



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Toxicologie.

Intitulé :

Etude bibliographique sur la toxicité des anti-
inflammatoires

Présenté par :

BEN ABBES Manel, KHENNOUF Anais Camélia & OUSDIDENE Maha

Soutenu le 24 / 06/ 2023, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	Mr. MEZDOUR Hichem	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	Mr. DIAFAT Abdelouahab	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	Mme. BOUMAIZA Souad	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadreur Mr Diafat Abdelouahab pour son soutien et son accompagnement tout au long de notre mémoire.

Nous tenons également à souligner sa patience et sa bienveillance, qui ont été très appréciées. Grâce à lui, on a pu apprendre énormément et développer nos compétences de recherche.

Nous voudrions remercier le jury, nos professeurs pour leur expertise, leur patience et leur dévouement envers l'enseignement. Leurs conseils et leurs encouragements ont été essentiels pour notre développement académique et personnel.

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I :L'inflammation	
I. 1. Définition de l'inflammation.....	2
I. 2. Physiopathologie de l'inflammation	2
I. 2. 1. Phase vasculaire.....	2
I. 2. 2. Phase cellulaire.....	2
I. 2. 3. Phase de résolution	3
I.3 . Les médiateurs de l'inflammation	4
I.3 .1 . Les écosanoïdes.....	4
I.3 .2 .Les radicaux libres.....	4
I.3 .3 . Les cytokines.....	4
I.4 . Les types d'inflammations	5
I.4 .1 . Inflammation aiguë.....	5
I.4 .2 . Inflammation chronique.....	6
Chapitre II : Les anti- inflammatoires	
II .1 . Les anti-inflammatoires.....	7
II .2 . Les différents types d'anti-inflammatoires	7
II .2 .1 . Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.).....	7
II .2 .2 . Les anti-inflammatoires stéroïdiens (A.I.S).....	8
II .3 . Mécanisme d'action des anti-inflammatoires	8
II .3 .1 . Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	8
II .3 .1 .1 . <i>L'IBUPROFENE</i>	9
II .3 .1 .1 .1 . Les propriétés pharmacocinétiques.....	9

II .3 .1 .1 .2 . Les propriétés pharmacodynamiques	10
II .3 .1 .2 . <i>LE DICLOFENAC</i>	12
II .3 .1 .2 .1 . Propriétés pharmacocinétiques.....	12
II .3 .1 .2 .2 . Propriétés pharmacodynamiques et mécanisme d'action	13
II .3 .2 . Mécanisme d'action des corticoïdes (AIS)	13
II .3 .2 .1 . <i>METHYLPREDNISOLONE</i>	14
II .3 .2 .1 .1 . Les propriétés pharmacocinétiques.....	14
II .3 .2 .1 .2 . Les propriétés pharmacodynamiques	15
II .3 .2 .2 . <i>PREDNISOLONE</i>	16
II .3 .2 .2 .1 . Les propriétés pharmacocinétiques	16
II .3 .2 .2 .2 . Les propriétés pharmacodynamiques.....	17
Chapitre III toxicité et effets indésirables des Anti-inflammatoire	
III .1 . Définition de la toxicité.....	18
III .2 . Effets indésirables et toxiques	18
III .3 . Effets toxiques des anti-inflammatoires.....	18
III .3 .1 .Les effets toxiques des AINS.....	18
<i>III .3 .1 .1 . Effets sur le tube digestif</i>	<i>18</i>
<i>III .3 .1 .2 . Effets rénaux.....</i>	<i>18</i>
<i>III .3 .1 .3 . Effets hématologiques.....</i>	<i>19</i>
<i>III .3 .1 .4 . Effets cardiovasculaires.....</i>	<i>19</i>
III .3 .2 . Effets toxiques des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	19
III .3 .2 .1 . <i>Effets indésirables cardiovasculaires.....</i>	<i>19</i>
III .3 .2 .2 . <i>Infections.....</i>	<i>20</i>

III .4 . Intoxication et surdosage	20
III .4 .1 . Intoxication et surdosage aux AINS.....	20
III .4 .2 . Traitement d'intoxication par AINS.....	21
III .4 .3 . Intoxication et surdosage aux AIS.....	21
III .4 .4 . Traitement d'une intoxication AIS	22
Conclusion	23

Liste des abréviations

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens

AIS : Anti inflammatoire stéroïdiens

ASC : Surface sous la courbe

C_{max} : Concentration maximale

Cox : Cyclo- oxygénase

CYP : Cytochrome

IL : Interleukines

LOX : Lipoxygénases

LT : Leucotriènes

NK- KB: Nuclear factor –Kappa B

PG : Prostaglandine

PGI : Prostacycline

PNN : Polynucléaires neutrophiles

Sn-2 : substitution nucléophile bimoléculaire

T_{max} : Temps d'atteinte de la concentration maximale

TNF- α : Tumor necrosis factor α

TX A₂ : thromboxane

Liste des figures

Figure 01 : Schéma des étapes de l'inflammation	04
Figure 02 : Formation des prostaglandines	05
Figure 03 : Schéma des diverses cellules et molécules impliquées dans le déclenchement de la réaction inflammatoire aigüe	06
Figure 04 : Schéma du mode d'action d'un médicament anti-inflammatoire	11

Liste des tableaux

Tableau 01 représentant les familles chimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et leurs Dénomination Commune Internationale (DCI)	07
Tableau 02 Les différent classes des anti-inflammatoire stéroïdiens	08

Introduction

Introduction

L'inflammation est un processus de défense de l'organisme qui se déclenche en réponse à une agression provenant de l'extérieure ou de l'intérieure du corps. Ce processus implique plusieurs mécanismes réactionnels **(Dupond, 2003)**.

L'inflammation est étroitement liée à diverses affections, telles que l'arthrite, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies cardiaques et certains types de cancer **(Hunter, 2012)**. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les maladies rhumatismales inflammatoires, telles que l'arthrite, touchent environ 1% à 3% de la population mondiale **(IMS, 2021)**. En ce qui concerne l'Algérie, il existe également une prévalence substantielle de maladies inflammatoires, bien qu'il n'y ait pas de chiffres spécifiques disponibles **(OMS)**.

Les médicaments anti-inflammatoires ont la capacité de réduire ou d'éliminer les inflammations. Ils sont classés en deux catégories : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), qui agissent sur des cibles pharmacodynamiques différentes **(Annick, 2018)**.

L'utilisation des anti-inflammatoires est très répandue dans le monde entier, et cela a un impact significatif sur les coûts du marché mondial de ces médicaments **(Rémuzat et al., 2014)**

La production nationale fournit à elle seule 183 spécialités soit 48,7% des AINS disponibles sur le marché algérien. Le diclofénac avec 49 spécialités soit 26,8 % des AINS de la NN, arrive en tête des produits génériques, suivi de près par l'ibuprofène qui compte 46 génériques soit 25,1% des AINS de la NN. **(Abdellatif, 2020)**.

La toxicité des anti-inflammatoires est un domaine de recherche important, car ces médicaments sont couramment utilisés pour traiter les maladies inflammatoires. Les maladies inflammatoires ont une prévalence élevée à l'échelle mondiale, affectant un pourcentage significatif de la population **(WHO, 2002)**.

Les effets indésirables des anti-inflammatoires sont un sujet d'intérêt majeur, et de nombreuses études ont été menées pour évaluer ces effets **(Lapi et al., 2005)**. De plus, il est important de considérer les taux d'intoxication associés à ces médicaments **(WHO, 2002)**. Donc quels sont les effets indésirables et intoxications provoquer par les anti-inflammatoires ? Et quelle-est le mécanisme d'action de ces médicaments ?

Pour répondre aux questions précédentes, notre recherche bibliographique analyse la toxicité des anti-inflammatoires sur la santé humaine, basant sur leur mécanisme d'action. Les signes d'intoxication Nous examinerons également le traitement des des intoxications

Chapitre I

Généralités sur L'inflammation

I .1 . Définition de l'inflammation

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes de protection qui aide l'organisme à se défendre contre les diverses agressions telles que l'infection par un organisme pathogène, des brûlures ou pour réparer les tissus lésés. Elle est considérée comme un processus dynamique et réversible conduisant à sa résolution. L'inflammation se manifeste par quatre symptômes sont : la chaleur, la douleur, la rougeur et la tuméfaction. Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression (Fourrier, 2016 ; Noack, 2016 ; Dorsemans, 2018).

I .2 . Physiopathologie de l'inflammation

Les maladies inflammatoires et auto-immunes regroupent des pathologies très variées, qui peuvent toucher divers tissus et organes du corps (la peau, les articulations, les muscles, les tendons et nerfs, les organes internes). Elles ont comme particularité commune d'être le résultat d'une suractivité du système immunitaire, qui cause de l'inflammation ou agresse les cellules et tissus du corps même de l'individu. Dans la plupart des cas, on ne connaît pas la cause à l'origine de la maladie inflammatoire ou auto-immune. Souvent, la personne atteinte présente une susceptibilité génétique à un dérèglement du système immunitaire, à laquelle s'ajoutent divers facteurs environnementaux (CHUV, 2023).

La réponse inflammatoire non spécifique fait intervenir les interactions entre des cellules et des facteurs solubles. La spécificité de la réponse rend compte de la localisation anatomique de la maladie. Parmi les facteurs solubles, les cytokines pro-inflammatoires tumour necrosis factor α (TNF α) et interleukine-I qui ont un rôle dominant qui justifie leur contrôle thérapeutique par des inhibiteurs spécifiques (Miossec, 2003).

