

2024-2025

**Thèse**  
pour le  
**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Adaptation de la prise de corticoïdes par voie orale chez les patients travaillant en horaires décalés**

--

**Adapting the use of oral corticosteroids for patients working shift**

**COTINEAU Léa**

Née le 29 octobre 2001 à Le Mans (72)

Sous la direction du Dr Legeay Samuel

Membres du jury

Pr CLERE Nicolas | Président  
Dr LEGEAY Samuel | Directeur  
Dr GICQUEL Michel | Membre

Soutenue publiquement le :  
11 juillet 2025



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Léa Cotineau déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **25 / 04 / 2025**



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

## **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

---

**Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER**

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :**

Pr Sébastien FAURE

**Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie

DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HOSPITALIERE	HYGIENE Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HOSPITALIERE	HYGIENE Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine

MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE Médecine LA REPRODUCTION	
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine

VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

#### AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie

<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
<b>PAST-MAST</b>		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
<b>AHU</b>		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

# REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je souhaite tout d'abord remercier **l'ensemble des professeurs de la faculté de Pharmacie** pour la transmission de leurs connaissances et de leur passion pour le monde de la pharmacie.

Plus particulièrement je remercie **Mr Legeay Samuel** d'avoir dirigé ma thèse, vous avez su m'aider à rebondir face aux obstacles que j'ai rencontrés. Vous avez été très impliqué et toujours disponible pour m'accompagner tout au long de ce travail.

Je remercie **Mr Clere Nicolas** d'avoir accepté de présider mon jury, pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Pour la confiance que vous m'avez accordée pour mes premiers pas dans le monde professionnel je vous remercie **Mr Gicquel**. Merci de m'avoir fait confiance et fait grandir pendant ses 2 années de travail à vos côtés. Il était important pour moi que vous soyez l'un des membres de mon jury et vous acceptez ce rôle pour ma plus grande fierté.

Je remercie tous les **membres des équipes de la Pharmacie du Marché à La Suze-sur-Sarthe et de la Pharmacie Victor Hugo à Montreuil-Juigné** de m'avoir accompagné tout au long de mon cursus universitaire, de m'avoir transmis votre passion pour l'exercice officinal et le partage avec les patients, ainsi que vos connaissances et compétences.

A vous, **Mathilde, Agnès et Justine**, mes plus belles rencontres de ces années d'études en pharmacie. Je vous remercie de m'avoir fait autant rire et passer de bons moments. Ce sont des souvenirs gravés dans ma mémoire à jamais.

Merci à mes autres copines de la fac, **Estelle, Salomé, Ambre, Anthéa et pleins d'autres** qui m'ont accompagné pendant ses 2 dernières années dans la filière officine. Je suis reconnaissante du soutien et l'entraide que nous avons eus les unes pour les autres pendant ses années et des bons moments que nous avons pu partager.

Je remercie aussi mes amies qui me suivent depuis près de 10 ans : **Zoé, Julie, Léonie, Clara, Constance, Maëlle, Emie**. Merci d'être toujours à mes côtés depuis toutes ces années, de me faire rire quand j'en ai besoin et de créer des multitudes de souvenirs chaque moment passé ensemble.

Et enfin, le meilleur pour la fin, je vous remercie **papa, maman et Martin**. Vous êtes le meilleur soutien que j'ai dans ma vie, toujours présents pour moi dans les hauts et dans les bas malgré les moments difficiles que nous vivons depuis plusieurs mois. Merci de trouver toujours les bons mots et conseils pour m'aiguiller, sans vous je ne serai rien, je vous en serai éternellement reconnaissante.

**A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui ont croisé mon chemin de près ou de loin, je vous remercie d'avoir fait de moi la femme que je suis aujourd'hui.**

# Plan

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>GENERALITES SUR LA CHRONOBIOLOGIE ET LA CHRONOPHARMACOLOGIE... </b>	<b>13</b>
<b>1. La chronobiologie.....</b>	<b>13</b>
1.1. Définition .....	13
1.2. Caractéristiques du rythme biologique .....	14
1.3. Altérations du rythme biologique : le travail en horaires décalés .....	15
<b>2. Chronopharmacologie .....</b>	<b>17</b>
2.1. Définition .....	17
2.2. Focus sur les corticoïdes .....	17
<b>ETUDE : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAVAILLANT EN HORAIRES DECALES A L'OFFICINE .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Objectif de l'étude.....</b>	<b>20</b>
<b>2. Matériel et méthode .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Résultats du questionnaire .....</b>	<b>21</b>
<b>OUTIL D'AIDE A L'ADAPTATION DE LA PRISE D'UN CORTICOÏDE PAR VOIE ORALE CHEZ LES PATIENTS TRAVAILLANT EN HORAIRES DECALES.....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>27</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>31</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>35</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>36</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>37</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>38</b>

## Liste des abréviations

# Introduction

Les corticoïdes sont aujourd’hui des molécules très largement prescrits dans de nombreuses indications et ont révolutionné la prise en charge de certaines pathologies. Au début des années 1930, une équipe de chimistes isole le cortisol à partir d’extraits de glandes surrénales afin de traiter pour la première fois une patiente souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ceci a permis une disparition notable de ses symptômes. C’est au cours des années 1950, que les indications de la corticothérapie sont élargies à plus d’une centaine de maladies. De nos jours, les principales indications de la corticothérapie au long cours, c'est-à-dire pour une durée supérieure à 3 mois, sont l’asthme, la maladie de Horton, la bronchopneumopathie chronique obstructive et la polyarthrite rhumatoïde. Quant aux prescriptions de corticoïdes à courte durée, inférieure à 3 mois, cela concerne principalement des maladies broncho-pulmonaires et la sphère otorhinolaryngologie comme la rhinopharyngite, la laryngite ou la sinusite par exemple. Chaque année, en France, environ 15% de la population se voit prescrire au moins une fois une corticothérapie par voie orale, dont 60% sont des femmes et l’âge moyen est environ de 55 ans<sup>1</sup>.

Les corticoïdes sont assez connus du grand public notamment en étant une molécule à double visage : un effet bénéfique qui soigne de nombreuses pathologies mais qui présente aussi des effets néfastes avec de nombreux effets indésirables et notamment des troubles du sommeil. Dans certains cas, ces troubles peuvent déclencher une crainte pour les patients et entraînent une moins bonne adhésion au traitement.

Au comptoir, les corticoïdes sont des molécules qui sont très fréquemment présentes sur les ordonnances. Les conseils associés peuvent paraître simples : prendre la dose le matin au cours du petit déjeuner afin de limiter le risque d’ulcère gastrique et pallier l’effet stimulant qui pourrait déstabiliser le sommeil si la prise est trop tardive dans la journée. Or, il m’est déjà arrivé de faire face à un patient m’indiquant qu’il ne pouvait pas prendre ce médicament à ce moment car son rythme de travail étant décalé, son heure de coucher était reportée au matin. C’est pourquoi, ceci m’a incité à m’interroger

davantage sur les problématiques que peuvent rencontrer les patients travaillant en horaires décalés et la gestion de leurs médicaments, notamment les corticoïdes qui nécessitent une heure de prise particulière pour limiter leurs effets indésirables. Pour aider ce patient il n'y avait pas d'outils à ma disposition pouvant m'aiguiller facilement vers un conseil approprié à son rythme de travail. En effet, le plus évident a été d'indiquer au patient de décaler la prise du corticoïde au moment de la journée qui correspondait à celui de son réveil sans prendre en compte la molécule prescrite, le temps de demi-vie, la posologie etc...

Pour répondre à cette problématique, il est essentiel de sonder les pharmaciens d'officine de France pour connaître leur niveau de connaissance à ce sujet ainsi que leurs besoins pour améliorer la prise en charge de ces patients. Le but étant de créer un outil pédagogique et informatif qui sera à disposition de tous les pharmaciens d'officine qui le souhaitent.

Cette thèse est composée d'abord d'une courte partie bibliographique sur la chronobiologie et la chronopharmacologie puis d'une deuxième partie présentant une étude réalisée auprès des pharmaciens. Enfin, un outil d'aide à l'adaptation de la prise d'un corticoïde par voie orale chez les patients travaillant en horaires décalés sera présenté.

