendemain matin de l'oubli de la prise, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à jeun au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée pour une meilleure absorption et pour éviter tout risque d'interaction.

ACIDE CLAVULANIQUE/ AMOXICILLINE ✚

(Augmentin)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs des ß-lactamases et antibiotiques de la famille des ß-lactamines.

Indications : Infections (sinusites bactériennes, otites moyennes aiguës, angines et pharyngites documentées à streptocoque, exacerbations aiguës de bronchites chroniques, pneumonies communautaires, cystites aigües, bactériuries asymptomatiques gravidiques, pyélonéphrites aigües etc).

Posologie usuelle :

- Adultes : 125 à 375 mg d'acide calvulanique et 1 à 3 g d'amoxicilline par jour en 3 prises.
- Enfants : 10 mg/kg par jour d'acide clavulanique et 80 mg/kg par jour d'amoxicilline en 3 prises.

Modes d'action simplifiés :

- Acide clavulanique : Inhibition des ß-lactamases que les bactéries produisent pour détruire l'amoxicilline.
- Amoxicilline : Inhibition d'une à plusieurs enzymes nécessaires à la synthèse des peptidoglycanes qui composent la paroi cellulaire des bactéries.

Effets indésirables majeurs : Diarrhée, nausées, éruptions cutanées.

Contre-indications majeures : Allergie aux pénicillines, mononucléose infectieuse, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Anticoagulants oraux.

Conseil associé : Prendre des levures ou des probiotiques pour protéger la flore intestinale.

➔ **Moment optimal de prise :**

Juste avant le repas pour une meilleure efficacité.

ACIDE CLAVULANIQUE/ AMOXICILLINE

(Augmentin)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs des ß-lactamases et antibiotiques de la famille des ß-lactamines.

Indications : Infections (sinusites bactériennes, otites moyennes aiguës, angines et pharyngites documentées à streptocoque, exacerbations aiguës de bronchites chroniques, pneumonies communautaires, cystites aigües, bactériuries asymptomatiques gravidiques, pyélonéphrites aigües etc).

Conseil associé : Prendre des levures ou des probiotiques pour protéger la flore intestinale.

➔ **Moment optimal de prise :**

Juste avant le repas pour une meilleure efficacité.

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM

(Gaviscon)

Classe pharmacologique : Pansements digestifs anti-reflux.

Indication : Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.

Posologie usuelle : 1 à 2 sachets, 1 à 4 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Action mécanique par formation d'un gel à la surface du contenu gastrique → Effet barrière sur l'acidité gastrique.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes et hypertension artérielle (liés à la présence de sodium), alcalose (liée au bicarbonate).

Contre-indications majeures : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Nécessite un délai de 2h avant et après la prise de n'importe quel autre médicament (surtout les médicaments à marge thérapeutique étroite).

Conseil associé : Ne pas prendre d'autres médicaments dans les 2h qui précèdent ou qui suivent la prise.

→ Moment optimal de prise :

30 minutes après le repas pour tapisser le bol alimentaire et permettre une meilleure efficacité.

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM

(Gaviscon)

Classe pharmacologique : Pansements digestifs anti-reflux.

Indication : Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.

Conseil associé : Ne pas prendre d'autres médicaments dans les 2h qui précèdent ou qui suivent la prise.

➔ Moment optimal de prise :

30 minutes après le repas pour tapisser le bol alimentaire et permettre une meilleure efficacité.

ALIMÉMAZINE ✚

(Théralène)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 1ère génération de la famille des phénothiazines.

Indication : Insomnie occasionnelle et transitoire.

Posologie usuelle : 5 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Actions neuroleptique, anti-histaminergique, atropinique, anti-dopaminergique, adrénolytique → Action sédative → Réduction du délai d'endormissement et amélioration de la qualité et de la durée du sommeil.

Effets indésirables majeurs : Effets atropiniques (constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, palpitations cardiaques, confusion), somnolence diurne, syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles de la conscience, rhabdomyolyse), abus et dépendance.

Contre-indications majeures : Glaucome par fermeture de l'angle, obstacle urétro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire, maladie de Parkinson, apnées du sommeil, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Alcool, autres médicaments allongeant l'espace QT, autres médicaments atropiniques, autres médicaments sédatifs.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir juste avant le coucher.

ALIMÉMAZINE

(Théralène)

Classe pharmacologique : Antihistaminiques H1 de 1ère génération de la famille des phénothiazines.

Indication : Insomnie occasionnelle et transitoire.

➔ **Moment optimal de prise :**

Le soir juste avant le coucher.

ALLOPURINOL

(Zyloric)

Classe pharmacologique : Hypo-uricémiants.

Indications : Traitement de fond et préventif de la goutte, hyperuricémie symptomatique secondaire, traitement et prévention de certaines lithiases urinaires.

Posologie usuelle : 100 à 900 mg par jour en 3 prises.

Mode d'action simplifié : Diminution de la synthèse d'acide urique par inhibition de la xanthine oxydase → Baisse de l'uricémie et de l'uraturie.

Effets indésirables majeurs : Crises de goutte en début de traitement, troubles digestifs, réactions cutanées, hépatite fulminante, hématotoxicité.

Contre-indications majeures : Enfants de moins de 6 ans, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Azathioprine, certaines pénicillines (éruptions cutanées).

➔ Moment optimal de prise :

Le matin pour une plus grande inhibition de la synthèse d'acide urique, juste après le repas pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux.

ALLOPURINOL

(Zyloric)

Classe pharmacologique : Hypo-uricémiants.

Indications : Traitement de fond et préventif de la goutte, hyperuricémie symptomatique secondaire, traitement et prévention de certaines lithiases urinaires.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin pour une plus grande inhibition de la synthèse d'acide urique, juste après le repas pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux.

ALPRAZOLAM

(Xanax)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 1 à 2 mg par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 0,25 mg le matin, 0,25 mg le midi et 0,50 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

ALPRAZOLAM

(Xanax)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 0,25 mg le matin, 0,25 mg le midi et 0,50 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

ALTIZIDE/SPIRONOLACTONE

(Aldactazine)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et diurétiques épargneurs de potassium.

Indications : Hypertension artérielle, oedèmes d'origine rénale, cardiaque ou hépatique.

Posologie usuelle : 15 à 30 mg d'altizide et 25 à 50 mg de spironolactone par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Altizide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Spironolactone : Blocage des récepteurs à l'aldostérone → Diminution des canaux sodium et de la pompe Na/K → Augmentation de l'élimination du sodium → Effet diurétique.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, hypovolémie, gynécomastie, tension mammaire, impuissance, troubles des règles, troubles digestifs, somnolence, céphalées.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, maladie d'Addison, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

→ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

ALTIZIDE/SPIRONOLACTONE

(Aldactazine)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et diurétiques épargneurs de potassium.

Indications : Hypertension artérielle, oedèmes d'origine rénale, cardiaque ou hépatique.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

AMILORIDE/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Modurétic)

Classes pharmacologiques : Diurétiques épargneurs de potassium et diurétiques thiazidiques.

Indications : Oedèmes d'origine cardiaque, hypertension artérielle, ascite et oedèmes cirrotiques.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg d'amiloride par jour et 50 à 100 mg d'hydrochlorothiazide par jour en une prise la plupart du temps.

Modes d'action simplifiés :

- Amiloride : Diminution des canaux sodium → Augmentation de l'élimination du sodium → Effet diurétique.
- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, réactions cutanées allergiques, hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle.

Contre-indications majeures : Cirrhose hépatique, allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, grossesse, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

AMILORIDE/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Modurétic)

Classes pharmacologiques : Diurétiques épargneurs de potassium et diurétiques thiazidiques.

Indications : Oedèmes d'origine cardiaque, hypertension artérielle, ascite et oedèmes cirrotiques.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

AMITRIPTYLINE ✚

(Laroxyl)

Classe pharmacologique : Antidépresseurs tricycliques.

Indications : Troubles dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs, douleurs neuropathiques, énurésie et terreurs nocturnes chez l'enfant.

Posologie usuelle :

- Adultes : 25 à 150 mg par jour en 1 à 3 prises.
- Enfants de plus de 10 ans : 10 à 30 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Diminution de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine → Augmentation de leur transmission.

Effets indésirables majeurs : Asthénie, vertiges, levée d'inhibition avec risque suicidaire, effets atropiniques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie, mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire), hypotension orthostatique, nausées, prise de poids, impuissance.

Contre-indications majeures : Glaucome par fermeture de l'angle, obstacle urétro-prostatique avec risque de rétention urinaire, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : IMAO non séléctifs.

Mise en garde : En association avec d'autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergique, il peut y avoir apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, agitation, confusion, tremblements, sueurs, frissons, tachycardie) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir au coucher pour moins d'effets indésirables.

AMITRIPTYLINE

(Laroxyl)

Classe pharmacologique : Antidépresseurs tricycliques.

Indications : Troubles dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs, douleurs neuropathiques, énurésie et terreurs nocturnes chez l'enfant.

Mise en garde : En association avec d'autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergique, il peut y avoir apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, agitation, confusion, tremblements, sueurs, frissons, tachycardie) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir au coucher pour moins d'effets indésirables.

AMLODIPINE

(Amlor)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Hypertension artérielle, angor.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, hypokaliémie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

AMLODIPINE

(Amlor)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Hypertension artérielle, angor.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

AMLODIPINE/ATORVASTATINE

(Caduet)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et hypolipémiants de la famille des statines.

Indication : Prévention des événements cardiovasculaires.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg d'amlodipine et 10 mg d'atorvastatine par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Amlodipine : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.
- Atorvastatine : Inhibition de l'HMG-coA réductase → Inhibition de la synthèse du cholestérol endogène → Baisse des LDL circulants → Actions hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante modérée → Diminution du risque de formation de plaques d'athérome.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, hypokaliémie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale, myalgies et rhabdomyolyse, asthénie, réactions cutanées, atteinte hépatique avec élévation des transaminases, hyperglycémie et induction d'un diabète.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, myopathie, atteinte hépatique, insuffisance rénale sévère, grossesse, allaitement, enfants, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs du CYP3A4 (majoration du risque de rhabdomyolyse), acide fucidique, fibrates et autres statines.

Conseils associés :

- Ne pas boire de jus de pamplemousse.
- Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

AMLODIPINE/ATORVASTATINE

(Caduet)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et hypolipémiants de la famille des statines.

Indication : Prévention des événements cardiovasculaires.

Conseils associés :

- Ne pas boire de jus de pamplemousse.
- Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mises en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

AMLODIPINE/PÉRINDOPRIL

(Coveram)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, maladie coronaire stable.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg pour l'amlodipine et le périndopril par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Amlodipine : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.
- Périndopril : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale, toux sèche motivant l'arrêt du traitement, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, vertiges.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques, lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, ne pourra être envisagée qu'après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

AMLODIPINE/PÉRINDOPRIL

(Coveram)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, maladie coronaire stable.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

AMLODIPINE/TELMISARTAN

(Twynsta)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg d'amlodipine et 40 à 80 mg de telmisartan par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Amlodipine : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.
- Telmisartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, vertiges.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques, lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

AMLODIPINE/TELMISARTAN

(Twynsta)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

AMLODIPINE/VALSARTAN

(Exforge)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg d'amlodipine et 80 à 160 mg de valsartan par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Amlodipine : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.
- Valsartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, vertiges.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques, lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, ne pourra être envisagée qu'après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

AMLODIPINE/VALSARTAN

(Exforge)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs calciques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

AMOXICILLINE

(Clamoxyl)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des ß-lactamines.

Indications : Infections (sinusites bactériennes, otites moyennes aiguës, angines et pharyngites documentées à streptocoque, exacerbations aiguës de bronchites chroniques, pneumonies communautaires, cystites aigües, bactériuries asymptomatiques gravidiques, pyélonéphrites aigües etc).

Posologie usuelle :

- Adultes : 1 à 3 g par jour en 2 ou 3 prises.
- Enfants : 50 à 100 mg/kg par jour en 2 ou 3 prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition d'une à plusieurs enzymes nécessaires à la synthèse des peptidoglycanes qui composent la paroi cellulaire des bactéries.

Effets indésirables majeurs : Diarrhée, nausées, éruptions cutanées.

Contre-indications majeures : Allergie aux pénicillines, mononucléose infectieuse, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Anticoagulants oraux.

Conseil associé : Prendre des levures ou des probiotiques pour protéger la flore intestinale.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux puisque son absorption n'est pas modifiée par une prise alimentaire.

AMOXICILLINE

(Clamoxyl)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des ß-lactamines.

Indications : Infections (sinusites bactériennes, otites moyennes aiguës, angines et pharyngites documentées à streptocoque, exacerbations aiguës de bronchites chroniques, pneumonies communautaires, cystites aigües, bactériuries asymptomatiques gravidiques, pyélonéphrites aigües etc).

Conseil associé : Prendre des levures ou des probiotiques pour protéger la flore intestinale.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux.

AMPHOTÉRICINE B ✚

(Fungizone)

Classe pharmacologique : Antifongiques.

Indications : Traitement curatif et préventif des candidoses digestives.

Posologie usuelle :

- Adultes : 3 à 4 cuillères à café par jour.
- Enfants : 1 cuillère à café, 3 fois par jour.
- Nouveaux-nés : 1 mL/2kg par jour.

Mode d'action simplifié : Altération de la membrane fongique des *Candida albicans* → Action antimycosique.

Effets indésirables majeurs : Nausées voire vomissements, allergie.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseils associés :

- En cas de candidose buccale, faire un bain de bouche de quelques minutes ou utiliser en applications locales puis avaler si nécessité de traiter un éventuel foyer de candidose digestive.
- En cas de candidose cutéano-muqueuse, ne pas utiliser de savons à pH acide.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas pour une meilleure résorption, soit en milieu de matinée, en milieu d'après midi et le soir 30 minutes avant le coucher. Sinon, 30 minutes après chaque repas.

AMPHOTÉRICINE B

(Fungizone)

Classe pharmacologique : Antifongiques.

Indications : Traitement curatif et préventif des candidoses digestives.

Conseils associés :

- En cas de candidose buccale, faire un bain de bouche de quelques minutes ou utiliser en applications locales puis avaler si nécessité de traiter un éventuel foyer de candidose digestive.
- En cas de candidose cutéano-muqueuse, ne pas utiliser de savons à pH acide.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas pour une meilleure résorption, soit en milieu de matinée, en milieu d'après midi et le soir 30 minutes avant le coucher. Sinon, 30 minutes après chaque repas.

ATÉNOLOL

(Ténormine)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme.

Posologie usuelle : 100 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

ATÉNOLOL

(Ténormine)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

ATORVASTATINE

(Tahor)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Posologie usuelle : 10 à 80 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'HMG-coA réductase → Inhibition de la synthèse du cholestérol endogène → Baisse des LDL circulants → Actions hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante modérée → Diminution du risque de formation de plaques d'athérome.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, myalgies et rhabdomyolyse, céphalées, asthénie, réactions cutanées, atteinte hépatique avec élévation des transaminases, hyperglycémie et induction d'un diabète.

Contre-indications majeures : Atteinte hépatique, myopathie, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement, enfants, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Inhibiteurs du CYP3A4 (majoration du risque de rhabdomyolyse), fibrates et autres statines.

Conseil associé : Ne pas boire de jus de pamplemousse.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

ATORVASTATINE

(Tahor)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Conseil associé : Ne pas boire de jus de pamplemousse.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

BÉCLOMÉTHASONE

(Béclojet, Beclospin, Bécotide, Qvar)

Classe pharmacologique : Corticoïdes inhalés.

Indications : Traitement de fond de l'asthme persistant, toux spasmodique, laryngo-trachéites spasmodiques, bronchites asthmatiformes de l'enfant, bronchopneumopathies chroniques obstructives spastiques.

Posologie usuelle : 200 à 2000 µg par jour en 2 prises par jour.

Mode d'action simplifié : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien.

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol, et vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

BÉCLOMÉTHASONE

(Béclojet, Beclospin, Bécotide, Qvar)

Classe pharmacologique : Corticoïdes inhalés.

Indications : Traitement de fond de l'asthme persistant, toux spasmodique, laryngo-trachéites spasmodiques, bronchites asthmatiformes de l'enfant, bronchopneumopathies chroniques obstructives spastiques.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol, et vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

BÉCLOMETHASONE/ FORMOTÉROL

(Innovair)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'ashme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Posologie usuelle : 1 à 2 bouffées de 100 à 200 µg de béclométhasone et 6 µg de formotérol, 1 à 2 fois par jour.

Modes d'action simplifiés :

- Béclométhasone : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).
- Formotérol : Action agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien, céphalées, vertiges et palpitations (très rares).

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseils associés :

- Se rincer la bouche après chaque utilisation.
- Agiter l'appareil, expirer complètement avant de mettre l'embout buccal entre les lèvres (le fond de la cartouche orienté vers le haut) et inspirer par la bouche aussi profondément que possible en déclenchant la pulvérisation, puis retenir sa respiration pendant 10 secondes.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

→ Moment optimal de prise : Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.
Près du repas pour une meilleure tolérance.

BÉCLOMÉTHASONE/FORMOTÉROL

(Innovair)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'ashme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Conseils associés :

- Se rincer la bouche après chaque utilisation.
- Agiter l'appareil, expirer complètement avant de mettre l'embout buccal entre les lèvres (le fond de la cartouche orienté vers le haut) et inspirer par la bouche aussi profondément que possible en déclenchant la pulvérisation, puis retenir sa respiration pendant 10 secondes.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol, si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

BENSÉRAZIDE/LÉVODOPA

(Modopar)

Classes pharmacologiques : Anti-parkinsoniens.

Indications : Maladie de Parkinson, syndromes pseudo-parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

Posologie usuelle : 12,5 à 50 mg de bensérazide et 50 à 200 mg par jour de lévodopa en 1 à 4 prises.

Modes d'action simplifiés :

- Bensérazide : Inhibition de la décarboxylase périphérique qui empêche le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) de la Lévodopa.
- Lévodopa : Transformation en dopamine → Compensation du déficit en dopamine caractérisant la maladie de Parkinson → Action sur l'akinésie et la rigidité (moins sur les tremblements).

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, hypotension orthostatique, dystonies de fin de dose (crampes douloureuses), cauchemars, troubles olfactifs, hypersexualité, addictions au jeu.

Contre-indications majeures : Maladies psychiatriques avec composante psychotique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Neuroleptiques anti-émétiques (métoclopramide, dompéridone et métopimazine entre autres), IMAO non séléctifs.

➔ Moment optimal de prise :

Une demi-heure avant ou deux heures après un repas en restant assis ou debout dans la demi-heure qui suit la prise pour une meilleure absorption.

BENSÉRAZIDE/LÉVODOPA

(Modopar)

Classes pharmacologiques : Anti-parkinsoniens.

Indications : Maladie de Parkinson, syndromes pseudo-parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

➔ Moment optimal de prise :

Une demi-heure avant ou deux heures après un repas en restant assis ou debout dans la demi-heure qui suit la prise pour une meilleure absorption.

BÉTAMÉTHASONE

(Célestène)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Posologie usuelle :

- Adultes : 0,05 à 0,2 mg/kg par jour en traitement d'attaque puis 0,5 à 1,5 mg par jour en traitement d'entretien.
- Enfants : 0,075 à 0,3 mg/kg par jour chez l'enfant en traitement d'attaque puis 0,003 mg/kg par jour en traitement d'entretien.

Mode d'action simplifié : Effets anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppresseur.

Effets indésirables majeurs : Euphorie, insomnie, excitation, rétention hydrosodée, effet orexigène et diabétogène, hypertension, ulcères gastroduodénaux, atrophie corticosurrénalienne, syndrome de Cushing, atrophie musculaire, ostéoporose.

Contre-indications majeures : Tout état infectieux à l'exception des indications spécifiées, certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Vaccins vivants atténués, acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires, anticoagulants oraux.

Conseil associé : Régime hyposodé, pauvre en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

BÉTAMÉTHASONE

(Célestène)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Conseil associé : Régime pauvre en sel et en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

BISOPROLOL

(Bisocé, Cardensiel, Detensiel)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique stable, prophylaxie des crises d'angor.

Posologie usuelle : 5 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité.

BISOPROLOL

(Bisocé, Cardensiel, Detensiel)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique stable, prophylaxie des crises d'angor.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité.

BISOPROLOL/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Lodoz)

Classes pharmacologiques : ß-bloquants cardio-sélectifs et diurétiques thiazidiques.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 2,5 à 10 mg de bisoprolol et 6,25 mg d'hydrochlorothiazide par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Bisoprolol : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.
- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Masque les signes d'hypoglycémie, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, hypokaliémie, cirrhose, grossesse, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants, lithium, autres médicaments hypokaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise : Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

BISOPROLOL/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Lodoz)

Classes pharmacologiques : ß-bloquants cardio-sélectifs et diurétiques thiazidiques.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

BROMAZÉPAM ✚

(Lexomil)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 3 à 18 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 1,5 mg le matin, 1,5 mg le midi et 3 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

BROMAZÉPAM

(Lexomil)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 1,5 mg le matin, 1,5 mg le midi et 3 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

BUDÉSONIDE VOIE INHALÉE

(Miflonil, Pulmicort)

Classe pharmacologique : Corticoïdes inhalés.