La réaction inflammatoire se déroule en plusieurs étapes

I .2 .1 . Phase vasculaire

Elle s'initie par la rencontre de l'organisme avec un agresseur cela peut être une brèche vasculaire, poussière, allergène, toxine ou tout élément provoquant une rupture de l'homéostasie (Lonjon, 2015). Elle consiste une vasodilatation avec augmentation de volume sanguin couplé à un ralentissement de la vitesse du sang ce qui favorise l'augmentation de la perméabilité vasculaire (François, 2021). Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont les premières cellules présentes sur le site de l'inflammation par chimiotactisme et ils jouent un rôle majeur dans la réponse innée de l'organisme, il s'agit de la première ligne de défense (Marcello *et al.*, 2013). Ils effectuent une émargination et une agrégation aux cellules endothéliales par le biais des selectines et intégrines présentes

sur leurs surfaces (Carman, 2009). Puis une diapédèse facilitée par l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'inflammation (Lonjon, 2015).

I .2. 2.Phase cellulaire

Elle marque l'arrivée des monocytes et les macrophages. Ces cellules mononuclées vont nettoyer le site sans prolonger l'inflammation (Racke et Allen, 2014). Il s'agit du mécanisme de l'efferocytose les PNN s'apoptosent, relarguent des agents chimiotactiques pour les phagocytes mononuclées qui viennent nettoyer la zone (Wang *et al.*, 2014). La rencontre des phagocytes mononuclées et des «agresseurs» induit la production de cytokines pro-inflammatoires telle que les interleukines et TNF.

L'interleukine la plus importante dans la réaction inflammatoire est l'IL-1 qui existe sous deux formes, une forme à médiation intracellulaire (IL-1 α) et une forme à médiation extracellulaire (IL-1 β) (Lonjon, 2015). L'IL-1 β et le Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor ou TNF) TNF α provoque la formation des phospholipases A2, nécessaires à la production de l'acide arachidonique, précurseur des écosanoïdes, depuis les phospholipides membranaires des cellules (Olivier *et al.*, 1995). La formation de l'acide arachidonique donne naissance aux écosanoïdes par des réactions liées aux cyclooxygénases (COX) et aux lipoxygénases (LOX) (Lonjon, 2015).

I .2. 3 . La phase de résolution

Les processus de résolution sont déclenchés en réponse aux médiateurs pro-inflammatoire et anti-inflammatoire par la limitation ou l'arrêt de l'infiltration des neutrophiles et la mort cellulaire programmée par l'apoptose, puis les neutrophiles apoptotique phagocytées par les macrophages entraîne l'élimination et la libération de cytokines anti-inflammatoire et réparatrice (Porth, 2011).

L'efficacité de la réparation dépend de la gravité, type de blessure et le type de tissu. En cas des tissus régénérative les macrophages activent la cellule pro-génératrice avec stimulation de l'angiogenèse pour la nutrition nécessaire à la croissance de nouveaux tissus. Dans le cas des tissus moins régénératifs, les lymphocytes coordonnent l'activation des fibroblastes par les macrophages pour synthétiser la matrice dérivée et former des cicatrices à base de collagène (Frangogiannis, 2017).

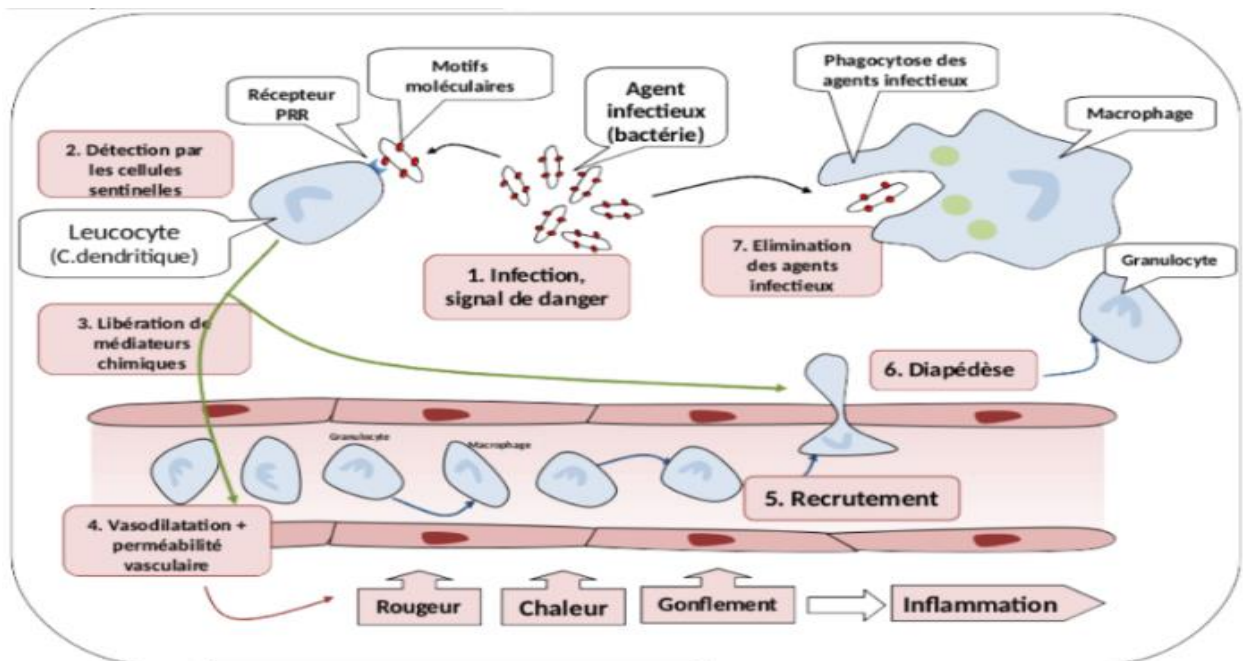


Figure 01 Schéma des étapes de l'inflammation (PLS, 1999).

I.3 . Les médiateurs de l'inflammation

I.3 .1 . Les écosanoïdes

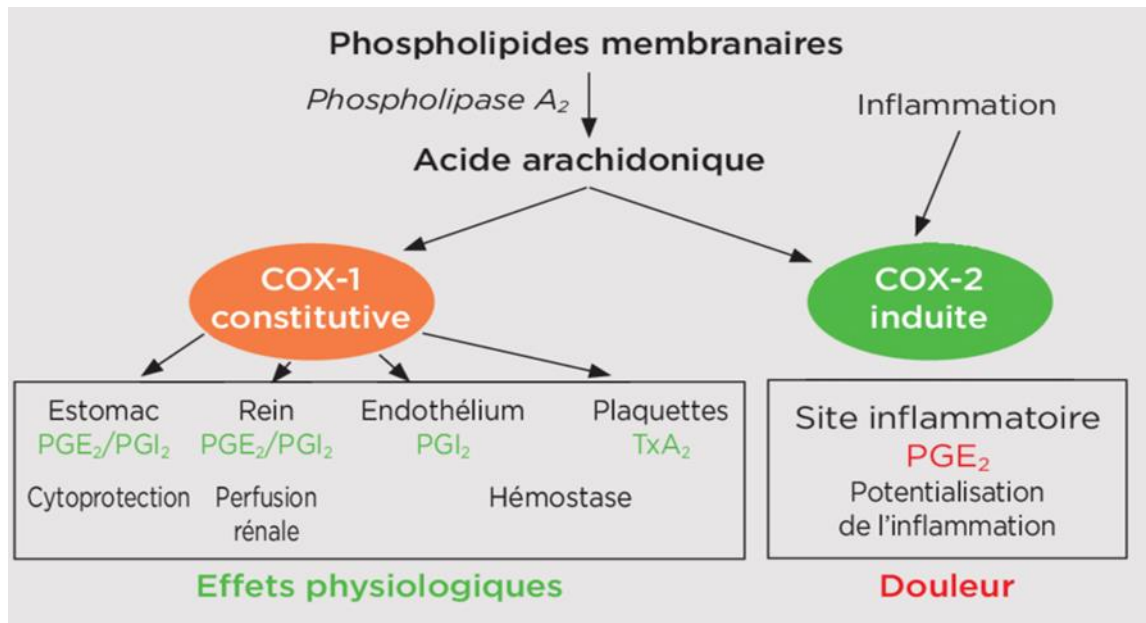
Il s'agit de médiateurs lipidiques bioactifs, composés de 20 atomes de carbone qui sont les principaux acteurs de l'inflammation : les prostaglandines (PG) (FIGURE 2), les leucotriènes (LT) et les thromboxanes (TX). Ces écosanoïdes sont des dérivés de l'acide arachidonique, lui-même produit par le clivage de la position substitution nucléophile bimoléculaire (Sn-2) des phospholipides membranaires effectué par les Phospholipase A2 au cours de l'inflammation (Capra *et al.*, 2014).

I.3 .2 . Les radicaux libres

Les radicaux libres sont majoritairement produits par l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles (PNN), ils s'agissent des ions super-oxydes et des radicaux libres hydroxylés libérés se sont responsables du caractère physiopathologique que l'inflammation peut présenter (Racke *et Allen*, 2014).

I.3 .3 . Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles, jouant le rôle de médiateurs cellulaires inflammatoires. Il existe deux sortes les IL et les TNF. Leurs production se fait par la rencontre des phagocytes mononucléés avec les pathogènes présents sur le site de l'inflammation (Marcello *et al.*, 2013).