## **Généralités sur la chronobiologie et la chronopharmacologie**

### **1. La chronobiologie**

#### **1.1. Définition**

La chronobiologie est un terme regroupant l'ensemble des études des rythmes biologiques de l'organisme. Ce domaine a connu une évolution ces dix dernières années notamment car les chercheurs ont découvert de nombreux mécanismes de régulation des horloges internes et évaluent désormais plus facilement l'impact majeur de son

dérèglement sur la santé des individus<sup>2</sup>. De façon concrète, la quasi-totalité des fonctions de l'organisme sont soumises au rythme circadien, c'est-à-dire un rythme de 24 heures.

## 1.2. Caractéristiques du rythme biologique

### 1.2.1. Le cortisol endogène

La sécrétion du cortisol endogène suit un rythme circadien régulier caractérisé par une sécrétion nulle ou quasi nulle entre minuit et 4h du matin et un pic prépondérant vers 7h du matin<sup>3</sup> (voir figure 1).

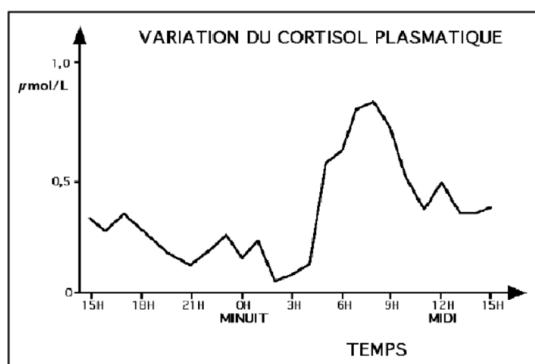


Figure 1 : Exemple de courbe de la variation du cortisol plasmatique au cours de la journée<sup>4</sup>

Il exerce un rôle important pour la reproduction, le métabolisme, la croissance, la coagulation, le renouvellement osseux, le stress, l'homéostasie hydrique et électrolytique ainsi que dans les réponses inflammatoires et immunitaires. Ainsi, sa dérégulation peut induire des troubles mentaux et physiques ; comme la dépression, l'anxiété généralisée ou post-traumatique ; l'obésité, des maladies cardiovasculaires et le syndrome métabolique par exemple<sup>5</sup>.

### 1.2.2. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien est composé de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des glandes surrénales (voir figure 2).

L'hypothalamus reçoit des informations de plusieurs régions du système nerveux central et les transmet à l'hypophyse *via* la corticolibérine (corticotropin releasing hormone, CRH) entraînant la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui stimule les glandes surrénales. Enfin, les glandes surrénales produisent du cortisol en réponse à la sécrétion d'ACTH. Ce cortisol agit *via* un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse pour permettre une homéostasie de cet axe. Par conséquent, les rythmes du cortisol et de l'ACTH sont couplés et voisins. De plus, l'effet stimulant de l'ACTH sur les glandes surrénales est dépendant de l'heure et est plus intense le matin<sup>3</sup> et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien est plus sensible à l'effet de rétrocontrôle négatif du cortisol durant la nuit.

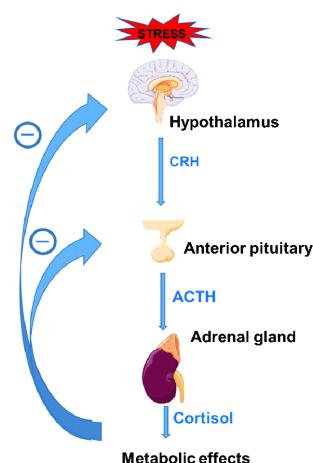


Figure 2 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien<sup>6</sup>

### 1.3. Altérations du rythme biologique : le travail en horaires décalés

#### 1.3.1. Représentation du travail en horaires décalés dans la population

Le travail en horaires atypiques s'oppose aux horaires standards qui se situent en journée, du lundi au vendredi. Il se définit comme le fait de travailler, pour partie ou en totalité, le soir entre 20h00 et minuit, la nuit entre minuit et 05h00, le samedi ou le dimanche. Ce rythme de travail est adopté par 10% des salariés qui sont notamment des ouvriers majoritairement dans le secteur d'activité du transport et entreposage (22%). La proportion d'hommes est de 46% contre 44% pour les femmes<sup>7</sup>.

Différents rythmes de travail en horaires atypiques existent, des exemples sont mentionnés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Exemples de rythmes de travail en horaires atypiques

<b>Travail exclusivement de nuit (sauf le week-end)</b>	Travail entre 21h et 6h du matin du lundi au vendredi et 2 jours de repos le week-end
<b>Travail en 3x8</b>	3 équipes (matin, après-midi, nuit) qui se relayent toutes les 8 heures avec un changement d'équipe chaque semaine

### 1.3.2. Les effets sur la santé

Les conséquences majeures du travail en horaires décalés sont sur le sommeil. En effet, le sommeil de jour n'est pas aussi réparateur que le sommeil de nuit, car il est morcelé et perturbé par la lumière et le bruit. Ainsi, il y a une diminution du temps de sommeil hebdomadaire chez ces salariés. De plus, ceci engendre une baisse de la vigilance et des risques accrus de somnolence avec une augmentation de la fréquence et de la gravité des accidents du travail et de trajet, entre le logement et le lieu de travail<sup>8</sup>.

D'autres risques sur la santé psychique et les performances cognitives ont été soulevés : des troubles de l'humeur, de l'anxiété, de l'irritabilité, ainsi que des troubles de la personnalité sont fréquemment rapportés chez ce type de patient. En effet, le manque de sommeil et les risques psychosociaux liés à l'organisation du travail peuvent en être les causes. De plus, la désynchronisation de l'horloge circadienne associée au manque de sommeil seraient à l'origine d'une prise de poids ainsi que d'un sur-risque de diabète de type 2.

D'autres recherches ont été menées par Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) qui a classé en 2007 le travail de nuit dans le groupe des cancérogènes probables pour l'Homme (catégorie 2A) et a réaffirmé cette classification en 2019. Les cancers concernés sont notamment ceux du sein, de la prostate et du colon/rectum. Enfin, le risque de développer des maladies cardiovasculaires est aussi connu,

notamment l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et les accidents vasculaires cérébraux<sup>9</sup>.

L'ensemble de ces effets néfastes sur la santé est associé à une non-observance thérapeutique augmentée. En effet, les causes de non-observance sont multiples et peuvent être liées au patient, aux modalités de prise du traitement, aux particularités de la maladie, etc... Les contraintes socio-professionnelles doivent aussi être prises en compte, notamment les horaires de travail atypiques et la difficulté d'organisation qui peut varier chaque semaine et par conséquent faciliter les confusions pour les patients. Il ne faut pas négliger les conséquences sur la santé du patient mais aussi sur le plan économique avec un risque accru d'hospitalisations.

C'est pourquoi le pharmacien d'officine joue un rôle très important pour adapter la prise des traitements de ces patients à leur mode de vie avec par exemple la remise d'une information écrite ou des plans de prise avec des horaires détaillés<sup>10</sup>.

## 2. Chronopharmacologie

### 2.1. Définition

La chronopharmacologie consiste à déterminer les variations de l'activité ou de la toxicité d'un principe actif selon l'heure d'administration et les répercussions associées sur les rythmes biologiques. Son but est d'améliorer l'efficacité thérapeutique et de diminuer les effets indésirables<sup>11</sup>.