Indications : Traitement de fond de l'asthme persistant, toux spasmodique, laryngo-trachéites spasmodiques, bronchites asthmatiformes de l'enfant, bronchopneumopathies chroniques obstructives spastiques.

Posologie usuelle : 200 à 2000 µg par jour en 2 prises.

Mode d'action simplifié : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien.

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol, et vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

BUDÉSONIDE VOIE INHALÉE

(Miflonil, Pulmicort)

Classe pharmacologique : Corticoïdes inhalés.

Indications : Traitement de fond de l'asthme persistant, toux spasmodique, laryngo-trachéites spasmodiques, bronchites asthmatiformes de l'enfant, bronchopneumopathies chroniques obstructives spastiques.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol, et vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

BUDÉSONIDE/FORMOTÉROL

(Symbicort)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'ashme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Posologie usuelle : 1 inhalation de 100 à 400 µg de budésonide et 6 à 12 µg de formotérol, 1 à 2 fois par jour.

Modes d'action simplifiés :

- Budésonide : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).
- Formotérol : Agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien, céphalées, vertiges et palpitations (très rares).

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

BUDÉSONIDE/FORMOTÉROL

(Symbicort)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'ashme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

CALCIUM

(Cacit, Calcidose, Caltrate, Orocal)

Classe pharmacologique : Compléments minéraux.

Indications : Hypocalcémie, carence calcique, traitement d'appoint à l'ostéoporose.

Posologie usuelle :

- Adultes : 1 g à 1,5 g par jour en une à plusieurs prises.
- Enfants : 500 mg à 1 g par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Apport en calcium.

Effets indésirables majeurs : Constipation, hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Contre-indications majeures : Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase urinaire calcique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Prise concomitante avec des bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, digitaliques.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption.

CALCIUM

(Cacit, Calcidose, Caltrate, Orocal)

Classe pharmacologique : Compléments minéraux.

Indications : Hypocalcémie, carence calcique, traitement d'appoint à l'ostéoporose.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption.

CALCIUM/CHOLÉCALCIFÉROL

(Cacit Vitamine D3, Calcidose Vitamine D3, Caltrate Vitamine D3, Idéos, Orocal Vitamine D3)

Classes pharmacologiques : Compléments minéraux et compléments vitaminiques.

Indications : Hypocalcémie ou carence calcique associée à une carence ou un risque de carence en vitamine D, traitement d'appoint à l'ostéoporose, traitement du rachitisme.

Posologie usuelle : 500 à 1200 mg de calcium et 400 à 880 UI de cholécalciférol par jour en une à plusieurs prises.

Modes d'action simplifiés :

- Calcium : Apport en calcium.
- Cholécalciférol : Augmentation de la capacité à absorber le calcium et les phosphates par l'intestin et le squelette → Augmentation de la minéralisation des os.

Effets indésirables majeurs : Constipation, hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Contre-indications majeures : Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase urinaire calcique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Prise concomitante avec des bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, digitaliques.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption et pour limiter le risque de lithiase rénale.

CALCIUM/CHOLÉCALCIFÉROL

(Cacit Vitamine D3, Calcidose Vitamine D3, Caltrate Vitamine D3, Idéos, Orocal Vitamine D3)

Classes pharmacologiques : Compléments minéraux et compléments vitaminiques.

Indications : Hypocalcémie ou carence calcique associée à une carence ou un risque de carence en vitamine D, traitement d'appoint à l'ostéoporose, traitement du rachitisme.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption et pour limiter le risque de lithiase rénale.

CANDÉSARTAN

(Atacand)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Posologie usuelle : 4 à 32 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

CANDÉSARTAN

(Atacand)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

CANDÉSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Hytacand)

Classes pharmacologiques : Sartans et diurétiques thiazidiques.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 8 à 16 mg de candésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Candesartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.
- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, insuffisance rénale fonctionnelle, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, alcalose métabolique.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux consistuants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

CANDÉSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Hytacand)

Classes pharmacologiques : Sartans et diurétiques thiazidiques.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

CARBIDOPA/LÉVODOPA

(Sinemet, Sinemet LP)

Classes pharmacologiques : Anti-parkinsoniens.

Indications : Maladie de Parkinson, syndromes pseudo-parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

Posologie usuelle : 10 à 50 mg de Carbidopa et 100 à 250 mg par jour de lévodopa en 1 à 4 prises.

Modes d'action simplifiés :

- Carbidopa : Inhibition de la décarboxylase périphérique qui empêche le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) de la lévodopa.
- Lévodopa : Transformation en dopamine → Compensation du déficit en dopamine caractérisant la maladie de Parkinson → Action sur l'akinésie et la rigidité (moins sur les tremblements).

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, hypotension orthostatique, dystonies de fin de dose (crampes douloureuses), cauchemars, troubles olfactifs, hypersexualité, addictions au jeu.

Contre-indications majeures : Maladies psychiatriques avec composante psychotique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Neuroleptiques anti-émétiques (métoclopramide, dompéridone et métopimazine entre autres), IMAO non séléctifs.

➔ Moment optimal de prise :

Une demi-heure avant ou deux heures après un repas en restant assis ou debout dans la demi-heure qui suit la prise du médicament pour une meilleure absorption.

CARBIDOPA/LÉVODOPA

(Sinemet)

Classes pharmacologiques : Anti-parkinsoniens.

Indications : Maladie de Parkinson, syndromes pseudo-parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

➔ Moment optimal de prise :

Une demi-heure avant ou deux heures après un repas en restant assis ou debout dans la demi-heure qui suit la prise du médicament pour une meilleure absorption.

CARBIDOPA/ ENTACAPONE/LÉVODOPA

(Stalevo)

Classes pharmacologiques : Anti-parkinsoniens.

Indications : Maladie de Parkinson, syndromes pseudo-parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

Posologie usuelle : 12,5 à 50 mg de carbidopa, 200 mg d'entacapone et 50 à 200 mg de lévodopa par jour, en 1 à 4 prises.

Modes d'action simplifiés :

- Bensérazide : Inhibition de la décarboxylase périphérique qui empêche le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) de la lévodopa.
- Entacapone : Inhibition de la COMT → Inhibition de la dégradation de la dopamine et de la lévodopa.
- Lévodopa : Transformation en dopamine → Compensation du déficit en dopamine caractérisant la maladie de Parkinson → Action sur l'akinésie et la rigidité (moins sur les tremblements).

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, hypotension orthostatique, dystonies de fin de dose (crampes douloureuses), cauchemars, troubles olfactifs, hypersexualité, addictions au jeu, coloration orangée des urines.

Contre-indications majeures : Maladies psychiatriques avec composante psychotique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Neuroleptiques anti-émétiques (métoclopramide, dompéridone et métopimazine entre autres), IMAO non séléctifs.

➔ Moment optimal de prise :

Une demi-heure avant ou deux heures après un repas en restant assis ou debout dans la demi-heure qui suit la prise du médicament pour une meilleure absorption.

CARBIDOPA/ ENTACAPONE/LÉVODOPA

(Stalevo)

Classes pharmacologiques : Anti-parkinsoniens.

Indications : Maladie de Parkinson, syndromes pseudo-parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

➔ Moment optimal de prise :

Une demi-heure avant ou deux heures après un repas en restant assis ou debout dans la demi-heure qui suit la prise du médicament pour une meilleure absorption.

CEFPODOXIME

(Orelox)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Indications : Infections bronchiques, pulmonaires et ORL.

Posologie usuelle :

- Adultes : 400 mg par jour en 2 prises.
- Enfants : 8 mg/kg par jour chez l'enfant en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la synthèse des parois bactériennes → Effet antibactérien.

Effets indésirables majeurs : Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, acouphènes, céphalées, vertiges, élévation des enzymes hépatobiliaires.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant un repas pour une meilleure absorption.

CEFPODOXIME

(Orelox)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Indications : Infections bronchiques, pulmonaires et ORL.

➔ **Moment optimal de prise :**

Pendant un repas pour une meilleure absorption.

CÉFUROXIME AXÉTIL

(Zinnat)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Indications : Infections ORL et broncho-pulmonaires.

Posologie usuelle :

- Adultes : 500 mg par jour en 2 prises.
- Enfants : 30 mg/kg par jour, sans dépasser 500 mg par jour, en 2 prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la synthèse des parois bactériennes → Effet antibactérien.

Effets indésirables majeurs : Diarrhée, nausées, vomissements, candidoses digestives, réactions allergiques.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Dans les 30 minutes qui suivent un repas pour une meilleure efficacité.

CÉFUROXIME AXÉTIL

(Zinnat)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Indications : Infections ORL et broncho-pulmonaires.

➔ Moment optimal de prise :

Dans les 30 minutes qui suivent un repas pour une meilleure efficacité.

CÉTIRIZINE

(Virlix, Zyrtec)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 2ème génération.

Indication : Allergies.

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants de plus de 6 ans : 10 mg par jour en une prise.
- Enfants de 24 mois à 6 ans : 5 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs histaminergiques → Inhibition de la réaction allergique.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, vertiges, céphalées.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

CÉTIRIZINE

(Virlix, Zyrtec)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 2ème génération.

Indication : Allergies.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

CHOLÉCALCIFÉROL

(Adrigyl, Uvédose, ZymaD)

Classe pharmacologique : Compléments vitaminiques.

Indications : Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

Posologie usuelle : 400 à 4000 UI par jour ou 100 000 à 200 000 UI par trimestre.

Mode d'action simplifié : Augmentation de la capacité à absorber le calcium et les phosphates par l'intestin et le squelette → Augmentation de la minéralisation des os.

Effets indésirables majeurs : Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Contre-indication majeure : Lithiase calcique, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption et pour limiter le risque de lithiase rénale.

CHOLÉCALCIFÉROL

(Adrigyl, Uvédose, ZymaD)

Classe pharmacologique : Compléments vitaminiques.

Indications : Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption et pour limiter le risque de lithiase rénale.

CIPROFLOXACINE

(Ciflox)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones.

Indications : Légionellose, infections ostéo-articulaires, génito-urinaires dont prostatites, hépato-biliaires, digestives, respiratoires, ORL, cutanées, septicémies, endocardites et méningites, tuberculose résistante aux traitements classiques, maladie du charbon.

Posologie usuelle :

- Prise unique : 250 à 500 mg.
- Prises multiples : 500 à 1500 mg par jour en 2 prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne → Destruction des bactéries.

Effets indésirables majeurs : Arthro-myalgies et/ou tendinopathies achiléennes, altération des cartilages de conjugaison chez l'enfant, phototoxicité, nausées, douleurs digestives, vomissements, diarhée.

Contre-indications majeures : Antécédents de tendinopathie, déficit en G6PD, exposition au soleil ou aux rayons UV, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Agomélatine, théophylline, ropinirole.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

→ Moment optimal de prise :

Le matin en prise unique pour une meilleure efficacité.

À distance (2h avant ou 4h après) des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le calcium (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

CIPROFLOXACINE

(Ciflox)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones.

Indications : Légionellose, infections ostéo-articulaires, génito-urinaires dont prostatites, hépato-biliaires, digestives, respiratoires, ORL, cutanées, septicémies, endocardites et méningites, tuberculose résistante aux traitements classiques, maladie du charbon.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin en prise unique pour une meilleure efficacité.

À distance (2h avant ou 4h après) des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le calcium (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

CLARITHROMYCINE LP

(Monozeclar)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des macrolides.

Indications : Angines, pharyngites, infections cutanées bénignes, suppurations bronchiques aiguës et surinfections des bronchites chroniques, pneumopathies aiguës, éradication d'*Helicobacter pylori*, infections à *Mycobacterium avium*.

Posologie usuelle : 500 à 2000 mg par jour en 2 prises.

Mode d'action simplifié : Fixation au ribosome bactérien → Inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Effets indésirables majeurs : Nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, dysgueusies.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle, statines, halofantrines, cisapride, bépridil, mizolastine.

Mise en garde : La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4, il faut être vigilant car il existe de nombreuses autres interactions médicamenteuses.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour une meilleure absorption.

CLARITHROMYCINE LP

(Monozeclar)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des macrolides.

Indications : Angines, pharyngites, infections cutanées bénignes, suppurations bronchiques aiguës et surinfections des bronchites chroniques, pneumopathies aiguës, éradication d'*Helicobacter pylori*, infections à *Mycobacterium avium*.

Mise en garde : La clarithromycine est responsable de nombreux effets indésirables, il faut être vigilant lors de la prise concomitante d'autres médicaments.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour une meilleure absorption.

CLOBAZAM

(Urbanyl)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques et anti-épileptiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), épilepsie sous toutes ses formes, névralgies du trijumeau, douleurs de désafférentation fulgurantes, sevrage alcoolique.

Posologie usuelle :

- Effet anxiolytique : 5 à 60 mg par jour en plusieurs prises.
- Effet anti-épileptiques : 5 à 10 mg, 3 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

CLOBAZAM

(Urbanyl)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques et anti-épileptiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), épilepsie sous toutes ses formes, névralgies du trijumeau, douleurs de désafférentation fulgurantes, sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

CLONAZÉPAM

(Rivotril)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anti-épileptiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), épilepsie sous toutes ses formes, névralgies du trijumeau, douleurs de désafférentation fulgurantes, sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 0,05 à 0,1 mg/kg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

CLONAZÉPAM

(Rivotril)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anti-épileptiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), épilepsie sous toutes ses formes, névralgies du trijumeau, douleurs de désafférentation fulgurantes, sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

CLORAZÉPATE DIPOTASSIQUE ✚

(Tranxène)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 5 à 90 mg par jour en plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

CLORAZÉPATE DIPOTASSIQUE

(Tranxène)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

CLOMIPRAMINE

(Anafranil)

Classe pharmacologique : Antidépresseurs tricycliques.

Indications : Troubles dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs, douleurs neuropathiques, énurésie et terreurs nocturnes chez l'enfant.

Posologie usuelle :

- Adultes : 25 à 150 mg par jour en 1 à 3 prises.
- Enfants de plus de 10 ans : 10 à 30 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Diminution de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine → Augmentation de leur transmission.

Effets indésirables majeurs : Asthénie, vertiges, levée d'inhibition avec risque suicidaire, effets atropiniques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie, mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire), hypotension orthostatique, nausées, prise de poids, impuissance.

Contre-indications majeures : Glaucome par fermeture de l'angle, obstacle urétro-prostatique avec risque de rétention urinaire, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : IMAO non séléctifs.

Mise en garde : En association avec d'autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergique, il peut y avoir apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, agitation, confusion, tremblements, sueurs, frissons, tachycardie) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

➔ Moment optimal de prise :

À midi pour une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables.

CLOMIPRAMINE

(Anafranil)

Classe pharmacologique : Antidépresseurs tricycliques.

Indications : Troubles dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs, douleurs neuropathiques, énurésie et terreurs nocturnes chez l'enfant.

Mise en garde : En association avec d'autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergique, il peut y avoir apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, agitation, confusion, tremblements, sueurs, frissons, tachycardie) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

➔ Moment optimal de prise :

À midi pour une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables.

COLCHICINE

Classe pharmacologique : Anti-goutteux.

Indications : Traitement et prévention des crises de goutte, chondrocalcinose articulaire, maladie périodique, maladie de Behçet.

Posologie usuelle : 1 à 2 mg par jour en une à plusieurs prises, maximum 1 mg par prise.

Mode d'action simplifié :
- Inhibition de la précipitation des cristaux d'urates.
- Action anti-inflammatoire.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs devant conduire à l'arrêt du traitement (ils sont les signes d'un surdosage), hématotoxicité, troubles neuromyopathiques.

Contre-indications majeures : Insuffisance hépatique ou rénale sévère, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Macrolides (sauf la spiramycine), pristinamycine, ralentisseurs du transit intestinal (car masquent la diarrhée qui est un signe de surdosage).

Mises en garde :
- La colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- Signes de surdosage : Diarrhée (imposant l'arrêt pendant 3 jours minimum), vomissements, paralysie neuro-musculaire, dépression respiratoire, convulsions.

➔ Moment optimal de prise :

Privilégier une prise le soir car les crises de goutte sont plus fréquentes à ce moment de la journée.

Près des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs.

COLCHICINE

Classe pharmacologique : Anti-goutteux.

Indications : Traitement et prévention des crises de goutte, chondrocalcinose articulaire, maladie périodique, maladie de Behçet.

Mises en garde :

- La colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- Signes de surdosage : Diarrhée (imposant l'arrêt pendant 3 jours minimum), vomissements, paralysie neuro-musculaire, dépression respiratoire, convulsions.

➔ Moment optimal de prise :

Privilégier une prise le soir car les crises de goutte sont plus fréquentes à ce moment de la journée.

Près des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs.

COLCHICINE/OPIUM/TIÉMONIUM MÉTHYLSULFATE

(Colchimax)

Classes pharmacologiques : Anti-goutteux, antalgiques opioïdes et antispasmodiques mixtes (musculotropes et anticholinergiques).

Indications : Traitement et prévention des crises de goutte, chondrocalcinose articulaire, maladie périodique, maladie de Behçet.

Posologie usuelle : 1 à 2 mg de colchicine (maximum 1 mg par prise), 12,5 à 25 mg de poudre d'opium, 50 à 100 mg de tiémonium méthylsulfate par jour en une à deux prises.

Modes d'action simplifiés :

- Colchicine : Inhibition de la précipitation des cristaux d'urates et action anti-inflammatoire.
- Opium : Diminution de la douleur et des diarrhées pouvant être provoquées par la colchicine.
- Tiémonium méthylsulfate : Action antispasmodique → Diminution des diarrhées pouvant être provoquées par la colchicine.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs devant conduire à l'arrêt du traitement, hématotoxicité, troubles neuromyopathiques, effets anti-cholinergiques.

Contre-indications majeures : Insuffisance hépatique ou rénale sévère, risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Macrolides (sauf la spiramycine), pristinamycine, faire attention aux ralentisseurs du transit intestinal (car ils masquent la diarrhée qui est un signe de surdosage).

Mises en garde :

- La colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- Signes de surdosage : Diarrhée (imposant l'arrêt pendant 3 jours minimum), vomissements, paralysie neuro-musculaire, dépression respiratoire, convulsions.

➔ Moment optimal de prise :

Privilégier une prise le soir car les crises de goutte sont plus fréquentes à ce moment de la journée et car l'opium entraîne une sédation.

Près des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs.

COLCHICINE/OPIUM/TIÉMONIUM MÉTHYLSULFATE ✚

(Colchimax)

Classes pharmacologiques : Anti-goutteux, antalgiques opioïdes et antispasmodiques mixtes (musculotropes et anticholinergiques).

Indications : Traitement et prévention des crises de goutte, chondrocalcinose articulaire, maladie périodique, maladie de Behçet.

Mises en garde :

- La colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- Signes de surdosage : Diarrhée (imposant l'arrêt pendant 3 jours minimum), vomissements, paralysie neuro-musculaire, dépression respiratoire, convulsions.

➔ Moment optimal de prise :

Privilégier une prise le soir car les crises de goutte sont plus fréquentes à ce moment de la journée et car l'opium entraîne une sédation.

Près des repas pour diminuer les effets secondaires digestifs.

DABIGATRAN

(Pradaxa)

Classe pharmacologique : Anticoagulants oraux directs.

Indications : Accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes, prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée.

Posologie usuelle :

- Prévention en cas de chirurgie : 75 à 110 mg par jour en une prise le premier jour, 150 à 220 mg par jour en 2 prises ensuite.
- Traitement et prévention hors chirurgie : 220 à 300 mg par jour en 2 prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la thrombine → Inhibition de la coagulation.

Effets indésirables majeurs : Réactions hémorragiques, anormalies de la fonction hépatique, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, nausées).

Contre-indications majeures : Saignement évolutif cliniquement significatif, lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur, porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres anticoagulants, AINS, itraconazole, kétoconazole, ciclosporine, tacrolimus.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité tôt le lendemain matin (quand la coagulabilité est maximale).

Une prise en dehors des repas permet une meilleure efficacité si les effets indésirables digestifs ne sont pas trop importants.

DABIGATRAN

(Pradaxa)

Classe pharmacologique : Anticoagulants oraux directs.

Indications : Accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes, prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité tôt le lendemain matin (quand le risque de formation de caillot sanguin est maximal).

Une prise en dehors des repas permet une meilleure efficacité si les effets indésirables digestifs ne sont pas trop importants.

DESLORATATINE

(Aerius)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 2ème génération.

Indication : Allergies.

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants de plus de 12 ans : 5 mg par jour en une prise.
- Enfants de 6 à 11 ans : 2,5 mg par jour en une prise.
- Enfants de 1 à 5 ans : 1,25 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs histaminergiques → Inhibition de la réaction allergique.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, vertiges, céphalées.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

DESLORATATINE

(Aerius)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 2ème génération.

Indication : Allergies.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

DIAZÉPAM

(Valium)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques et anti-épileptiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), épilepsie sous toutes ses formes, névralgies du trijumeau, douleurs de désafférentation fulgurantes, sevrage alcoolique.

