

Place de la pharmacopée dans la prévention du décalage horaire.

D. Lagarde (1) (2)

(1) Médecin en chef spécialiste de recherche du Service de santé des armées

Département de neurophysiologie aérospatiale, Institut de médecine aérospatiale du Service de santé des armées, IMASSA-CERMA BP 73 - 91223 Brétigny-sur-Orge

(2) Courte note n° 1785/MDV14, communication présentée lors de la Journée française de médecine des voyages, Marnes-la-Coquette, Paris, janvier 1997.

Summary: Pharmacological management to prevent jet-lag.

Long-haul flights allow rapid crossing of times zones. When four time zones are crossed, the trans meridian flight induce jet-lag syndrome. Jet-lag is essentially composed of digestive and behavioural disturbances (insomnia and/or drowsiness). It is due to an immediate conflict between external time cues, which have been phase-advanced or phase-delayed by eastward or westward flight, respectively, and the endogenous clock. This conflict induces a desynchronization of the biological rhythms. Different counter-measures could be advised, but the most used is the pharmacological one. Hypnotics like benzodiazepines, cyclopyrones or imidazopyridines induce a recovery sleep but could also induce secondary effects in case of chronic use. Melatonin secreted by pineal gland needs more studies before a safety use for jet-lag treatment. Psychostimulants are able to induce a prolonged wakefulness. But amphetamine-like substances have to be forbidden because of the importance of side effects. New researches are studying a new galenic form of caffeine: the time release caffeine, which permits to induce a long and good quality wakefulness.

Résumé :

Les vols transméridiens entraînant le franchissement d'au moins quatre fuseaux horaires sont à l'origine d'un ensemble de symptômes appelé "jet-lag". Les manifestations du jet-lag sont essentiellement d'ordre digestif et comportemental (insomnie et/ou somnolence). Elles sont dues à une désynchronisation des rythmes biologiques. Parmi les contre-mesures envisageables pour combattre les effets du "jet-lag", l'aide pharmacologique représente une des mesures les plus utilisées. Les hypnotiques comme les benzodiazépines, les cyclopyrolones ou les imidazopyridines permettent d'induire un sommeil réparateur. La mélatonine, en vente libre aux États-Unis, doit être évitée dans l'attente d'explorations complémentaires. Les psychostimulants autorisent le maintien d'un éveil de bonne qualité. Cependant, les substances de type amphétaminique sont à proscrire en raison de l'importance de leurs effets secondaires. Des recherches sont en cours afin de préciser l'intérêt d'une nouvelle forme galénique de caféine : la caféine à libération prolongée permettant d'induire un éveil de qualité et de longue durée.

Key-words: Jet-lag - Hypnotics - Melatonin - Stimulants - Chronobiologie

Mots-clés : Jet-lag - Hypnotiques - Mélatonine - Stimulants - Chronobiologie

La prévention des effets liés au décalage horaire, ou "jet-lag", comporte des mesures physiologiques, ergonomiques et pharmacologiques. L'apparition de nouvelles substances psychotropes pourrait redonner un certain intérêt à la place de la pharmacopée dans la prévention et/ou le traitement du "jet-lag".

Le syndrome du "jet-lag" correspond à la symptomatologie observée lors du franchissement rapide et répété de plusieurs fuseaux horaires. Celle-ci, essentiellement de type digestif et comportemental (insomnie et/ou somnolence), n'apparaît qu'à partir du franchissement d'au moins quatre fuseaux horaires. Les effets observés sont habituellement plus sévères lorsque le déplacement est effectué vers l'est. Mais de très nombreux facteurs de variation existent et contribuent à rendre le "jet-lag" plus ou moins supportable. Il s'agit tout d'abord de facteurs individuels, c'est à dire qui sont propres à l'individu : l'âge, le quota habituel de sommeil, le caractère matinal ou vespéral, la sensibilité personnelle à la privation de sommeil, la perception que le sujet a de son environnement. Ensuite, il existe un ensemble de facteurs environnementaux

parmi lesquels, à côté du sens de franchissement des fuseaux horaires (déjà cité), figurent le niveau sonore et thermique, la charge de travail, la qualité du couchage quand le repos est possible, et l'environnement psychosocial (9).

La connaissance exacte de l'étiologie du "jet-lag" est encore imparfaite. L'anamnèse repose sur le problème de la désynchronisation des rythmes biologiques. L'"horloge biologique interne" se trouve brutalement confrontée à un retard ou une avance de phase de 4, 6, 8 ou 12 heures qui engendre des troubles au niveau de la plupart des sécrétions endocrines et exocrines, mais aussi des niveaux de vigilance et de performance qui devront s'adapter à un premier cycle plus court ou plus long selon le sens du déplacement. La synchronisation des rythmes biologiques se fera alors lentement, en fonction des sujets, des synchroniseurs externes et du nombre de fuseaux horaires. Généralement, un jour de réadaptation est nécessaire par fuseau horaire traversé, pour le rythme veille/sommeil, mais beaucoup plus pour celui de la température (2).

Pour remédier à ce problème, le touriste, l'homme d'affaire, le personnel navigant, puisent parfois dans la pharmacopée. Le citoyen américain dispose en plus et librement de mélatonine qu'il ingurgite souvent de façon inconsidérée.

