

Le bon moment pour un médicament: comment faire passer la pilule?

CAROLE NACHAR^a, Dre NANCY PERROTTET^a et Dr ANTOINE GARNIER^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 2254-8

Comment améliorer l'efficacité d'un traitement en modulant l'horaire de prise? Différentes données montrent que le moment d'administration préférentiel dépend en partie des rythmes biologiques. En tenir compte peut améliorer l'efficacité ou diminuer les effets indésirables. La nourriture joue également un rôle. Cependant, pour la plupart des médicaments, fixer un horaire trop strict par rapport aux repas n'apporte rien cliniquement et entraîne une «fatigue thérapeutique». Pour garantir l'efficacité, la tolérance et l'économie d'un traitement, il est plus important d'interroger les patients sur leurs habitudes et de définir avec eux le bon moment de prise.

The best time for a medication: how to sweeten the pill?

Is it worth improving the effectiveness of a treatment by modulating the prescription schedule? Data show that the preferred administration timing depends on biological rhythms. Taking this into consideration can improve efficiency or reduce side effects. Food also plays a role. However, for most medications, setting a schedule that is too strict in relation to meals may not be clinically relevant and can lead to «therapeutic weariness». To ensure effectiveness, tolerance and economy of a treatment, it is more important to ask patients about their habits and to define with them the best schedule.

INTRODUCTION

En 2018, les dépenses en Suisse pour les médicaments se sont montées à 9,9 milliards de francs suisses, soit environ 12% des coûts de santé.¹ Nous nous efforçons de prescrire à nos patients le bon médicament, à la bonne dose et sous la bonne forme. Mais qu'en est-il du bon moment? Peut-on améliorer l'efficacité d'un traitement en modulant les horaires? Pour y répondre, il faut considérer et concilier trois axes que nous explorons au travers d'exemples:

- L'adéquation avec les rythmes biologiques.
- L'adéquation avec les horaires de repas.
- L'adhésion du patient à la prescription proposée.

SITUATION N° 1

Une femme de 79 ans prend sa lévothyroxine avec du thé 30 minutes avant son petit déjeuner (yogourt). Ses horaires sont réguliers tant la semaine que le week-end. Elle prend parfois son repas de midi à l'extérieur.

SITUATION N° 2

Un homme de 45 ans prend sa lévothyroxine au lever avec de l'eau du robinet, puis déjeune 2 heures après (croissant/cappuccino). Ses horaires sont réguliers la semaine mais pas le week-end ni lorsqu'il est en vacances. Il prend toujours ses repas de midi à l'extérieur et parfois aussi ceux du soir.

Au laboratoire, ils ont tous deux une thyroïdostimuline (TSH) augmentée. Que faire avant d'augmenter la dose?

FAUT-IL TENIR COMPTE DES RYTHMES BIOLOGIQUES?

La lévothyroxine est classiquement prescrite le matin pour mimer le rythme circadien suite au pic de sécrétion de la TSH pendant la nuit. Cependant, cet horaire est discutable. D'une part, avec une demi-vie de 9 à 10 jours, il n'est pas certain que l'effet de pic de la lévothyroxine soit cliniquement notable. D'autre part, Bolk et coll. ont démontré qu'une dose au coucher était associée à des taux plus bas de TSH. L'absorption intestinale de la lévothyroxine prise à jeun semble meilleure pendant la nuit que le matin. Il y aurait donc un avantage chronopharmacologique à administrer la lévothyroxine au coucher.^{2,3}

Après avoir interrogé la patiente de 79 ans, l'administration au coucher ne serait pas une bonne alternative car elle s'endort devant la télévision, favorisant les oublis. En revanche, cela pourrait être une solution pour notre patient de 45 ans.

Les rythmes biologiques sont contrôlés par une horloge centrale et des horloges périphériques. Cette horloge interne possède son propre rythme, secondé par des synchronisateurs externes comme la lumière, les prises alimentaires ou l'exercice physique. L'horloge centrale est composée des noyaux suprachiasmatiques qui se trouvent dans l'hypothalamus. Elle coordonne l'expression locale cyclique de gènes «horloges» qui contrôlent les horloges périphériques. Celles-ci sont présentes dans tous les organes et tissus ayant des fonctions essentielles. Elles adaptent le rythme localement pour optimiser les activités en fonction du contexte environnemental. Ces oscillations circadiennes du fonctionnement de l'organisme et de chaque organe rendent l'organisme plus ou moins sensible à certains médicaments au cours du cycle de 24 heures.⁴