Posologie usuelle :

- Effet anxiolytique : 5 à 20 mg par jour en une à plusieurs prises.
- Effet anti-épileptique : 5 à 40 mg par jour en 2 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

DIAZÉPAM

(Valium)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques et anti-épileptiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), épilepsie sous toutes ses formes, névralgies du trijumeau, douleurs de désafférentation fulgurantes, sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

DICLOFÉNAC

(Voltarène, Voltarène LP)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques et traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.

Posologie usuelle : 75 à 150 mg par jour en 1 à 3 prises par jour.

Mode d'action simplifié : Inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2 → Effets anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

Effets indésirables majeurs : Nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, hémorragie digestive, ulcère gastro-duodénal, allergies, vertiges, céphalées, hypertension artérielle, oedèmes, risque accu de thromboses et d'accidents vasculaires et cérébraux, insuffisance rénale fonctionnelle.

Contre-indications majeures : Ulcère gastro-duodénal en évolution, insuffisance cardiaque, athérome compliqué, femme enceinte (> 24 semaines d'aménorrhée), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres AINS, anticoagulants, lithium, méthotrexate à forte dose, salicylés à forte dose.

Mise en garde : Traitement de courte durée et à la dose la plus faible possible.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, le moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

DICLOFÉNAC

(Voltarène, Voltarène LP)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques et traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.

Mise en garde : Traitement de courte durée et à la dose la plus faible possible.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, le moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

DIGOXINE

(Hémigoxine)

Classe pharmacologique : Hétérosides cardiotoniques.

Indications : Insuffisance cardiaque, troubles du rythme.

Posologie usuelle : 0,125 à 0,250 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Blocage de la pompe Na/K ATPase.

- Augmentation de la contractilité et de la tonicité cardiaque.
- Diminution de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire et de la fréquence sinusale → Diminution des tachycardies supraventriculaires.

Effets indésirables majeurs : Hyperexcitabilité ventriculaire, troubles digestifs, troubles de la vision, troubles psychiatriques.

Contre-indications majeures : Blocs atrio-ventriculaires du 2ème et 3ème degré non appareillés, hyperexcitabilité ventriculaire, tachycardies atriales et fibrillation auriculaire, hypokaliémie non corrigée, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Calcium en IV, millepertuis, sultopride, autres médicaments bradycardisants, médicaments torsadogènes.

Mises en garde :

- La digoxine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin pour une meilleure efficacité.

DIGOXINE

(Hémigoxine)

Classe pharmacologique : Hétérosides cardiotoniques.

Indications : Insuffisance cardiaque, troubles du rythme.

Mises en garde :

- La digoxine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin pour une meilleure efficacité.

DILTIAZEM LP

(Bi-tildiem LP, Mono-tildiem LP)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Angor, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle (Mono-tildiem LP uniquement).

Posologie usuelle :

- Bi-tildiem LP : 90 à 180 mg, deux fois par jour.
- Mono-tildiem LP : 200 à 300 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié :

- Angor : Baisse de l'activité du nœud sinusal → Baisse de la conduction électrique du coeur → Ralentissement du cœur.
- Hypertension artérielle : Vasodilatation et coronarodilatation.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, bradycardie, hypotension orthostatique, bloc atrio-ventriculaire, céphalées, asthénie, troubles digestifs, hyperplasie gingivale.

Contre-indications majeures : Insuffisance cardiaque non contrôlée, bloc atrio-ventriculaire, hypotension, bradycardie sévère, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Médicaments torsadogènes, nifédipine, dérivés de l'ergot.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise : Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne dans le cadre du traitement de l'hypertesion artérielle.
Une prise le soir, plus efficace, ne pourra être envisagée qu'après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).
Le matin, pour une meilleure efficacité dans le cadre du traitement de l'angor.

DILTIAZEM LP

(Bi-tildiem LP, Mono-tildiem LP)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Angor, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle (Mono-tildiem LP uniquement).

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne dans le cadre du traitement de l'hypertesion artérielle.

Le matin, pour une meilleure efficacité dans le cadre du traitement de l'angor.

DIOSMECTITE

(Smecta)

Classe pharmacologique : Pansements digestifs.

Indications : Traitement de la diarrhée aiguë et de la diarrhée fonctionnelle chronique, traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-intestinales fonctionnelles.

Posologie usuelle : 1 à 2 sachets, 3 fois par jour.

Mode d'action simplifié :

- Adsorption des gaz intestinaux et de l'eau
- Fixation des toxines microbiennes
- Restauration de la perméabilité normale de la muqueuse intestinale en la tapissant.

Effet indésirable majeur : Constipation.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Nécessite un délai de 2h avant et après la prise de n'importe quel autre médicament (surtout les médicaments à marge thérapeutique étroite).

Conseils associés :

- Ne pas prendre d'autres médicaments dans les 2h qui précèdent ou qui suivent la prise.
- Se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées.
- Éviter les fruits et légumes, les plats épicés, les aliments ou boissons glacés.
- Privilégier le riz et les viandes grillées.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas en cas de diarrhée ou après les repas en cas de reflux gastro-oesophagien.

DIOSMECTITE

(Smecta)

Classe pharmacologique : Pansements digestifs.

Indications : Traitement de la diarrhée aiguë et de la diarrhée fonctionnelle chronique, traitement symptomatique des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles.

Conseils associés :

- Ne pas prendre d'autres médicaments dans les 2h qui précèdent ou qui suivent la prise.
- Réhydratation par des boissons abondantes, salées ou sucrées.
- Éviter les fruits et légumes, les plats épicés, les aliments ou boissons glacés.
- Privilégier le riz et les viandes grillées.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas en cas de diarrhée ou après les repas en cas de reflux gastro-oesophagien.

DIVALPROATE DE SODIUM

(Dépakote)

Classe pharmacologique : Normothymiques et thymorégulateurs.

Indications : Traitement curatif ou préventif des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

Posologie usuelle : 750 mg à 2 g par jour en 2 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Actions antimaniaque, stabilisatrice d'humeur et anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Sédation, hypotonie, manifestations confusionnelles, troubles digestifs transitoires, céphalées, prise de poids avec oedèmes, aménorrhées et irrégularités menstruelles.

Contre-indications majeures : Femme enceinte ou en âge de procréer, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Méfloquine, millepertuis.

Mise en garde : S'assurer d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

➔ **Moment optimal de prise :**

Pendant le repas pour une meilleure absorption.

DIVALPROATE DE SODIUM

(Dépakote)

Classe pharmacologique : Normothymiques et thymorégulateurs.

Indications : Traitement curatif ou préventif des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

Mise en garde : S'assurer d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption.

DOMPÉRIDONE

(Motilium)

Classe pharmacologique : Antiémétiques.

Indications : Traitement symptomatique des nausées et vomissements, sensations de distention épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgiations gastriques.

Posologie usuelle : 10 mg, 3 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste de la dopamine → Effet anti-vomitif.

Effets indésirables majeurs : Allongement de l'intervalle QT et risque de mort subite.

Contre-indications majeures : Affections cardiaques, hémorragie, obstruction ou perforation gastro-intestinale, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments allongeant l'espace QT, inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, anticholinergiques.

Mises en garde :

- À n'utiliser que sur la durée la plus courte possible (7 jours maximum) et à la dose la plus faible.
- Ne pas utiliser chez l'enfant.

➔ Moment optimal de prise :

15 à 30 minutes avant chacun des repas de la journée pour une absorption plus rapide et une durée d'action plus longue, et le soir au coucher si nécessaire.

DOMPÉRIDONE

(Motilium)

Classe pharmacologique : Antiémétiques.

Indications : Traitement symptomatique des nausées et vomissements, sensations de distention épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgiations gastriques.

Mises en garde :

- A n'utiliser que sur la durée la plus courte possible (7 jours maximum) et à la dose la plus faible.
- Ne pas utiliser chez l'enfant.

➔ Moment optimal de prise :

15 à 30 minutes avant chacun des repas de la journée pour une absorption plus rapide et une durée d'action plus longue, et le soir au coucher si nécessaire.

DOXYCYCLINE

(Doxy, Toléxine)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des tétracyclines.

Indications : Infections (acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes, rosacée, maladie de Lyme, infections à *Chlamydiae*, infections à *Haemophilus influenzae*, infections à mycoplasmes, leptospirose, brucellose, pasteurelloses, rickettsioses, gonococcie, syphilis, choléra, fièvre Q).

Posologie usuelle : 100 à 200 mg par jour en une prise la plupart du temps.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la synthèse protéique des bactéries.

Effets indésirables majeurs : Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail chez l'enfant de moins de 8 ans, photosensibilisation, rash, troubles digestifs, ulcérations oesophagiennes, réactions allergiques, hypertension intracrânienne bénigne, troubles hématologiques, atteintes hépatiques.

Contre-indications majeures : Enfants de moins de 8 ans, grossesse à partir du 2ème trimestre, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Rétinoïdes par voie générale (risque d'hypertention intracrânienne).

Conseil associé : Prendre avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise pour éviter les ulcérations oesophagiennes.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

À distance (2h avant ou 4h après) des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le calcium (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

Pendant le repas pour éviter les effets indésirables digestifs.

DOXYCYCLINE

(Doxy, Toléxine)

Classe pharmacologique : Antibiotiques de la famille des tétracyclines.

Indications : Infections (acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes, rosacée, maladie de Lyme, infections à *Chlamydiae*, infections à *Haemophilus influenzae*, infections à mycoplasmes, leptospirose, brucellose, pasteurelloses, rickettsioses, gonococcie, syphilis, choléra, fièvre Q).

Conseil associé : Prendre avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise pour éviter les ulcérations oesophagiennes.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

À distance (2h avant ou 4h après) des ions comme le fer, l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le calcium (que l'on retrouve dans les anti-acides locaux, les supplémentations en fer, en magnésium ou le lait) pour éviter une diminution de l'absorption, de l'efficacité et l'apparition de résistances.

Pendant le repas pour éviter les effets indésirables digestifs.

DOXYLAMINE

(Donormyl)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 1ère génération.

Indication : Insomnie occasionnelle et transitoire.

Posologie usuelle : 7,5 à 15 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action anti-H1 et atropinique → Action sédative → Réduction du délai d'endormissement et amélioration de la qualité et de la durée du sommeil.

Effets indésirables majeurs : Effets atropiniques (constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, palpitations cardiaques, confusion), somnolence diurne, rhabdomyolyse, abus et dépendance.

Contre-indications majeures : Glaucome par fermeture de l'angle, obstacle urétro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire, apnées du sommeil, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Alcool, autres médicaments atropiniques, autres médicaments sédatifs.

Mise en garde : Prendre la plus petite dose nécessaire, pendant 5 jours maximum pour prévenir des risques de dépendance.

→ Moment optimal de prise :

Le soir 15 à 30 minutes avant le coucher.

DOXYLAMINE

(Donormyl)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 1ère génération.

Indication : Insomnie occasionnelle et transitoire.

Mise en garde : Prendre la plus petite dose nécessaire, pendant 5 jours maximum pour prévenir des risques de dépendance.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir 15 à 30 minutes avant le coucher.

ÉNALAPRIL

(Rénitec)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Posologie usuelle : 2,5 à 40 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

- Diminution de la vasoconstriction et de l'aldostérone → Baisse de la pression artérielle.
- Inhibition de la dégradation de bradykinine → Augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices → Baisse de la pression artérielle mais peut provoquer une toux d'irritation.
- Augmentation du flux sanguin rénal → Effet néphroprotecteur.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

ÉNALAPRIL

(Rénitec)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

ÉNALAPRIL/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Corénitec)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques thiazidiques.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 20 mg d'énalapril et 12,5mg d'hydrochlorothiazide par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Enalapril : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II → Baisse de la pression artérielle.
- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, insuffisance rénale fonctionnelle, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, alcalose métabolique.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

ÉNALAPRIL/ HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Corénitec)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques thiazidiques.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

ÉNALAPRIL/LERCANIDIPINE

(Lercapress)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs calciques.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 20 mg d'énalapril et 10 à 20 mg de lercanidipine par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Enalapril : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II → Baisse de la pression artérielle.
- Lercanidipine : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs, oedèmes des jambes, flush, tachycardie, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise : Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Une prise le soir, plus efficace, ne pourra être envisagée qu'après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

ÉNALAPRIL/LERCANIDIPINE

(Lercapress)

Classes pharmacologiques : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs calciques.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Une prise le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

ÉSOMÉPRAZOLE ✚

(Inexium)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants à partir de 12 ans : 20 à 40 mg par jour en une prise.
- Enfants de 1 à 11 ans et de 10 kg ou plus : 10 mg par jour (maximum 1 mg/kg par jour) en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition irréversible de la pompe à protons → Action anti-acide.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération bactérienne intra-gastrique, céphalées, rash cutané, augmentation des transaminases.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Atazanavir, clopidogrel.

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

ÉSOMÉPRAZOLE

(Inexium)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

FLUINDIONE

(Préviscan)

Classe pharmacologique : Anti-vitamines K.

Indications : Traitement et prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et certains troubles du rythme cardiaque).

Posologie usuelle : 5 mg à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la vitamine K qui est nécessaire à la coagulation → Effet anticoagulant → Diminution du risque de formation de caillots dans les artères et les veines.

Effets indésirables majeurs : Risque hémorragique si surdosage ou si lésion préexistante pouvant saigner.

Contre-indications majeures : Syndromes hémorragiques et lésions susceptibles de saigner, ulcère gastroduodénal évolutif, diarrhée, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres fluidifiants sanguins, AINS, miconazole, millepertuis, antibiotiques, oestrogènes.

Conseil associé : Éviter les changements alimentaires brusques notamment concernant les aliments riches en vitamine K comme les choux, les brocolis, les épinards, le persil, la laitue, l'huile de colza ou le soja.

Mise en garde :

- La fluindione est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- En cas d'oubli inférieur à 8h, prendre le comprimé, en cas d'oubli supérieur à 8h, ne pas le prendre.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité et pour permettre une adaptation posologique plus rapide puisque les prises de sang sont faites le matin.

FLUINDIONE

(Préviscan)

Classe pharmacologique : Anti-vitamines K.

Indications : Traitement et prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et certains troubles du rythme cardiaque).

Conseils associés : Éviter les changements alimentaires brusques notamment concernant les aliments riches en vitamine K comme les choux, les brocolis, les épinards, le persil, la laitue, l'huile de colza ou le soja.

Mise en garde :

- La fluindione est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y existe de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- En cas d'oubli inférieur à 8h, prendre le comprimé, en cas d'oubli supérieur à 8h, ne pas le prendre.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité et pour permettre une adaptation posologique plus rapide puisque les prises de sang sont faites le matin.

FLUTICASONE

(Flixotide)

Classe pharmacologique : Corticoïdes inhalés.

Indications : Traitement de fond de l'asthme persistant, toux spasmodique, laryngo-trachéites spasmodiques, bronchites asthmatiformes de l'enfant, bronchopneumopathies chroniques obstructives spastiques.

Posologie usuelle :

- Adultes : 100 à 1000 µg, 2 fois par jour.
- Enfants de plus de 4 ans : 50 à 200 µg, 2 fois par jour.
- Enfants de plus de 1 an : 50 à 100 µg, 2 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien.

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux consituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseils associés :

- Se rincer la bouche après chaque utilisation.
- Agiter l'appareil, expirer complètement avant de mettre l'embout buccal entre les lèvres (le fond de la cartouche orienté vers le haut) et inspirer par la bouche aussi profondément que possible en déclenchant la pulvérisation, puis retenir sa respiration pendant 10 secondes.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol et vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

FLUTICASONE

(Flixotide)

Classe pharmacologique : Corticoïdes inhalés.

Indications : Traitement de fond de l'asthme persistant, toux spasmodique, laryngo-trachéites spasmodiques, bronchites asthmatiformes de l'enfant, bronchopneumopathies chroniques obstructives spastiques.

Conseils associés :

- Se rincer la bouche après chaque utilisation.
- Agiter l'appareil, expirer complètement avant de mettre l'embout buccal entre les lèvres (le fond de la cartouche orienté vers le haut) et inspirer par la bouche aussi profondément que possible en déclenchant la pulvérisation, puis retenir sa respiration pendant 10 secondes.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol et vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

FLUTICASONE/SALMÉTÉROL

(Sérétide)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Posologie usuelle : 1 inhalation de 50 à 500 µg de fluticasone et 25 à 50 µg de salmétérol, 1 à 2 fois par jour.

Modes d'action simplifiés :

- Budésonide : Effet anti-inflammatoire local puissant sur l'inflammation bronchique (composante majeure de l'asthme).
- Formotérol : Action agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Irritation locale transitoire, candidoses oro-pharyngées nécessitant l'arrêt du traitement, pneumonies, freinage cortico-surrénalien, céphalées, vertiges et palpitations (très rares).

Contre-indications majeures : Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion engogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

FLUTICASONE/SALMÉTÉROL

(Sérétide)

Classes pharmacologiques : Corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Conseil associé : Se rincer la bouche après chaque utilisation.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et pour respecter la sécrétion endogène de cortisol si une seule prise suffit. Une deuxième prise vers 15h pour un effet anti-inflammatoire plus important, si besoin. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près du repas pour une meilleure tolérance.

FLUVASTATINE

(Lescol)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Posologie usuelle : 20 à 80 mg par jour en une à deux prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'HMG-coA réductase → Inhibition de la synthèse du cholestérol endogène → Baisse des LDL circulants → Actions hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante modérée → Diminution du risque de formation de plaques d'athérome.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, myalgies et rhabdomyolyse, céphalées, asthénie, réactions cutanées, atteinte hépatique avec élévation des transaminases, hyperglycémie et induction d'un diabète.

Contre-indications majeures : Atteinte hépatique, myopathie, insuffisance rénale sévère, enfants, grossesse et allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Acide fusidique, fibrates et autres statines.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité lorsqu'une seule prise est suffisante.

FLUVASTATINE

(Lescol)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité lorsqu'une seule prise est suffisante.

FORMOTÉROL

(Foradil)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant modéré à sévère et traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

Posologie usuelle :

- Traitement de fond de l'asthme : 12 µg, 2 fois par jour chez l'adulte et 50 µg, 2 fois par jour chez l'enfant de plus de 4 ans.
- Prévention de l'asthme d'effort : 12 à 24 µg, 30 minutes avant l'effort.

Mode d'action simplifié : Agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Céphalées, vertiges et palpitations (très rares).

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, pendant le repas. 1/3 de la dose quotidienne vers 8h et les 2/3 restants vers 20h lorsque la dose journalière doit être fractionnée.

Pendant le repas.

FORMOTÉROL

(Foradil)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant modéré à sévère et traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, pendant le repas. 1/3 de la dose quotidienne vers 8h et les 2/3 restants vers 20h lorsque la dose journalière doit être fractionnée.

Pendant le repas.

FOSFOMYCINE TROMÉTAMOL

(Monuril)

Classe pharmacologique : Antibiotiques.

Indications : Cystites aiguës non compliquées chez la femme, infections urinaires et bactériuries asymptomatiques de la femme enceinte.

Posologie usuelle : 1 sachet en prise unique.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie → Destruction de la bactérie.

Effets indésirables majeurs : Diarrhée, nausées, vertiges, céphalées.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Anticoagulants oraux.

Conseil associé : Éviter d'uriner dans les 3 heures qui suivent la prise.

➔ Moment optimal de prise :

De préférence au coucher pour un temps d'action plus long dans la vessie.

À distance des repas (au moins 2 heures avant ou 3 heures après) pour une meilleure résorption.

FOSFOMYCINE TROMÉTAMOL

(Monuril)

Classe pharmacologique : Antibiotiques.

Indications : Cystites aiguës non compliquées chez la femme, infections urinaires et bactériuries asymptomatiques de la femme enceinte.

Conseil associé : Éviter d'uriner dans les 3 heures qui suivent la prise.

➔ Moment optimal de prise :

De préférence au coucher pour un temps d'action plus long dans la vessie.

À distance des repas (au moins 2 heures avant ou 3 heures après) pour une meilleure résorption.

FUROSÉMIDE

(Lasilix, Lasilix retard)

Classe pharmacologique : Diurétiques de l'anse.

Indications : Hypertension artérielle chez les insuffisants rénaux, oedèmes.

Posologie usuelle : 20 à 120 mg par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié :

- Inhibition du transporteur Na/K/2Cl de l'anse de Henlé → Inhibition de la réabsorption du sodium, du potassium et du chlore → Élimination de sodium, de potassium, de chlore et d'eau → Diminution de la pression arterielle (effet rapide, intense et de courte durée).
- Baisse de la résorption du calcium et du magnésium.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hypokaliémie, hyponatrémie, déshydratation, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperglycémie, hyperlipémie, hyperuricémie et crise de goutte, ototoxicité, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, troubles hydroélectrolytiques, cirrhose, obstacle sur voie urinaire, déshydratation, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pendant le repas pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

FUROSÉMIDE

(Lasilix, Lasilix retard)

Classe pharmacologique : Diurétiques de l'anse.

Indications : Hypertension artérielle chez les insuffisants rénaux, oedèmes.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pendant le repas pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

GABAPENTINE

(Neurontin)

Classe pharmacologique : Anti-épileptiques.

Indications : Traitement des épilepsies partielles, douleurs neuropathiques périphériques.