PG : prostaglandine, TX : thromboxane, COX : cyclooxygénase

Figure 02 la formation des prostaglandines (Ludovic, 2013)

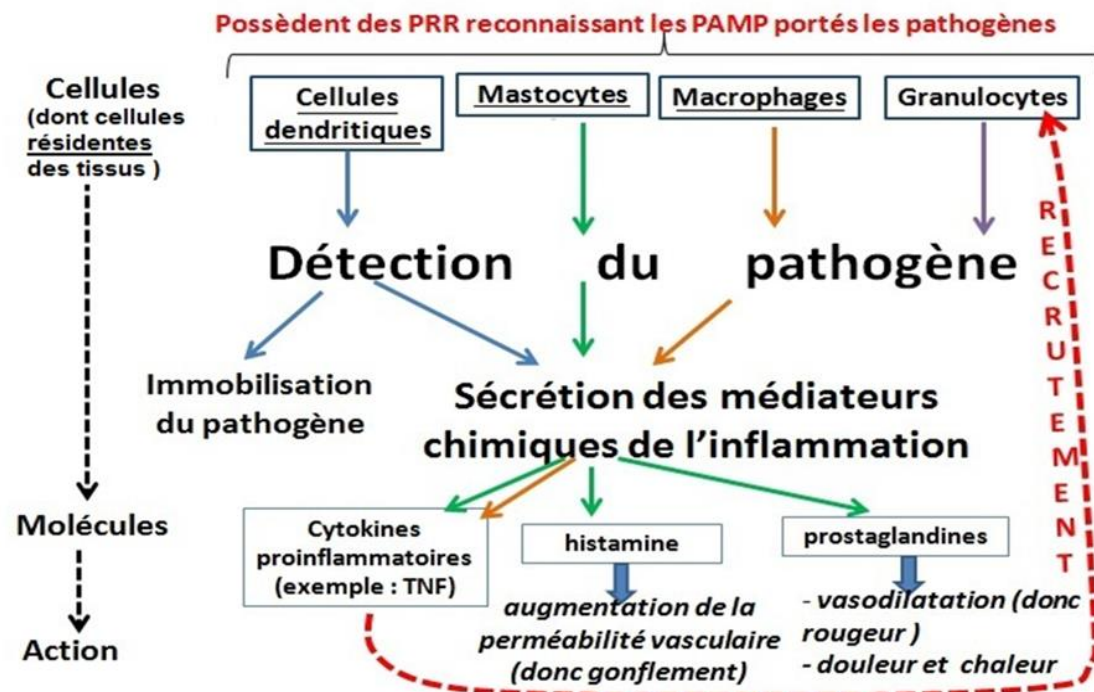
I.4. Les types de l'inflammation

Il existe deux types d'inflammations : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique

I.4.1. L'inflammation aiguë

Est une réponse physiologique immédiate aide la défense de l'organisme à garder son homéostasie. Elle se met en place précocement à cause d'une activation des macrophages ou bien des lésions tissulaires provoquées par l'infection, ainsi elle permet de neutraliser les agents pathogènes et favoriser les processus de réparation pour minimiser les dommages des tissus. La réaction de phase aiguë est déclenchée par la libération des médiateurs de l'inflammation appelés cytokines (Baumann *et al.*, 1994 ; Fourrier, 2016).

Telle que l'hépatite virale aiguë (Sonal, 2022) et l'Arthrite infectieuse aiguë (Steven, 2022).



PRR : (Pattern Recognition Receptor), PAMP : (Pathogen Associated Molecular Patterns)

Figure 03 Schéma des diverses cellules et molécules impliquées dans le déclenchement de la réaction inflammatoire aiguë (Anne, 2018)

I.4.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond au développement de l'inflammation aiguë, elle est caractérisée par une durée prolongée (plusieurs semaines à plusieurs mois) et elle est considérée comme un processus productif lorsqu'elle entraîne une destruction tissulaire et des tentatives de réparation évoluant simultanément (Khaleghparast, 2015).

Chapitres II

Les anti- inflammatoires

II .1 . Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement générale de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque (**Moussaoui et Dahman, 2012**).

II .2 . Les différents types des anti-inflammatoires

En fonction de leurs modes d'action, on en distingue deux types

II .2 .1 . Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules qui agissent en bloquant l'action de la cyclo-oxygénase (COX), une protéine qui intervient dans une cascade de réactions aboutissant à la formation de prostaglandines impliquées dans les réactions de l'inflammation (**François, 2023**).

II .2 .1 .1 . *Les familles des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS*

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comportent plusieurs groupes pharmacochimiques (**Jacques, 2008**) qui sont classées en sept familles (**tableau 01**)

Tableau 01 représentant les familles chimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et leurs Dénomination Commune Internationale (DCI) (**Romain, 2022**)

Les familles chimiques des AINS	Dénomination Commune Internationale (DCI)
Les AINS indoliques	Indométacine
Les AINS arylcarboxyliques	acéclofénac, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène sodique, kétorolac, acide tiaprofénique
Les AINS oxicams	piroxicam, méloxicam, ténoxiam
Les AINS fénamates	acide niflumique
Pyrazolés	Phénylbutazone
Sulfonalidine	Nimésulide
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 Coxibs	Célécoxib, Parécoxib,

II .2 .2 . Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) également appelés les corticoïdes corticostéroïdes sont des hormones synthétiques. Ils ont la réputation d'être aussi puissants que la cortisone, réputée pour son action anti-inflammatoire (**François, 2019**).

II .2 .2 .1 . Classification des anti-inflammatoires stéroïdiens ou (AIS)

Les AIS désignent les médicaments à base de corticoïdes. Ils incluent trois classes de médicaments (**Tableau 02**) (**Sika, 2020**).

Tableau 02 Les différent classes des anti-inflammatoire stéroïdiens

Nature	Denomination commune internationale(DCI)
Glucocorticoïdes naturels	Cortisol
	Cortisone
Glucocorticoïdes de synthèses	Prednisone
	Prednisolone
	Methylprednisolone
	Triamcinolone
	Betamethasone
	Dexamethasone

II .3 . Mécanisme d'action des anti-inflammatoires

II .3 .1 . Mécanisme d'action des AINS

Le principal mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX). La cyclooxygénase est nécessaire pour convertir l'acide arachidonique en thromboxanes, prostaglandines et prostacyclines (**Vane, 1971**). Les effets thérapeutiques des AINS sont attribués à l'absence de ces écosanoïdes qui jouent un rôle dans l'adhésion plaquettaire, les prostaglandines provoquent une vasodilatation, augmentent la consigne de température dans l'hypothalamus et jouent un rôle dans l'anti-nociception. Il existe deux isoenzymes COX-1et COX-2. La COX est exprimé de manière constitutive dans le corps et joue un rôle dans le maintien de la muqueuse

gastro-intestinale, de la fonction rénale et de l'agrégation plaquettaire. La COX-2 n'est pas exprimée de manière constitutive dans le corps ; et à la place, il s'exprime de manière inductible lors d'une réponse inflammatoire. La plupart des AINS sont non sélectifs et inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Cependant, les AINS sélectifs de la COX-2 (ex. Célécoxib) ne ciblent que la COX-2 et ont donc un profil d'effets secondaires différent (**Chaiamnuay et al., 2006**)

II .3 .1 .1 . L'IBUPROFENE

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la famille des acides aryl-2-propioniques (profènes). C'est un inhibiteur non sélectif des cyclooxygénases COX aux propriétés antalgiques et antipyrétiques à faible dose, l'effet anti-inflammatoire apparaissant à des doses plus élevées (plus de 1.200 mg chez l'adulte) (**Céline, 2019**).

II .3 .1 .1 .1 . Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

II .3 .1 .1 .1 .1 . Absorption

Il est très bien absorbé par voie orale et le pic de concentration sérique peut être atteint en 1 à 2 heures après administration extravasculaire. Lorsque l'ibuprofène est administré immédiatement après un repas, il y a une légère réduction du taux d'absorption, mais il n'y a pas de changement dans l'étendue de l'absorption (**Bushra et Aslam, 2010**). Lorsqu'il est administré par voie orale, l'absorption de l'ibuprofène chez l'adulte se fait très rapidement dans le tractus gastro-intestinal supérieur (**Rainsford, 2009**). La C_{max}, le T_{max} et l'ASC moyens varient entre 20 mcg/ml, 2 h et 70 mcg.h/ml. Ces paramètres peuvent varier en fonction de la forme de l'énantiomère, de la voie et de la dose d'administration (**Rainsford, 2009**).

II .3 .1 .1 .1 .2 . Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %. Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par les femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures (**ANSM ,2022**).

II.3.1.1.1.3. Métabolisme

L'ibuprofène est rapidement métabolisé et biotransformé dans le foie pour former les principaux métabolites qui sont les dérivés hydroxylés et carboxylés (**Buchra et Aslam, 2010**) Dès qu'il est absorbé, l'énantiomère R subit une conversion énantiomérique extensive (53-65 %) en l'énantiomère S plus actif *in vivo* par l'activité de l'alpha-méthylacyl-CoA racémase (**Tracy et Hall, 1992**).

Le métabolisme de l'ibuprofène peut être divisé en phase I qui est représentée par l'hydroxylation des chaînes isobutyle pour la formation de dérivés 2 ou 3-hydroxy suivi d'une oxydation en 2-carboxy-ibuprofène et p-carboxy-2-propionate. Ces réactions oxydatives sont réalisées par l'activité des isoformes du cytochrome P450 CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 2C8. Par conséquent, ces enzymes participent à l'oxydation de la chaîne latérale alkyle en dérivés hydroxyle et carboxyle. A partir de ces enzymes, le principal catalyseur dans la formation de métabolites oxydatifs est l'isoforme CYP 2C9 (**Rainsford, 2009**). La phase métabolique I est suivie d'une phase II dans laquelle les métabolites oxydatifs peuvent être conjugués au glucuronide avant l'excrétion. Cette activité forme des glucuronides phénoliques et acylés (**Rainsford, 2009**).

