



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 Mohamed 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 : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Toxicologie

Intitulé

**Les intoxications aux anti-inflammatoires : Focus sur
les intoxications aux glucocorticoïdes**

Présenté par : - Bourouba Amira
- Bourouba Amina

Soutenu le :

Devant le jury :

Président :	M. DIAFAT Abdelouahab.	MCA. U BBA
Encadrant :	M. MEZDOUR Hichem.	MCB. U BBA
Examineur :	Mme. MOUMNI Ouissem.	MCB. U BBA

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

« Avant tout un remerciement au Dieu tout puissant de nous avoir donné, le courage, la volonté et la force afin d'accomplir ce modeste recherche. »

*En guise de reconnaissance, la plus sincère gratitude et remerciement adressées à notre encadrant **Mezdour Fichem** pour le choix du sujet et le temps qu'il a consacré à répondre à nos question et à discuter de nos sujet, surtout sa patience, et ses idées raisonnables qui nous guidés pour l'élaboration de ce mémoire, de plus son intérêt incontestable pour l'avancement de la recherche*

*Nous tenons à exprimer nos remerciement à membres de jury monsieur **Diafet Abdelouahab** et Mme **Moumeni Ouïssem** pour avoir accepté d'évaluer notre travail et leurs intérêt qu'il porte à tous les étudiants.*

On remercie également toute l'équipe pédagogique de département de biologie

Nous ne pouvons oublier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au déroulement de travail.

Dédicace

Je dédie ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limite de mes chers parents qui ne cessent de me donner avec amour le nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui. Que dieux vous protégé et que les réussites soit toujours à ma portées pour que je puisse vous combler de bonheur.

A ma soeur marama et mon frère anouar pour leur grand amour, leur encouragement permanent, et leur soutien moral. A mon jumeaux amina et mon petit frère Mohamed

.A mes chères : ismahen, ghada, khadidja, bouthiana, hind, hala, houda, hadjer et ghania en témoignage d'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble.

A ma tante ilhem un remerciement spécial et sincère pour tout ce qui ne peut être décrit par aucun mot.

Merci du fond du cœur et a tous ceux que j'aime, qui ont cru en moi, qui ont répondu présent à chaque fois que j'avais besoin d'eux et qui me donnent l'envie d'aller en avant.

Amira

Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers

Mes parents les plus chers au monde

Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tous les sacrifices, leur Amour, la tendresse, leur soutien et leurs prières tous au long de mes études, merci d'être mes parents.

Mes frères et sœurs

Qui me souhaitent sincèrement d'avoir autant de succès et de bonheur

À tous mes amis et ma famille

Pour leur soutien moral, et encouragements même si par un simple mot qui a eu un impact sur mon travail

À mon binôme Amira

Ma sœur et compagne tous les années scolaires et universitaire merci d'être toujours là pour moi

Amira

Table des matières

Liste d'abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION	1
1. L'inflammation	3
1.1. Définition	3
1.2. Les inducteurs de l'inflammation	3
1.2.1. Les inducteurs exogènes	3
1.2.2. Les inducteurs endogènes	4
1.3. Les médiateurs de l'inflammation	4
1.3.1. Les amines vasoactives	4
1.3.1.1. Histamine	4
1.3.1.2. Sérotonine	5
1.3.2. Les protéines plasmatiques	5
1.3.2.1. Système kallibréine-kinine.....	5
1.3.2.2. Protéines de coagulation	6
1.3.2.3. Les protéines de complément	6
1.3.3. Les dérivés des acides arachidonique.. ..	7
1.3.3.1. La voie de cyclooxygénase	7
1.3.3.2. La voie 5-lipo-oxygénase	7
1.4. Mécanisme de l'inflammation	8
1.4.1. Les étapes d'inflammation aigue.....	8
1.4.1.1. Phase vasculaire	8
1.4.1.2. phase cellulaire	9
1.4.1.3. phase de résolution	10
1.4.2. L'Inflammation chronique	11
2. Les anti-inflammatoires	12
2.2. Histoire du développement de la corticothérapie	12