Posologie usuelle : 900 mg à 3,6 g par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Augmentation de la transmission gabaergique → Effet inhibiteur sur les convulsions.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, vertiges, troubles de l'équilibre, asthénie, céphalées, tremblements, troubles psychiques (idées suicidaires), prise de poids, abus, dépendance, nausées, vomissements.

Contre-indications majeures : Idées suicidaires, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Mise en garde : L'arrêt doit se faire progressivement sur une semaine environ pour éviter un syndrome de sevrage.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant un repas riche en protéines pour une meilleure tolérance, une meilleure absorption et une action plus rapide.

GABAPENTINE

(Neurontin)

Classe pharmacologique : Anti-épileptiques.

Indications : Traitement des épilepsies partielles, douleurs neuropathiques périphériques.

Mise en garde : L'arrêt doit se faire progressivement sur une semaine environ pour éviter un syndrome de sevrage.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant un repas riche en protéines pour une meilleure tolérance, une meilleure absorption et une action plus rapide.

GLIBENCLAMIDE

(Daonil, Hémi-daonil)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 2,5 à 15 mg par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules ß du pancréas.

Effets indésirables majeurs : Risque d'hypoglycémie prolongée, effet antabuse si alcool, troubles visuels transitoires, nausées.

Contre-indications majeures : Diabète de type 1, intolérance au lactose, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Miconazole, glinides, alcool.

Mises en garde :

- Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.
- Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Plutôt le matin, 15 à 30 minutes avant le petit-déjeuner ou, à défaut, pendant le petit-déjeuner, car l'insuline a un effet hypoglycémiant plus élevé à ce moment de la journée.

GLIBENCLAMIDE

(Daonil, Hémi-daonil)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Mises en garde :

- Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.
- Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Plutôt le matin, 15 à 30 minutes avant le petit-déjeuner ou, à défaut, pendant le petit-déjeuner, car l'insuline a un effet hypoglycémiant plus élevé à ce moment de la journée.

GLICLAZIDE

(Diamicron)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 2,5 à 15 mg par jour en une à plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules ß du pancréas.

Effets indésirables majeurs : Risque d'hypoglycémie prolongée, effet antabuse si alcool, troubles visuels transitoires, nausées.

Contre-indications majeures : Diabète de type 1, intolérance au lactose, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Miconazole, glinides, alcool.

Mises en garde :

- Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.
- Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Plutôt le matin, 15 à 30 minutes avant le petit-déjeuner ou, à défaut, pendant le petit-déjeuner, car l'insuline a un effet hypoglycémiant plus élevé à ce moment de la journée.

GLICLAZIDE

(Diamicron)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Mises en garde :

- Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.
- Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Plutôt le matin, 15 à 30 minutes avant le petit-déjeuner ou, à défaut, pendant le petit-déjeuner, car l'insuline a un effet hypoglycémiant plus élevé à ce moment de la journée.

GLIMÉPIRIDE

(Amarel)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 2,5 à 15 mg par jour en une prise la plupart du temps.

Mode d'action simplifié : Stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules ß du pancréas.

Effets indésirables majeurs : Risque d'hypoglycémie prolongée, effet antabuse si alcool, troubles visuels transitoires, nausées.

Contre-indications majeures : Diabète de type 1, intolérance au lactose, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Miconazole, glinides, alcool.

Mises en garde :

- Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.
- Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Plutôt le matin, 15 à 30 minutes avant le petit-déjeuner ou, à défaut, pendant le petit-déjeuner, car l'insuline a un effet hypoglycémiant plus élevé à ce moment de la journée.

GLIMÉPIRIDE

(Amarel)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Mises en garde :

- Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.
- Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Plutôt le matin, 15 à 30 minutes avant le petit-déjeuner ou, à défaut, pendant le petit-déjeuner, car l'insuline a un effet hypoglycémiant plus élevé à ce moment de la journée.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Ésidrex)

Classe pharmacologique : Diurétiques thiazidiques.

Indications : Hypertension artérielle, oedèmes, insuffisance cardiaque congestive.

Posologie usuelle : 6,25 à 25 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, hypokaliémie, cirrhose, grossesse, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hypokaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pendant le repas pour une meilleure efficacité. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

(Ésidrex)

Classe pharmacologique : Diurétiques thiazidiques.

Indications : Hypertension artérielle, oedèmes, insuffisance cardiaque congestive.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pendant le repas pour obtenir une meilleure efficacité. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ IRBÉSARTAN

(Coaprovel)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 150 à 300 mg d'hydrochlorothiazide et 12,5 à 25mg d'irbésartan par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Irbésartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ IRBÉSARTAN

(Coaprovel)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ LOSARTAN

(Fortzaar, Hyzaar)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 50 à 100 mg de losartan et 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Losartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ LOSARTAN

(Fortzaar, Hyzaar)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ NÉBIVOLOL

(Conébilox, Temeritduo)

Classes pharmacologique : Diurétiques thiazidiques et ß-bloquants cardio-sélectifs.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide et 5 mg de nébivolol par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Bisoprolol : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, masque les signes d'hypoglycémie, bronchoconstriction, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, hypokaliémie, cirrhose, grossesse, asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hypokaliémiants, autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise : Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ NÉBIVOLOL

(Conébilox, Temeritduo)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et ß-bloquants cardio-sélectifs.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ RAMIPRIL

(Cotriatec)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 12,5mg d'hydrochlorothiazide et 5mg de ramipril par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Ramipril : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, toux sèche motivant l'arrêt du traitement, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ RAMIPRIL

(Cotriatec)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ VALSARTAN

(Cotareg)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 12,5 à 25mg d'hydrochlorothiazide et 80 à 160mg de valsartan par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Valsartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ VALSARTAN

(Cotareg)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ TELMISARTAN

(Micardisplus)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide, 40 à 80 mg de telmisartan par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Hydrochlorothiazide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Telmisartan : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROCHLOROTHIAZIDE/ TELMISARTAN

(Micardisplus)

Classes pharmacologiques : Diurétiques thiazidiques et sartans.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne. Ce mode de prise permet également d'éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi de réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

HYDROXYDE D'ALUMINIUM/ HYDROXYDE DE MAGNESIUM

(Maalox)

Classes pharmacologiques : Anti-acides.

Indications : Brûlures d'estomac et remontées acides.

Posologie usuelle : 1 à 2 sachets ou 1 à 2 comprimés, 6 fois par jour maximum.

Mode d'action simplifié : Neutralisation de l'acide chlorhydrique et effet tampon → Diminution de l'acidité de la sécrétion gastrique → Effet protecteur de la muqueuse oesogastroduodénale.

Effets indésirables majeurs : Diarrhée, constipation.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Nécessite un délai de 2h avant et après la prise de n'importe quel autre médicament (surtout les médicaments à marge thérapeutique étroite).

Conseil associé : Ne pas prendre d'autres médicaments dans les 2h qui précèdent ou qui suivent la prise.

→ Moment optimal de prise :

Soit à distance des repas (90 minutes après le début du repas) pour une meilleure résorption, soit au moment des douleurs.

HYDROXYDE D'ALUMINIUM/ HYDROXYDE DE MAGNESIUM

(Maalox)

Classes pharmacologiques : Anti-acides.

Indications : Brûlures d'estomac et remontées acides.

Conseil associé : Ne pas prendre d'autres médicaments dans les 2h qui précèdent ou qui suivent la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Soit à distance des repas (90 minutes après le début du repas) pour une meilleure résorption, soit au moment des douleurs.

HYDROXYZINE

(Atarax)

Classe pharmacologique : Antihistaminiques H1 de 1ère génération.

Indications : Anxiété, insomnie d'endormissement, troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans, manifestations allergiques diverses.

Posologie usuelle :

- Adultes : 50 à 100 mg par jour en plusieurs prises.
- Enfants : 1 mg/kg par jour.

Mode d'action simplifié : Effets anti-histaminergique et anticholinergique → Actions sédative, anxiolytique et antiprurigineuse.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, excitation, constipation.

Contre-indications majeures : Glaucome par fermeture de l'angle, obstacle urétro-prostatique avec risque de rétention urinaire, patients à risque d'allongement de l'espace QT, pathologies cardiovasculaires, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicament allongeant l'espace QT, alcool, bétahistine, autres médicaments sédatifs, autres médicaments anticholinergiques.

Mise en garde : Prendre la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte, limitée à 4 à 12 semaines.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour moins d'effets indésirables. Au coucher lorsqu'elle est prescrite contre les troubles du sommeil, pendant ou juste après le repas lorsque c'est l'effet anxiolytique qui est recherché.

HYDROXYZINE

(Atarax)

Classe pharmacologique : Antihistaminiques H1 de 1ère génération.

Indications : Anxiété, insomnie d'endormissement, troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans, manifestations allergiques diverses.

Mise en garde : Prendre la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte, limitée à 4 à 12 semaines.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour moins d'effets indésirables. Au coucher lorsqu'elle est prescrite contre les troubles du sommeil, pendant ou juste après le repas lorsque c'est leffet anxiolytique qui est recherché.

IBUPROFÈNE

(Advil, Antarène, Nurofen, Spedifen, Spifen)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Fièvre et/ou douleurs.

Mode d'action simplifié : Inhibition des cyclooxygénases 1 et 2 → Inhibition de la synthèse des prostaglandines → Propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

Posologie usuelle :

- Adultes : 200 à 400 mg, 3 fois par jour, toutes les 6 heures.
- Enfants de plus de 3 mois : 20 à 30 mg/kg par jour en 3 à 4 prises.

Effets indésirables majeurs : Douleurs abdominales, nausées et dyspepsie, éruptions cutanées.

Contre-indications majeures : À partir de 5 mois de grossesse, hémorragie gastro-intestinale, cérébro-vasculaire ou autre, ulcère peptique, lupus érythémateux, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres AINS, fluidifiants (acide acétylsalicylique, anticoagulants oraux, thrombolytiques), lithium, méthotrexate.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, ce moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

IBUPROFÈNE

(Advil, Antarène, Nurofen, Spedifen, Spifen)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Fièvre et/ou douleurs.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, ce moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

IMIPRAMINE

(Tofranil)

Classe pharmacologique : Antidépresseurs tricycliques.

Indications : Troubles dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs, douleurs neuropathiques, énurésie et terreurs nocturnes chez l'enfant.

Posologie usuelle : 25 à 150 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Diminution de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine → Augmentation de leur transmission.

Effets indésirables majeurs : Asthénie, vertiges, levée d'inhibition avec risque suicidaire, effets atropiniques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie, mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire), hypotension orthostatique, nausées, prise de poids, impuissance.

Contre-indications majeures : Glaucome par fermeture de l'angle, obstacle urétro-prostatique avec risque de rétention urinaire, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : IMAO non séléctifs, oxitriptan.

Mise en garde : En association avec d'autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergique, il peut y avoir apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, agitation, confusion, tremblements, sueurs, frissons, tachycardie) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin et le midi pendant le repas. Éviter une prise après 16h pour ne pas perturber le sommeil.

IMIPRAMINE

(Tofranil)

Classe pharmacologique : Antidépresseurs tricycliques.

Indications : Troubles dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs, douleurs neuropathiques, énurésie et terreurs nocturnes chez l'enfant.

Mise en garde : En association avec d'autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergique, il peut y avoir apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, agitation, confusion, tremblements, sueurs, frissons, tachycardie) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin et le midi pendant le repas. Éviter une prise après 16h pour ne pas perturber le sommeil.

INDACATÉROL

(Onbrez)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indication : Traitement bronchodilatateur continu chez les patients atteints de bronchopnemopathie chronique obstructive.

Posologie usuelle : 150 à 300 µg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Infection respiratoire haute, rhinopharyngite, sinusite, céphalées, vertiges, toux, douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge, rhinorrhée, contractions musculaires, douleur thoracique, œdème périphérique.

Contre-indications majeures : Asthme, patients de moins de 18 ans, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres ß2-stimulants de longue durée d'action, ß-bloquants.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, pendant le repas.

INDACATÉROL

(Onbrez)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indication : Traitement bronchodilatateur continu chez les patients atteints de bronchopnemopathie chronique obstructive.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, pendant le repas.

INDAPAMIDE/PÉRINDOPRIL

(Bipreterax, Preterax)

Classes pharmacologiques : Diurétiques apparentés aux diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 0,625 à 2,5 mg d'indapamide et 2,5 à 10 mg de périndopril par jour en une prise.

Modes d'action simplifiés :

- Indapamide : Inhibition du transporteur Na/Cl du tube contourné distal → Inhibition de la réabsorption du sodium et du chlore et à moindre degré du potassium et du magnésium → Élimination du sodium, du chlore et de l'eau par le rein et à moindre degré du potassium et du magnésium → Diminution de la pression artérielle.
- Périndopril : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hyperuricémie avec crise de goutte, déshydratation, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperlipémie, insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, toux sèche motivant l'arrêt du traitement, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : Allergie aux sulfamides, insuffisance rénale sévère, hypokaliémie, cirrhose, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Lithium.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne et pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité

INDAPAMIDE/PÉRINDOPRIL

(Bipreterax, Preterax)

Classes pharmacologiques : Diurétiques apparentés aux diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne et pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

IRBÉSARTAN

(Aprovel)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle, atteinte rénale chez les hypertendus diabétiques de type 2.

Posologie usuelle : 75 à 300 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs à l'Angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

IRBÉSARTAN

(Aprovel)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle, atteinte rénale chez les hypertendus diabétiques de type 2.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

KÉTOPROFÈNE LP

(Biprofénid, Profénid)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Douleurs et fièvre, dysménorrhées.

Posologie usuelle : 100 à 200 mg par jour en 1 à 2 prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition des cyclooxygénases 1 et 2 → Inhibition des prostaglandines → Effets antalgique et anti-pyrétique (l'effet anti-inflammatoire n'apparaît que pour de fortes doses de l'ordre de 150 mg par jour).

Effets indésirables majeurs : Ulcères gastro-duodénaux, toxicité rénale, syndrome de Lyell.

Contre-indications majeures : 3ème trimestre de la grossesse, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres AINS, anticoagulants, salicylés.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, ce moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

KÉTOPROFÈNE LP

(Biprofénid, Profénid)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Douleurs et fièvre, dysménorrhées.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, ce moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

LANSOPRAZOLE

(Lanzor)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle : 30 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition irréversible de la pompe à protons → Action anti-acide.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération bactérienne intra-gastrique, céphalées, rash cutané, augmentation des transaminases.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Atazanavir, clopidogrel.

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

LANSOPRAZOLE

(Lanzor)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

LERCANIDIPINE

(Lercan)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indication : Hypertension artérielle.

Posologie usuelle : 5 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, hypokaliémie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

LERCANIDIPINE

(Lercan)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indication : Hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

LÉVOCÉTIRIZINE

(Xyzall)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 2ème génération.

Indication : Allergies.

Posologie usuelle : 5 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs histaminergiques → Inhibition de la réaction allergique.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, vertiges, céphalées.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

LÉVOCÉTIRIZINE

(Xyzall)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 2ème génération.

Indication : Allergies.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

LÉVOTHYROXINE SODIQUE

(Euthyrox, Lévothyrox)

Classe pharmacologique : Hormones thyroïdiennes.

Indication : Hypothyroïdie.

Posologie usuelle : 25 à 200 µg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Augmentation des hormones thyroïdiennes → Baisse de la TSH (par rétrocontrôle négatif).

Effets indésirables majeurs : Signes d'hyperthyroïdie (tachycardie, diarrhée, amaigrissement, excitabilité etc).

Contre-indications majeures : Troubles cardiaques, obésité, hyperthyroïdie non réduite, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Inducteurs inhibiteurs enzymatiques, complexes vitaminiques contenant de l'iode.

Mise en garde : La lévothyroxine sodique est une molécule à faible marge thérapeutique, toute interaction avec une autre molécule peut être à l'origine d'une variation de son activité, attendre minimum 2 heures avant et après la prise d'un autre médicament.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin vers 8h (qui correspond au pic physiologique de sécrétion) au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. Une prise le soir au coucher pourrait être envisagée dans le cas d'une absence de petit-déjeuner ou du non respect des 30 minutes de délai, avec accord du médecin.

LÉVOTHYROXINE SODIQUE

(Euthyrox, Lévothyrox)

Classe pharmacologique : Hormones thyroïdiennes.

Indication : Hypothyroïdie.

Mise en garde : La lévothyroxine sodique est une molécule à faible marge thérapeutique, toute interaction avec une autre molécule peut être à l'origine d'une variation de son activité, attendre minimum 2 heures avant et après la prise d'un autre médicament.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin vers 8h (qui correspond au pic physiologique de sécrétion) au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. Une prise le soir au coucher pourrait être envisagée dans le cas d'une absence de petit-déjeuner ou du non respect des 30 minutes de délai, avec accord du médecin.

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE

(Anesderm, Emla, Emlapatch)

Classe pharmacologique : Anesthésiques locaux de surface.

Indication : Anesthésie de la peau.

Posologie usuelle : 60 g par jour maximum.

Mode d'action simplifié : Inconnu.

Effets indésirables majeurs : Erythème, prurit, œdème (rares).

Contre-indications majeures : Application sur l'œil ou dans le conduit auditif externe en cas de tympan lésé, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Une administration à 15h permet une durée d'action beaucoup plus longue.

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE

(Anesderm, Emla, Emlapatch)

Classe pharmacologique : Anesthésiques locaux de surface.

Indication : Anesthésie.

➔ Moment optimal de prise :

Une administration à 15h permet une durée d'action beaucoup plus longue.

LISINOPRIL

(Prinivil, Zestril)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde en phase aiguë, néphropathie diabétique.

Posologie usuelle : 10 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

- Diminution de la vasoconstriction et de l'aldostérone → Baisse de la pression artérielle.
- Inhibition de la dégradation de bradykinine → Augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices → Baisse de la pression artérielle mais peut provoquer une toux d'irritation.
- Augmentation du flux sanguin rénal → Effet néphroprotecteur.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

LISINOPRIL

(Prinivil, Zestril)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde en phase aiguë, néphropathie diabétique.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

LITHIUM

(Téralithe, Téralithe LP)

Classe pharmacologique : Normothymiques et thymorégulateurs.

Indications : Traitement préventif des rechutes dans le trouble bipolaire et traitement curatif des accès maniaques et dépressifs.

Posologie usuelle :

- Forme à libération immédiate : 250 mg, 2 à 3 fois par jour.
- Forme à libération prolongée : 400 mg, 1 à 2 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Non parfaitement élucidé.

Effets indésirables majeurs : Tremblements fin des extrémités, prise de poids, goître, hypothyroïdie, hyperleucocytose, sensation de goût métallique.

Contre-indication majeure : Régime hyposodé, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : IEC, sartans, hydrochlorothiazide, furosémide, anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Mises en garde :

- Le lithium est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.

➔ Moment optimal de prise :

1/3 de la dose journalière à 12h, 2/3 de la dose journalière à 20h pour réduire les effets indésirables rénaux.

LITHIUM

(Téralithe, Téralithe LP)

Classe pharmacologique : Normothymiques et thymorégulateurs.

Indications : Traitement préventif des rechutes dans le trouble bipolaire et traitement curatif des accès maniaques et dépressifs.

Mises en garde :

- Le lithium est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.

➔ Moment optimal de prise :

1/3 de la dose journalière à 12h, 2/3 de la dose journalière à 20h pour réduire les effets indésirables rénaux.

LOPÉRAMIDE

(Imodium)

Classe pharmacologique : Antidiarrhéiques.

Indications : Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants de plus de 8 ans : 2 à 12 mg par jour en une à plusieurs prises.
- Enfants de 2 à 8 ans : 0,09 mg/kg par jour.

Mode d'action simplifié : Action opiacée → Effet anti-diarrhéique.

Effets indésirables majeurs : Constipation, rashs cutanés, rétention urinaire.

Contre-indications majeures : Poussées aiguës des rectocolites hémorragiques, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Laxatifs de lests (risque d'obstruction intestinale).

Conseils associés :

- Boire beaucoup d'eau pour se réhydrater.
- Éviter les fruits et légumes et autres aliments riches en fibres.
- Privilégier le riz.

Mises en garde :

- Ne pas utiliser en cas de diarrhée survenant au cours d'un traitement antibiotique en raison du risque de colite pseudomembraneuse avec toxi-infection.
- Ne pas uiliser en première intention dans les dysenteries aiguës avec état fébrile.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas du fait de son mode d'action pour permettre un bon contact avec la muqueuse intestinale et donc son effet antisécrétoire.

LOPÉRAMIDE

(Imodium)

Classe pharmacologique : Antidiarrhéiques.

Indications : Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.

Conseils associés :

- Boire beaucoup d'eau pour se réhydrater.
- Éviter les fruits et légumes et autres aliments riches en fibres.
- Privilégier le riz.

Mises en garde :

- Ne pas utiliser en cas de diarrhée survenant au cours d'un traitement antibiotique en raison du risque de colite pseudomembraneuse avec toxi-infection.
- Ne pas uiliser en première intention dans les dysenteries aiguës avec état fébrile.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas du fait de son mode d'action pour permettre un bon contact avec la muqueuse intestinale et donc son effet antisécrétoire.