II.3.1.1.1.4. Élimination

L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine, cette voie représente donc plus de 90 % de la dose administrée. Il est complètement éliminé dans les 24 heures suivant la dernière dose et la quasi-totalité de la dose administrée passe par le métabolisme, ce qui représente environ 99 % de la dose éliminée (**Bushra et Aslam, 2010**).

L'excrétion biliaire du médicament inchangé et des métabolites actifs de phase II représente 1 % de la dose administrée (**Rainsford, 2009**). L'ibuprofène est excrété sous forme de métabolites ou de leurs conjugués. L'élimination de l'ibuprofène n'est pas altérée par la vieillesse ou la présence d'une insuffisance rénale (**Bushra et Aslam, 2010**).

II.3.1.1.2. Propriétés pharmacodynamiques (Mécanisme d'action)

Le mécanisme d'action exact de l'ibuprofène est inconnu. Cependant, l'ibuprofène est considéré comme un AINS et est donc un inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase, qui est une enzyme impliquée dans la synthèse des prostaglandines (médiateurs de la douleur

et de la fièvre) et du thromboxane (stimulateurs de la coagulation sanguine) via la voie de l'acide arachidonique (CIPMS, 2014).

L'ibuprofène est un inhibiteur non sélectif des COX et, par conséquent, il inhibe l'activité de la COX-1 et de la COX-2. L'inhibition de l'activité de la COX-2 diminue la synthèse des prostaglandines impliquées dans la médiation de l'inflammation, de la douleur, de la fièvre et de l'enflure, tandis que l'inhibition de la COX-1 est censée provoquer certains des effets secondaires de l'ibuprofène, notamment l'ulcération gastro-intestinale (Rao, 2008).

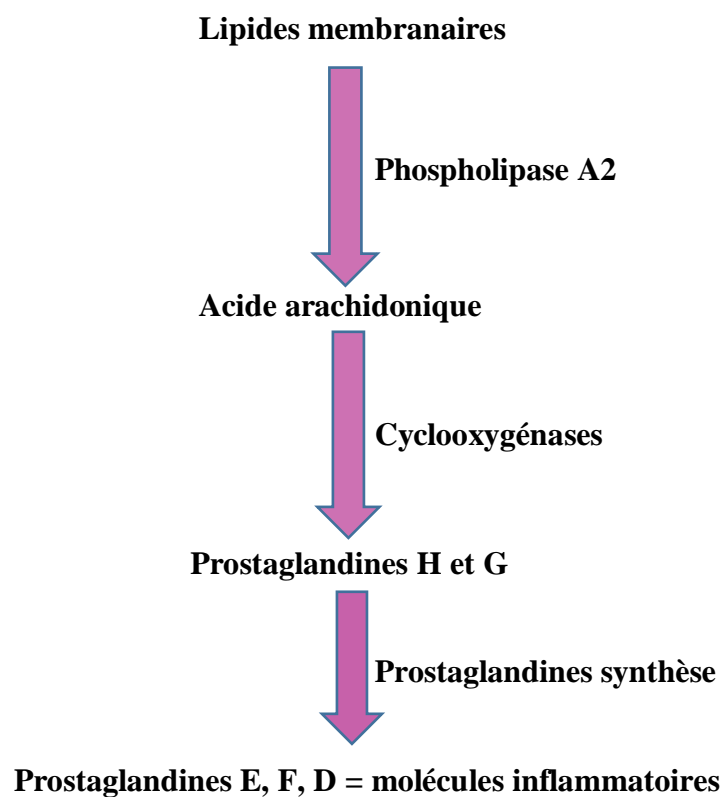


Figure 04 Schéma représente le mode d'action d'un médicament anti inflammatoire (Agnès et Thibaud, 2012).

II .3 .1 .2 . *LE DICLOFENAC*

Le Diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée de la fonction plaquettaire (VIDAL, 2017).

II .3 .1 .2 .1 . **Propriétés pharmacocinétiques**

II .3 .1 .2 .1 .1 . *Absorption*

Chez l'homme, le diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbé et distribué dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques sont directement proportionnelles à la dose administrée. Il n'y a pas d'accumulation, dans la mesure où on respecte les intervalles d'administration recommandés. L'enrobage entérosoluble des comprimés dosés à 25 mg et 50 mg peut retarder l'absorption du médicament. L'absorption est plus rapide quand le médicament est pris à jeun ($T_{max} = 2,5$ heures) plutôt qu'avec un repas ($T_{max} = 6$ heures), mais, dans les 2 cas, la biodisponibilité reste la même. En moyenne, la concentration plasmatique maximale moyenne de 1,5 mcg/ml (5 μ mol/L) est atteinte 2 heures après l'ingestion d'un comprimé entérosoluble à 50 mg (Pharmascience, 2017).

II .3 .1 .2 .1 .2 . *Distribution*

Le volume de distribution du Diclofénac est de 1,4l/kg. Il se lie à plus de 99% aux protéines plasmatiques (albumine). Le Diclofénac diffuse dans et en dehors du liquide synovial selon le gradient de concentration, mais on ne sait pas si cette diffusion joue un rôle dans l'efficacité du Diclofénac (Swarnalata, 2008).

II .3 .1 .2 .1 .3 . *Biotransformation*

Le diclofénac subit une ou plusieurs hydroxylations et méthyloxylation, produisant les dérivés 3',-4'- et 5-hydroxylés, 4'-5-hydroxylé et 3'-hydroxy-4'-méthoxylé du diclofénac. Ces métabolites phénoliques sont pour la plupart inactifs et, tout comme la molécule mère, sont principalement transformés en composés glucuroconjugés (Pharmascience, 2017)

II .3 .1 .2 .1 .4 . Excrétion

L'infime quantité de la forme inchangée est éliminée dans les urines ainsi que 65% des métabolites, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie du Diclofénac inchangé dans le plasma est entre 1,2 et 2 heures, sachant que 35% de la dose rentre dans le cycle entéro-hépatique (Swarnalata, 2008).

II .3 .1 .2 .2 . Propriétés pharmacodynamiques et mécanisme d'action

L'action d'une dose unique est beaucoup plus longue que sa demi-vie, cela s'explique en partie par les concentrations élevées présentes dans le liquide synovial. Le mécanisme d'action est assimilé aux autres AINS, en bloquant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la COX. L'inhibition de la COX1 engendre la diminution de la prostaglandine au niveau de l'épithélium de l'estomac la rendant très sensible à la corrosion par l'acidité gastrique, sachant que le Diclofénac a une petite préférence à bloquer les COX2 ce qui le rend moins agressif par rapport à l'Aspirine et l'Indométacine. Le Diclofénac est le seul AINS qui apparemment inhibe aussi la LOX diminuant ainsi la synthèse des leucotriènes (médiateurs pro-inflammatoires). Il est aussi soupçonné qu'une action sur la phospholipase A2 est ajoutée à l'ensemble des mécanismes provoquant ainsi des actions antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire (Swarnalata, 2008).

II .3 .2 . Mécanisme d'action des AIS

Les corticostéroïdes produisent leur effet par de multiples voies. En général, ils produisent des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, des effets métaboliques sur les protéines et les glucides, des effets sur l'eau et les électrolytes, des effets sur le système nerveux central et des effets sur les cellules sanguines (Ericson et kaye, 2014 ; Liu *et al.*, 2013 ; Streeten, 1975). Ils ont des mécanismes d'action à la fois génomiques et non génomiques. Le mécanisme d'action génomique est médié par le récepteur des glucocorticoïdes, entraînant la plupart des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (Liu *et al.*, 2013 ; Coutinho et Chapman, 2011 ; Cain *et al.*, 2017).

Le récepteur des glucocorticoïdes est situé de manière intracellulaire dans le cytoplasme et, lors de la liaison, se translocalise rapidement dans le noyau, où il affecte la transcription génique et provoque une inhibition de l'expression et de la traduction des gènes pour les leucocytes inflammatoires et les cellules structurelles telles que l'épithélium (Streeten,

1975). Cette action entraîne une réduction des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des molécules d'adhésion cellulaire et d'autres enzymes impliquées dans la réponse inflammatoire (**Liu et al., 2013**). Le mécanisme non génomique se produit plus rapidement et est médié par des interactions entre le récepteur intracellulaire des glucocorticoïdes ou un récepteur des glucocorticoïdes lié à la membrane (**Ericson et kaye, 2014**). Quelques secondes à quelques minutes après l'activation des récepteurs, une cascade d'effets se déclenche, notamment l'inhibition de la phospholipase A2, essentielle à la production de cytokines inflammatoires, à la libération d'acide arachidonique et à la régulation de l'apoptose dans les thymocytes (**Ericson et kaye, 2014 ; Streeten, 1975**). Les corticostéroïdes à des concentrations élevées inhiberont également la production de lymphocytes B et de lymphocytes T (**Ericson et kaye, 2014 ; Liu et al., 2013**).

II .3 .2 .1 . METHYLPREDNISOLONE

La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse (dérivés chimiques de la cortisone naturelle). Les propriétés de la cortisone sont nombreuses, mais ce médicament est surtout utilisé pour son effet anti-inflammatoire puissant et rapide. Il présente une efficacité égale et moins d'effets indésirables que la cortisone naturelle. Il est utilisé dans le traitement de nombreuses affections inflammatoires ou allergiques lorsque l'état du malade ne permet pas l'absorption de comprimés, ou lorsqu'un effet rapide est désiré (**VIDAL, 2019**).

II .3 .2 .1 .1 . Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la méthylprednisolone est linéaire, indépendante de la voie d'administration.