### 2.2. Focus sur les corticoïdes

#### 2.2.1. Conditions de prescription actuelles

Dans le cadre de prescriptions de corticoïdes, il est important de les différencier entre eux notamment par leur voie d'administration, la molécule, mais aussi leur posologie quotidienne. En effet, lorsque la posologie quotidienne est inférieure à 7,5mg ; il est considéré qu'il s'agit d'une faible dose. Lorsque la posologie quotidienne est comprise entre 7,5mg et 30mg, il s'agit d'une dose modérée, et quand la posologie est

supérieure à 30mg par jour, il s'agit d'une posologie élevée. Ainsi, l'impact ne sera pas comparable selon la dose quotidienne mais il n'existe pas de littérature sur le sujet permettant clairement d'associer l'intensité d'un effet indésirable à une dose. Les corticoïdes administrés par voie orale, sont notamment utilisés dans le cadre d'infections aigues pendant une courte période de 5 à 10 jours environ, ou à vie dans le cas de maladies auto-immunes (MAI) par exemple. Les molécules les plus utilisées sont : bétaméthasone, hydrocortisone, prednisone et prednisolone. Les posologies de la prednisone et prednisolone sont les mêmes, cela s'explique par le fait que la prednisone est la prodrogue de la prednisolone qui est la forme active dans l'organisme, elles ont donc une puissance anti-inflammatoire similaire. Concernant les autres molécules, leurs posologies sont véritablement éloignées car la puissance anti-inflammatoire de l'hydrocortisone est très inférieure à celle de la bétaméthasone. Un résumé des posologies, de la puissance anti-inflammatoire et des conditions de prescription actuelles des corticoïdes pris par voie orale est décrit dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Posologies et durées de prescription des corticoïdes selon les molécules

Molécules	Posologies (voie orale)	Puissance anti-inflammatoire <sup>12</sup>	Durées de prescription
Bétaméthasone <sup>13</sup>	Traitement d'attaque : 0,075-0,3 mg/kg/jour  Traitement d'entretien : 0,03 mg/kg en 1 à 2 prises par jour	25	Environ 7 jours
Hydrocortisone <sup>14</sup>	20 à 40 mg/jour à répartir matin, midi et 16 h	1	A vie
Prednisone <sup>15</sup>	MAI : 5 à 15 mg/jour	4	A vie
	Traitement d'attaque : 0,5-2 mg/jour		Pendant 5 à 10 jours

	Traitement d'entretien : 0,5-1mg/jour		
Prednisolone <sup>16</sup>	MAI : 5 à 15 mg/jour	4	A vie
	Traitement d'attaque : 0,5-2 mg/jour		Pendant 5 à 10 jours
	Traitement d'entretien : 0,5-1mg/jour		

## 2.2.2. Effets indésirables<sup>17</sup>

Un grand nombre d'effets indésirables des corticoïdes sont mis en évidence et touchent de nombreux systèmes tels que : le système cardiovasculaire, endocrinien, immunitaire, gastro-intestinal, la peau, etc... (voir tableau 3).

Tableau 3 : Principaux effets indésirables des corticoïdes

Système cardiovasculaire	Rétention hydrosodée, œdèmes, hypertension, hypokaliémie
Système endocrinien	Hyperglycémie, insuffisance corticosurrénalienne secondaire, obésité facio-tronculaire, hyperlipidémie, aménorrhée,
Système immunitaire	Augmentation du risque d'infections
Muscles et squelette	Fonte musculaire, ostéoporose
Peau	Retard de cicatrisation
Système gastro-intestinal	Augmentation du risque d'ulcère
Yeux	Cataracte, glaucome
Psychiatrique	Psychose, troubles de l'humeur, dépression, insomnie

La notion de dose et de période de prise des corticoïdes est importante à prendre en compte. En effet, plus la dose est élevée avec une période de prise plus ou moins longue, plus l'impact sur le patient sera non négligeable, notamment le risque d'insomnie.

Les patients travaillant en horaires décalés sont généralement peu connus des pharmaciens. En effet, lors de la dispensation des médicaments, la question du rythme de travail est très rarement abordée. Or, des problématiques d'observance, d'efficacité, d'effets indésirables peuvent être soulevées en particulier chez ces patients et impacter leur prise en charge. Le choix d'aborder plus précisément la prise de corticoïdes chez ces patients est lié au mécanisme d'action très particulier de ces molécules en lien avec le rythme circadien. Celles-ci augmentent la vigilance en diminuant les besoins en sommeil avec des risques d'induire des insomnies, les travailleurs de nuit ayant déjà des problématiques de sommeil liées à l'organisation complexe de celui-ci, le risque est donc accru et engendre une diminution de l'observance des patients vis-à-vis de ce traitement.

## **Etude : prise en charge des patients travaillant en horaires décalés à l'officine**

### **1. Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail de thèse est de décrire la prise en charge officinale actuelle des patients travaillant en horaires décalés ou de nuit et présentant une prescription de corticoïdes par voie orale. Cela permettra de mettre en place des outils à disposition des pharmaciens d'officine pour optimiser cette prise en charge.

### **2. Matériel et méthode**

Pour répondre à cet objectif, une enquête a été réalisée à l'aide d'un questionnaire en ligne (voir annexe 1) adressé aux pharmaciens d'officine de France permettant de recenser la proportion de pharmaciens d'officine ayant déjà fait face à des prescriptions de corticoïdes chez des patients travaillant en horaires décalés, l'importance de cette particularité selon eux, la prise en charge qu'ils ont adoptée et s'ils estiment avoir besoin d'outils pour les aider à prendre en charge ces patients.

La diffusion de ce questionnaire a été réalisée avec l'aide des CROP et URPS de la France métropolitaine qui l'ont ensuite partagé aux pharmaciens d'officine de leur réseau.

Les réponses ont été enregistrées entre le 9 octobre 2024 et le 15 novembre 2024. Les données quantitatives sont représentées sous la forme de pourcentage ou de valeur brute.

### 3. Résultats du questionnaire

Au total, 108 réponses ont été obtenues. Dans un premier temps, une carte géographique (voir figure 3) répertoriant le pourcentage de réponses au questionnaire en fonction des régions a été réalisée. La région Provence-Alpes-Côte-d'Azur est celle où le taux de réponses est le plus élevé (27,8%) contre aucune réponse pour les régions de la Bretagne et les Hauts-de-France par exemple.

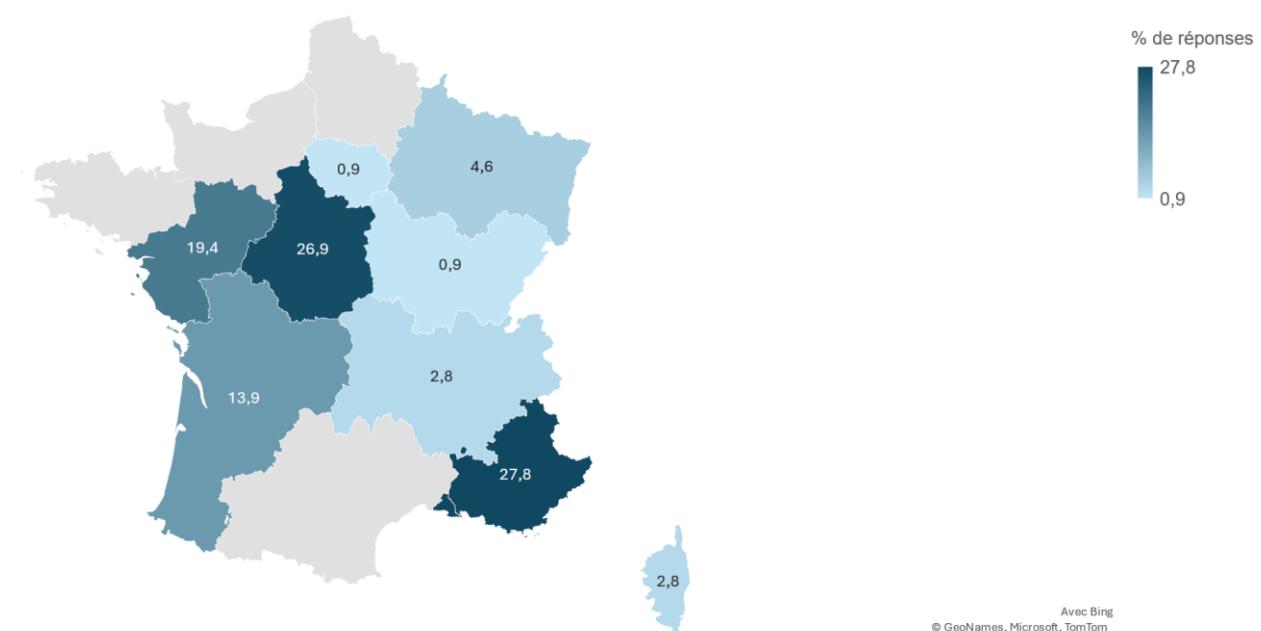


Figure 3 : Répartition du taux de réponses au questionnaire selon les régions

Dans le tableau 4, nous pouvons constater qu'une majorité des pharmaciens ayant répondu exercent en campagne (49,1%) et en centre-ville ou quartier (45,4%) avec un nombre de personnels assez proche, autour de 7 en moyenne, contrairement aux centres commerciaux avec 5,6% de réponses et un nombre de personnels dont la moyenne est supérieure à 10.