LOPRAZOLAM

(Havlane)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines hypnotiques.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Posologie usuelle : 0,5 à 1 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Activités myorelaxante, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, difficultés de concentration, hypotonie, amnésie antérograde, dépression avec majoration du risque suicidaire, confusion mentale.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir au coucher compte-tenu de l'effet recherché.

LOPRAZOLAM

(Havlane)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines hypnotiques.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir au coucher compte-tenu de l'effet recherché.

LORAZÉPAM ✚

(Témesta)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 1 à 7,5 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Activités myorelaxante, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 1,25 mg le matin, 1,25 mg le midi et 2,5 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit répartie sur la journée.

LORAZÉPAM

(Témesta)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 1,25 mg le matin, 1,25 mg le midi et 2,5 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

LORMÉTAZÉPAM ✚

(Noctamide)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines hypnotiques.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Posologie usuelle : 0,5 à 1 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Activités myorelaxante, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, difficultés de concentration, hypotonie, amnésie antérograde, dépression avec majoration du risque suicidaire, confusion mentale.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir au coucher compte-tenu de l'effet recherché.

LORMÉTAZÉPAM

(Noctamide)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines hypnotiques.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir au coucher compte-tenu de l'effet recherché.

LOSARTAN

(Cozaar)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indication : Hypertension artérielle, atteinte rénale chez les hypertendus diabétiques de type 2.

Posologie usuelle : 50 à 100 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

LOSARTAN

(Cozaar)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indication : Hypertension artérielle, atteinte rénale chez les hypertendus diabétiques de type 2.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

MACROGOL

(Forlax, Movicol, Transipeg)

Classe pharmacologique : Laxatifs osmotiques.

Indication : Traitement symptomatique de la constipation.

Posologie usuelle : 10 à 20 g par jour en 1 à 2 prises.

Mode d'action simplifié : Hydratation du bol fécal → Accélération du transit.

Effets indésirables majeurs : Diarrhées et douleurs abdominales à forte dose.

Contre-indications majeures : Colopathies inflammatoires, syndrome occlusif, obstruction des voies biliaires, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Conseils associés :

- L'effet se manifeste dans les 24 à 48h suivant la prise.
- Manger des aliments riches en fibres comme les fruits et légumes.
- Boire beaucoup d'eau.
- Faire une activité sportive pour stimuler le transit.

➔ Moment optimal de prise :

1 à 2 sachets le matin à jeun pour une meilleure stimulation du péristaltisme intestinal. Possibilité de fractionnement en un sachet le matin et un sachet le soir dans certains cas.

MACROGOL

(Forlax, Movicol, Transipeg)

Classe pharmacologique : Laxatifs osmotiques.

Indication : Traitement symptomatique de la constipation.

Conseils associés :

- L'effet se manifeste dans les 24 à 48h suivant la prise.
- Manger des aliments riches en fibres comme les fruits et légumes.
- Boire beaucoup d'eau.
- Faire une activité sportive pour stimuler le transit.

➔ Moment optimal de prise :

1 à 2 sachets le matin à jeun pour une meilleure stimulation du péristaltisme intestinal. Possibilité de fractionnement en un sachet le matin et un sachet le soir dans certains cas.

MÉQUITAZINE

(Primalan)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 1ère génération de la famille des phénothiazines.

Indication : Allergies.

Posologie usuelle :

- Adultes : 10 mg par jour en 1 à 2 prises.
- Enfants de plus de 2 ans : 2,5 mg/10kg par jour (sans dépasser 10 mg par jour).

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs histaminergiques → Inhibition de la réaction allergique.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, vertiges, céphalées, effets anticholinergiques surtout à forte dose (bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire, glaucome).

Contre-indications majeures : Allongement congénital ou acquis de l'espace QT, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Médicaments entraînant des torsades de pointe.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

MÉQUITAZINE

(Primalan)

Classe pharmacologique : Anti-histaminiques H1 de 1ère génération de la famille des phénothiazines.

Indication : Allergies.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour limiter les risques de somnolence et pour être efficace sur les symptômes matinaux.

Une prise à la demande peut être envisagée de temps en temps.

METFORMINE

(Glucophage, Stagid)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 1 à 2,55 g par jour en 2 à 3 prises.

Mode d'action simplifié :

- Inhibition de la néoglucogenèse et la glycogénolyse → Réduction de la production hépatique de glucose.
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire → Augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose.
- Retardement de l'absorption intestinale du glucose.

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit en début de traitement mais cédant spontanément.

Contre-indication majeure : Acidose métabolique aigüe, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Produits de contraste iodés, alcool.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la metformine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive. Une prise en dose unique le matin pour une meilleure efficacité uniquement si bonne tolérance digestive et après avis du médecin.

METFORMINE

(Glucophage, Stagid)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la metformine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive.

METFORMINE/SITAGLIPTINE

(Janumet, Velmetia)

Classes pharmacologiques : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides et antidiabétiques oraux de la famille des incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine seule ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 2 g de metformine et 100 mg de sitagliptine par jour en deux prises.

Modes d'action simplifiés :

- Metformine : Inhibition de la néoglucogenèse et la glycogénolyse → Réduction de la production hépatique de glucose. / Augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire → Augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose. / Retardement de l'absorption intestinale du glucose.
- Sitaglitpine : Augmentation des taux d'incrétines → Augmentation de la libération d'insuline et diminution des taux de glucagon.

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit en début de traitement mais cédant spontanément, hypoglycémie, troubles infectieux (grippe), affections rhumatologiques, thrombopénie.

Contre-indications majeures : Acidose métabolique aigüe, diabète de type 1, insuffisance cardiaque, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Produits de contraste iodés, alcool, Digoxine.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la metformine.

→ Moment optimal de prise : Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive. Une prise en dose unique le matin pour une meilleure efficacité uniquement si bonne tolérance digestive et après avis du médecin.

METFORMINE/SITAGLIPTINE

(Janumet, Velmetia)

Classes pharmacologiques : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides et antidiabétiques oraux de la famille des incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la Metformine seule ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la metformine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive.

METFORMINE/VILDAGLIPTINE

(Eucreas)

Classes pharmacologiques : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides et antidiabétiques oraux de la famille des incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la Metformine seule ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 2 g de metformine et 100 mg de vidagliptine par jour en deux prises.

Modes d'action simplifiés :

- Metformine : Inhibition de la néoglucogenèse et la glycogénolyse → Réduction de la production hépatique de glucose. / Augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire → Augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose. / Retardement de l'absorption intestinale du glucose.
- Vidagliptine : Augmentation des taux d'incrétines → Augmentation de la libération d'insuline et diminution des taux de glucagon.

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit en début de traitement mais cédant spontanément, hypoglycémie, troubles infectieux (grippe), affections rhumatologiques, thrombopénie.

Contre-indications majeures : Acidose métabolique aigüe, diabète de type 1, insuffisance cardiaque, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Produits de contraste iodés, alcool, digoxine.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la Metformine.

→ Moment optimal de prise : Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive. Une prise en dose unique le matin pour une meilleure efficacité uniquement si bonne tolérance digestive et après avis du médecin.

METFORMINE/VILDAGLIPTINE

(Eucreas)

Classes pharmacologiques : Antidiabétiques oraux de la famille des biguanides et antidiabétiques oraux de la famille des incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine seule ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Conseil associé : La metformine peut être prise qu'il y ait un repas ou non car elle n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Mise en garde : En cas d'examen médical nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste iodé, il faudra attendre un délai minimal de 48 heures avant de pouvoir reprendre la Metformine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant ou juste après les repas, en augmentant progressivement et en fractionnant les doses pour améliorer la tolérance digestive.

MÉTOPIMAZINE

(Vogalène)

Classe pharmacologique : Antiémétiques.

Indications : Nausées et vomissements.

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants de plus de 12 ans : 15 à 30 mg par jour en 3 prises.
- Enfants de 6 à 12 ans de plus de 15 kg : 7,5 à 15 mg par jour en 3 prises.
- Enfants de moins de 15 kg : 1 mg/kg par jour en 3 prises.

Mode d'action simplifié :

- Neuroleptique antagoniste de la dopamine → Effet antiémétique.
- Effets anticholinergiques limités.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, hypotension.

Contre-indications majeures : Risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Neuroleptiques, agonistes dopaminergiques.

➔ Moment optimal de prise :

15 à 30 minutes avant le repas pour une action plus rapide.

MÉTOPIMAZINE

(Vogalène)

Classe pharmacologique : Antiémétiques.

Indications : Nausées et vomissements.

➔ **Moment optimal de prise :**

15 à 30 minutes avant le repas pour une action plus rapide.

MÉTOPROLOL

(Lopressor, Lopressor LP)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme, traitement de fond de la migraine.

Posologie usuelle : 100 à 200 mg par jour en 1 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité lorsqu'une seule prise est suffisante.

MÉTOPROLOL

(Lopressor, Lopressor LP)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort, post-infarctus, troubles du rythme, traitement de fond de la migraine.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité lorsqu'une seule prise est suffisante.

MÉTRONIDAZOLE/SPIRAMYCINE

(Bi-Missilor, Birodogyl, Rodogyl)

Classes pharmacologiques : Antibiotiques.

Indications : Traitement curatif et préventif des infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes.

Posologie usuelle : 500 à 750 mg de métronidazole et 3 à 4,5 M UI de spiramycine par jour en 2 à 3 prises.

Modes d'action simplifiés :

- Métronidazole : Réduction intracellulaire en produits cytotoxiques.
- Spiramycine : Fixation au ribosome bactérien → Inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Effets indésirables majeurs : Réaction antabuse avec l'alcool, allongement de l'intervalle QT, douleurs abdominales, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, éruptions, paresthésies occasionnelles et transitoires, dysgueusie.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Alcool, médicaments donnant des torsades de pointe, association lévodopa/carbidopa.

Mise en garde : Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour augmentation considérable de la tolérance digestive.

MÉTRONIDAZOLE/SPIRAMYCINE

(Bi-Missilor, Birodogyl, Rodogyl)

Classes pharmacologiques : Antibiotiques.

Indications : Traitement curatif et préventif des infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes.

Mise en garde : Ne pas consommer d'alcool durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour augmentation considérable de la tolérance digestive.

NAPROXÈNE SODIQUE

(Antalnox, Apranax)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques et de certaines arthroses invalidantes et douloureuses, traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes, d'arthroses, de lombalgies, traitement des dysménorrhées.

Posologie usuelle : 550 à 1100 mg par jour en 1 à 2 prises.

Mode d'action simplifié : Inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2 → Inhibition des prostaglandines → Effets anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

Effets indésirables majeurs : Nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, hémorragie digestive, ulcère gastro-duodénal, allergies, vertiges, céphalées, oedèmes, insuffisance rénale fonctionnelle.

Contre-indications majeures : Ulcère gastro-duodénal en évolution, femme enceinte (> 24 semaines d'aménorrhée), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres AINS, anticoagulants, lithium, méthotrexate à forte dose, salicylés à forte dose.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, ce moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

NAPROXÈNE SODIQUE

(Antalnox, Apranax)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Indications : Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques et de certaines arthroses invalidantes et douloureuses , traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes, d'arthroses, de lombalgies, traitement des dysménorrhées.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas lors d'un traitement au long court pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Pour les douleurs chroniques, ce moment de prise sera à adapter en fonction du moment du pic douloureux. Si le pic a lieu le matin, une prise en soirée ou au coucher est préconisée tandis que s'il se manifeste en début d'après-midi, la prise devra être faite vers midi. Lors d'une douleur le soir, une prise entre 12h et 15h est recommandée.

Dans tous les cas, éviter une prise le matin car c'est le moment où les effets indésirables sont prédominants.

NÉBIVOLOL

(Nebilox, Temerit)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique stable.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas, pour une meilleure efficacité.

NÉBIVOLOL

(Nébilox, Temerit)

Classe pharmacologique : ß-bloquants cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique stable.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas, pour une meilleure efficacité.

NIFÉDIPINE LP

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Hypertension artérielle et angor.

Posologie usuelle : 30 à 60 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition des canaux calciques lents → Effet relaxant des muscles lisses vasculaires → Vasodilatation et coronarodilatation → Effets antihypertenseur et anti-angor.

Effets indésirables majeurs : Oedèmes des jambes, flush, hypotension, tachycardie, hypokaliémie, céphalées, troubles digestifs, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hyperplasie gingivale.

Contre-indications majeures : Troubles de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, hypotension artérielle, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres vasodilatateurs et hypotenseurs, antidépresseurs tricycliques.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

NIFÉDIPINE LP

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Hypertension artérielle et angor.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

OMÉPRAZOLE

(Mopral)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants de plus de 2 ans et de plus de 20 kg : 20 à 40 mg par jour en une prise.
- Enfants de 1 à 2 ans et de plus de 10 kg : 10 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition irréversible de la pompe à protons → Action anti-acide.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération bactérienne intra-gastrique, céphalées, rash cutané, augmentation des transaminases.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Atazanavir, clopidogrel.

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

→ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

OMÉPRAZOLE

(Mopral)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

OXAZÉPAM ✚

(Séresta)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle :

- Anxiété : 20 à 60 mg par jour en plusieurs prises.
- Sevrage alcoolique : 15 à 30 mg, 3 à 4 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Activités myorelaxante, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 10 mg le matin, 10 mg le midi et 20 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

OXAZÉPAM

(Séresta)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, et donc classiquement, 10 mg le matin, 10 mg le midi et 20 mg le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

PANTOPRAZOLE

(Eupantol, Inipomp)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle : 20 à 40 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition irréversible de la pompe à protons → Action anti-acide.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération bactérienne intra-gastrique, céphalées, rash cutané, augmentation des transaminases.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Atazanavir, clopidogrel.

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

PANTOPRAZOLE

(Eupantol, Inipomp)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

PARACÉTAMOL/TRAMADOL

(Ixprim)

Classes pharmacologiques : Analgésiques de palier I et analgésiques opioïdes faibles de palier II.

Indication : Traitement des douleurs modérées à intenses.

Posologie usuelle : 325 mg de paracétamol et 37,5 mg de tramadol, 8 fois par jour maximum.

Modes d'action simplifiés :

- Paracétamol : À élucider.
- Tramadol : Fixation sur les récepteurs opioïdes et inhibition de la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine → Action antalgique.

Effets indésirables majeurs : Hépatotoxicité, somnolence, constipation, céphalées, nausées.

Contre-indications majeures : Insuffisance hépatique ou respiratoire sévère, épilepsie non contrôlée, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : IMAO (intervalle de 15 jours obligatoire), médicaments agonistes-antagonistes morphiniques, carbamazépine, alcool.

→ Moment optimal de prise :

Le matin pour une efficacité plus rapide.

PARACÉTAMOL/TRAMADOL

(Ixprim)

Classes pharmacologiques : Analgésiques de palier I et analgésiques opioïdes faibles de palier II.

Indication : Traitement des douleurs modérées à intenses.

➔ **Moment optimal de prise :**

Le matin pour une efficacité plus rapide.

PÉRINDOPRIL

(Coversyl)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus.

Posologie usuelle : 2,5 à 10 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

- Diminution de la vasoconstriction et de l'aldostérone → Baisse de la pression artérielle.
- Inhibition de la dégradation de bradykinine → Augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices → Baisse de la pression artérielle mais peut provoquer une toux d'irritation.
- Augmentation du flux sanguin rénal → Effet néphroprotecteur.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

PÉRINDOPRIL

(Coversyl)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

PRAVASTATINE

(Elisor, Vasten)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires, réduction des hyperlipidémies post-transplantation.

Posologie usuelle : 10 à 40 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'HMG-coA réductase → Inhibition de la synthèse du cholestérol endogène → Baisse des LDL circulants → Actions hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante modérée → Diminution du risque de formation de plaques d'athérome.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, myalgies et rhabdomyolyse, céphalées, asthénie, réactions cutanées, atteinte hépatique avec élévation des transaminases, hyperglycémie et induction d'un diabète.

Contre-indications majeures : Atteinte hépatique, myopathie, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement, enfants, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Acide fusidique, fibrates et autres statines.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

PRAVASTATINE

(Elisor, Vasten)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires, réduction des hyperlipidémies post-transplantation.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

➔ **Moment optimal de prise :**

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

PRAZÉPAM

(Lysanxia)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Posologie usuelle : 10 à 30 mg par jour en plusieurs prises.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs GABA → Activités myorelaxante, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Sédation, somnolence, amnésie antérograde, vertiges et céphalées, dépression avec majoration du risque suicidaire, constipation.

Contre-indications majeures : Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Opioïdes, alcool, autres médicaments sédatifs.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

PRAZÉPAM

(Lysanxia)

Classe pharmacologique : Benzodiazépines anxiolytiques.

Indications : Anxiété sévère et/ou invalidante (crises d'angoisse), sevrage alcoolique.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pendant ou après le repas compte-tenu des effets sédatifs des benzodiazépines.

¼ de la dose le matin, ¼ le midi et ½ le soir, pendant ou après les repas, lorsque la dose journalière doit être répartie sur la journée.

PREDNISOLONE

(Solupred)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Posologie usuelle :

- Adultes : 5 à 60 mg par jour en une prise.
- Enfants : 0,25 à 2 mg/kg par jour.

Mode d'action simplifié : Effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

Effets indésirables majeurs : Euphorie, insomnie, excitation, rétention hydrosodée, effet orexigène et diabétogène, hypertension, ulcères gastroduodénaux, atrophie corticosurrénalienne, syndrome de Cushing, atrophie musculaire, ostéoporose.

Contre-indications majeures : Tout état infectieux à l'exception des indications spécifiées, certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Vaccins vivants atténués, AINS et salicylés, anticoagulants oraux.

Conseil associé : Régime hyposodé, pauvre en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

PREDNISOLONE

(Solupred)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Conseil associé : Régime pauvre en sel et en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

PREDNISONE

(Cortancyl)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Posologie usuelle :

- Adultes : 5 à 60 mg par jour en une prise.
- Enfants : 0,25 à 2 mg/kg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

Effets indésirables majeurs : Euphorie, insomnie, excitation, rétention hydrosodée, effet orexigène et diabétogène, hypertension, ulcères gastroduodénaux, atrophie corticosurrénalienne, syndrome de Cushing, atrophie musculaire, ostéoporose.

Contre-indications majeures : Tout état infectieux à l'exception des indications spécifiées, certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona), hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Vaccins vivants atténués, AINS et salicylés, anticoagulants oraux.

Conseil associé : Régime hyposodé, pauvre en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

PREDNISONE

(Cortancyl)

Classe pharmacologique : Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).

Indications : Certaines otites séreuses, certaines sinusites, rhinites allergiques, asthme, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, dermatoses, syndromes néphrotiques, poussées de lupus érythémateux disséminé, poussées de rectocolite hémorragique, poussées de la maladie de Crohn.

Conseil associé : Régime pauvre en sel et en sucres rapides et hyperprotidique en cas de traitement long.

➔ Moment optimal de prise :

Vers 8h pour réduire ou supprimer les effets indésirables et respecter la sécrétion endogène de cortisol. Éviter une prise le soir ou la nuit.

Près des repas pour une meilleure tolérance.

PRISTINAMYCINE

(Pyostacine)

Classe pharmacologique : Antibiotiques apparentés aux macrolides.

Indications : Infections staphylococciques (sauf les méningites), notamment les infections cutanées et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, infections broncho-pulmonaires et ORL, infections à *Haemophilus influenzae*, anaérobies, streptocoques, pneumocoques.

Posologie usuelle :

- Adultes : 2 à 3 g par jour en 2 à 3 prises.
- Enfants de plus de 6 ans : 50 mg/kg par jour en 2 à 3 prises.

Mode d'action simplifié : Fixation au ribosome bactérien → Inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Effets indésirables majeurs : Nausées, pesanteur gastrique, gastralgies, vomissements, diarrhée.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Colchicine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour limiter les effets indésirables digestifs.

PRISTINAMYCINE

(Pyostacine)

Classe pharmacologique : Antibiotiques apparentés aux macrolides.

Indications : Infections staphylococciques (sauf les méningites), notamment les infections cutanées et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, infections broncho-pulmonaires et ORL, infections à *Haemophilus influenzae*, anaérobies, streptocoques, pneumocoques.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour limiter les effets indésirables digestifs.

PROPRANOLOL

(Avlocardyl)

Classe pharmacologique : ß-bloquants non cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme, traitement de fond de la migraine, tremblements.

Posologie usuelle : 40 mg, 2 à 3 fois par jour en général.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité lorsqu'une seule prise est suffisante.

PROPRANOLOL

(Avlocardyl)

Classe pharmacologique : ß-bloquants non cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Indications : Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor, post-infarctus, troubles du rythme, traitement de fond de la migraine, tremblements.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à l'éveil près du repas pour une meilleure efficacité lorsqu'une seule prise est suffisante.

QUINALAPRIL

(Acuitel)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Posologie usuelle : 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

- Diminution de la vasoconstriction et de l'aldostérone → Baisse de la pression artérielle.
- Inhibition de la dégradation de bradykinine → Augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices → Baisse de la pression artérielle mais peut provoquer une toux d'irritation.
- Augmentation du flux sanguin rénal → Effet néphroprotecteur.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

QUINALAPRIL

(Acuitel)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

RABÉPRAZOLE

(Pariet)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle : 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition irréversible de la pompe à protons → Action anti-acide.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération bactérienne intra-gastrique, céphalées, rash cutané, augmentation des transaminases.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Atazanavir, clopidogrel.