II .3 .2 .1 .1 .1 . Absorption

La méthylprednisolone orale a 89,9 % de la biodisponibilité de l'acétate de méthylprednisolone oral, tandis que la méthylprednisolone rectale a 14,2 % de la biodisponibilité (**Garg et al., 1976**). La méthylprednisolone intra vitréenne a un Tmax de 2,5 h (**Behar et al., 2001**). Environ 1/10 d'une dose orale ou IV de méthylprednisolone atteindra l'humeur vitrée (**Behar et al., 2001**).

II .3 .2 .1 .1 .2 . Distribution

La méthylprednisolone se distribue largement dans les tissus, traverse la barrière hémato encéphalique et est excrétée dans le lait maternel. Son volume de distribution est d'environ 1,4 l/Kg. Le pourcentage de liaison de la méthylprednisolone aux protéines plasmatiques est d'environ 77% chez l'être humain (**Pharma.be, 2022**).

II .3 .2 .1 .1 .3 . Biotransformation

La méthylprednisolone est métabolisée dans le foie, et ceci de manière qualitativement similaire à celle du cortisol. Les métabolites sont essentiellement excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides, de sulfates et de composés non conjugués. Chez l'être humain, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, les principaux sont, la 20 α -hydroxy- méthylprednisolone et la 20 β -hydroxy-méthylprednisolone. La méthylprednisolone, tout comme de nombreux substrats du CYP3A4, peut également être un substrat de la glycoprotéine P, une protéine de la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette), ce qui a une influence sur sa distribution dans les tissus et sur ses interactions avec les autres médicaments (**Pharma.be, 2022**).

II .3 .2 .1 .1 .4 . Elimination

Une étude chez le chien a montré une élimination de 25 à 31% dans l'urine et de 44 à 52 % dans les fèces (**Buhler, 1965**).

II .3 .2 .1 .2 . Propriétés pharmacodynamiques

Les corticostéroïdes se lient au récepteur des glucocorticoïdes, inhibant les signaux pro-inflammatoires et favorisant les signaux anti-inflammatoires (**Yasir et Sonthalia, 2022**). Les corticostéroïdes ont une large fenêtre thérapeutique car les patients peuvent avoir besoin de doses qui sont des multiples de ce que le corps produit naturellement (**Yasir et Sonthalia, 2022**). Les patients prenant des corticostéroïdes doivent être conseillés concernant le risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de susceptibilité accrue aux infections (**Yasir et Sonthalia, 2022**).

Mécanisme d'action

Les effets à court terme des corticostéroïdes sont une diminution de la vasodilatation et de la perméabilité des capillaires, ainsi qu'une diminution de la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation (**yasir et Sonthalia, 2022**). Les corticostéroïdes se liant au récepteur des glucocorticoïdes entraînent des modifications de l'expression génique qui entraînent de multiples effets en aval sur des heures ou des jours (**yasir et Sonthalia, 2022**).

Les glucocorticoïdes inhibent l'apoptose et l'émargination des neutrophiles, ils inhibent la phospholipase A2 qui diminue la formation de dérivés de l'acide arachidonique, ils inhibent NF-Kappa B et d'autres facteurs de transcription inflammatoires, ils favorisent les gènes anti-inflammatoires comme l'interleukine-10 (**yasir et Sonthalia, 2022**). Des doses

plus faibles de corticostéroïdes ont un effet anti-inflammatoire, tandis que des doses plus élevées sont immunosuppressives (yasir et Sonthalia, 2022). Des doses élevées de glucocorticoïdes se lient pendant une période prolongée au récepteur minéralocorticoïde, augmentant les niveaux de sodium et diminuant les niveaux de potassium (yasir et Solthalia, 2022).

II .3 .2 .2 . PREDNISOLONE

C'est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse, il est utilisé pour son effet anti-inflammatoire puissant dans le traitement de certaines maladies graves (cancer, sclérose en plaques, rhumatisme articulaire aigu par exemple), mais également de maladies plus bénignes (allergie, crise d'asthme, sinusite aiguë, otite) (VIDAL, 2009).

II .3 .2 .2 .1 . Propriétés pharmacocinétiques.

II .3 .2 .2 .1 .1 . Absorption

Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 5 heures (ANSM, 2023). La prednisolone orale atteint une C_{max} de 113-1343ng/ml avec un T_{max} de 1.0-2.6 heures (Pickup, 1979), et elle est biodisponible à environ 70% (Ferry *et al.*, 1988).

II .3 .2 .2 .1 .2 . Distribution

La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures (ANSM, 2023). Une dose de 0,15 m/kg de prednisolone a un volume de distribution de 29,3L, tandis qu'une dose de 0,30mg / kg a un volume de distribution de 44,2L (Pickup, 1979).

II .3 .2 .2 .1 .3 . Métabolisme

La prednisolone peut être métabolisée de manière réversible en prednisone qui est ensuite métabolisée en $17\alpha,21$ -dihydroxy-pregnan-1,4,6-triène-3,11,30-trione (M-XVII), 20α -dihydro-prednisone (MV), 6β hydroxy-prednisone (M-XII), 6α -hydroxy-prednisone (M-XIII) ou 20β -dihydro-prednisone (M-IV) (Matabosch *et al.*, 2015). La 20β -dihydro-prednisone est métabolisée en $17\alpha, 20\xi, 21$ -trihydroxy-5 ξ -pregn-1-en-3,11-dione (M-XVIII) (Matabosch *et al.*, 2015). La prednisolone est métabolisée en $\Delta 6$ -prednisolone (M-XI), 20α -dihydro-prednisolone (M-III), 20β -dihydro-prednisolone (M-II), 6α hydroxy-prednisolone (M-VII) ou 6β hydroxy-prednisolone (M-VI) (Matabosch *et al.*, 2015). La

6 α hydroxy-prednisolone est métabolisée en 6 α , 11 β , 17 α , 20 β , 21-pentahydroxypregnan 1,4-diène-3-one (MX) (Matabosch *et al.*, 2015). La 6 β hydroxy-prednisolone est métabolisée en 6 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-pentahydroxypregnan-1,4-diène-3-one (M-VIII), 6 β ,11 β ,17 α ,20 α ,21-pentahydroxypregnan-1,4-diène -3-one (M-IX) et 6 β ,11 β ,17 α ,21-tétrahydroxy-5 ξ -pregn-1-èn-3,20-dione (M-XIV) (Matabosch *et al.*, 2015). MVIII est métabolisé en 6 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-pentahydroxy-5 ξ -pregn-1-en-3-one (M-XV) puis en MXIV, tandis que MIX est métabolisé en 6 β ,11 β ,17 α ,20 α ,21-pentahydroxy-5 ξ -pregn-1-èn-3-one (M-XVI) puis à MXIV(Matabosch *et al.*, 2015). Ces métabolites et leurs conjugués glucuronides sont principalement excrétés dans l'urine (Matabosch *et al.*, 2015).

II .3 .2 .2 .1 .4 . Elimination

La prednisolone est éliminées par les reins sous forme inchangée (15-20%) ou sous forme inactivée par les enzymes microsomales du foie (80%) (Frey et Frey, 1983). La demi-vie de l'élimination plasmatique est de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures (Camille, 2020).

II .3 .2 .2 .1 . Propriétés pharmacodynamiques

L'action anti-inflammatoire prédominante de la prednisolone est médiée par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines via deux actions sur la voie de l'acide arachidonique. Premièrement, la prednisolone inhibe des facteurs de transcription spécifiques, AP-1 et NF-kB, impliqués dans la régulation des protéines pro-inflammatoires, dont la cyclooxygénase-2 inductible. Deuxièmement, la prednisolone augmente la synthèse de la protéine anti-inflammatoire annexine-1 qui a un effet inhibiteur sur la phospholipase A2 - l'enzyme limitant la vitesse impliquée dans la production d'acide arachidonique. En raison du temps requis pour les modifications du gène l'expression et la synthèse des protéines, la plupart des effets des stéroïdes ne sont pas immédiats mais deviennent apparents après plusieurs heure (John et Sons, 2013).

Chapitres III

La Toxicité et les effets indésirables des Anti-inflammatoires

III .1 . Définition de la toxicité

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'une substance sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse (CNESST, 2023).

III .2 . Effets indésirables et toxiques

L'effet toxique est une expression générale qui renvoie à des effets non souhaités, gênants ou nocifs dus à des substances médicamenteuses (Daphne et Smith, 2023). Les effets indésirables peuvent être considérés comme une forme de toxicité. Cependant, l'intoxication est le plus souvent liée à une ingestion excessive (accidentelle ou intentionnelle) ou à une élévation des concentrations sanguines ou à une augmentation des effets du médicament se produisant aux posologies habituelles (en cas d'inhibition transitoire du métabolisme du médicament liée à une pathologie ou à un autre médicament)(Daphne et Smith, 2023).

III .3 . Effets toxiques des anti-inflammatoires

III .3 .1 . Effets toxiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

III .3 .1 .1 . Effets sur le tube digestif : Les prostaglandines protègent la muqueuse gastro-intestinale par la production du mucus, la régulation de l'acidité et de la vascularisation locale (Capet *et al.*, 2001). Les AINS en s'opposant à l'action des prostaglandines peuvent provoquer selon l'état physiopathologique de l'individu : des gastralgies, des nausées, des dyspepsies, un ulcère gastroduodéal avec ou sans présence de saignements ou de perforations (Bannwrth, 2005).