2.3.	La structure des glucocorticoïdes	13
2.4.	Propriétés physico-chimique	13
2.5.	Pharmacocinétique.....	13
2.5.1.	Absorbtion	13
2.5.2.	Distribution	14
2.5.3.	Métabolisme	15
2.5.4.	Elimination	15
2.6.	Pharmacodynamie.....	15
2.6.1.	Les récepteurs des glucocorticoïdes GR.....	15
2.6.2.	Les mécanismes anti-inflammatoires, immunosuppresseurs	16
2.6.2.1.	L'effet génomique.....	16
2.6.2.2.	L'effet Non génomique	17
2.6.3.	Rôle dans Le métabolisme	18
2.6.4.	Effets minéralocorticoïde	18
2.6.5.	Effet sur axe hypothalamus hypophysaire surrénalien	19
2.6.6.	Effet sur l'œil	19
3.	Toxicité médicamenteuse par les glucocorticoïdes	20
3.1.	Les facteurs de risque influant la toxicité	20
3.2.	Toxicité aigüe	21
3.3.	Toxicité chronique	22
3.3.1.	Effet sur le système cardio-vasculaire	22
3.3.2.	Effet sur l'endocrine	22
3.3.2.1.	Insuffisance secondaire surrénal	22
3.3.2.2.	Diabète.....	22
3.3.3.	Syndrome de cushingoïde et prise de poids	23
3.3.4.	Toxicité digestive	24
3.3.5.	Effet sur le système musculo-squelettiques	24
3.3.5.1.	Ostéoporose	24
3.3.5.2.	Myopathie	24
3.3.5.3.	Retard de croissance	25
3.3.6.	Effets sur la reproduction	25

3.3.8.	Trouble immunitaire	26
3.3.9.	Effets secondaires neuropsychiatriques	26
3.3.10.	Effets cutanées	26
3.4.	Interactions médicamenteuse	26
3.4.1.	Interaction pharmacodynamie	27
3.4.2.	Interactions pharmacocinétique	27
3.5.	Surdosage	29
4.	Les préventions lors l'utilisation des GC	29
5.	Toxicologie analytique Commune des glucocorticoïdes	29
5.1.	Préparation d'échantillon :	29
5.1.1.	Chromatographie	30
5.1.2.	Chromatographie sur couche mince CCM	30
5.1.3.	Détermination de prednisolone par HPLC.....	30
5.2.	Dosage de dexaméthasone par spectrométrie	30
5.3.	Elisa pour la détection de prednisolone	30
	Conclusion	31
	Référence bibliographique	

Liste d'abréviation

AA : Acides aminés

ACTH : adrenocorticotropie Hormone

ADEM: Absorption Distribution
Élimination Métabolisme

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Acide gras

AGPIs : Acide gras polyinsaturés

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdienne

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdienne

ARNm : Acide ribonucléique messenger

CE : Cellules endothéliale

CMM: chromatographie sur couche mince.

COX : Cyclooxygénase

CP : concentration plasmatique

CYP : Cytochrome P

CysLT : Cystéinyl leucotréinyl

CysLTR : Cystéinyl Leucotriène
récepteur

DXN : Déxaméthasone

GR : Les récepteurs de glucocorticoïdes

H: Histamine

HcL : Acide chlorhydrique.