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité. Une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

RABÉPRAZOLE

(Pariet)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de la pompe à protons.

Indications : Ulcère duodénal ou gastrique, traitement et prévention de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Mise en garde : Traitement de 8 semaines maximum.

➔ Moment optimal de prise :

15 minutes avant le petit-déjeuner pour plus d'efficacité, une prise 15 minutes avant le dîner peut être envisagée en cas d'absence de petit-déjeuner.

RACÉCADOTRIL

(Tiorfan)

Classe pharmacologique : Antidiarrhéiques de la famille des antisécrétoires intestinaux.

Indication : Traitement symptomatique et de courte durée des diarrhées aiguës.

Posologie usuelle :

- Adultes : 100 mg, 3 fois par jour.
- Enfants : 1,5 mg/kg/prise, 3 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'enképhalinase → Inhibition de la dégradation des enképhalines endogènes → Rétablissement de leur rôle de régulation de la motricité intestinale et des échanges hydroélectrolytiques transmembranaires.

Effet indésirable majeur : Pas d'effet indésirable majeur.

Contre-indications majeures : Grossesse et allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (risque d'angioedèmes).

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas pour une action plus rapide.

RACÉCADOTRIL

(Tiorfan)

Classe pharmacologique : Antidiarrhéiques de la famille des antisécrétoires intestinaux.

Indication : Traitement symptomatique et de courte durée des diarrhées aiguës.

➔ Moment optimal de prise :

À distance des repas pour une action plus rapide.

RAMIPRIL

(Triatec)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus, néphropathie diabétique ou non, prévention des maladies cardiovasculaires.

Posologie usuelle : 1,25 à 10 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'enzyme de conversion → Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

- Diminution de la vasoconstriction et de l'aldostérone → Baisse de la pression artérielle.
- Inhibition de la dégradation de bradykinine → Augmentation de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices → Baisse de la pression artérielle mais peut provoquer une toux d'irritation.
- Augmentation du flux sanguin rénal → Effet néphroprotecteur.

Effets indésirables majeurs : Toux sèche motivant l'arrêt du traitement, hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

RAMIPRIL

(Triatec)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus, néphropathie diabétique ou non, prévention des maladies cardiovasculaires.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

RANITIDINE

(Azantac)

Classe pharmacologique : Antiulcéreux de la famille des antisécrétoires gastriques.

Indications : Ulcère gastrique ou duodénal évolutif, oesophagite par reflux gastro-oesophagien, infection à *Helicobacter pylori.*

Posologie usuelle : 300 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Blocage des récepteurs histaminiques H2 de la cellule pariétale de l'estomac → Réduction de la sécrétion gastrique → Effet anti-ulcéreux.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, prolifération de germes intra-gastriques, céphalées, confusion, manifestations allergiques, troubles hématologiques.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir près du repas, pour contrôler la sécrétion nocturne d'acidité.

RANITIDINE

(Azantac)

Classe pharmacologique : Antiulcéreux de la famille des antisécrétoires gastriques.

Indications : Ulcère gastrique ou duodénal évolutif, oesophagite par reflux gastro-oesophagien.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir près du repas, pour contrôler la sécrétion nocturne d'acidité.

RÉPAGLINIDE

(Novonorm)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des glinides.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Posologie usuelle : 0,5 à 4 mg, 3 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules ß-pancréatiques → Action hypoglycémiante puissante et brève.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémies.

Contre-indications majeures : Diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Gemfibrozil, sulfamides hypoglycémiants.

Conseil associé : Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.

→ Moment optimal de prise :

Au moment des repas, quelque soit leur horaire, pour baisser le risque d'hypoglycémie.

RÉPAGLINIDE

(Novonorm)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des glinides.

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Conseil associé : Ne pas prendre lors d'une absence de repas à cause du risque d'hypoglycémie.

➔ Moment optimal de prise :

Au moment des repas, quelque soit leur horaire pour baisser le risque d'hypoglycémie.

RISÉDRONATE

(Actonel)

Classe pharmacologique : Bisphosphonates.

Indications : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et chez l'homme à haut risque de fracture, prévention de la perte osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée, maladie de Paget.

Posologie usuelle : 75 mg deux jours consécutifs par mois, 35 mg par semaine en une prise, ou 5 à 30 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'activité des ostéoclastes → Inhibition de la résorption osseuse.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs dont ulcérations oesophagiennes, douleurs ostéomusculaires, céphalées, diminution de la calcémie, ostéonécroses du conduit auditif externe ou de la mâchoire.

Contre-indications majeures : Anomalies de l'œsophage, incapacité à se mettre debout ou assis pendant au moins 30 minutes, hypocalcémie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Compléments alimentaires contenant du calcium lorsqu'ils sont administrés en même temps, tous les médicaments doivent être pris au moins 30 minutes après.

Conseils associés :

- Prendre avec un grand verre d'eau du robinet et non avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires riches en calcium.
- Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Ne pas couper, écraser, croquer ou laisser se dissoudre le comprimé.
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le médicament le lendemain matin de l'oubli de la prise, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à jeun au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée pour une meilleure absorption et pour éviter tout risque d'interaction.

RISÉDRONATE

(Actonel)

Classe pharmacologique : Bisphosphonates.

Indications : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et chez l'homme à haut risque de fracture, prévention de la perte osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée, maladie de Paget.

Conseils associés :

- Prendre avec un grand verre d'eau du robinet et non avec du lait, de l'eau minérale ou des compléments alimentaires riches en calcium.
- Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Ne pas couper, écraser, croquer ou laisser se dissoudre le comprimé.
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le médicament le lendemain matin de l'oubli de la prise, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin à jeun au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée pour une meilleure absorption et pour éviter tout risque d'interaction.

RIVAROXABAN

(Xarelto)

Classe pharmacologique : Anticoagulants oraux directs.

Indications : Traitement et prévention des récidives des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée.

Posologie usuelle :

- Prévention en cas de chirurgie : 10 mg par jour en une prise.
- Traitement préventif hors chirurgie : 15 à 20 mg par jour en une prise.
- Traitement curatif hors chirurgie : 15 mg matin et soir de J1 à J21 puis 20 mg par jour en une prise ensuite.

Mode d'action simplifié : Inhibition du facteur Xa de la coagulation → Inhibition de la coagulation.

Effets indésirables majeurs : Troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, nausées, diarrhée, constipation), céphalées, vertiges, hypotension, tachycardie, hématomes et hémoragies.

Contre-indications majeures : Saignement évolutif cliniquement significatif, atteinte hépatique, cirrhose.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres anticoagulants, AINS, kétoconazole.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre un comprimé dès que possible, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité tôt le lendemain matin. Une prise pendant le repas permet une meilleure efficacité pour les dosages à 15 et à 20 mg.

RIVAROXABAN

(Xarelto)

Classe pharmacologique : Anticoagulants oraux directs.

Indications : Traitement et prévention des récidives des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre un comprimé dès que possible, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité tôt le lendemain matin. Une prise pendant le repas permet une meilleure efficacité pour les dosages à 15 et à 20 mg.

ROSUVASTATINE

(Crestor)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Posologie usuelle : 5 à 10 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'HMG-coA réductase → Inhibition de la synthèse du cholestérol endogène → Baisse des LDL circulants → Actions hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante modérée → Diminution du risque de formation de plaques d'athérome.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, myalgies et rhabdomyolyse, céphalées, asthénie, réactions cutanées, atteinte hépatique avec élévation des transaminases, hyperglycémie et induction d'un diabète.

Contre-indications majeures : Atteinte hépatique, myopathie, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement, enfants, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Acide fusidique, fibrates, autres statines, ciclosporine.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

ROSUVASTATINE

(Crestor)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

➔ **Moment optimal de prise :**

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

SALMÉTÉROL

(Serevent)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant modéré à sévère et traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

Posologie usuelle :

- Traitement de fond de l'asthme : 12 µg, 2 fois par jour chez l'adulte et 50 µg, 2 fois par jour chez l'enfant de plus de 4 ans.
- Prévention de l'asthme d'effort : 12 à 24 µg, 30 minutes avant l'effort.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Céphalées, vertiges et palpitations (très rares).

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, près du repas. 1/3 de la dose quotidienne vers 8h et les 2/3 restants vers 20h lorsque la dose journalière doit être fractionnée.

SALMÉTÉROL

(Serevent)

Classe pharmacologique : Brochodilatateurs ß2-stimulants d'action prolongée.

Indications : Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant modéré à sévère et traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, près du repas. 1/3 de la dose quotidienne vers 8h et les 2/3 restants vers 20h lorsque la dose journalière doit être fractionnée.

SIMVASTATINE

(Lodales, Zocor)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Posologie usuelle : 5 à 80 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de l'HMG-coA réductase → Inhibition de la synthèse du cholestérol endogène → Baisse des LDL circulants → Actions hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante modérée → Diminution du risque de formation de plaques d'athérome.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, myalgies et rhabdomyolyse, céphalées, asthénie, réactions cutanées, atteinte hépatique avec élévation des transaminases, hyperglycémie et induction d'un diabète.

Contre-indications majeures : Atteinte hépatique, myopathie, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement, enfants, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Inhibiteurs du CYP3A4 (majoration du risque de rhabdomyolyse), acide fucidique, fibrates et autres statines.

Conseil associé : Ne pas boire de jus de pamplemousse.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

SIMVASTATINE

(Lodales, Zocor)

Classe pharmacologique : Hypolipémiants de la famille des statines.

Indications : Hypercholestérolémie, prévention des maladies cardiovasculaires.

Conseil associé : Ne pas boire de jus de pamplemousse.

Mise en garde : Consulter en cas d'apparition de douleurs musculaires.

➔ **Moment optimal de prise :**

Le soir pendant le repas pour une meilleure efficacité.

SITAGLIPTINE

(Januvia)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique et lorsque la metformine est mal tolérée.

Posologie usuelle : 50 à 100 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Augmentation des taux d'incrétines → Augmentation de la libération d'insuline et diminution des taux de glucagon.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie, troubles infectieux (grippe), troubles gastro-intestinaux, affections rhumatologiques, thrombopénie.

Contre-indications majeures : Diabète de type 1, insuffisance cardiaque, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Digoxine.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le comprimé le plus vite possible, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, pendant ou en dehors des repas, car l'effet hypoglycémiant de l'insuline est plus important.

SITAGLIPTINE

(Januvia)

Classe pharmacologique : Antidiabétiques oraux de la famille des incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Indication : Traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique et lorsque la metformine est mal tolérée.

Mise en garde : En cas d'oubli, prendre le comprimé le plus vite possible, ne jamais prendre deux comprimés le même jour.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, pendant ou en dehors des repas, car l'effet hypoglycémiant de l'insuline est plus important.

SOTALOL

(Sotalex)

Classe pharmacologique : ß-bloquants non cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque faisant partie de la classe des anti-arythmisants de classe IV.

Indication : Tachycardies.

Posologie usuelle : 80 à 320 mg par jour en 1 à 2 prises.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des catécholamines sur les récepteurs ß-adrénergiques → Diminution de la tension artérielle et effet anti-arythmique.

Effets indésirables majeurs : Hypoglycémie tout en masquant les symptômes, bronchoconstriction, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, bloc atrio-ventriculaire, vasoconstriction des extrémités, dyslipidémies, troubles de l'érection, insomnies et cauchemars, asthénie, troubles digestifs, réactions cutanées, effet rebond si arrêt brutal.

Contre-indications majeures : Asthme modéré à sévère, BPCO, hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë, bloc atrio-ventriculaire, syndrome de Raynaud, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments bradycardisants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

→ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

SOTALOL

(Sotalex)

Classe pharmacologique : ß-bloquants non cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque faisant partie de la classe des anti-arythmisants de classe IV.

Indication : Tachycardies.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

Mise en garde : Ne jamais interrompre brûtalement le traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

SPIRONOLACTONE

(Aldactone)

Classe pharmacologique : Diurétiques épargneurs de potassium.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique, état oedémateux pouvant s'accompagner d'hyperaldostéronisme secondaire, myasthénie, diagnostic et traitement de l'hyperaldostéronisme.

Posologie usuelle : 25 à 150 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Blocage des récepteurs à l'aldostérone → Diminution des canaux sodium et de la pompe Na/K → Augmentation de l'élimination du sodium → Effet diurétique.

Effets indésirables majeurs : Hyperkaliémie avec acidose métabolique, hypovolémie, gynécomastie, tension mammaire, impuissance, troubles des règles, troubles digestifs, somnolence, céphalées.

Contre-indications majeures : Hyperkaliémie, maladie d'Addison, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres médicaments hyperkaliémiants.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

SPIRONOLACTONE

(Aldoctone)

Classe pharmacologique : Diurétiques épargneurs de potassium.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique, état oedémateux pouvant s'accompagner d'hyperaldostéronisme secondaire, myasthénie, diagnostic et traitement de l'hyperaldostéronisme.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin ou le midi pour éviter les mictions trop fréquentes la nuit et ainsi réduire le risque de chute lors des levers nocturnes.

Pendant le repas pour une meilleure efficacité.

SULFAMÉTHOXAZOLE/ TRIMÉTHOPRIME ✚

(Bactrim, Bactrim Forte)

Classes pharmacologiques : Antibiotiques.

Indications : Traitement curatif et préventif des infections à *Pneumocystis carinii*, traitement curatif des infections uro-génitales de l'homme (notamment les prostatites), infections urinaires de l'enfant et de la femme, otites et sinusites, infections bronchopulmoniaires et digestives.

Posologie usuelle :

- Adultes : 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime, 2 fois par jour.
- Enfants et nouveaux-nés : 1 mesure/5kg par jour en 2 prises.

Modes d'action simplifiés : Blocage de la production d'ADN, d'ARN et de protéines bactériennes → Destruction des bactéries.

Effets indésirables majeurs : Nausées, vomissements, élévation des transaminases et de la créatinine sérique, érythème pigmenté fixe, rash, prurit.

Contre-indication majeure : Déficit en G6PD, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Méthotrexate.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour limiter les effets indésirables digestifs.

SULFAMÉTHOXAZOLE/ TRIMÉTHOPRIME

(Bactrim, Bactrim Forte)

Classes pharmacologiques : Antibiotiques.

Indications : Traitement curatif et préventif des infections à *Pneumocystis carinii*, traitement curatif des infections uro-génitales de l'homme (notamment les prostatites), infections urinaires de l'enfant et de la femme, otites et sinusites, infections bronchopulmoniaires et digestives.

Mise en garde : Ne pas s'exposer au soleil durant la prise.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour limiter les effets indésirables digestifs.

TELMISARTAN

(Micardis)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle et prévention cardiovasculaire.

Posologie usuelle : 20 à 80 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

TELMISARTAN

(Micardis)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle et prévention cardiovasculaire.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

TERBINAFINE

(Lamisil)

Classe pharmacologique : Antifongiques.

Indications : Onychomycoses des pieds (notamment en cas d'atteinte de la zone matricielle) et des mains, pied d'athlète et kératodermies palmo-plantaires, dermatophyties de la peau glabre.

Posologie usuelle : 250 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la squalène–époxydase → Activité fongicide sur les dermatophytes et à moindre degré sur les *Candida*.

Effets indésirables majeurs : Elévation des enzymes hépatiques, urticaire, angiodème, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, agueusie ou dygueusie, céphalées, myalgies, arthralgies.

Contre-indications majeures : Maladie hépatique chronique ou active, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Rifampicine.

Mise en garde : Arrêter le traitement et consulter immédiatement en cas d'urines foncées, de selles décolorées, de lésions cutanées, de fièvre, d'angine ou d'infection.

→ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure biodisponibilité.

TERBINAFINE

(Lamisil)

Classe pharmacologique : Antifongiques.

Indications : Onychomycoses des pieds (notamment en cas d'atteinte de la zone matricielle) et des mains, pied d'athlète et kératodermies palmo-plantaires, dermatophyties de la peau glabre.

Mise en garde : Arrêter le traitement et consulter immédiatement en cas d'urines foncées, de selles décolorées, de lésions cutanées, de fièvre, d'angine ou d'infection.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure biodisponibilité.

TERBUTALINE LP

(Bricanyl LP)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action longue.

Indications : Traitement symptomatique continu de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Posologie usuelle : 5 mg, 2 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Action agoniste des récepteurs ß2-adrénergiques → Stimulation du muscle lisse bronchique → Bronchodilatation.

Effets indésirables majeurs : Tremblements des extrémités, nervosité, céphalées, vertiges, palpitations.

Contre-indications majeures : Angor instable ou sévère et infarctus du myocarde au stade aigu, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

→ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, pendant le repas. 1/3 de la dose quotidienne vers 8h et les 2/3 restants vers 20h lorsque la dose journalière doit être fractionnée.

TERBUTALINE LP

(Bricanyl LP)

Classe pharmacologique : Bronchodilatateurs ß2-stimulants d'action longue.

Indications : Traitement symptomatique continu de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Mise en garde : En cas de diminution de l'effet et/ou de la durée d'action, une consultation s'impose, car c'est un signe d'aggravation de l'asthme.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité, pendant le repas. 1/3 de la dose quotidienne vers 8h et les 2/3 restants vers 20h lorsque la dose journalière doit être fractionnée.

TRAMADOL

(Contramal, Monocrixo LP, Topalgic, Topalgic LP, Zamudol LP)

Classe pharmacologique : Analgésiques opioïdes faibles.

Indication : Traitement des douleurs intenses à modérées.

Posologie usuelle :

- Formes à libération immédiate : 50 à 100 mg toutes les 4 à 6h (4 fois par jour maximum).
- Formes à libération prolongée : 100 à 400 mg par jour en une seule prise.

Mode d'action simplifié : Fixation sur les récepteurs opioïdes et inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine → Action antalgique.

Effets indésirables majeurs : Somnolence, constipation, céphalées, nausées.

Contre-indications majeures : Insuffisance respiratoire sévère, épilepsie non contrôlée, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : IMAO (intervalle de 15 jours obligatoire), médicaments agonistes-antagonistes morphiniques.

→ Moment optimal de prise :

Le matin pour une efficacité plus rapide.

TRAMADOL

(Contramal, Monocrixo LP, Topalgic, Topalgic LP, Zamudol LP)

Classe pharmacologique : Analgésiques opioïdes faibles.

Indication : Traitement des douleurs intenses à modérées.

➔ **Moment optimal de prise :**

Le matin pour une efficacité plus rapide.

TRIMÉBUTINE

(Débridat)

Classe pharmacologique : Antispasmodiques musculotropes.

Indications : Manifestations spasmodiques et/ou douloureuses au niveau du tube digestif, des voies biliaires et urinaires ou d'origine utérine.

Posologie usuelle : 100 à 200 mg, 3 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Action agoniste enképhalinergique → Stimulation de la motricité intestinale.

Effets indésirables majeurs : Manifestations cutanées allergiques.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour une meilleure efficacité.

TRIMÉBUTINE

(Débridat)

Classe pharmacologique : Antispasmodiques musculotropes.

Indications : Manifestations spasmodiques et/ou douloureuses au niveau du tube digestif, des voies biliaires et urinaires ou d'origine utérine.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant les repas pour une meilleure efficacité.

TRINITRINE ✚ perlinguale

(Isocard spray, Natispray, Risordan)

Classe pharmacologique : Dérivés nitrés.

Indications : Traitement curatif et/ou préventif des crises d'angor.

Posologie usuelle : 1 pulvérisation sublinguale en cas de crise, à renouveler 1 à 2 fois après 2 à 3 minutes si la crise persiste.

Mode d'action simplifié : Activation de la guanylate cyclase → Relaxation des cellules musculaires lisses → Coronarodilatation → Augmentation de l'apport en oxygène → Baisse des besoins du cœur en oxygène.

Effets indésirables majeurs : Flush, céphalées, malaise par hypotension orthostatique, cyanose à fortes doses.

Contre-indications majeures : Cardiomyopathie obstructive, infarctus du myocarde, hypotension artérielle sévère, hypertension intracrânienne, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Médicaments contre les troubles de l'érection.

Conseils associés :

- La pulvérisation doit être faite sous la langue pour permettre une action plus rapide et éviter la dégradation par le foie lors d'une prise par voie orale.
- Rester assis une dizaine de minute après la prise pour éviter une chute de tension.

➔ Moment optimal de prise :

Au moment de la crise en curatif ou lorsque la crise est susceptible d'arriver en préventif (avant un effort physique par exemple), tout en sachant que l'efficacité est plus grande vers 6h du matin.

TRINITRINE perlinguale

(Natispray, Isocard spray, Risordan)

Classe pharmacologique : Dérivés nitrés.

Indications : Traitement curatif et/ou préventif des crises d'angor.

Conseils associés :

- La pulvérisation doit être faite sous la langue pour permettre une action plus rapide et éviter la dégradation par le foie lors d'une prise par voie orale.
- Rester assis une dizaine de minute après la prise pour éviter une chute de tension.

➔ Moment optimal de prise :

Prise au moment de la crise en curatif ou lorsque la crise est susceptible d'arriver en préventif (avant un effort physique par exemple), tout en sachant que l'efficacité est plus grande vers 6h du matin.