III .3 .1 .2 . Effets rénaux

Les prostaglandines interviennent dans la régulation du flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire. L'inhibition de l'action des prostaglandines par les AINS, s'oppose à ces mécanismes en favorisant l'installation d'une insuffisance rénale aigue, en particulier en cas d'antécédent d'hypovolémie et chez les personnes âgées ou traitées par un diurétique (Capet *et al.*, 2001). Les AINS perturbent aussi l'équilibre hydro-électrolytique, une rétention hydro-sodée qui se traduit par une augmentation de la pression artérielle, l'apparition d'œdème des membres inférieurs et la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive (Bannwrth, 2005).

III .3 .1 .3 . Effets hématologiques

Les AINS inhibiteurs de la COX-1 plaquettaire perturbent les tests d'agrégation plaquettaire. Mais seulement l'aspirine à faible dose allonge le temps de saignement.

L'action anti-thrombotique de l'aspirine, ne dispense pas de la co-administration d'un AINS classique avec l'aspirine à faible dose si le terrain cardiovasculaire du malade l'impose (**Capet., et al 2001**).

III .3 .1 .4 . Effets cardiovasculaires

Les coxibs accroissent le risque d'accidents cardiovasculaires par l'augmentation de la pression artérielle systolique, en induisant un déséquilibre de la balance thromboxane A2 (TXA2)/prostacycline 2 (PGI2) chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires récents. Alors que les AINS non sélectifs, présenteraient ce risque à des posologies élevées et lors d'utilisation à long terme (**COFER, 2011**).

III .3 .1 .5 . Les effets toxiques des ibuprofènes

Selon le professeur **HELALI. A(2018)**, une étude franco-danoise menée sur des jeunes hommes sportifs a montré que l'utilisation de l'ibuprofène était à l'origine d'états d'hypogonadisme compensé chez l'homme adulte. Il était déjà connu que les analgésiques légers appelés « doux » c'est-à-dire en vente libres ont des perturbateurs endocriniens. Mais aussi, que l'ibuprofène diminuait la fertilité d'une façon réversible chez les femmes après l'arrêt du traitement et qu'il est responsable de malformations fœtales, prouvées chez le fœtus mais pas chez l'adulte (**Helali, 2018**).

Les résultats d'une méta-analyse dirigée par **MERCURE. P(2017)**, montrent que tous les anti-inflammatoires étudiés, notamment l'ibuprofène (Advil, Motrin), font augmenter le risque de crise cardiaque, dès leur première semaine d'utilisation. Plusieurs médicaments fréquemment consommés, dont l'ibuprofène (Advil, Motrin) et la naproxéne (Aleve), augmentent le risque de crise cardiaque dès leur première semaine d'utilisation, (**Mercure, 2017**).

III .3 .2 . Effets toxiques des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

III .3 .2 .1 . Effets indésirables cardiovasculaires

Les effets minéralocorticoïde, en particulier ceux observés avec le cortisol et la cortisone, peuvent entraîner une rétention d'eau, un œdème, une prise de poids, une hypertension et des arythmies en augmentant l'excrétion rénale de potassium, de calcium et de phosphate.

L'hypertension ne survient généralement qu'avec des doses plus élevées (**Panoulas et al., 2008**).

III .3 .2 .2 . Infections

L'utilisation de doses modérées à élevées de glucocorticoïdes présente un risque important d'infections, y compris des infections bénignes courantes ainsi que des infections graves potentiellement mortelles. Il y a une augmentation linéaire du risque avec la dose et la durée du traitement, en particulier avec les agents pathogènes bactériens, viraux et fongiques courants. L'utilisation concomitante d'autres agents immunosuppresseurs et l'âge avancé augmentent encore le risque d'infections (**Curtis et al., 2007 ; Widdifield et al., 2013**).

III .3 .2 .3 . Les effets toxiques des Prednisolone

Selon une étude présentée par le **Dr Ricardo** et son équipe en (**2019**) la prednisolone induit le diabète. Ils ont traité 16 patients masculin avec du prednisolone 10 et 15 mg par un test appelé clamp hyperinsulinémique-euglycémique, qui est la méthode de référence pour évaluer comment le corps utilise l'insuline.

L'étude a révélé que la glycémie à jeun, le poids et l'état de santé général qui seraient testés en clinique pour le risque de diabète n'étaient pas affectés par le médicament. Le cholestérol est également resté le même pour le groupe ayant administré 10 mg. Cependant, dans le groupe ayant reçu 15 mg de prednisolone, leur corps était significativement moins capable de contrôler la glycémie, ce qui signifie qu'ils étaient moins capables d'utiliser efficacement l'insuline (**Vanessa, 2019**).

III .4 . Intoxication et surdosage

l'intoxication résulte de l'absorption d'une quantité de substances qui dépasse la tolérance individuelle et qui est en train des anomalies du comportement et /ou des troubles physiques cette définition doit à l'évidence être relativiser le terme sur dosage suppose que la personne à ingérer une quantité de substance supérieure à la dose normale ou thérapeutique recommandé et qui dépasse également son propre seuil de tolérance (**Devenyi et Saunder, 1986**)

III .4 .1 . Intoxication et surdosage aux AINS

Les AINS sont des médicaments très largement utilisés dans le traitement symptomatique des affections douloureuses et inflammatoires. La plupart des intoxications aiguës par les AINS sont asymptomatiques lorsque les signes d'intoxications sont observés, ils sont

généralement bénins (douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, sensations vertigineuses et bourdonnements d'oreilles. Dans quelques cas des complications plus graves ont été observées tel que coma, hypothermie convulsions, troubles métaboliques (cordier et laplaza, 2009).

III .4 .1 .1 . Intoxication et surdosage de l'Ibuprofène

L'ibuprofène peut entraîner des effets néphrotoxiques à doses très élevées mais chez l'enfant, les symptômes observés sont principalement dus à l'irritation digestive (nausées, vomissements) (Klasco, 2007). Augmente légèrement le risque de problèmes cardiovasculaires, comme l'infarctus ou l'accident vasculaire cérébral (AVC), chez les patients prenant de fortes doses (soline, 2015).

III .4 .1 .2 . Traitement d'intoxication par AINS

Prise en charge du surdosage : transfert immédiat à l'hôpital. Il n'existe pas d'antidote. Le traitement doit être symptomatique et comprendre le dégagement des voies respiratoires et la surveillance des signes cardiaques et des signes vitaux jusqu'à leur stabilisation. Envisager l'administration orale de charbon actif ou la vidange gastrique si le patient présente une quantité potentiellement toxique dans l'heure suivant l'ingestion. Si les convulsions sont fréquentes ou prolongées, elles doivent être traitées par le diazépam ou le lorazépam par voie intraveineuse. Traiter l'asthme avec de bronchodilatateurs (ANSM, 2022)

III .4 .2 . Intoxication et surdosage aux AIS

Le traitement chronique par AIS des complications sévères. Les principaux facteurs qui conditionnent cette toxicité sont le profil pharmacologique du stéroïde utilisé, la dose et la durée d'administration, la voie et le moment de l'administration ainsi que des facteurs de susceptibilité individuels, notamment liés à l'âge, la capacité de métabolisation des stéroïdes et les maladies et traitements associés (Dominique, 2017)

L'exposition à de fortes doses des AIS peut entraîner des complications très rares tel que le glaucome, une cataracte sous capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou un état psychotique (Nieman, 2013 ; Curtis *et al.*, 2006)

III .4 .2 .1 .Surdosage de Prednisolone

Une surdose de prednisolone ne devrait pas produire de symptômes potentiellement mortels. Cependant, l'utilisation à long terme de doses élevées de stéroïdes peut entraîner

des symptômes tels qu'un amincissement de la peau, des ecchymoses faciles, des changements dans la forme ou l'emplacement de la graisse corporelle (en particulier au niveau du visage, du cou, du dos), une augmentation de l'acné ou des poils du visage, problèmes menstruels, impuissance ou perte d'intérêt pour le sexe (**carmen, 2022**).

III .4 .3 . Traitement d'une intoxication AIS :

Le traitement du surdosage aigu consiste à procéder immédiatement au lavage gastrique ou à provoquer le vomissement. Dans le cas du surdosage chronique en présence d'une maladie grave requérant une stéroïdothérapie continue (**Pharmascience, 2018**).

Conclusion

Conclusion

L'inflammation est un mécanisme de défense déclenché par le corps face à une agression (bactéries, virus, brûlure...etc) pour reconnaître, détruire et éliminer tous agents pathogènes qui lui sont étranges. La réaction inflammatoire a deux type aigue et chronique. Parfois la réaction inflammatoire persiste et entraine des effets néfastes pour l'organisme. Cela consiste un traitement anti-inflammatoire afin d'entretenir l'intégrité de l'organisme. Bien que ces médicaments soient généralement considérés comme sûrs et efficaces pour une utilisation à court terme, une utilisation prolongée et à forte dose peut entraîner des effets secondaires et une toxicité potentiels, tels que des saignements gastro-intestinaux, des lésions rénales, des événements cardiovasculaires et des lésions hépatiques. Pour minimiser les effets secondaires de la toxicité des anti-inflammatoires, il est essentiel de prendre des mesures préventives et de mettre en œuvre des stratégies de gestion appropriées les doses de traitement doivent être réduites autant que possible au cour de soulager les symptômes d'inflammation pour éviter ces effets indésirables diminué la maxime la durée de traitement parce que le traitement prolonger par ces médicament entraine des toxicité sur l'organisme. L'utilisation de ces médicaments diminue la production de mucus gastro-intestinale donc doit être utilise des protecteur gastro-intestinale tel que les inhibiteur des pompe a proton. Il est important de consulter un professionnel de la santé et de suivre strictement la posologie et la durée d'utilisation recommandées pour éviter tout effet indésirable intestinal et ne pas prendre plusieurs médicaments à la fois pour éviter les interactions médicamenteuses.