Tableau 4 : Pourcentage de réponses au questionnaire en fonction de la typologie de l'officine

Type d'officine	Pourcentage de réponses	Nombre de personnels en moyenne	Ecart type personnels
Campagne	49,1	7,1	3,5
Centre-ville/quartier	45,4	7,0	3,0
Centre commercial	5,6	10,8	3,0

Dans le tableau 5 ci-dessous, nous pouvons constater que les pharmaciens d'officine en campagne ont davantage rencontré des patients travaillant en horaires décalés avec une prescription de corticoïdes (58,5%) contrairement en centre-ville ou quartier (46,9%).

Tableau 5 : Pourcentage d'officine ayant rencontré un patient travaillant en horaires décalés selon la typologie de l'officine

Type d'officine	Pourcentage d'officine ayant rencontré au moins un patient travaillant en horaires décalés avec une prescription de corticoïdes
Campagne	58,5
Centre-ville/quartier	46,9
Centre commercial	50,0

Ensuite, nous avons distingué les pharmacies ayant fait face à ce type de patient et s'ils pensent que la prise de corticoïdes peut leur poser un problème (voir figure 4). Nous pouvons constater que 53,7% des pharmacies ont déjà fait face à ce type de patients et que 67,6% d'entre elles pensent que ce n'est pas problématique pour ces patients. Ce pourcentage est assez proche pour les pharmacies n'ayant pas encore fait face à cette situation (63,0%).

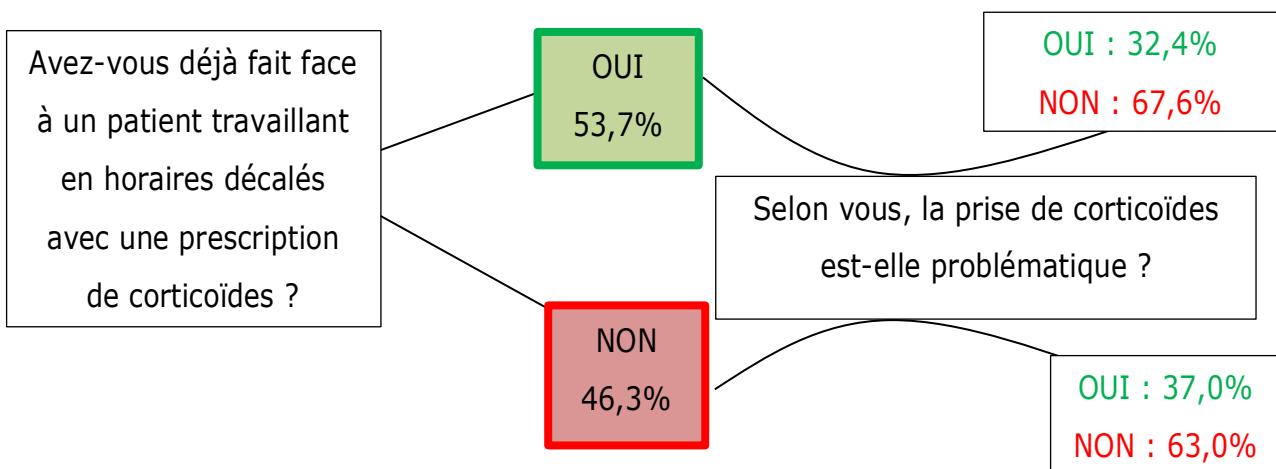
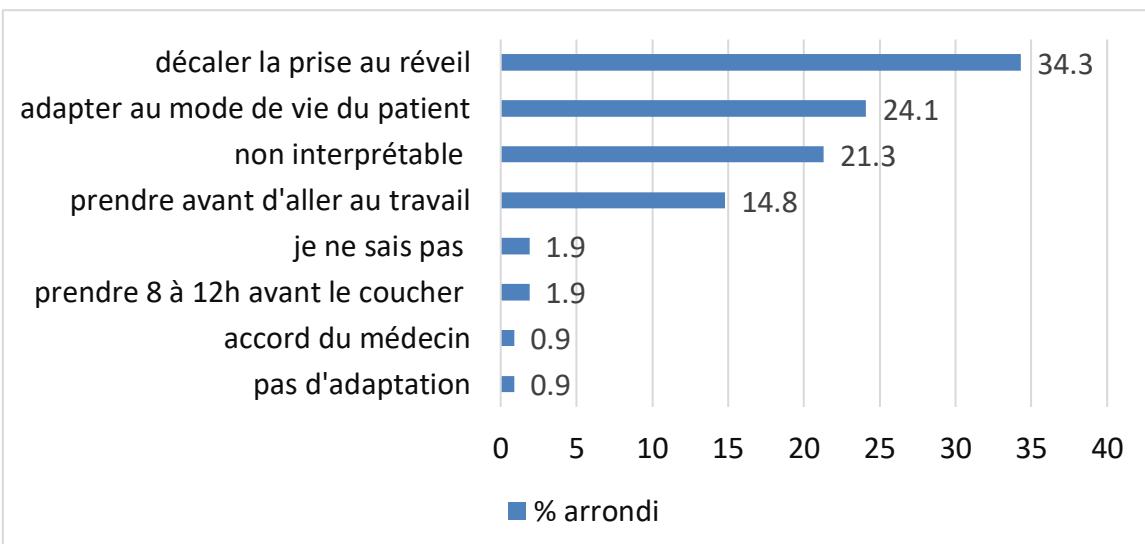


Figure 4 : L'impact de la prise de corticoïdes chez ce profil de patient selon les pharmaciens d'officine

Nous avons aussi interrogé les pharmaciens pour savoir s'ils prennent en compte le rythme circadien des patients avant la délivrance de corticoïdes. Le questionnaire a révélé que 36,1% des pharmaciens portent une attention sur ce point contre 63,9% des pharmaciens qui ne procèdent pas nécessairement à une vérification de cette donnée.

La notion de dose des corticoïdes est un facteur à prendre en compte pour caractériser l'impact sur le métabolisme du patient. C'est pourquoi nous avons interrogé les pharmaciens sur l'importance, selon eux, de ce critère, 68,0% d'entre eux pensent qu'il est important et qu'il doit être pris en compte.

Pour évaluer les pratiques actuelles des pharmaciens d'officine vis-à-vis de la prise en charge de ces patients, nous leur avons demandé quels conseils ils leurs donnent ou lesquels ils seraient susceptibles de leur communiquer. Les réponses ont été classées afin d'obtenir différentes catégories (voir figure 5), sachant que 21,3% des réponses n'étaient pas interprétables car elles ne répondaient pas à la question posée. Néanmoins, une tendance se dégage et la majorité des pharmaciens conseillent de décaler la prise au réveil (34,3%) et d'adapter au mieux au mode de vie du patient (24,1%).



**Figure 5 :** Catégories de réponses (en %) des pharmaciens d'officine vis-à-vis des conseils donnés à ce type de patient

Enfin, l'objectif étant de créer des outils qui seront à disposition des pharmaciens pour améliorer la prise en charge de ces patients, il leur a été demandé s'ils estiment avoir besoin de ses outils. Les résultats sont très divisés car 51,0% d'entre eux souhaitent des outils et 49,0% estiment ne pas avoir besoin de bénéficier d'outils.