VACCIN ANTIGRIPPE

(Influvac, Vaxigrip)

Classe pharmacologique : Vaccins.

Indication : Prévention de la grippe.

Posologie usuelle : 1 dose par an à partir du mois de novembre.

Mode d'action simplifié : Production d'anticorps contre les hémagglutinines → Neutralisation des virus de la grippe.

Effets indésirables majeurs : Douleur, inflammation locale, fièvre modérée pendant 12 à 48h avec myalgies, sensation de malaise, céphalées.

Contre-indications majeures : Allergie vraie aux protéines de l'œuf et aux protéines de poulet, hyperthermie ou maladie infectieuse évolutive, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Injection l'après-midi, en particulier entre 13 et 15h pour une plus grande efficacité grâce à un taux d'anticorps plus élevé.

VACCIN ANTIGRIPPE

(Influvac, Vaxigrip)

Classe pharmacologique : Vaccins.

Indication : Prévention de la grippe.

➔ Moment optimal de prise :

Injection l'après-midi, en particulier entre 13 et 15h pour une plus grande efficacité grâce à un taux d'anticorps plus élevé.

VACCIN CONTRE L'HEPTATITE B

(Engerix B)

Classe pharmacologique : Vaccins.

Indication : Prévention de l'hépatite B.

Posologie usuelle : Une injection à 2 mois, 4 mois et 11 mois. Si la vaccination n'a pas été effectuée dans la première année de vie, elle peut être réalisée jusqu'à 15 ans inclus.

Mode d'action simplifié : Production d'anticorps anti-HBs → Neutralisation des virus de l'Hépatite B.

Effets indésirables majeurs : Douleur et/ou induration locale transitoire, céphalées, asthénie, fièvre modérée transitoire.

Contre-indication majeure : Infection fébrile sévère, hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Injection l'après-midi, en particulier entre 13 et 15h pour une plus grande efficacité grâce à un taux d'anticorps plus élevé.

VACCIN CONTRE L'HEPTATITE B ✚

(Engerix B)

Classe pharmacologique : Vaccins.

Indication : Prévention de l'hépatite B.

➔ Moment optimal de prise :

Injection l'après-midi, en particulier entre 13 et 15h pour une plus grande efficacité grâce à un taux d'anticorps plus élevé.

VALACICLOVIR

(Zelitrex)

Classe pharmacologique : Antiherpétiques.

Indications : Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique, traitement et prévention de la primo-infection de l'herpès génital, traitement et prévention des herpès oculaire, prévention des récidives d'herpès labiaux.

Posologie usuelle :

- Traitement du zona : 1000 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours.
- Herpès : 500 à 2000 mg, 1 à 2 fois par jour.

Mode d'action simplifié : Métabolisation en aciclovir → Inhibition de la synthèse de l'ADN viral → Destruction des virus.

Effets indésirables majeurs : Céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Contre-indication majeure : Hypersensibilité aux constituants.

Interaction médicamenteuse majeure : Pas d'interaction médicamenteuse majeure.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas chez les personnes sensibles aux nausées, en dehors des repas pour une meilleure absorption chez les personnes non sujettes aux nausées.

VALACICLOVIR

(Zelitrex)

Classe pharmacologique : Antiherpétiques.

Indications : Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique, traitement et prévention de la primo-infection de l'herpès génital, traitement et prévention des herpès oculaire, prévention des récidives d'herpès labiaux.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas chez les personnes sensibles aux nausées, en dehors des repas pour une meilleure absorption chez les personnes non sujettes aux nausées.

VALPROATE DE SODIUM

(Dépakine)

Classe pharmacologique : Anti-épileptiques.

Indication : Épilepsie sous toutes ses formes.

Posologie usuelle :

- Adultes et enfants de plus d'un an : 30 mg/kg par jour en 3 prises.
- Enfants de 1 à 12 mois : 30 mg/kg par jour en 2 prises.

Mode d'action simplifié :

- Inhibition des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants → Effet anti-épileptique.
- Renforcement de la transmission gabaergique → Effet anti-épileptique.

Effets indésirables majeurs : Hépatotoxicité (élévation des transaminases, hépatites cytolytiques imposant l'arrêt immédiat), prise de poids avec oedèmes aménorrhées ou irrégularités menstruelles, troubles digestifs transitoires, somnolence.

Contre-indications majeures : Femme enceinte ou en âge de procréer, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Méfloquine, millepertuis.

Mise en garde : S'assurer d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

→ Moment optimal de prise :

Le matin pendant le petit-déjeuner pour une meilleure tolérance et une plus grande absorption.

VALPROATE DE SODIUM

(Dépakine)

Classe pharmacologique : Anti-épileptiques.

Indication : Epilepsie sous toutes ses formes.

Mise en garde : S'assurer d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin pendant le petit-déjeuner pour une meilleure tolérance et une plus grande absorption.

VALPROMIDE

(Dépamide)

Classe pharmacologique : Normothymiques et thymorégulateurs.

Indications : Traitement curatif ou préventif des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

Posologie usuelle : 1200 mg par jour en 2 prises.

Mode d'action simplifié : Actions antimaniaque, stabilisatrice d'humeur et anticonvulsivante.

Effets indésirables majeurs : Sédation, hypotonie, manifestations confusionnelles, troubles digestifs transitoires, céphalées, prise de poids avec oedèmes, aménorrhées et irrégularités menstruelles.

Contre-indications majeures : Femme enceinte ou en âge de procréer, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Méfloquine, millepertuis.

Mise en garde : S'assurer d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

➔ **Moment optimal de prise :**

Pendant le repas pour une meilleure absorption.

VALPROMIDE

(Dépamide)

Classe pharmacologique : Normothymiques et thymorégulateurs.

Indications : Traitement curatif ou préventif des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

Mise en garde : S'assurer d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

➔ Moment optimal de prise :

Pendant le repas pour une meilleure absorption.

VALSARTAN

(Tareg)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus.

Posologie usuelle : 80 à 320 mg par jour chez l'adulte en une prise dans le traitement de l'hypertension artérielle, 20 à 160 mg deux fois par jour dans le traitement en post-infarctus et 40 à 160 mg deux fois par jour en cas d'insuffisance cardiaque.

Mode d'action simplifié : Action antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II → Vasodilatation → Baisse de la pression artérielle.

Effets indésirables majeurs : Hypotension orthostatique, dysgueusie transitoire, réactions cutanées, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement, angioedème, céphalées, vertiges, troubles digestifs.

Contre-indications majeures : 2ème et 3ème trimestre de grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Lithium, autres médicaments hyperkaliémiants.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

Une prise le soir, plus efficace, uniquement après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

VALSARTAN

(Tareg)

Classe pharmacologique : Sartans.

Indications : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin, près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne.

VÉRAPAMIL LP

(Isoptine)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Angor, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle.

Posologie usuelle :

- 40 à 120 mg, 3 fois par jour pour l'Isoptine.
- 240 à 480 mg par jour en 1 à 2 prises pour l'Isoptine LP 240.
- 180 à 240 mg par jour en une prise pour le Tarka LP.

Mode d'action simplifié :

- Angor : Baisse de l'activité du nœud sinusal → Baisse de la conduction électrique du coeur → Ralentissement du cœur.
- Hypertension artérielle : Vasodilatation et coronarodilatation.

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, oedèmes des jambes, bradycardie, hypotension orthostatique, bloc atrio-ventriculaire, céphalées, asthénie, hyperplasie gingivale.

Contre-indications majeures : Insuffisance cardiaque non contrôlée, bloc atrio-ventriculaire, hypotension, bradycardie sévère, grossesse, allaitement, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Médicaments torsadogènes, millepertuis.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

→ Moment optimal de prise : Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne dans le cadre du traitement de l'hypertesion artérielle.

Une prise le soir, plus efficace, ne pourra être envisagée qu'après la réalisation d'une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h) qui détermine un profil *« non-dipper »* (patient ne présentant pas de baisse de la pression artérielle assez importante la nuit).

Le matin, pour une meilleure efficacité dans le cadre du traitement de l'angor.

VÉRAPAMIL LP

(Isoptine)

Classe pharmacologique : Inhibiteurs calciques.

Indications : Angor, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle.

Conseil associé : Limiter la réglisse en cas d'hypertension artérielle.

➔ Moment optimal de prise :

Le matin près du repas, par principe de précaution, pour éviter une chute trop importante de la pression artérielle nocturne dans le cadre du traitement de l'hypertesion artérielle.

Le matin, pour une meilleure efficacité dans le cadre du traitement de l'angor.

WARFARINE

(Coumadine)

Classe pharmacologique : Anti-vitamines K.

Indications : Traitement et prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et certains troubles du rythme cardiaque).

Posologie usuelle : 4 à 20 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Inhibition de la vitamine K qui est nécessaire à la coagulation → Effet anticoagulant → Diminution du risque de formation de caillots dans les artères et les veines.

Effet indésirable majeur : Risque hémorragique si surdosage ou si lésion préexistante pouvant saigner.

Contre-indications majeures : Syndromes hémorragiques et lésions susceptibles de saigner, ulcère gastroduodénal évolutif, diarrhée, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Autres fluidifiants sanguins, AINS, miconazole, millepertuis, antibiotiques, oestrogènes.

Conseil associé : Éviter les changements alimentaires brusques notamment concernant les aliments riches en vitamine K comme les choux, les brocolis, les épinards, le persil, la laitue, l'huile de colza ou le soja.

Mises en garde :

- La warfarine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- En cas d'oubli inférieur à 8h, prendre le comprimé, en cas d'oubli supérieur à 8h, ne pas le prendre.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité et pour permettre une adaptation posologique plus rapide puisque les prises de sang sont faites le matin.

WARFARINE

(Coumadine)

Classe pharmacologique : Anti-vitamines K.

Indications : Traitement et prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et certains troubles du rythme cardiaque).

Conseil associé : Éviter les changements alimentaires brusques notamment concernant les aliments riches en vitamine K comme les choux, les brocolis, les épinards, le persil, la laitue, l'huile de colza ou le soja.

Mises en garde :

- La warfarine est une molécule à marge thérapeutique étroite, toute variation de sa concentration peut entraîner des effets indésirables sévères voire le décès.
- Consulter attentivement la notice de tout médicament pris en même temps car il y a de nombreuses interactions médicamenteuses, ne pas pratiquer d'automédication.
- En cas d'oubli inférieur à 8h, prendre le comprimé, en cas d'oubli supérieur à 8h, ne pas le prendre.

➔ Moment optimal de prise :

Le soir pour une meilleure efficacité et pour permettre une adaptation posologique plus rapide puisque les prises de sang sont faites le matin.

ZOLPIDEM

(Stilnox)

Classe pharmacologique : Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Posologie usuelle : 3,75 à 7,5 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action gabaergique → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Somnolence diurne, sensations vertigineuses, céphalées, nausées, vomissements, asthénie.

Contre-indications majeures : Apnées du sommeil, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Alcool, autres médicaments dépresseurs du système nerveux central.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Au coucher pour un moins fort impact sur les facultés locomotrices et sur l'acuité mentale, avant minuit pour une meilleure tolérance.

ZOLPIDEM

(Stilnox)

Classe pharmacologique : Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Au coucher pour un moins fort impact sur les facultés locomotrices et sur l'acuité mentale, avant minuit pour une meilleure tolérance.

ZOPICLONE

(Imovane)

Classe pharmacologique : Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Posologie usuelle : 3,75 à 7,5 mg par jour en une prise.

Mode d'action simplifié : Action gabaergique → Effets myorelaxant, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant.

Effets indésirables majeurs : Somnolence diurne, hypotonie musculaire, bouche sèche, céphalées, amnésie antérograde

Contre-indications majeures : Apnées du sommeil, myasthénie, hypersensibilité aux constituants.

Interactions médicamenteuses majeures : Alcool, autres médicaments dépresseurs du système nerveux central.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond.
- Une tolérance peut apparaître au bout de plusieurs semaines de traitement.

➔ Moment optimal de prise :

Au coucher pour un moins fort impact sur les facultés locomotrices et sur l'acuité mentale, avant minuit pour une meilleure tolérance.

ZOPICLONE

(Imovane)

Classe pharmacologique : Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines.

Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire.

Mises en garde :

- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines en raison du risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée.
- L'arrêt doit se faire progressivement.

➔ Moment optimal de prise :

Au coucher, avant minuit, pour un moins fort impact sur les facultés locomotrices et sur l'acuité mentale, avant minuit pour une meilleure tolérance.

MOMENTS DE PRISE DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT CHRONOTHÉRAPEUTIQUE

Auteur : Jenna MÉREL, Faculté de Pharmacie de Nantes

Sont inclus uniquement les **médicaments d'intérêt chronothérapeutique les plus délivrés à l'officine.**

Cette affiche est une annexe de la thèse « Chronothérapie de la théorie à la pratique : Réalisation de fiches sur les médicaments les plus délivrés à l'officine », les sources utilisées sont à retrouver dans la partie « Bibliographie » de cette thèse.

Légende :

Cardiologie	Neurologie et psychiatrie	Pneumologie	Rhumatologie	Hépatogastro-entérologie	Endocrinologie	Infectiologie	Douleur et inflammation

Médicaments	Moments de prise
Acébutolol	Le matin près du repas
Acide acétylsalicylique	Le soir près du repas
Acide alendronique	30 minutes avant le petit-déjeuner
Acide alendronique/Vitamine D3	30 minutes avant le petit-déjeuner
Acide clavulanique/Amoxicilline	Juste avant le repas
Alginate de sodium/Bicarbonate de sodium/Carbonate de calcium	30 minutes après le repas
Alimémazine	Le soir au coucher
Allopurinol	Le matin juste après le repas
Alprazolam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Altizide/Spironolactone	Le matin pendant le repas
Amiloride/Hydrochlorothiazide	Le matin pendant le repas
Amitriptyline	Le soir au coucher
Amlodipine	Le matin*
Amlodipine/Atorvastatine	Le matin pendant le repas*
Amlodipine/Périndopril	Le matin
Amlodipine/Telmisartan	Le matin
Amlodipine/Valsartan	Le matin
Amoxicilline	Pendant le repas
Amphotéricine B	Le matin à distance du repas
Aténolol	Le matin près du repas*
Atorvastatine	Le soir pendant le repas
Béclométhasone	À 8h
Béclométhasone/Formotérol	À 8h
Bensérazide/Lévodopa	À distance des repas et du coucher
Bétaméthasone	À 8h près du repas
Bisoprolol	Le matin près du repas
Bisoprolol/Hydrochlorothiazide	Le matin près du repas
Bromazépam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Budésonide	À 8h
Budésonide/Formotérol	À 8h
Calcium	Pendant le repas
Calcium/Cholécalciférol	Pendant le repas
Candésartan	Le matin*
Candésartan/Hydrochlorothiazide	Le matin
Carbidopa/Lévodopa	À distance des repas et du coucher
Carbidopa/Entacapone/Lévodopa	À distance des repas et du coucher
Cefpodoxime	Pendant le repas
Céfuroxime axétil	30 minutes après le repas
Cétirizine	Le soir
Cholécalciférol	Pendant le repas
Ciprofloxacine	Le matin
Clarithromycine LP	Pendant le repas
Clobazam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Clonazépam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Clorazépate dipotassique	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Clomipramine	Le midi
Colchicine	Le soir pendant le repas
Colchicine/Opium/Tiémonium méthylsulfate	Le soir pendant le repas
Dabigatran	Le soir en dehors du repas
Desloratadine	Le soir
Diazépam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose jounalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples

Médicaments	Moments de prise
Diclofénac	Le soir pendant le repas
Digoxine	Le matin
Diltiazem LP	Le matin pendant le repas*
Diosméctite	Après les repas en cas d'acidité gastrique, à distance des repas en cas de diarrhée
Divalproate de sodium	Le matin pendant le repas
Dompéridone	15 à 30 minutes avant le repas
Doxycycline	Pendant le repas, à distance du coucher
Doxylamine	Le soir 15 à 30 minutes avant le coucher
Énalapril	Le matin*
Énalapril/Hydrochlorothiazide	Le matin
Énalapril/Lercanidipine	Le matin
Ésoméprazole	15 minutes avant le petit-déjeuner
Fluindione	Le soir
Fluticasone	À 8h
Fluticasone/Salmétérol	À 8h
Fluvastatine	Le soir pendant le repas
Formotérol	1/3 de la dose quotidienne à 8h, 2/3 à 20h pendant le repas
Fosfomycine trométamol	Au coucher, à distance du repas
Furosémide	Le matin pendant le repas
Gabapentine	Pendant un repas riche en protéines
Glibenclamide	15 à 30 minutes avant le repas
Gliclazide	15 à 30 minutes avant le repas
Glimépiride	15 à 30 minutes avant le repas
Hydrochlorothiazide	Le matin pendant le repas
Hydrochlorothiazide/Irbésartan	Le matin
Hydrochlorothiazide/Losartan	Le matin
Hydrochlorothiazide/Nébivolol	Le matin près du repas
Hydrochlorothiazide/Ramipril	Le matin
Hydrochlorothiazide/Valsartan	Le matin
Hydrochlorothiazide/Telmisartan	Le matin
Hydroxyde d'aluminium/Hydroxyde de magnésium	À distance des repas
Hydroxyzine	Le soir au coucher
Ibuprofène	Le soir pendant le repas
Imipramine	Le matin et le midi, éviter une prise le soir
Indacatérol	1/3 de la dose quotidienne à 8h, 2/3 à 20h pendant le repas
Indapamide/Périndopril	Le matin
Irbésartan	Le matin*
Kétoprofène LP	Le soir pendant le repas
Lansoprazole	15 minutes avant le petit-déjeuner
Lercanidipine	Le matin*
Lévocétirizine	Le soir
Lévothyroxine sodique	30 minutes avant le petit-déjeuner
Lidocaïne/Prilocaïne	À 15h
Lisinopril	Le matin*
Lithium	Le soir si prise unique, 1/3 de la dose à 12h et 2/3 à 20h si prises multiples
Lorazépam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Lopéramide	À distance du repas
Loprazolam	Le soir au coucher
Lormétazépam	Le soir au coucher
Losartan	Le matin*
Macrogol	Le matin à jeun
Méquitazine	Le soir

Médicaments	Moments de prise
Metformine	Pendant ou juste après le repas
Metformine/Sitagliptine	Pendant ou juste après le repas
Metformine/Vildagliptine	Pendant ou juste après le repas
Métopimazine	15 à 30 minutes avant le repas
Métoprolol	Le matin près du repas
Métronidazole/Spiramycine	Pendant le repas
Naproxène sodique	Le soir pendant le repas
Nébivolol	Le matin près du repas
Nifédipine LP	Le matin*
Oméprazole	15 minutes avant le petit-déjeuner
Oxazépam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Pantoprazole	15 minutes avant le petit-déjeuner
Paracétamol/Tramadol	Le matin
Périndopril	Le matin*
Pravastatine	Le soir pendant le repas
Prazépam	Le soir si prise unique, ¼ de la dose journalière le matin, ¼ le midi et ½ le soir si prises multiples
Prednisolone	Le matin près du repas
Prednisone	Le matin près du repas
Pristinamycine	Pendant le repas
Propranolol	Le matin près du repas
Quinalapril	Le matin*
Rabéprazole	15 minutes avant le petit-déjeuner
Racécadotril	À distance des repas
Ramipril	Le matin*
Ranitidine	Le soir près du repas
Répaglinide	La matin
Risédronate	30 minutes avant le petit-déjeuner
Rivaroxaban	Le soir, pendant le repas pour les dosages de 15 et 20 mg
Rosuvastatine	Le soir pendant le repas
Salmétérol	1/3 de la dose quotidienne à 8h, 2/3 à 20h pendant le repas
Simvastatine	Le soir pendant le repas
Sitagliptine	Le matin
Sotalol	Le matin près du repas*
Spironolactone	Le matin pendant le repas
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime	Pendant le repas
Telmisartan	Le matin*
Terbinafine	Pendant le repas
Terbutaline LP	1/3 de la dose quotidienne à 8h, 2/3 à 20h pendant le repas
Tramadol	Le matin
Trimébutine	Pendant le repas
Trinitrine perlinguale	Vers 6h
Vaccin antigrippe	L'après-midi
Vaccin contre l'hépatite B	L'après-midi
Valaciclovir	En dehors des repas si patient non sensible aux nausées
Valproate de sodium	Le matin pendant le repas
Valpromide	Le matin pendant le repas
Valsartan	Le matin*
Vérapamil LP	Le matin pendant le repas*
Warfarine	Le soir
Zolpidem	Le soir au coucher, avant minuit
Zopiclone	Le soir au coucher, avant minuit

* Par principe de précaution, une prise le soir ne pourra être conseillée uniquement chez les patients dont la MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) a établi un profil « *non-dipper*», c'est-à-dire, chez les patients ne présentant pas une baisse trop importante de la pression artérielle la nuit.