Résumé :

L'inflammation est un processus physiopathologique de défense déclenché par l'organisme face aux agressions (virus, bactéries, ...) dans le but d'éliminer les agents pathogènes. La réaction inflammatoire se caractérise par quatre signes cliniques rougeur, gonflement, douleurs et chaleurs. Elle se présente sous deux types une inflammation aigue généralement bénéfique pour la guérison qui dure quelques jours et une inflammation chronique ou prolongée qui entraîne des effets néfastes pour l'organisme, pour réduire les symptômes de l'inflammation un traitement anti inflammatoire est nécessaire. Ces médicaments ont deux classes des anti-inflammatoires stéroïdiens et anti inflammatoires non stéroïdiens qui sont très efficaces, en revanche la prise de ces substances que ça soit à dose faible ou à des doses élevées peut entraîner de nombreux effets indésirables, sur le système cardiovasculaire, tube digestif, système rénale et hématologique. La médication des intoxications induites par ces substances est généralement symptomatique.

ملخص:

الإلتهاب هو آلية دفاع يقوم بها الجسم ضد هجوم (البكتيريا الفيروسات...) من أجل تدميرها والقضاء عليها. الإلتهاب نوعان الإلتهاب الحاد الذي يستمر لبضعة أيام حيث يعد مفيد لعملية الشفاء والإلتهاب المزمن أو الممتد الذي يسبب آثار ضارة للعضوية. أعراضه أربعة الإحمرار الألم الإنتفاخ والحرارة. في بعض الأحيان يتجاوز الرد الإلتهابي أهدافه فيؤدي إلى آثار ضارة بالجسم. وهذا يتطلب تدخل مضادات الإلتهاب من تخفيف الأعراض. تنقسم هذه الأدوية الى فئتين مضادات الإلتهاب الستيرويدية وغير الستيرويدية. تعتبر هذه الادوية فعالة للغاية، لكن من ناحية أخرى، لها العديد من الآثار الجانبية والسامة على الجهاز الهضمي الجهاز القلبي الوعائي والدموي. يمكن أن تكون هذه التأثيرات سامة في حالة الجرعة الزائدة. علاج التسممات المنجزة عن هذه المواد يكون حسب الأعراض.

Liste des références bibliographiques

Liste des références bibliographiques

A

Abdellatif, Keddad. (2022)<https://pharmainvest.dz/dossier-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-quelques-chiffres/#:~:text=La%20production%20nationale%20fournit%20%C3%A0,des%20AINS%20de%20la%20NN>

Alex Brewer., PharmD. (2020) MBA - By Danielle Dresden on March 18, 2020

Anne Florimond. (2018) Schéma des diverses cellules et molécules impliquées dans le déclenchement de la réaction inflammatoire aigüe par Anne Florimond — Dernière modification 09/01/2018 École normale supérieure de Lyon Institut français de l'Éducation – ACCES .19 allée de Fontenay 69007 Lyon.

ANSM, (2022) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69543863&typedoc=R&ref=R0382829.htm#:~:text=1%20comprim%C3%A9%20%C3%A0%20400%20mg,%C3%A0%20200%20mg%20d'ibuprof%C3%A8ne>.

<https://www.guide-medicament.com/medicaments/prednisolone-mylan-20-mg>

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61136221&typedoc=R>

B

Bannwarth, B. (2005) Place des AINS classiques et des coxibs. Traitements anti-inflammatoires. EMC-Médecine. Oct2005; 2(5):524–531.)

Baumann ., gauldie. (1994). Fourrier, C. (2016). Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité: rôle de l'inflammation .Médecine Humaine et Pathologie. Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux, Français, 289p)

Behar., Cohen, FF., Gauthier, S., El Aouni, A., Chapon, P., Parel, JM., Renard, G., Chauvaud, D. (2001) Methylprednisolone concentrations in the vitreous and the serum after pulse therapy. Retina&&é. 2001;21(1):48-53. doi: 10.1097/00006982-200102000-00008.

Bushra, R., Aslam, N. (2010) An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. Oman Med J. 2010 Jul;25(3):155-1661. doi: 10.5001/omj.2010.49. [[Article](#)]

Buhler, DR., Thomas, RC., Jr, Schlagel, CA. (1965) absorption, Metabolism and excretion of 6-Alpha-methyl-PREDNISOLONE-3H,21-acetate Following Oral And Intramuscular Administrations in the DOG. Endocrinology. 1965 May;76:852-64. doi: 10.1210/endo-76-5-852

C

Liste des références bibliographiques

Cain, DW., Cidlowski, JA. (2017) Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017 Apr;17(4):233-247. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Camille de truchis. (2022) <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03656989>

Capet, C., Bentot, C., Druesne, L., Chassagne, PH., Doucet, J.(2001) Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *La Revue de Gériatrie.* 2001; 26(5) :379-384.

Capra, V., Rovati, GE.,Mangano, P., Buccelati, C., Murphy, RC., Sala, A.(2014) Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *BiochimBiophys Acta.*2014 Sep 16.)

Carman, CV. (2009) Mechanisms for transcellular diapedesis. *J Cell Sci.* 2009 Sep 1;122:3025-35.

Carmen, pope. (2022) BPharm last updated on jul 6, 2022 <https://www.drugs.com/prednisolone.html>

Céline, delzarche. (2019) <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/ibuprofene-ibuprofene-3748/>

Chaiamnuay, S., Allison, JJ., Curtis, JR. (2006) Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2006 Oct 1;63(19):1837-51 [[PubMed PMID: 16990630](#)]

CHUV.(2023). Service d'immunologie et allergie <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/patients-et-familles/auto-immunite/maladies-inflammatoires-et-auto-immunes#:~:text=Dans%20la%20plupart%20des%20cas,s'ajoutent%20divers%20facteurs%20environnemen taux>

CIPMS. (2014) Current issues in pharmacy and medical sciences 2014. [[Link](#)]

CNESST. (2023) Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/toxicologie/notions-toxicologie/pages/05-effet-toxique.aspx>

CNPM. (2011) CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATÉRIOVIGILANCE

ABDELKADER, HELALI. (2018) <HTTP://CNPM.ORG.DZ/INDEX.PHP/LE-RAPPORT-B% C3%A9N% C3%A9FICES-RISQUES-DES-M% C3%A9DICAMENTS/170-BALANCE-B% C3%A9N% C3%A9FICES-RISQUES-DE-L% E2% 80% 99IBUPROF% C3%A8NE.HTML>

COFER. (2011) Collège Français des Enseignants de Rhumatologie Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Cordier et laplaza. (2009) Pôle de Médecines d'Urgence, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 09. E-mail : virginie.laplaza@free.fr

Coutinho, AE., Chapman, KE. (2011) The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Mar 15;335(1):2-13. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Liste des références bibliographiques

Curtis, JR., Patkar, N., Xie, A., Martin, C., Allison, JJ., Saag, M., Shatin, D., Saag, KG (2007) Risque d'infections bactériennes graves chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde exposés aux antagonistes du facteur de nécrose tumorale alpha. *Arthrite Rheum.* avril 2007 ; 56 (4):1125-33. [[PubMed](#)]

D

Daphne, E., Smith March. (2023) PharmD, BC-ADM , CDCES, university of illinois at chicago college of pharmacy Exmenmédical mars 2023.

Devenyi, P., Saunders, S. (1986) physicians handbook for medical management of alcohol and drug-related problems. AddictionResearchFoundation, Toronto, Canada

Dorsemans, A C. (2018) Diabète, inflammation et stress oxydatif: impact sur la barrière hémato-encéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale. *Sciences de la Vie et de la Santé.* Thèse de doctorat, Université de La Réunion, Français, 285p.

Dupond, J. (2003) l'inflammation et anti-inflammatoires ; pour la pratique. *Revue pratique.* 53:520-2

E

Ericson-Neilsen W., Kaye, AD. (2014) Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J.* 2014 Summer;14(2):203-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

E. Viel, M-S., Ben Ammar, J-J., Eledjam. (2006) AINS, inhibiteurs de la COX 2. Évaluation et traitement de la douleur 2006; 603-616.

F

FDA. (2018) Approved Drug Products Depo-Medrol Methylprednisolone Acetate Injection [[Link](#)]

FDA. (2018) Approved Drug Products Medrol Methylprednisolone Oral Tablets [[Link](#)]

Frey, FJ., Horber, FF., Frey, BM. (1988) Altered metabolism and decreased efficacy of prednisolone and prednisone in patients with hyperthyroidism. *ClinPharmacolTher.* Nov 1988;44(5):510-21.

Ferry, JJ., Horvath, AM., Bekersky, I., Heath, EC., Ryan, CF., Colburn, WA. (1988) Relative and absolute bioavailability of prednisone and prednisolone after separate oral and intravenous doses. *J Clin Pharmacol.* 1988 Jan;28(1):81-7. doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03105.x.

Fourrier, C. (2016) Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité: rôle de l'inflammation . *Médecine Humaine et Pathologie.* Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux, Français, 289p.

François, cavalié. (2021) les événements vasculaires de la réaction inflammatoire <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/immunite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-evenements-vasculaires-au-cours-d2019une-reaction-inflammatoire>

Liste des références bibliographiques

François, resplandy. (2023) https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4093_ains.htm#qu-est-ce-que-le-processus-d-inflammation.

François, resplandy. (2019) https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4091_corticoides.htm - quels-sont-les-corticoides

Frangogiannis, N. G. (2017) The Inflammatory Response in Tissue Repair. Inflammation – From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic, 1517-1538.