## **Outil d'aide à l'adaptation de la prise d'un corticoïde par voie orale chez les patients travaillant en horaires décalés**

Dans cette étude, l'objectif final était de créer un outil (voir annexe 2) mis à disposition aux pharmaciens d'officine pour accompagner la prise en charge des patients ayant un rythme de travail atypique avec une prescription de corticoïdes.

Dans un premier temps, cet outil contient un tableau avec des horaires approximatifs pour chaque équipe de travail afin d'avoir un aperçu des horaires de travail du patient que l'on prend en charge. Ensuite, il y a un cercle séparé en 3 compartiments pour chaque molécule, la prednisone et la prednisolone étant réunies car ce sont des molécules ayant les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques. Pour réaliser cet outil, le temps de demi-vie, la durée de l'effet n'étant pas décrite dans la littérature, ainsi que

le nombre de prises par jour ont été pris en compte pour chaque molécule afin de répartir au mieux les prises et ainsi éviter un risque de sous-dosage ou un surdosage.

Concernant la bétaméthasone, le temps de demi-vie est de 5 heures<sup>18</sup> et donc l'élimination de la molécule s'effectue au bout de 25 à 35 heures avec une prise par jour en règle générale. Il a été décidé de prendre le comprimé au moment du réveil pour les équipes du matin et de l'après-midi les jours de la semaine. En effet, ce moment est quelques heures ou minutes avant le départ au travail et donc l'effet stimulant n'aura pas d'impact sur le sommeil du patient ultérieurement dans la journée. De plus, concernant les jours de repos le week-end, la prise peut être conservée le matin car la dernière prise aura été prise la veille le matin. Pour l'équipe de nuit, le choix est de prendre le corticoïde au moment du départ au travail soit plus de 9 heures avant l'heure de coucher potentielle donc l'impact sur le sommeil sera négligeable. Néanmoins, la dernière prise avant le week-end étant le vendredi soir aux alentours de 20h, il n'est pas conseillé de prendre le corticoïde le samedi au réveil vers 12h, au risque d'engendrer une insomnie pour le samedi soir car le patient aura à ce moment un rythme de vie classique où le coucher sera aux alentours de 23h. Le fait de ne pas avoir de prise de corticoïde le samedi n'aura pas d'incidence sur la prise en charge du patient compte tenu du temps de demi-vie qui couvrira la journée du samedi. En revanche, il pourra prendre la corticoïde le dimanche matin comme conseillé pour tous les patients en horaires classiques.

Pour la prednisone et la prednisolone<sup>19</sup>, le temps de demi-vie est de 3,4 heures et donc l'élimination de la molécule s'effectue au bout de 17 à 24 heures, il est recommandé une prise par jour. Les équipes du matin et de l'après-midi pourront prendre le corticoïde au moment du réveil les jours de travail et le matin comme conseillé les jours de repos le week-end. Pour l'équipe de nuit, la prise sera conseillée au moment du départ au travail et elle sera décalée au midi les samedis et dimanches. Compte tenu du temps de demi-vie, la durée entre la prise le midi et le moment du coucher le week-end sera d'environ 11h soit environ 3,2 temps de demi-vie et donc suffisante pour limiter l'impact sur le sommeil le soir.

Enfin, pour l'hydrocortisone la prise en charge se complique car le temps de demi-vie est de 1,7 heures<sup>20</sup> donc l'élimination de la molécule s'effectue au bout de 8 à 12 heures et il est recommandé 3 prises par jour. Pour l'équipe du matin, il a été choisi de répartir les prises au moment du réveil puis pendant le temps de travail (3h30-7h30-11h30 environ) afin de limiter l'impact sur le sommeil le reste de la journée. Les prises les jours de repos le week-end seront le matin, le midi et vers 16h comme cela est recommandé pour les patients travaillant en horaires classiques. La durée entre la dernière prise le vendredi à 11h30 et la prise du samedi matin peut laisser penser qu'il y a un risque de sous-dosage mais ce cas semble assez rare en pratique. Pour l'équipe de l'après-midi, les prises sont réparties de façon standard le matin, le midi et vers 16h les jours de travail la semaine ainsi que les jours de repos le week-end. Enfin, pour l'équipe de nuit, les jours de la semaine il est conseillé de répartir les prises dans l'après-midi après le réveil et pendant la prise de fonctions (14h-18h-22h environ), le travail étant jusqu'à 5h environ, il n'y aura pas d'impact sur le sommeil au retour au domicile compte tenu de la courte demi-vie de l'hydrocortisone. Néanmoins, pour le samedi, une problématique se présente notamment liée à l'importance de répartir les prises en 3 fois dans la journée. En effet, les patients ayant pris leur dernier comprimé à 22h environ le vendredi soir rentrent ensuite du travail vers 6h pour dormir et donc la première prise du samedi pourra être fait seulement aux alentours de 12h et donc une deuxième prise vers 16h. Il ne sera pas possible de mettre en place une troisième prise le samedi au risque de créer un surdosage avec des prises trop rapprochées ou d'impacter le sommeil le samedi soir. Pour le dimanche, les prises seront prises classiquement le matin, le midi et vers 16h.

Pour faciliter l'utilisation de cet outil, nous avons fait le choix de nous focaliser sur les personnes travaillant en 3x8 c'est-à-dire qui changent d'horaires de travail chaque semaine (matin, après-midi, nuit) tout en ayant deux jours de repos le week-end. L'enchaînement des semaines pouvant être différent selon le lieu de travail, nous n'avons pas envisagé de créer un planning sur plusieurs semaines car cela aurait compliqué la compréhension du document car la plupart du temps les corticoïdes sont prescrits sur de courtes périodes inférieures à 7 jours. Pour les autres cas où il s'agirait d'une prise de corticoïdes au long cours, il suffit de prendre la ligne du tableau correspondant au rythme

du travail de la semaine concernée et ainsi changer la prise du médicament chaque semaine selon les horaires.

## Discussion

L'objectif de cette étude est de se focaliser sur les patients ayant des horaires de travail atypiques qui s'opposent aux horaires de travail standard et par conséquent qui nécessitent une attention particulière. Or, il y a une multitude de possibilités d'agencement de planning compliquant la prise en charge individuelle des patients. C'est pourquoi nous avons fait le choix de simplifier le questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine ainsi que l'analyse de ses résultats. Par conséquent, l'outil créé n'est pas exhaustif pour ne pas alourdir la prise en charge de ses patients mais dans un but de la faciliter.

Avec le questionnaire nous avons pu évaluer la prise en charge de ces patients seulement dans quelques régions car certaines d'entre elles ne sont pas représentées parmi les répondants de cette enquête, ainsi il n'est pas possible d'avoir une répartition optimale de la prise en charge de ces patients sur tout le territoire français. En effet, en France métropolitaine en 2023, il y a presque 20 000 officines<sup>21</sup> et donc la centaine de réponses obtenue au questionnaire représente l'équivalent de 0,5% environ des officines en France, ce qui limite l'extrapolation de la prise en charge de ces patients sur tout le territoire. De plus, nous n'avons pas obtenu de contact dans les départements d'outre-mer permettant des réponses dans ces régions. Il a été choisi de faire un questionnaire court avec seulement huit questions majoritairement à choix, pour que celui-ci soit rapide à compléter et espérer avoir davantage de réponses car les pharmaciens d'officine sont fréquemment sollicités pour répondre à tout type de questionnaire. Outre le nombre de personnels présents dans l'officine il aurait pu être pertinent de préciser si le répondant au questionnaire était un pharmacien adjoint ou titulaire pour analyser une potentielle divergence d'opinion, ainsi que leur ancienneté dans l'officine. La majorité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire exerce dans des officines de campagne et il s'agit aussi de la typologie d'officine qui a renseigné avoir rencontré le plus de patients travaillant en horaires décalés avec une prescription de corticoïdes. En effet, il y a très

peu de réponses de pharmacies de centre commercial, seulement 5,60%, alors qu'il s'agit des pharmacies avec le plus grand flux et donc le plus probable de rencontrer ce type de patients.