La chronopharmacologie étudie les variations d'efficacité, de toxicité et de cinétique des médicaments en fonction de l'horaire

^aService de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
carole.nachar@chuv.ch | nancy.perrottet@chuv.ch | antoine.garnier@chuv.ch

Living with RRMS can feel like a storm



Count on the consistent efficacy
and safety of AUBAGIO® to
calm the storm^{*1-5}

Once-daily
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets

* AUBAGIO® is a once-daily oral RRMS therapy that significantly and consistently reduced relapse rates, confirmed disability worsening, and multiple measures of MRI activity. It was generally well tolerated, with similar overall incidence of adverse events observed in AUBAGIO®-treated patients and placebo-treated patients.¹⁻³

1. For further information, please refer to AUBAGIO's professional information at www.swissmedicinfo.ch; 2. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2011;365(14):1293-1303; 3. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13(3):247-256; 4. O'Conner P et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology 2016;86(10):920-930; 5. Comi G et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. Mult Scler Relat Disord 2016;5:97-104.

Aubagio. **DS:** Teriflunomide. **I:** Relapsing remitting multiple sclerosis (MS) in adults. **D:** 1 x daily 14 mg. **CI:** Hypersensitivity to the active ingredient or to any of the excipients; Simultaneous administration with Leflunomide, severe hepatic failure or severe hypoproteinaemia, severe immunodeficiency, severe bone marrow insufficiency or severe anaemia, leukopenia, neutropenia or thrombocytopenia, severe active infection. Women of childbearing age without reliable contraception, pregnancy, lactation, < 18 years and > 65 years. **WP:** Not recommended for dialysis patients. In the case of serious undesirable effects, accelerated elimination after discontinuation of therapy should be considered. Carry out screening for latent tuberculosis before treatment. Monitor blood pressure, transaminases, bilirubin and full blood count including differential blood count before and during the treatment. Monitor increase in liver function tests, particularly within the first six months. Discontinue should values not return to normal. Caution with heavy alcohol consumption. Take appropriate measures should blood pressure increase. If there are any symptoms of liver injury, infections, lung diseases, haematological disorders, serious skin reactions, peripheral neuropathy, acute renal failure, hyperkalaemia, interstitial pneumonia: immediate diagnostic clarification is required, discontinue the therapy if needed and consider accelerated elimination. Not recommended in cases of severe immunodeficiency, bone marrow disease or severe, uncontrolled infection. Ensure that there is adequate hydration. Transient renal failure as a result of simultaneous administration of uricosuric medication is possible. Discontinue in the event of ulcerating stomatitis. Watch out for any serious skin reactions: Stevens-Johnson syndrome, Lyell-Syndrom are possible. It is recommended that the INR be monitored closely if Warfarin is being administered simultaneously. Do not administer live vaccines. Monitor for possible haematological toxicity during conversion to other active ingredient. Rare hereditary galactose intolerance, lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption. Observe professional information during washout procedures. **IA:** Strong inducers of cytochrome P450 and transporters; CYP1A2 substrates; OAT3 substrates; Rifampicin and other CYP inducers and transporters, repaglinide; BCRP inhibitors. Long-term administration of antibiotics. Review type and dosage of selected contraceptive. **AE:** Various infections, neutropenia, headaches, GIT-complaints, alopecia, increased alanine aminotransferase value. **P:** 28 or 84 film tablets à 14 mg **Med. Class:** B*. **MAH:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE. **Version Info.:** April 2020 (MAT-CH-2001117 - 1.0 - 06/2020). For additional information, please refer to the professional information at www.swissmedicinfo.ch.

Contact: Sanofi Genzyme, info.ch@sanofi.com, www.sanofigenzyme.ch
Authorisation holder: sanofi-aventis (suisse) sa, 3 route de Montfleury, 1214 Vernier

SANOFI GENZYME

1009250

MAT-CH-2001304-1.0-07/2020

d'administration et des rythmes biologiques, afin de déterminer un moment de prise préférentiel. Elle a été prise en considération depuis les années 70, notamment en oncologie, mais fait actuellement plus parler d'elle dans le domaine cardiovasculaire.

