Annales Pharmaceutiques Françaises (2008) **66**, 185—190

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ScienceDirect

SÉANCE THÉMATIQUE : « RYTHMES BIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES »

Rythmes biologiques et médicaments : une source de variabilité souvent négligée en pharmacologie☆

Biological rhythms and medications: A source of variability often neglected in pharmacology

B. Bruguerolle

Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, hôpital de la Timone, CHRU de Marseille, AP—HM, faculté de médecine de Marseille, EA 3784, université de la Méditerranée (Aix-Marseille-II), 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France

Disponible sur Internet le 26 juin 2008

MOTS CLÉS
Rythmes biologiques ;
Médicaments ;
Pharmacologie ;
Pharmacocinétique

Résumé De nombreux facteurs sont connus pour faire varier la réponse de l'organisme aux médicaments. Parmi eux, l'existence de variations périodiques dans le temps des phénomènes biologiques (rythmes biologiques) est rarement prise en compte. Pourtant, la meilleure connaissance des rythmes biologiques et la prise en compte de la dimension temporelle en biologie ont débouché, entre autres, sur des applications médicales dont la chronopharmacologie. La tolérance aux médicaments (toxicité aiguë et chronique) varie selon l'heure de leur prise tout comme la réponse de l'organisme à un médicament. Deux types de mécanismes pourraient expliquer ces variations : les modifications temporelles du mode d'action lui-même du médicament au niveau des récepteurs ou les variations temporelles du comportement du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique). L'absorption, la distribution et le transport, le métabolisme et l'élimination d'un médicament peuvent dépendre du moment où le médicament est administré. L'application pratique de ces données conduit à la possibilité de choisir le meilleur moment de prise du médicament pour rechercher une meilleure efficacité et/ou une meilleure tolérance.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Biological rhythms;
Drugs;

Summary Several factors are known to induce changes in pharmacological response to drugs. The existence of biological rhythms is often neglected when assessing drug effects. Nevertheless, the best knowledge of biological rhythms have lead to medical applications, particularly chronopharmacology. Drug tolerance as well as drug effects are changing according to the hour of administration. These chronopharmacological phenomena may be explained by

☆ Présenté lors de la séance thématique du 20 février 2008.

Adresse e-mail : bernard.bruguerolle@medecine.univ-mrs.fr.

0003-4509/$ — see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.pharma.2008.05.005

Pharmacology;
Pharmacokinetics

temporal changes in receptors drug binding or transductional effects, as well as pharmacokinetic variations in absorption, distribution, metabolism and elimination according to the moment of administration. Medical applications of such findings lead to choose the best moment of administration of the drug in order to improve the benefit/risk ratio.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Parmi les nombreux facteurs susceptibles de modifier la réponse de l'organisme aux médicaments, le moment d'administration n'est pas souvent ou pas suffisamment pris en compte. Il a pourtant été démontré depuis de nombreuses années qu'un médicament n'a pas le même effet, ni la même toxicité, selon l'état dans lequel se trouve l'organisme au moment de son administration [1].

En effet, l'existence de variations rythmiques de l'organisme, nommées rythmes biologiques, conditionne la réponse au médicament [1,2] : la chronopharmacologie étudie ces phénomènes en s'intéressant aux variations d'activité, de toxicité et de cinétique des médicaments. Son application clinique au traitement permet de définir la chronothérapie dans le but de permettre une amélioration du rapport bénéfice/risque des médicaments par le choix du moment d'administration.

Les rythmes biologiques

Caractéristiques et propriétés

Si l'on mesure, à intervalles réguliers, au cours des 24 heures la concentration plasmatique du cortisol chez des sujets sains actifs durant le jour et se reposant la nuit, on observe des taux élevés au moment du réveil alors que les taux les plus bas sont observés en fin de journée. Cette fluctuation d'allure sinusoïdale constitue un rythme biologique caractérisable par les paramètres habituellement utilisés pour définir ce type de fonction (période, niveau moyen, amplitude et acrophase ou position temporelle du sommet de la variation) [2]. Les rythmes biologiques sont universels et se distinguent par des périodes différentes qui permettent de les classer. Les plus étudiés jusqu'à présent sont les rythmes dits « circadiens » dont la période est d'environ 24 heures. D'autres rythmes ont une période plus courte (rythmes enzymatiques, activités électriques recueillies à l'EEG ou l'ECG...) et sont appelés ultradiens. Il existe aussi des rythmes de période plus longue, de l'ordre d'un mois (circamensuels) ou d'un an (circannuels).

Les rythmes circadiens sont contrôlés chez les mammifères par une horloge interne dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. Le fonctionnement de cette horloge repose sur des mécanismes impliquant des gènes appelés « gènes horloge » (*Per 1, Per 2, Per 3, Cry 1, Cry 2, Clock, B mal1, Tim*...) codant pour des protéines intervenant au niveau de boucles de régulation, au niveau central, mais de nombreux travaux ont également montré l'existence d'horloges périphériques (foie, intestin, rein...).

La rythmicité des facteurs du milieu environnant (nommés synchroniseurs), tels que l'alternance du jour et de la nuit, du repos et de l'activité, du jeune et de l'alimentation, du bruit et du silence... influence les rythmes biologiques. Toute modification de ces synchroniseurs est suivie d'une modification parallèle des pics des variations qui pourront donc être avancés ou retardés parallèlement au décalage du synchroniseur (avance ou retard de phase). Par ailleurs, la disparition ou la suppression de ces synchroniseurs laisse persister, dans la plupart des cas, les rythmes biologiques, même si elle en modifie la période, ce qui démontre indirectement la composante héréditaire de cette rythmicité.

Les synchroniseurs ne créent donc pas les rythmes biologiques mais sont responsables de leur entraînement dans la limite de la période de chacun et jouent donc un rôle de mise à l'heure, permettant ainsi une meilleure adaptation de l'individu à son milieu environnant. L'ensemble des rythmes de même période constitue ainsi, à l'échelle de l'organisme entier, une véritable structure temporelle : notre organisme est donc constitué d'un ensemble de rythmes agencés dans le temps qui vont pouvoir être modifiés harmonieusement ou au contraire être perturbés par certaines modifications socioécologiques (vols transméridiens, travail posté avec rotations des horaires de travail...), les médicaments ou la maladie.

Conséquences dans le champ de la santé

Le travail posté ou le travail de nuit sont des situations qui peuvent éprouver notre organisme en lui imposant des contraintes temporelles. Compte tenu des conditions de synchronisation que nous avons évoquées, il est reconnu que les rotations rapides d'horaires de travail en « quarts » sont en général mieux supportées. En ce qui concerne le travail de nuit et en dehors de critères chronobiologiques, il faut bien admettre que notre société et la vie de tous les jours ne sont pas adaptées à de telles organisations.

En médecine, l'influence des rythmes biologiques sur la maladie est depuis bien longtemps connue. La variation dans le temps des symptômes de la maladie est même, dans un certain nombre d'affections un critère sémiologique à prendre en compte pour le diagnostic comme, par exemple, dans l'ulcère gastroduodénal, la dépression, la psychose maniacodépressive, les rhumatismes inflammatoires, la maladie asthmatique où plus de 70 % des asthmes s'expriment par une crise de dyspnée en milieu de nuit vers trois heures.

L'organisme étant constitué d'un ensemble de rythmes biologiques, sa réponse à la prise médicamenteuse va donc dépendre de l'état dans lequel il se trouve au moment où il reçoit ce médicament, ce qui constitue la base des phénomènes chronopharmacologiques [3,4].

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/2478394

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/2478394

Daneshyari.com