Concernant la prise en charge des patients, toute typologie d'officine confondue, 53,7% des pharmaciens d'officine affirment avoir déjà fait face à un patient travaillant en horaires décalés avec une prescription de corticoïdes, ce qui peut sembler être un pourcentage assez élevé compte tenu de la rareté de ce type de patients. En revanche, ce constat peut être biaisé car en réalité seulement 36,1% des pharmaciens déclarent interroger leurs patients sur leur rythme de travail, cela met donc en évidence une négligence de ce point. Ce faible pourcentage peut faire penser qu'il y a un manque de considération du patient dans sa globalité lors de la dispensation d'une ordonnance. De plus, 67,6% des pharmaciens ayant déjà fait face à ce type de patient pense que la prise de corticoïdes n'est pas problématique, par conséquent, nous pouvons supposer qu'il y a un manque d'information sur l'importance de l'influence des corticoïdes sur le rythme circadien et ainsi sur la qualité de vie des patients. En effet, dans la littérature<sup>22</sup>, il est notifié qu'il y a des modifications mineures de l'humeur qui peuvent être causées par les corticoïdes comme l'insomnie, l'anxiété, l'irritabilité, les troubles modérés de la mémoire, les difficultés de concentration, etc... Cela concerne environ 40 à 50%, et ses modifications de l'humeur sont donc considérées comme fréquentes. De plus, ces troubles peuvent apparaître dès les premiers jours de traitement et donc dans le cas de corticothérapies courtes comme prolongées. Néanmoins, ces troubles disparaissent lors de l'arrêt ou de la diminution de la corticothérapie.

Concernant la dose de corticoïdes et les effets indésirables, il y a très peu de données dans la littérature capables d'établir une corrélation entre une dose et l'intensité de l'effet indésirable mais il est supposé que plus la dose est élevée plus le risque de présenter des effets indésirables est fréquent. Par conséquent, il est difficile d'adapter la prise en charge de ces patients en fonction du dosage de la molécule qui leur est prescrit. La prise en charge de ces patients étant très particulière et peu commune, 51,0% des pharmaciens estiment avoir besoin d'un outil pour les aider dans leur exercice professionnel, alors que l'autre partie des pharmaciens estiment que les patients

représentent une très faible proportion de leur patientèle et que par conséquent cet outil pourrait alourdir leur dispensation. Concernant la prise en charge déjà mise en place par certains pharmaciens pour ces patients ou celle qu'ils mettraient en place si le cas se présente à eux, nous pouvons constater une disparité des réponses dont une grande partie n'était pas interprétable. En effet, le fait de n'avoir que 78,7% des réponses qui sont interprétables peut laisser penser qu'il y a un manque d'implication des pharmaciens concernant ce sujet et un manque d'information et que, malgré les sources mises à disposition en pharmacie, ils sont contraints de prodiguer des conseils qui ne sont pas nécessairement adaptés au mode de vie du patient et à son traitement sans base scientifique.

Afin d'approfondir le sujet et obtenir davantage de points de vue, des entretiens avec des patients travaillant en horaires décalés auraient pu être envisagés. Ceci aurait permis d'observer la gestion de leur quotidien et leur santé, en insistant sur l'organisation qu'ils envisageraient s'ils avaient des corticoïdes à prendre, en précisant que ces molécules risqueraient d'impacter leur sommeil.

De plus, l'outil conçu durant ce travail de thèse pourrait être validé scientifiquement avec la méthode DELPHI<sup>23</sup> par exemple. Il s'agit d'un outil d'enquête visant à organiser la consultation d'experts sur un sujet précis, souvent avec un caractère prospectif important. Il pourrait aussi y avoir une validation sur le terrain dans le cadre d'une autre étude en recueillant l'avis des pharmaciens d'officine et des patients concernés.

## Conclusion

La prise de corticoïdes chez les patients travaillant en horaires décalés représente une très faible proportion de la population mais pour autant il s'agit d'un enjeu majeur compte tenu des effets néfastes des corticoïdes sur le sommeil notamment. C'est pour cela que les pharmaciens d'officine sont en première ligne car ils assurent la dispensation de ses médicaments et doivent s'intéresser au mode de vie du patient. Nous avons pu constater *via* un questionnaire diffusé à l'ensemble du territoire français, malgré

l'absence de réponse pour certaines régions, que les pharmaciens d'officine ne prennent pas nécessairement en compte le rythme circadien du patient et n'y voit pas toujours l'intérêt. Par conséquent, l'objectif principal a été de créer une fiche conseil destinée aux pharmaciens d'officine afin de faciliter les conseils à dispenser aux patients et donc améliorer leur prise en charge. Celui-ci comprend les principaux corticoïdes prescrits par voie orale et les moments de prise optimaux selon la molécule et les horaires de travail du patient.

Concernant l'outil créé, il a été présenté à plusieurs pharmaciens d'officine afin de valider sa facilité d'utilisation et la faisabilité au comptoir. Néanmoins, il n'a pas pu être testé avec des patients, il aurait pu être envisagé de recruter un patient correspondant aux critères de cette étude et disposer d'un temps privilégié avec celui-ci afin d'optimiser la prise de son traitement. Par la suite, il aurait pu être intéressant de revoir ce patient afin d'évaluer comment s'est déroulé la prise de son traitement et si celui-ci a impacté son mode de vie notamment vis-à-vis du sommeil. Une étude de ce type pourrait être réalisée à la suite de ce travail déjà entrepris.

Par ailleurs, ce sujet permet d'élargir la problématique concernant la dispensation à l'officine qui peut se faire parfois expressément sans prendre en compte l'environnement du patient dans son intégralité pour permettre une prise en charge optimale de sa pathologie qu'elle soit aigüe ou chronique.

## Bibliographie

---

<sup>1</sup> Assistance publique des hôpitaux de Paris. Histoire de la corticothérapie, [en ligne], <https://cortisone-info.com/generalites/histoire-de-la-corticothérapie/>, consulté le 03 octobre 2024.

<sup>2</sup> INSERM. Chronobiologie : les 24 heures chrono de l'organisme, [en ligne], <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>, consulté le 03 octobre 2024.

<sup>3</sup> D. Dridi; M. Ben Attia; K. Aouam et al. Les heures optimales d'administration des corticoïdes. Thérapie, 2006, volume 61, pages 161-169.

<sup>4</sup> Semantic scholar. La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie des patients sous corticothérapie prolongée, [en ligne], <https://www.semanticscholar.org/paper/La-corticoth%C3%A9rapie-%3A-pr%C3%A9cautions-d'emploi-et-%C3%A0-sur-Bastian/53ee0115a394735509d9d38c04ad3d27a64761c0#cited-papers>, consulté le 03 octobre 2024.

<sup>5</sup> Science Direct. Chapitre trois : Le cortisol dans le syndrome métabolique, [en ligne], <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S006524232400101X?via%3Dihub>, consulté le 03 février 2025.

<sup>6</sup> ResearchGate. Prise en charge du risque d'insuffisance surrénalienne après une corticothérapie systémique à long terme dans la dystrophie musculaire de Duchenne : recommandations de pratique clinique, [en ligne], [https://www.researchgate.net/figure/Regulation-through-cortisol-mediated-negative-feedback-of-the\\_fig1\\_330155843](https://www.researchgate.net/figure/Regulation-through-cortisol-mediated-negative-feedback-of-the_fig1_330155843), consulté le 03 octobre 2024.

---

<sup>7</sup> Dares (Ministère du Travail). Le travail en horaires atypiques en 2021 : en légère baisse suite à la crise sanitaire, [en ligne], [https://dares.travail-emploi.gouv.fr/sites/default/files/9ecbd7771cb5901b009b74fc253e5623/DR%20travail\\_horaires%20atypiques\\_2021.pdf](https://dares.travail-emploi.gouv.fr/sites/default/files/9ecbd7771cb5901b009b74fc253e5623/DR%20travail_horaires%20atypiques_2021.pdf), consulté le 28 février 2025.

<sup>8</sup> INRS Santé et Sécurité au travail. Travail de nuit : stop aux a priori, [en ligne], <https://www.inrs.fr/actualites/travail-de-nuit.html>, consulté le 28 février 2025.