Deux études proposent ainsi d'optimiser le traitement de l'hypertension artérielle: l'essai randomisé de Hermida et coll., portant sur 19000 patients hypertendus, et la revue de la littérature de Bowles et coll. montrent que la prise vespérale plutôt que matinale d'un ou plusieurs antihypertenseurs améliore le profil tensionnel sur 24 heures, entraîne une baisse plus importante la nuit et réduit le risque d'événement cardiovasculaire majeur (hazard ratio (HR) ajusté: 0,55; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,50-0,61; $p < 0,001$).^{5,6}

La prise de l'aspirine peut aussi être reconsidérée d'un point de vue chronopharmacologique. Sa prescription le matin est basée sur des données qui montraient un meilleur profil d'absorption le matin, mais il y aurait des avantages à une administration au coucher. Buurma et coll. ont constaté dans une revue récente qu'en administrant l'aspirine au coucher, un taux plus élevé de plaquettes était inhibé le matin, au moment où les événements cardiovasculaires ischémiques se produisent le plus: entre 6 heures et midi.⁴ En effet, le pic plasmatique de l'aspirine en comprimés gastrorésistants se produit 2 à 7 heures après l'ingestion et sa demi-vie est courte. Par ailleurs, une diminution de la pression a été observée chez des hypertendus lors d'une prise vespérale.^{7,8}

Consulter les données chronopharmacologiques peut ainsi permettre d'optimiser l'horaire de prise d'un médicament en améliorant son efficacité ou en diminuant ses effets indésirables.⁹

FAUT-IL DÉFINIR L'HORAIRE PAR RAPPORT AUX REPAS?

La lévothyroxine doit être prise à jeun (1 heure avant ou 2 heures après un repas) car les repas diminuent sa biodisponibilité d'environ 20%. De plus, certaines fibres comme le son d'avoine ou le blé complet, les produits laitiers riches en calcium, le thé, le café, le jus d'orange, le jus de pomme, les noix et le soja réduisent son absorption.

La patiente de 79 ans ne devrait donc pas prendre son médicament avec du thé et le délai avant le petit déjeuner (30 minutes) est trop court surtout s'il est constitué d'un yogourt. Ses habitudes étant difficiles à modifier, on peut lui proposer un horaire de prise qui serait probablement moins contraignant, comme à midi ou le soir. En revanche, pour notre patient de 45 ans, la prise est adéquate.

Le timing et le contenu des repas peuvent influencer l'efficacité, la tolérance et la cinétique des médicaments. Le ralentissement de la vidange gastrique augmente le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximum (T_{max}). Ce ralentissement, ainsi que l'augmentation du pH, peuvent influencer la biodisponibilité (aire sous la courbe (AUC)). Certains aliments jouent également un rôle significatif dans l'absorption. Ces effets peuvent être bénéfiques ou non, selon la substance et la forme galénique (**tableau 1**).¹⁰⁻¹²

Les médicaments sont souvent administrés aux heures des repas pour faciliter l'adhésion thérapeutique et améliorer la

TABLEAU 1 Principaux effets des repas et des aliments sur les médicaments

OATP: polypeptide transporteur d'anions organiques.

Phénomène lié au repas	Effet sur les médicaments	Conséquence et exemples
Ralentissement de la vidange gastrique	Augmentation du temps pour atteindre le pic plasmatique (T_{max})	Défavorable si un effet rapide est souhaité, comme pour les antalgiques ou les somnifères
	Augmentation du temps de passage dans l'estomac	Bénéfique si la molécule est peu soluble, comme le céfuroxime ou l'itracozole Défavorable si la molécule est détruite par l'acidité, comme l'érythromycine
Augmentation du pH	Solubilisation ou précipitation	Bénéfique si la molécule est un acide faible, comme le saquinavir Défavorable si la molécule est une base faible, comme l'indinavir
	Dissolution précoce	Défavorable pour les comprimés gastrorésistants
Lipides	Solubilisation	Bénéfique si la molécule est lipophile, comme l'atovaquone ou la méfloquine
Protéines	Compétition au niveau du transport intestinal	Défavorable pour la lévodopa
Fibres	Adsorption sur les fibres	Défavorable pour la digoxine, la lévothyroxine et certaines pénicillines
Produits laitiers	Formation de complexes insolubles avec le calcium	Défavorable pour la ciprofloxacine, la norfloxacine, le fer et la lévothyroxine
Thé, café	Formation de complexes insolubles avec les tanins	Défavorable pour la digoxine, le fer, l'halopéridol et la lévothyroxine
Jus d'orange ou de pomme	Inhibition de l'OATP par les flavonoïdes	Défavorable pour la ciprofloxacine et la lévothyroxine
Jus de grapefruit ou orange amère	Inhibition du CYP3A4 intestinal par les flavonoïdes	Augmente la biodisponibilité de nombreux médicaments