Il existe, sur le marché, deux types principaux de substances utilisées, ou susceptibles de l'être, dans le cadre du décalage horaire : les hypnotiques et les stimulants. Dans la première famille, on trouve des molécules aussi différentes que les benzodiazépines, les imidazopyridines, les cyclopyrolones et même la mélatonine. Leur usage a pour but d'induire pharmacologiquement un "sommeil récupérateur" lorsque celui-ci ne peut être obtenu naturellement, c'est à dire essentiellement lorsque le temps local est décalé par rapport au temps biologique. L'avantage est de permettre au sujet d'aborder une nouvelle journée sans dette de sommeil ; en revanche il n'y a pas forcément de resynchronisation des rythmes biologiques et la prise médicamenteuse doit souvent être répétée. Ceci peut entraîner l'apparition des effets secondaires maintenant bien connus des hypnotiques (essentiellement benzodiazépines) et altérer l'efficacité du sujet (8).

Les études réalisées avec la mélatonine semblent prometteuses pour accélérer la resynchronisation des rythmes, à condition qu'elle soit administrée à une dose correcte et à un moment choisi (1). La vente libre de mélatonine aux Etats-Unis sans suivi médical apparaît aberrante. L'usage anarchique qui en est fait actuellement par l'ensemble de la communauté américaine en l'absence de résultats expérimentaux précis est très étonnant. En effet, la mélatonine est, comme la cortisone, une hormone naturelle, dont la manipulation doit être faite avec rigueur tant en quantité qu'en fonction du moment de la journée. Ce produit qui est le type même du "chronobiotique" (3) doit être utilisé en fonction de certaines règles, sous peine d'obtenir, pour le moins, l'effet inverse de celui attendu, c'est-à-dire un retard de resynchronisation des rythmes biologiques. Par ailleurs, l'origine de la mélatonine vendue aux Etats-Unis n'est pas garantie, c'est-à-dire que l'acheteur ne sait pas s'il s'agit d'une mélatonine de synthèse ou d'une mélatonine naturelle extraite de la glande pinéale du cerveau de boeuf. N'ayant ainsi aucune certitude quant à l'absence de prion responsable de la maladie de CREUTZFELD-JACOB, dans le cerveau utilisé, il est prudent de s'abstenir (7). Dans l'attente d'autres résultats expérimentaux et de la définition de règles précises d'utilisation, nous conseillons pour l'instant de ne pas absorber ce produit.

La deuxième famille, celle des stimulants, va du tabac et du café, d'usage répandu, à des drogues illégales comme le crack ou l'ecstasy. Généralement, leur usage dans le cadre du "jet-lag" se limite au café et aux amphétamines, d'emploi détourné et dangereux.

L'usage des stimulants a pour but de maintenir ou de prolonger un éveil de bonne qualité lorsque l'horloge biologique interne nous donne l'heure de se coucher, et notre montre celle d'être actif. L'intérêt de rester éveillé apparaît ainsi primordial lors des vols vers l'ouest, c'est à dire lorsque l'on doit être efficace pendant une journée de 30 ou 32 heures. Là encore, des recherches en pharmacologie semblent prometteuses. Une nouvelle forme de caféine dite à libération prolongée doit prochainement être commercialisée. Elle devrait permettre de rester éveillé et efficace plus longtemps et sans effets secondaires (5). Par ailleurs, le Modiodal® réservé à un usage thérapeutique (narcolepsies et hypersomnies idiopathiques), présente une action éveillante tout à fait remarquable chez le sujet sain (6).

Ainsi, il n'est pas impossible que, dans un délai très court, un choix de substances psychotropes soit à la disposition des voyageurs. Il conviendra alors d'établir des règles précises d'utilisation en informant chacun des avantages et des inconvénients de ces produits, mais en rappelant aussi qu'il existe des mesures non-pharmacologiques efficaces et sûres à mettre en oeuvre en première intention (4).

Références bibliographiques

1. ARENDT J, ALDHOUS M, ENGLISH J, MARKS V & ARENDT JH - Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics*, 1987, **30**, 1379-1393.
2. BENOIT O - *Régulation circadienne des états de veille et de sommeil*. In : Le Sommeil humain. - O BENOIT & J FORET Masson Ed Paris, 1992, 95-114.
3. DAWSON D & ARMSTONG S - Chronobiotics, drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther*, 1996, **1**, 15-36.
4. LAGARDE D - Décalage horaire. Mettre les pendules biologiques à l'heure. *Le Concours Médical*, 1995, 3483-3488.
5. LAGARDE D, BATEJAT D, ENSLEN M, CHAUFFARD F & TACHON P - Interest of a new time release caffeine to maintain psychomotor performance. *J Sleep res*, 1996, **5 S**, 115.
6. LAGARDE D, BATEJAT D, VAN BEERS P, SARAFIAN D & PRADELLA S - Interest of modafinil, a new psychostimulant, during a sixty-hour sleep deprivation experiment. *Fundam Clin Pharmacol* 1995, **9**, 271-279.
7. LAMBERG L - Melatonin potentially useful, but safety, efficacy remain uncertain. *JAMA*, 1996, **13**, 1011-1014.
8. REDFERN P, MINORS D & WATERHOUSE J - Circadian rhythms, jet-lag, and chronobiotics : an overview. *Chronobiol Int*, 1994, **4**, 253-265.
9. TIBERGE M - *Syndrome de désynchronisation lié au franchissement rapide des fuseaux horaires (jet-lag)*. In : Le Sommeil normal et pathologique. - M BILLIARD, Masson Ed, Paris, 1994, 326-332.