<sup>9</sup> INRS Santé et Sécurité au travail. Travail en horaires atypiques : effets sur la santé et accidents, [en ligne], <https://www.inrs.fr/risques/travail-horaires-atypiques/effets-sur-la-sante-et-accidents.html>, consulté le 28 février 2025.

<sup>10</sup> A.J. Scheen; D. Giet. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. Revue Médicale Liège, 2010, volume 65, pages 239-245.

<sup>11</sup> Larousse. Définition chronopharmacologie, [en ligne], <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/chronopharmacologie/11975>, consulté le 03 octobre 2024.

<sup>12</sup> Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Corticoïdes : les points essentiels, [en ligne], <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>, consulté le 03 février 2025.

<sup>13</sup> Vidal. Substance active bétaméthasone, [en ligne], <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/betamethasone-561.html>, consulté le 11 décembre 2024.

<sup>14</sup> Vidal. Hydrocortisone Roussel 10mg cp séc, [en ligne], <https://www.vidal.fr/medicaments/hydrocortisone-roussel-10-mg-cp-sec-8394.html>, consulté le 11 décembre 2024.

---

<sup>15</sup> Vidal. Substance active prednisone, [en ligne], <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisone-2913.html#dos>, consulté le 11 décembre 2024.

<sup>16</sup> Vidal. Substance active prednisolone, [en ligne], <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisolone-2908.html#dos>, consulté le 11 décembre 2024.

<sup>17</sup> Revue médicale suisse. Effets secondaires méconnus des glucocorticoïdes : prévention et traitement spécifiques requis ?, [en ligne], <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-131/effets-secondaires-meconnus-des-glucocorticoïdes-prevention-et-traitement-specifiques-requis#tab=tab-toc>, consulté le 03 octobre 2024.

<sup>18</sup> Résumé des caractéristiques du produit – Base de données publiques des médicaments. Bétaméthasone Biogaran 2 mg, comprimé dispersible sécable, [en ligne], <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63743330&typedoc=R>, consulté le 12 mars 2025.

<sup>19</sup> Résumé des caractéristiques du produit – Base de données publiques des médicaments. Prednisone Zentiva 5 mg, comprimé sécable, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68830198&typedoc=R>, consulté le 12 mars 2025.

<sup>20</sup> Résumé des caractéristiques du produit – Base de données publiques des médicaments. Hydrocortisone Roussel 10 mg, comprimé sécable, [en ligne], <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64124103&typedoc=R>, consulté le 12 mars 2025.

---

<sup>21</sup> Ordre National des pharmaciens. Démographie des pharmaciens Panorama 2023, [en ligne], <https://actualites.pharmatheque.com/wp-content/uploads/2024/06/PANORAMA-2023-DEMOGRAPHIE-DES-PHARMACIENS.pdf>, consulté le 20 mars 2025.

<sup>22</sup> Assistance publique des hôpitaux de Paris. Humeur – Moral, [en ligne], <https://cortisone-info.com/effets-indesirables/humeur-moral/>, consulté le 12 mars 2025.

<sup>23</sup> ORSAS – Lorraine. Méthode DELPHI, [en ligne], <https://orsge.org/sites/default/files/documents/016-delphi.pdf>, consulté le 23 mai 2025.

# **Table des matières**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **INTRODUCTION**

## **GENERALITES SUR LA CHRONOBIOLOGIE ET LA CHRONOPHARMACOLOGIE**

### **1. La chronobiologie**

- 1.1. Définition
- 1.2. Caractéristiques du rythme biologique
  - 1.2.1. Le cortisol endogène
  - 1.2.2. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien
- 1.3. Altérations du rythme biologique : le travail en horaires décalés
  - 1.3.1. Représentation du travail en horaires décalés dans la population
  - 1.3.2. Les effets sur la santé

### **2. Chronopharmacologie**

- 2.1. Définition
- 2.2. Focus sur les corticoïdes
  - 2.2.1. Conditions de prescription actuelles
  - 2.2.2. Effets indésirables

## **ETUDE : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAVAILLANT EN HORAIRES DECALES A L'OFFICINE**

- 1. Objectif de l'étude**
- 2. Matériel et méthode**
- 3. Résultats du questionnaire**

## **OUTIL D'AIDE A L'ADAPTATION DE LA PRISE D'UN CORTICOÏDE PAR VOIE ORALE CHEZ LES PATIENTS TRAVAILLANT EN HORAIRES DECALES**

## **DISCUSSION**

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **TABLE DES MATIERES**

## **TABLE DES FIGURES**

## **TABLE DES TABLEAUX**

## **ANNEXES**

## **Table des figures**

Figure 1 : Exemple de courbe de la variation du cortisol plasmatique au cours de la journée .....	14
Figure 2 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.....	15
Figure 3 : Répartition du taux de réponses au questionnaire selon les régions .....	21
Figure 4 : L'impact de la prise de corticoïdes chez ce profil de patient selon les pharmaciens d'officine .....	23
Figure 5 : Catégories de réponses (en %) des pharmaciens d'officine vis-à-vis des conseils donnés à ce type de patient .....	24

## **Table des tableaux**

Tableau 1 : Exemples de rythmes de travail en horaires atypiques .....	16
Tableau 2 : Posologies et durées de prescription des corticoïdes selon les molécules..	18
Tableau 3 : Principaux effets indésirables des corticoïdes .....	19
Tableau 4 : Pourcentage de réponses au questionnaire en fonction de la typologie de l'officine .....	22
Tableau 5 : Pourcentage d'officine ayant rencontré un patient travaillant en horaires décalés selon la typologie de l'officine .....	22

## Annexes

Annexe 1 : Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine

### **Questionnaire : dispensation de corticoïdes chez les patients travaillant en horaires décalés**

Ce questionnaire est destiné aux **pharmaciens d'officine**, aussi bien les titulaires que les adjoints. Le temps dédié aux réponses n'excède pas **3 minutes**.

Il comporte **6 questions** qui nécessitent pour certaines des réponses plus détaillées. Il n'y a **pas de bonnes ou mauvaises réponses**, l'objectif étant d'évaluer si les prescriptions de corticoïdes chez les patients travaillant en horaires décalés sont fréquentes et la démarche mise en place pour les prendre en charge.

En finalité, des **plans de prise optimale à destination des pharmaciens d'officine** seront créés en fonction des types d'horaires décalés (3/8, 2/8, ...) pour accompagner au mieux ces patients.

Question 1 : De quelle région venez-vous ?

- Auvergne-Rhône-Alpes
- Bourgogne-Franche-Comté
- Bretagne
- Centre-Val de Loire
- Corse
- Grand Est
- Hauts-de-France
- Ile-de-France
- Normandie
- Nouvelle-Aquitaine
- Occitanie
- Pays de la Loire
- Provence-Alpes-Côte d'Azur
- Guadeloupe
- Martinique
- Guyane
- La Réunion
- Mayotte

Question 2 : Où est situé votre officine ?

- A la campagne
- En centre-ville/quartier
- Dans un centre commercial

Question 3 : Combien de personnels y a-t-il dans l'officine ? (nombre de titulaire(s), de pharmacien(nes), de préparateur(rices) en pharmacie, apprenti(es))

Question 4 : Pensez-vous que la prise de corticoïdes par voie orale chez un patient.e travaillant en horaires décalés peut être problématique pour lui/elle ?

Question 5 : Avez-vous déjà fait face à un patient avec une prescription de corticoïdes travaillant en horaires décalés ?

- Si OUI, question : Comment avez-vous procédé pour prendre en charge ce cas particulier ?
- Si NON, question : Si le cas se présente, comment procéderiez-vous pour prendre en charge ce patient ?

Question 6 : Vérifiez-vous avant chaque délivrance de corticoïdes (qui se prennent généralement le matin pour mimer le pic physiologique de cortisol) que votre patient a un rythme circadien classique ?

Question 7 : Pensez-vous que la dose de corticoïdes prescrite par le médecin peut influencer les conseils à donner à ce profil de patients ?