(Adapté de réf. 10-12).

tolérance digestive, sans conséquence clinique notable dans la majorité des cas. Cela pose cependant problème pour certaines substances, d'autant plus lorsqu'on ne peut adapter la dose à la réponse clinique. C'est typiquement le cas des bisphosphonates: leur faible absorption devient quasiment nulle s'ils ne sont pas pris correctement et leur bénéfice disparaît. C'est également le cas des anti-infectieux, dont le succès thérapeutique doit être garanti après un traitement de courte durée qui ne peut être ajusté à la réponse. Pour certains d'entre eux, il est important d'éviter les repas ou au contraire de les rendre nécessaires (tableau 2).

Pour la lévothyroxine et d'autres médicaments, la dose peut être adaptée à la réponse. La prise du fer à jeun avec un verre de jus d'orange augmente l'efficacité, mais la prise avec un repas améliore la tolérance. Il est ainsi possible de faire selon la préférence du patient.

En dehors des bisphosphonates et de certains anti-infectieux, on peut donc le plus souvent s'éviter la contrainte de fixer les horaires de prise par rapport aux repas.

TABLEAU 2 Interactions cliniquement significatives des anti-infectieux avec les repas

Le tableau est non exhaustif, il mentionne seulement les principaux anti-infectieux. ↓: diminution; ↑: augmentation; AUC: aire sous la courbe.

Anti-infectieux	À prendre en dehors des repas	À prendre pendant un repas
Antibiotiques	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacine (produits laitiers ↓ AUC 30%) Norfloxacine (produits laitiers ↓ AUC 50%) Phénoxyméthylpénicilline (repas ↓ AUC 30-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> Cefpodoxime (↑ AUC 20-30%) Céfuroxime (↑ AUC 40%)
Antifongiques	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole (repas gras ↓ AUC 20-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazole (↑ AUC 100%) Posaconazole (suspension) (↑ AUC 200-300%)
Antituberculeux	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazide (repas ↓ AUC 20%) Rifampicine (repas ↓ AUC 40-50%) 	
Antiviraux	<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz (repas ↑ AUC 20-30%: risques d'effets indésirables) 	<ul style="list-style-type: none"> Atazanavir (↑ AUC 30-70%) Darunavir (↑ AUC 30-40%) Elvitégravir (↑ AUC 40-90%) Étravirine (↑ AUC 50%) Rilpivirine (↑ AUC 40%)
Antiparasitaires	<ul style="list-style-type: none"> Albendazole (traitement local) (repas ↑ AUC 300-400%: risques d'effets indésirables) 	<ul style="list-style-type: none"> Albendazole (traitement systémique) (↑ AUC 300-400%) Artéméthér-luméfántrine (↑ AUC 100-300%) Atovaquone (↑ AUC 100-200%) Méfloquine (↑ AUC 40%)

(Adapté de réf. 10-13).

TABLEAU 3 Questions à poser au patient

Ces questions ont pour objectif d'évaluer la gestion de son traitement à domicile et son adhésion médicamenteuse:

- Comment vous organisez-vous au quotidien avec votre traitement? À quel(s) moment(s) de la journée prenez-vous vos médicaments?
- Quels types de problèmes rencontrez-vous avec vos traitements dans la vie de tous les jours? Avez-vous développé des astuces qui vous aident à prendre vos médicaments?
- Quels sont les médicaments, les doses de la journée les plus difficiles à prendre pour vous?
- Interrompez-vous parfois vos traitements? Lors de quelles occasions?
- Que faites-vous si vous êtes absent(e) de votre domicile (sorties, vacances)?

(Adapté de réf. 14,15).

L'HORAIRE CONVIENT-IL AU PATIENT?

Les deux patients ont déjà une bonne adhésion au traitement. Avant de changer les horaires d'administration, il faut peser les intérêts: pour notre patiente de 79 ans, on évitera de proposer une prise à midi qui peut être embarrassante ou sujette à l'oubli lorsqu'elle mange à l'extérieur. Une prise le soir semblerait par contre envisageable. Le patient de 45 ans a un rythme irrégulier les week-ends et en vacances: une prise au coucher, qu'il décrit comme l'élément le plus stable, peut l'aider à maintenir son adhésion.