G

Garg, DC., Wagner, JG., Sakmar, E., Weidler, DJ., Albert, KS. (1979) Rectal and oral absorption of methylprednisolone acetate. ClinPharmacolTher. 1979 Aug;26(2):232-9. doi: 10.1002/cpt1979262232)

H

Hunter, P. (2012) The inflammation theory of disease. EMBO Rep. 2012;13(11):968-970. doi:10.1038/embor.2012.142

I

IMS. (2021) Institute for Healthcare Informatics The Global Use of Medicines: Outlook Through 2021. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-outlook-through-2021>

J

Jacques, Buxeraud. (2008) les anti-inflammatoire non stéroïdiens EM consulte <https://www.em-consulte.com/article/169016/les-anti-inflammatoires-non-steroidiens>

John wileyet sons (2013).PRACTICAL DIABETES VOL. 30 NO. 6 COPYRIGHT © 2013 JOHN WILEY & SONS

K

Khaleghparast Athari S. (2015) Rôle de l'interleukine-33 dans des modèles expérimentaux d'inflammation chronique. Biologie Cellulaire. Thèse de Doctorat, Université Paris 13 Sorbonne Paris Cité, Français, 216p.

Klasco, RK. (2007) (Ed): POISINDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, vol 131, (Edition expires March 2007.

L

Liste des références bibliographiques

Lapi, F., et al. (2005) .Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. Am J Kidney Dis. 2005; 45(3): 531-536. doi:10.1053/j.ajkd.2004.11.010.

Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, ED., Leigh, R., Brown, JP., Cohen A., Kim, H.A. (2013) practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. AllergyAsthma Clin Immunol. 2013 Aug15;9(1):30. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Longonjean-baptiste. (2015) These présentée et publiquement soutenue devant la faculté de chirurgie dentaire de nice le 26 juin 2015

Ludovic Pelligand. (2013) Formation des prostaglandines. https://www.researchgate.net/figure/Cascade-de-lacide-arachidonique-et-formation-des-prostaglandines_fig1_289334471

M

Marcello? O., Freire., Thomas, E., Van Dyke. (2013) Natural resolution of inflammation. Periodontol 2000. 2013 October; 63(1):149–164.)

Matabosch, X., Pozo, OJ., Perez-Mana, C., Papaseit, E., Segura, J., Ventura, R. (2015) Detection and characterization of prednisolone metabolites in human urine by LC-MS/MS. J Mass Spectrom. 2015 Mar;50(3):633-42. doi: 10.1002/jms.3571. [[Article](#)]

Matabosch, X., Pozo, OJ., Monfort, N., Perez-Mana, C., Farre, M., Marcos, J., Segura, J., Ventura R. (2013) Urinary profile of methylprednisolone and its metabolites after oral and topical administrations. J Steroid BiochemMol Biol. 2013 Nov;138:214-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.019. Epub 2013 Jun 20.)

McrackenJM , Allen, LA. (2014) Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. J Cell Death. 2014 May 8; 7:15-23.

Miossec,P. (2003) Physiopathologie de l'inflammation [Physiopathology of inflammation]. Rev Prat. 2003 Mar 1;53(5):482-8. French. PMID: 12722604.

Moussaoui, A., Dahman, M. (2012) Contrôle physico-chimique, microbiologique et pharmaco-toxicologique d'un anti-inflammatoire Kétoprofène [Mémoire]. Blada : Université Saad Dahlab ; 2012.

N

Noack, M. (2016) IL-17/Th17 au cours de l'inflammation chronique : ciblage des interactions cellulaires. Immunologie.Thèse de doctorat, Université de Lyon, Français, 176p.

O

Olivier, Fourcade., Marie-Françoise, Simon., François, Leballe and Col. (1995) Phospholipases A2 et pathologie inflammatoire : consensus et nouveaux concepts. médecine/sciences 1995; 12:323-32.

Liste des références bibliographiques

OMS Organisation mondiale de la santé Rheumatic conditions. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatic-conditions>

P

Panoulas, VF., Douglas, KM., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Metsios GS., Nightingale, P., Kita, MD., Elisaf, MS., Kitas, GD. (2008) L'exposition à long terme à une corticothérapie à dose moyenne est associée à l'hypertension chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rhumatologie (Oxford)*. janvier 2008 ; 47 (1):72-5. [[PubMed](#)]

Pharma. Be. (2022) <https://www.e-compendium.be/fr/notices/patient/2125>

PHARMASCIENCE, INC.(2018) 6111 Avenue Royalmount, Suite 100Montréal, QuébecH4P 2T417 juillet

PHARMASCIENCE, INC. (2017). 6111, Avenue Royalmount, suite 100 27 novembre 2017 Montréal, Québec H4P 2T4

PHILIPPE,MERCURE .(2017),<https://www.lapresse.ca/sciences/medecine/201705/10/01-5096527-advil-motrin-et-autres-antidouleurs-risques-de-crise-cardiaque-des-la-1re-semaine-dutilisation.php#:~:text=Les%20r%C3%A9sultats%20d'une%20m%C3%A9tanalyse,leur%20premi%C3%A8re%20semaine%20d'utilisation>

Pickup, ME. (1979) Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *ClinPharmacokinet.* 1979 Mar-Apr;4(2):111-28. doi: 10.2165/00003088-197904020-00004. [[Article](#)]

PLS. (1999) Schéma représente les étapes de l'inflammation Doc1p292 : L'immunité innée existe chez tous les animaux (article PLS 1999 « l'immunité innée, un code ancestral ») ...et même chez les végétaux, lire PLS « L'arsenal immunitaire des plantes »).

Porth, C. (2011) Essentials of Pathophysiology. Alphenaan de Rijn, Pays-Bas : Wolters Kluwer.

R

Racken, MC. JM. , Allen, LA. (2014) Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J Cell Death.* 2014 May 8; 7:15-23.

Rainsford, KD. (2009) Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009 Dec;17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x. Epub 2009 Nov 21)

Rao, P., Knaus EE. (2008) Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008 Sep 20;11(2):81s-110s

Rémuzat C, et al. (2014) Use of medicines in hospitals: a review on the role of pharmacoeconomics. *J Mark Access Health Policy.* 2014; 2: 22875. doi: 10.3402/jmahp.v2.22875

Romain torrent. (2022) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>

Liste des références bibliographiques

S

Sika, wilfriedguysostène. (2020) Theseetuderetrospective des dossiers patients reçus au service d'odontologie conservatrice et endtraitements du centre de consultation et de traitementsodonto-stomatologique (cctos) du chu de cocody

Singh G, et al. (1996) Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. Arch Intern Med. 1996;156(14):1530-1536. doi:10.1001/archinte.1996.00440130110012

Soline, Roy. (2015) Lesdangers cachés de l'ibuprofène<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/04/13/23617-dangers-caches-libuprofene>

Sonal, kumar. (2022) MD, MPH, weillcornell medical college aout 2022

S. Swarnalata. (2008) « NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; An Overview ». PharmaMed Press, 2008; P.63-64.)

Streeten, DH., Corticosteroid, therapy. I. (1975) Pharmacological properties and principles of corticosteroid use. JAMA. 1975 Jun 02;232(9):944-7. [[PubMed](#)]

Steven, Schmitt. (2022) MD, Cleveland clinic lerner college of medicine at western reserve university juin 2022.

T

Thibaud Roy. (2012) Schéma représente le mode d'action d'un médicament anti-inflammatoire, l'ibuprofène. Agnès Burtin, Thibaud Roy, Jeudi 19 juillet 2012 Académie des versailles (SVT), Science de la vie et de la terre.

Tracy, TS et Hall, SD. (1992) Metabolic inversion of (R)-ibuprofen. Epimerization and hydrolysis of ibuprofenyl-coenzyme A. Drug MetabDispos. 1992 Mar-Apr;20(2):322-7. [[Article](#)]

V

Vane, JR. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature: New biology. 1971 Jun 23;231(25):232-5 [[PubMedPMID:5284360](#)]

Vanessa, Chalmers. (2019) Health Reporter ForMailonlineUpdated 07:27 BST 12 Nov 2019

VIDAL. (2014) L'intelligence médicale au service du

sion<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/diclofenac-6757.html>

[https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methylprednisolone-mylan-](https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methylprednisolone-mylan-42171.html#:~:text=Ce%20m%C3%A9dicament%20est%20un%20anti,anti%2Dinflammatoire%20puissant%20et%20rapide.)

[42171.html#:~:text=Ce%20m%C3%A9dicament%20est%20un%20anti,anti%2Dinflammatoire%20puissant%20et%20rapide.](https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methylprednisolone-mylan-42171.html#:~:text=Ce%20m%C3%A9dicament%20est%20un%20anti,anti%2Dinflammatoire%20puissant%20et%20rapide.)

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/prednisolone-mylan-41768.html>

Liste des références bibliographiques

W

Wang, J., Huang, W ., Wang, C., Liu, R. (2014) Dynamic process of phagocytosis and forms of macrophage cell death induced by ingestion of apoptotic neutrophils. *Sci China Life Sci.* 2014 Sep 12

Widdifield, J., Bernatsky, S., Paterson, JM., Gunraj, N., Thorne, JC., Pope, J., Cividino, A., Bombardier, C. (2013) Infections graves dans une cohorte populationnelle de 86 039 personnes âgées atteintes de polyarthrite rhumatoïde. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 mars ; 65 (3):353-61. [[PubMed](#)]

WHO. (2002) World Health Organization Promoting rational use of medicines: core components - WHO policy perspectives on medicines, No. 005, 2002. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67425/WHO_EDM_2002.3.pdf

Y

Yasir, M., Sonthalia ,S. (2022) Corticosteroid Adverse Effects,2022