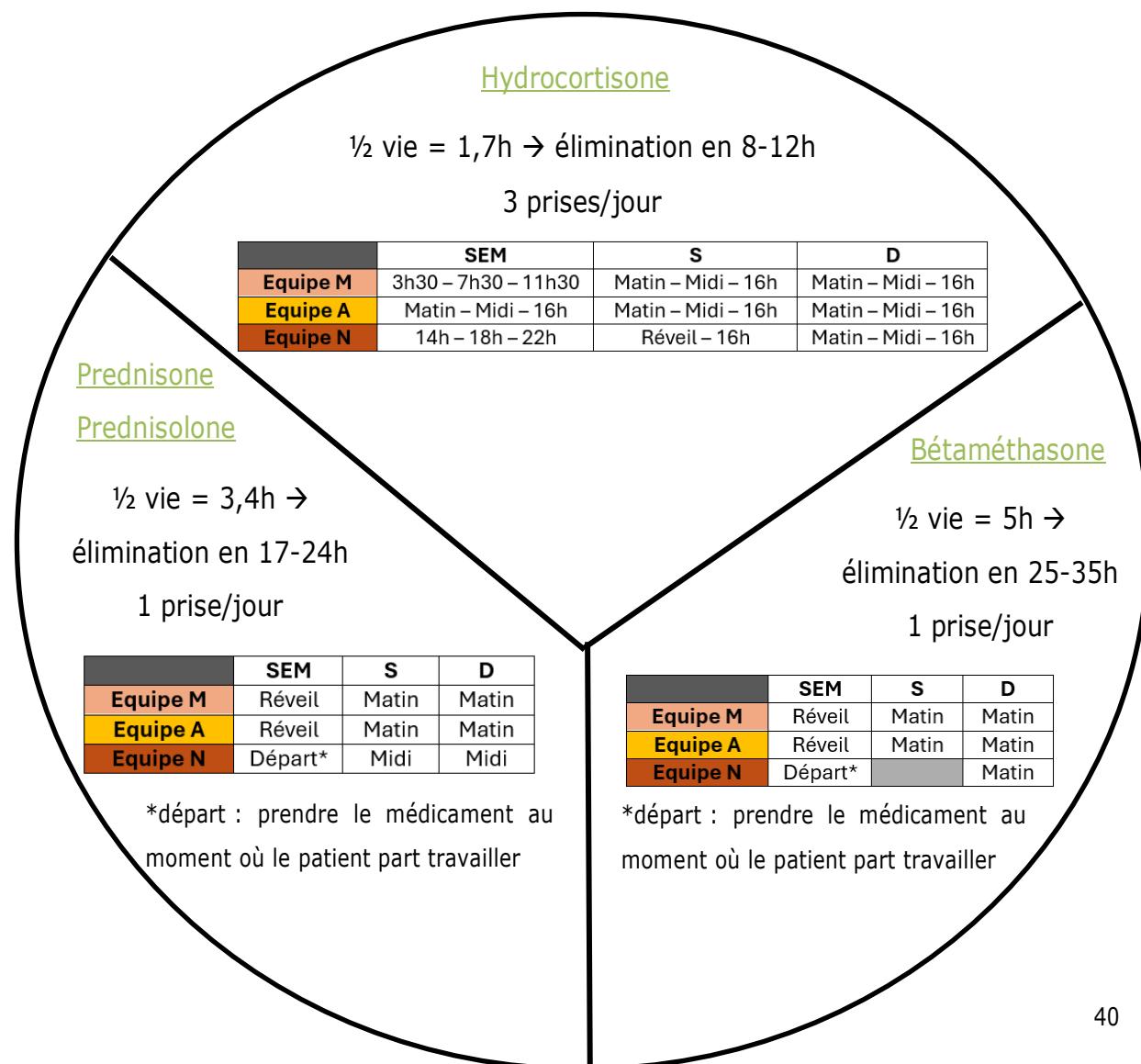
Question 8 : Ressentez-vous le besoin d'avoir des outils à votre disposition pour vous aider à prendre en charge cette problématique ? Si oui, lesquels ?

Annexe 2 : Fiche conseil : adaptation des moments de prise des corticoïdes selon le rythme de travail

## **FICHE CONSEIL : ADAPTATION DES MOMENTS DE PRISE DES CORTICOÏDES SELON LE RYTHME DE TRAVAIL**

### **Horaires approximatifs des différentes équipes de travail :**

	Semaine (SEM)	Samedi (S)	Dimanche (D)
<b>Equipe du matin (M)</b>	5-13h	Repos	Repos
<b>Equipe de l'après-midi (A)</b>	13-21h	Repos	Repos
<b>Equipe de nuit (N)</b>	21-5h	Repos	Repos



# ABSTRACT

# RÉSUMÉ

COTINEAU Léa

## Adaptation de la prise de corticoïdes par voie orale chez les patients travaillant en horaires décalés

De nos jours les corticoïdes par voie orale sont très largement prescrits pour de nombreuses pathologies aiguës ou chroniques avec des durées de traitement pouvant aller de 5 jours à plusieurs mois voire années. Malgré leurs effets bénéfiques, il y a des effets indésirables notamment sur le dérèglement du sommeil qui peuvent être très contraignants pour les patients ayant un rythme de travail décalé. Dans cette étude, il a été décidé d'approfondir la prise en charge de ces patients et de proposer des solutions pour adapter au mieux la prise de leurs médicaments sans impacter leur vie quotidienne.

L'objectif a été de décrire la prise en charge officinale actuelle des patients travaillant en horaires décalés avec une prescription de corticoïdes par voie orale *via* un questionnaire de 8 questions transmis à l'ensemble des pharmaciens d'officine de la France Métropolitaine. Ainsi, 108 réponses ont été obtenues dans 9 régions différentes. Le constat est que les pharmaciens d'officine déclarent à 53% avoir déjà rencontré un patient travaillant en horaires décalés avec ce type de traitement. Néanmoins, seulement 32% d'entre eux estiment que cette situation peut être problématique. D'autre part, 36% des pharmaciens portent une attention sur le rythme circadien des patients. Par la suite, une fiche conseil a été réalisée car 51% des pharmaciens souhaitaient avoir des outils pour les aider à prendre en charge ces patients. Cette fiche répertorie les corticoïdes les plus prescrits pris par voie orale et des schémas de prise selon le rythme de travail du patient.

Bien que ce type de patients représente une très faible proportion de la population, il s'agit pour autant d'un enjeu majeur de prendre en considération ce cas particulier. De plus, il existe très peu de littérature sur ce sujet qui permet d'avoir accès à ces informations.

**Mots-clés :** Corticoïdes, Sommeil, Travail, Horaire, Décalé, Prise en charge, Pharmacien, Officine, Fiche, Outils

## Adapting the use of oral corticosteroids for patients working shift

Nowadays, oral corticosteroids are widely prescribed for many acute or chronic conditions, with treatment durations ranging from 5 days to several months or even years. Despite their beneficial effects, there are undesirable side-effects, particularly in terms of sleep disturbance, which can be very restrictive for patients with a staggered work schedule. In this study, we decided to look more closely at the management of these patients and to propose solutions for adapting the way they take their medication without impacting their daily lives.

The aim of this study was to describe the current care provided by pharmacies to patients who work shifts and are prescribed oral corticosteroids, by means of an 8-question questionnaire sent to all dispensing pharmacists in mainland France. A total of 108 responses were received from 9 different regions. It was found that 53% of pharmacists said they had already met a patient working shifted hours with this type of treatment. However, only 32% of them felt that this situation could be problematic. An advice sheet was then produced, as 51% of pharmacists wanted tools to help them manage these patients. This sheet lists the most prescribed oral corticosteroids and the dosing regimens according to the patient's work rhythm.

Although this type of patient represents a very small proportion of the population, it is nevertheless a major challenge to take this case into consideration. In addition, there is very little literature on the subject to provide access to this information.

**Keywords :** Corticosteroids, Sleep, Work, Hours, Shift, Management, Pharmacist, Dispensary, Practical guide, Advice