Pour favoriser l'adhésion, les horaires doivent être adaptés aux habitudes de vie du patient, offrir un confort optimal (tolérance digestive, effets indésirables ressentis) et des contraintes minimales (fréquences et horaires de prise, restrictions alimentaires). De plus, ils doivent être relativement réguliers pour garantir une cinétique stable et une efficacité constante. Il est important d'évaluer si l'horaire convient au patient et favorise la prise, en particulier en ambulatoire: cela peut être évalué par quelques questions simples (tableau 3).^{13,14}

Les enjeux sont parfois différents en hospitalier et en ambulatoire. Prescrire la co-amoxicilline 625 mg toutes les 8 heures est faisable en hospitalier mais devient très contraignant en ambulatoire. Administrer le calcium à midi pour éviter les interactions avec d'autres médicaments est opportun à l'hôpital mais problématique ensuite si le patient ne mange pas chez lui à midi.

Le mieux peut être l'ennemi du bien. Fixer des horaires précis, notamment par rapport aux repas, induit une certaine fatigue et des «vacances thérapeutiques». Donner tous les médicaments le matin peut couper la faim et favoriser une dénutrition. L'adhésion est donc l'élément clé pour définir le bon horaire de prise.

CONCLUSION

Il est donc possible d'améliorer l'efficacité de la lévothyroxine de nos deux patients sans en augmenter la dose. Ceci est faisable en modifiant l'horaire, à la condition que cela ne péjore pas l'adhésion et qu'il n'y ait pas d'interaction avec d'autres médicaments, notamment au moment de l'absorption. On proposerait à la patiente de 79 ans une prise avant le repas du soir pour dimi-

nuer les interférences avec la nourriture, et au patient de 45 ans une prise au coucher pour augmenter l'effet et favoriser la régularité.

Les prescripteurs peuvent sans doute questionner plus souvent leurs patients sur la gestion quotidienne de leurs médicaments. Préciser les horaires de prises avec leur concours améliore la qualité, la sécurité et donc l'économicité des soins.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il est possible d'améliorer l'efficacité de certains traitements en tenant compte des rythmes biologiques, par exemple dans le domaine cardiovasculaire et le traitement de l'hypertension artérielle
- L'horaire de prise par rapport aux repas ne doit être contraignant que si cela apporte un réel bénéfice clinique, par exemple pour garantir l'efficacité de certains anti-infectieux
- L'adhésion médicamenteuse est prioritaire: un traitement efficace est un traitement qui est pris régulièrement, même si les modalités ne sont pas idéales

1 Office fédéral de la statistique : coûts et financement du système de santé.

Disponible sur : www.bfs.admin.ch (consulté le 27 août 2020).

2 Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:43-8.

3 Portmann L. Comment prescrire les hormones thyroïdiennes ? *Rev Med Suisse* 2009;5:758-62.

4 *Buurma M, et al. Circadian rhythm of cardiovascular disease: the potential of chronotherapy with aspirin. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:84.

5 **Hermida RC, et al. Bedtime

hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;ehz754. DOI:10.1093/eurheartj/ehz754.

6 *Bowles NP, et al. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:97.

7 Vanderweckene P, Epicum P, Krzesinski JM. Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Suisse* 2012;8:1604-10.

8 Hermida RC, et al., Differing administration time-dependant effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension* 2005;46:1060-8.

9 *Zhu LL, Zhou Q, Yan XF, Zeng S. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008;62:1560-71.

10 Dommer Schwaller J. Interactions entre médicaments et aliments. *Pharmanuel* 2014;147-64.

11 Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P, et al. Interactions des médicaments avec l'alimentation. *Pharma-Flash* 2002;29:17-20.

12 Leibovitch ER, Deamer RL, Sanderson LA. Food-drug interactions : careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics* 2004;59:19-33.

13 Monographies des médicaments concernés. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch

(consulté le 27 août 2020).

14 Schneider MP, Herzig L, Hegentobler Hampai D, Bugnon O. Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2013;9:1032-6.

15 Schneider MP, Locca JF, Bugnon O, Conzelmann M. L'adhésion thérapeutique du patient âgé ambulatoire : quels déterminants et quel soutien ? *Rev Med Suisse* 2006;2:664-70.

* à lire

** à lire absolument