BIBLIOGRAPHIE

1. E. Reinberg A. Chronobiologie médicale, chronothérapeutique. Médecine Sciences Flammarion ; 2003. 298 p.

2. La chronobiologie et les rythmes biologiques [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur : https://www.bio-sante.fr/chronobiologie-rythmes-biologiques.html

3. INSERM. Chronobiologie, les 24 heures chrono de l'organisme [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/chronobiologie-les-24-heures-chrono-de-l-organisme

4. Schwob M. Les rythmes du corps. Odile Jacob Poches ; 2007. 219 p.

5. Winfree A. Les horloges de la vie. Les mathématiques des rythmes biologiques. Pour la science ; 1994. 187 p.

6. Gracci F. Le Prix Nobel de médecine récompense le décodage de l'horloge biologique [Internet]. Disponible sur : https://www.science-et-vie.com/science-et-culture/le-prix-nobel-de-medecine-recompense-le-decodage-de-l-horloge-biologique-9649

7. ECHOSCIENCES - Grenoble. Le rythme circadien à l'honneur : Prix Nobel 2017 de Physiologie et Médecine [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur : https://www.echosciences-grenoble.fr/communautes/atout-cerveau/articles/prix-nobel-2017-en-physiologie-et-medecine-les-mecanismes-moleculaires-du-rythme-circadien

8. Société Chimique de France [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur : http://www.societechimiquedefrance.fr/Prix-Nobel-de-Medecine-Physiologie-du-moleculaire.html

9. Stephan J-M. Troncs célestes et Branches terrestres : rythmes biologiques [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur : https://meridiens.org/jmarcstephan/index.php/chronoacupuncture/troncs-celestes-et-branches-terrestres-chronopathologie-et-meteorologie?start=1

10. Chronobiology.com. Chronobiologie: La Science du Temps [Internet]. [cité 14 janv 2018]. Disponible sur : https://www.chronobiology.com/fr/chronobiologie-la-science-du-temps/

11. DNC.NC. Comment bien gérer notre horloge biologique ? [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur : http://www.dnc.nc/comment-bien-gerer-notre-horloge-biologique/

12. Apprendre en maternelle. Comprendre un texte : La rotation de la Terre [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur : http://www.apprendre-en-maternelles.com/Exercices/comprendre_texte_2.php

13. McGill University. Le cerveau à tous les niveaux. [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_11/i_11_p/i_11_p_hor/i_11_p_hor.html

14. Journée Suisse du sommeil. Le rythme du sommeil [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur : https://journeesuissedusommeil.ch/autour-sommeil/le-rythme-du-sommeil/

15. Sciencepost. Carte : les 24 fuseaux horaires et leurs spécificités ! [Internet].[cité 12 mai 2019]. Disponible sur : https://sciencepost.fr/2018/12/carte-les-24-fuseaux-horaires-et-leurs-specificites/

16. McGill University. Le décalage horaire [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_11/d_11_s/d_11_s_hor/d_11_s_hor.html

17. AFPHB. Chronothérapie [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur : http://www.afphb.be/doc/afphb/cyto/23.htm

18. 4Pharma. Cours de Pharmacie - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur : http://4pharma.blogspot.com/2017/08/pharmacocinetique.html

19. Twitchett H., Grimsey P. A Peak at PK - An Introduction to Pharmacokinetics [Internet]. 2012. Disponible sur : https://www.lexjansen.com/phuse/2012/is/IS05.pdf

20. Moussour S. De la chronobiologie à la chronothérapie - optimisation temporelle de la prise en charge médicamenteuse. 2016.

21. Goo RH, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. Gastroenterology. 1987;93(3):515-8.

22. Kumar D, Wingate D, Ruckebusch Y. Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex. Gastroenterology. 1986;91(4):926-30.

23. Labrecque G, Belanger PM, Dore F, Lalande M. 24-hour variations in the distribution of labeled microspheres to the intestine, liver and kidneys. Annu Rev Chronopharmacol. 1988;5:445-8.

24. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.4.html

25. Baillet J. Homéostasie [Internet]. Disponible sur : https://www.universalis.fr/encyclopedie/homeostasie/

26. Labrecque G, Sirois-Labrecque M. Chronopharmacologie : rythmes biologiques et administration des médicaments. Les Presses de l'Université de Montréal; 2003. 420 p.

27. INSERM - La science pour la santé. Sommeil [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil

28. PSE Lycée Sacré Cœur : Schéma les cycles du sommeil [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur : http://pse-sacrecoeur.blogspot.com/2012/10/schema-les-cycles-du-sommeil.html

29. INSERM. Hommes et femmes : à chacun son horloge… [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/espace-journalistes/hommes-et-femmes-a-chacun-son-horloge

30. Silver Eco. Notre rythme biologique change avec l'âge, et c'est une question de gênes... [Internet]. Disponible sur: https ://www.silvereco.fr/notre-rythme-biologique-change-avec-lage-et-cest-une-question-de-genes/3153390

31. Rodriguez R. Une boucle de régulation nerveuse [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: http://raymond.rodriguez1.free.fr/Textes/232.htm

32. Krzesinski J-M, Vanderweckene P, Erpicum P. Interet de la chronotherapie dans le traitement de l'hypertension arterielle [Internet]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-351/Interet-de-la-chronotherapie-dans-le-traitement-de-l-hypertension-arterielle

33. Trudeau L. La Chronothérapie de l'HTA: prendre un médicament au bon moment [Internet]. Disponible sur : https://www.ssvq.org/wp-content/uploads/2016/11/TRUDEAULuc_16e.pdf

34. Slide player. L'hypertension artérielle diagnostic et prise en charge [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: https://slideplayer.fr/slide/3736488/

35. Mautrait C., Raoult R. Les interactions médicamenteuses. Groupe Liaisons ; 2003. 295 p. (Collection Porphyre).

36. Langner B, Lemmer B. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1988;33(6):619-24.

37. Lemmer B, Winkler H, Ohm T, Fink M. Chronopharmacokinetics of beta-receptor blocking drugs of different lipophilicity (propranolol, metoprolol, sotalol, atenolol) in plasma and tissues after single and multiple dosing in the rat. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1985;330(1):42-9.

38. Fujimura A, Ohira H, Shiga T, Ohashi K, Ebihara A. Chronopharmacology of furosemide in the elderly. J Clin Pharmacol. 1992;32(9):838-42.

39. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517735

40. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide enhanced by concomitant intake of food. Eur J Clin Pharmacol. 1978;13(2):125-8.

41. Fujimura A, Ebihara A, Shiigai T, Shimada K, Tagawa H, Gomi T, et al. Amelioration of Enalapril-Induced Dry Cough by Changing Dosing Time from Morning to Evening; A Preliminary Trial. Rinsho YakuriJapanese J Clin Pharmacol Ther. 1999;30(5):741-4.

42. Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. J Hypertens. 1997;15(2):205-11.

43. Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31281821

44. Moore JG, Goo RH. Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. Chronobiol Int. 1987;4(1):111-6.

45. Vener KJ, Moore JG, Szabo S, Smolensky MH. Summary and Perspectives: Chronobiology and Ulcerogenesis in 1987. Chronobiol Int. 1987;4(1):117-22.

46. Erol K, Kiliç FS, Batu OS, Yildirim E. Morning-evening administration time differences in digoxin kinetics in healthy young subjects. Chronobiol Int. 2001;18(5):841-9.

47. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848931

48. Fiche info - PRADAXA 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63484283

49. Chronopharmacology of amitriptyline. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831823

50. Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. Neurother J Am Soc Exp Neurother. 2012;9(4):728-38.

51. Daily rhythms of benzodiazepine receptor numbers in frontal lobe and cerebellum of the rat. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2989633

52. Bruguerolle B, Bouvenot G, Bartolin R, Descottes C. Temporal variations of lorazepam pharmacokinetics. Int J Clin Pharmacol. 1985;23(7):352-4.

53. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157296.htm

54. Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Repperger DW, Martin ME. Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine. Ann Allergy. 1991;67(4):448-54.

55. Goa KL, Heel RC. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. Drugs. 1986;32(1):48-65.

56. Partinen M, Hirvonen K, Hublin C, Halavaara M, Hiltunen H. Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia. Sleep Med. 2003;4(6):553-61.

57. Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, Ben-Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice. J Circadian Rhythms. 2012;10:3.

58. Pisani F, D'Agostino AA, Fazio A, Oteri G, Primerano G, Di Perri R. Increased dipropylacetic acid bioavailability from dipropylacetamide by food. Epilepsia. 1982;23(2):115-21.

59. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8925804

60. The influence of a standard meal on Sinemet CR absorption in patients with Parkinson's disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242964

61. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A. Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in parkinsonian patients. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54(4):303-8.

62. Nyholm D, Lennernäs H, Johansson A, Estrada M, Aquilonius S-M. Circadian rhythmicity in levodopa pharmacokinetics in patients with Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 2010;33(4):181-5.

63. Dridi D, Ben Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. [Circadian rhythms in the toxic effects of the histamine antagonist cetirizine in mice]. Pathol Biol (Paris). 2005;53(4):193-8.

64. Dridi D, Boughattas NA, Aouam K, Reinberg A, Ben Attia M. Circadian time-dependent differences in murine tolerance to the antihistaminic agent loratadine. Chronobiol Int. 2005;22(3):499-514.

65. Pownall R, Pickvance NJ. Does treatment timing matter?--A double blind crossover study of ibuprofen 2400 mg per day in different dosage schedules in treatment of chronic low back pain. Br J Clin Pract. 1985;39(7):267-75.

66. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 1993;3 Suppl 3:S13-16.

67. Akagi Y, Sakaue T, Yoneyama E, Aoyama T. [Influence of mineral water on absorption of oral alendronate in rats]. Yakugaku Zasshi. 2011;131(5):801-7.

68. de Jonge HJMH-M, Gans ROBR, Huls G. [Calcium suppletion for patients who use gastric acid inhibitors: calcium citrate or calcium carbonate?]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156(34):A4343.

69. Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, Prapaipanich S, Ingsathit A, Rajatanavin R. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int. 2004;65(5):1835-41.

70. Circadian rhythm of plasma uric acid and handling stress-induced hyperuricemia in conscious cebus monkeys. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1405040

71. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0239886.htm

72. Merki HS, Fimmel CJ, Walt RP, Harre K, Röhmel J, Witzel L. Pattern of 24 hour intragastric acidity in active duodenal ulcer disease and in healthy controls. Gut. 1988;29(11):1583-7.

73. Hendel J, Hendel L, Aggestrup S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(6):693-7.

74. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(10):1267-72.

75. Pehlivanov ND, Olyaee M, Sarosiek I, McCallum RW. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(9):883-90.

76. Washington N, Greaves JL, Wilson CG. Effect of time of dosing relative to a meal on the raft formation of an anti-reflux agent. J Pharm Pharmacol. 1990;42(1):50-3.

77. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0210802.htm

78. Zhang Y, Chen X, Dai X, Zhang Y, Liu Q, Yu H, et al. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients. Acta Pharmacol Sin. 2007;28(8):1243-6.

79. Herrstedt J, Jørgensen M, Angelo HR. The effect of food on serum concentrations of metopimazine. Br J Clin Pharmacol. 1990;30(2):237-43.

80. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0203102.htm

81. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222045.htm

82. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0217756.htm

83. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157252.htm

84. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. BMJ. 2003;327(7418):788.

85. Plakogiannis R, Cohen H. Optimal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering—Morning Versus Evening Statin Administration. Ann Pharmacother. 2007;41(1):106-10.

86. de Smet PA, Fischer HR. [Timing of administration of sulfonyl urea derivatives]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2000;144(25):1206-9.

87. Matsuki M, Matsuda M, Kohara K, Shimoda M, Kanda Y, Tawaramoto K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. Endocr J. 2007;54(4):571-6.

88. Wan Mohamad WB, Tun Fizi A, Ismail RB, Mafauzy M. Efficacy and safety of single versus multiple daily doses of glibenclamide in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2000;49(2-3):93-9.

89. Resztak M, Hermann T, Sawicki W, Danielak D. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gliclazide from Immediate and Modified Release Formulation Tablets in Rats. Iran J Pharm Res IJPR. 2014;13(1):29-37.

90. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jønler M, Pørksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. Diabetes Care. 2002;25(2):342-6.

91. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24(1):11-5.

92. Massi-Benedetti M, Damsbo P. Pharmacology and clinical experience with repaglinide. Expert Opin Investig Drugs. 2000;9(4):885-98.

93. Bergman A, Ebel D, Liu F, Stone J, Wang A, Zeng W, et al. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. Biopharm Drug Dispos. 2007;28(6):315-22.

94. Allan JS, Czeisler CA. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(2):508-12.

95. Elliott DP. Effect of levothyroxine administration time on serum TSH in elderly patients. Ann Pharmacother. 2001;35(5):529-32.

96. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(1):43-8.

97. Halberg F, Johnson EA, Brown BW, Bittner JJ. Susceptibility Rhythm to E. coli Endotoxin and Bioassay. Proc Soc Exp Biol Med. 1960;103(1):142-4.

98. Pollmächer T, Mullington J, Korth C, Schreiber W, Hermann D, Orth A, et al. Diurnal Variations in the Human Host Response to Endotoxin. J Infect Dis. 1996;174:1040-5.

99. Reinberg A, Gervais P, Halberg F, Gaultier M, Roynette N, Abulker C, et al. [Mortality of adults: circadian and circannual rhythms in a Paris hospital and in France]. Nouv Presse Med. 1973;2(5):289-94.

100. Bureau JP, Labrecque G, Coupé M, Garrelly L. Influence of BCG administration time on the in-vivo migration of leukocytes. Chronobiol Int. 1986;3(1):23-8.

101. Bureau JP, Labrecque G, Garrelly L, Coupé M. Monthly changes in the effect of BCG on the migration of polymorphonuclear leucocytes. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1985;49(2):317-20.

102. Weitschies W, Friedrich C, Wedemeyer RS, Schmidtmann M, Kosch O, Kinzig M, et al. Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying. Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV. 2008;70(2):641-8.

103. Finn A, Straughn A, Meyer M, Chubb J. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. Biopharm Drug Dispos. 1987;8(6):519-26.

104. Hughes GS, Heald DL, Barker KB, Patel RK, Spillers CR, Watts KC, et al. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. Clin Pharmacol Ther. 1989;46(6):674-85.

105. Zhou Q, Zhu L-L, Yan X-F, Pan W-S, Zeng S. Drug utilization of clarithromycin for gastrointestinal disease treatment. World J Gastroenterol. 2008;14(39):6065-71.

106. Seedher N, Agarwal P. Effect of metal ions on some pharmacologically relevant interactions involving fluoroquinolone antibiotics. Drug Metabol Drug Interact. 2010;25(1-4):17-24.

107. Sánchez Navarro MD, Sayalero Marinero ML, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h for urinary infections. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):67-72.

108. Guggenbichler JP, Takacs F. [Relative clinical biological availability of a combination of trimethoprim-sulfamethoxazole in fasting children and after a meal]. Padiatr Padol. 1980;15(4):305-20.

109. Poulet P-P, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. J Antimicrob Chemother. 2005;55(3):347-51.

110. Wilson CG, Washington N, Hardy JG, Bond SW. The influence of food on the absorption of acyclovir: a pharmacokinetic and scintigraphic assessment. Int J Pharm. 1987;38(1):221-5.

111. Nedelman J, Cramer JA, Robbins B, Gibiansky E, Chang CT, Gareffa S, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose terbinafine in young and elderly healthy subjects. Biopharm Drug Dispos. 1997;18(2):127-38.

112. Endorphins in chronic pain. I. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/693070

113. Warnke A, Schug B, Vanderbist F, Erbist null, Blume H. Significance of the biopharmaceutical properties of tramadol sustained-release formulations for chrono-pharmacologically optimized treatment of pain from various sources. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(6):405-12.

114. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? J Pharm Pharmacol. 2012;64(4):465-9.

115. Vital Durand D, Le Jeunne C. Dorosz Guide pratique des médicaments. Maloine ; 2017. 1934 p.

116. Deberly M. Guide des médicaments d'officine 2018. 2017. 132 p.

117. Visseaux C, Calcagno F. Pharma-Memo Medicaments. VG Editions. 2013. 222 p.

118. Moreddu F. Le conseil associé Tome 1 : A une ordonnance. Les Editions Le Moniteur des pharmacies. 2015.

119. Les 100 médicaments les plus prescrits - Doctissimo [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur : http://www.doctissimo.fr/asp/medicaments/les-medicaments-les-plus-prescrits.htm

120. La protection de la croix verte et du caducée - Nos missions - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-la-defense-de-l-honneur-et-de-l-independance/La-protection-de-la-croix-verte-et-du-caducee

121. Illustration Graphique De Symbole De Battement De Coeur Rouge | Téléchargez maintenant des vecteurs gratuits sur Freepik [Internet]. Freepik. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur : https://fr.freepik.com/vecteurs-libre/illustration-graphique-symbole-battement-coeur-rouge_2631302.htm

122. Remacle E. Illustration Cerveau violet [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur : https://www.ericremacle.net/cerveau-violet/

123. Zazzle. Illustration logo de poumon de pulmonologue rond [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur : https://www.zazzle.fr/carte_postale_pulmonology_ou_logo_de_poumon_de_pulmonologue_rond-239051235963625361

124. 123RF. Illustration Icône simple articulation de ligne et de genou. [Internet].[cité 2 juill 2019]. Disponible sur : https://fr.123rf.com/photo_85767325_icône-simple-articulation-de-ligne-et-de-genou-symbole-et-signe-de-conception-d-illustration-vectori.html

125. Thinkstock. Illustration Intestin Simple Symbole Vecteur clipart vectoriel [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur : http://www.thinkstockphotos.fr/image/illustration-intestine-simple-symbol-vector/675933812

126. Infos diabète. Les chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur : https://infos-diabete.com/chiffres-diabete-france/

127. Depositphotos. Illustration Virus vert sur blanc Photographie BeeBright © #108996820 [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur : https://fr.depositphotos.com/108996820/stock-photo-green-virus-on-white.html

128. Dreamstime. Illustration Isolated Bold Vector Red Ring From Thin To Thick. Pain Circles. Symbol Throbbing Pain. Stock Vector - Illustration of pulsatile, medical: 139516761 [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur : https://www.dreamstime.com/isolated-bold-vector-red-ring-thin-to-thick-pain-circles-symbol-throbbing-illustration-transparent-background-design-image139516761

129. VIDAL Mobile gratuit pour vous ! [Internet]. VIDAL France. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur : http://www.vidalfrance.com/mobile-gratuit/

130. Bianchi V., El anbassi S. Prépa Pharma Médicaments. De Boeck ; 2015. 195 p.

Les deux thèses suivantes m'ont aidé à trouver plus facilement certaines sources bibliographiques citées ci-dessus :

- La thèse de BOUCHERIT Matthieu : « Chronobiologie : Mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments », http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20050941/2013PPHA520/fichier/520F.pdf

- La thèse de MOUSSOUR Sarah : « De la chronobiologie à la chronothérapie – Optimisation temporelle de la prise médicamenteuse », Université de Limoges, Thèse n°3333, 2016, 116 p.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté et de mes condisciples :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans
Les préceptes de mon art et de leur
Témoigner ma reconnaissance en
Restant fidèle à leur enseignement.
D'exercer, dans l'intérêt de la santé
Publique, ma profession avec
Conscience et de respecter non
Seulement la législation en
Vigueur, mais aussi les règles de
L'honneur, de la probité et du
Désintéressement.
De ne jamais oublier ma responsabilité
Et mes devoirs envers le malade
Et sa dignité humaine ; en aucun
Cas, je ne consentirai à utiliser
Mes connaissances et mon état pour
Corrompre les mœurs et favoriser
Des actes criminels.
Que les hommes m'accordent leur
Estime si je suis fidèle à mes
Promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et
Méprisé de mes confrères si j'y
Manque.

Vu, le Président du jury,
Dr. Christophe OLIVIER

Vu, le Directeur de thèse,
Pr. Alain PINEAU

Vu, le Directeur de l'UFR,
Pr Gael GRIMANDI

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance : 2019**

Nom – Prénoms : MÉREL Jenna, Estelle

Titre de la thèse : Chronothérapie de la théorie à la pratique : Réalisation de fiches sur les médicaments les plus délivrés à l'officine.

Résumé de la thèse :

En étudiant les rythmes biologiques, la chronobiologie a permis de découvrir que les médicaments n'avaient pas les mêmes effets selon leurs horaires de prise. La chronothérapie, en s'intéressant aux rythmes biologiques et au meilleur moment d'administration des traitements, permet une optimisation des horaires de la prise en charge médicamenteuse.

Le but de cette thèse est la réalisation de fiches pratiques de conseil officinal pour les principaux traitements des pathologies les plus courantes dont une version sera destinée au patient, et une autre, plus complète, à l'équipe officinale.

MOTS CLÉS :

CHRONOBIOLOGIE, CHRONOTHERAPIE, RYTHMES BIOLOGIQUES, HORAIRES DE PRISE, FICHES PRATIQUES DE CONSEIL OFFICINAL.

JURY :

PRÉSIDENT : Dr. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences des Universités de Nantes en toxicologie.

ASSESSEURS : Pr. Alain PINEAU, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de toxicologie.

Dr. Stéphanie SORIN, Pharmacien titulaire à la Pharmacie Saint Jean au Loroux-Bottereau.

Adresse de l'auteur : ***21 bis route des Sablons, 44830 Bouaye.***