HPET: Acide hydroperoxy-
eicosatétraénoïque

HPLC: Chromatographie liquide haute
performance

HSP : Protéine de choc thermique

Heat shock Protein

HTP : Hydroxy tryptophane

ICAM-1 : intercellulaire adhesion
molecular

KHPM: kininogène à haut

Poids moléculaire

KP : kallibréines plasmatique

KT : kallibréines tissulaire

LC : Leucocyte

LOX : Lipo oxygénase

LT : Leucotriène

LTA4 : Leucotriène A4

LTB4 : Leucotriène B4

LTC4 : Leucotriène C4

LTE : Leucotriène E

MCH:Majeure

Histocompatibilité Complexe

MTP : Méthylprédnisolone

NF-KB: facteur nucléaire Kappa
amplificateur de chaîne légère des
cellules bactériennes

PAMP: Pathogen-associated molecular
pattern

PAR : Récepteurs activée par la protéase

PDF : Produit de dégradation de fibrine

PEPCK: Phosphoénol pyruvate
carboxykinase

PG : Prostaglandine

PLA2 : Phospholipase A2

PM : Poids Moléculaire

RB : Récepteurs bradykinine

SNC : système nerveux centrale

SPL: Extraction sur phase solide.

TXA: Thromboxane

VCAM-1: Vascular cell

adhesion molecular

VD : volume de distribution

Liste des figures

N°	Tire	Page
1	Les singes cardinaux de l'inflammation	3
2	La voie inflammatoire	4
3	Système kallikréine-kinine	6
4	La cascade d'acide arachidonique. PG, LT	8
5	Déroulement de la phase vasculaire	9
6	L'étape de la migration	10
7	Activation des fibroblastes et formation d'une cicatrice	10
8	Structure chimique des GC	13
9	Organisation structurale des récepteurs nucléaires	15
10	Le mécanisme génomique des glucocorticoïdes	16
11	Le mécanisme génomique des GC	17
12	Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les GC	18
13	rétroaction négative	19
14	Repartition des effets indésirables sous corticothérapie prolongée	20
15	Effet des CG sur la production hépatique de glucose	23
16	syndrome de cushingoïde	23

Liste des tableaux

N°	Titre	page
I	Les principaux corticostéroïdes utilisés	14
II	Les infections signalées dans l'utilisation des GC	26
III	l'interaction des GC	27
IV	interaction cinétique des GC	28

Résumé

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, elle devient responsable d'effets délétères, mais il s'agit là du prix que l'organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité. Afin de faire face à ce problème, nous faisons appel aux anti-inflammatoires, ces médicaments sont effectivement très efficaces, mais aussi très dangereux. Dans ce mémoire, nous avons traité l'intoxication médicamenteuse aux anti-inflammatoires, et en particulier les glucocorticoïdes. Dans cette brève mise au point, basée sur une documentation riche et récente, nous avons parlé de leurs mécanismes thérapeutiques chez les patients atteints de maladies inflammatoires et/ou immunologiques qui contribuent au risque de toxicité et de complications indésirables aiguës et chroniques, et de leur affection du système physiologique à de nombreux niveaux, nous avons expliqué aussi différentes interactions médicamenteuses appuyées par des exemples pour illustrer le risque d'utilisation de glucocorticoïdes chez les personnes souffrant d'affections chroniques non inflammatoires.

Mots clés : Inflammation, Anti-inflammatoire, Glucocorticoïdes, Toxicité.

Abstract

Inflammation is the set of reactional defense mechanisms by which the body recognizes, destroys and eliminates all substances that are foreign to it. The inflammatory reaction sometimes goes beyond its objectives and is responsible for deleterious effects, but this is the price the body sometimes has to pay to maintain its integrity. In order to deal with this problem, we appeal to anti-inflammatory drugs, these drugs are indeed very effective, but also very dangerous. In this thesis, we have dealt with drug poisoning with anti-inflammatory drugs, and in particular glucocorticoids. In this brief update, based on a rich and recent literature, we have discussed their therapeutic mechanism in patients with inflammatory and / or immunological diseases that contribute to the risk of acute and chronic toxicity and adverse complications, and their Affecting the physiological system at many levels, we also explained different drug interactions supported by examples to illustrate the risk of glucocorticoid use in people with chronic non-inflammatory conditions.

Keywords: Inflammation, Anti-inflammatory, Glucocorticoids, Toxicity.

ملخص:

الالتهاب هو مجموعة آليات رد الفعل الدفاعية التي يتعرف الجسم من خلالها على جميع المواد الغريبة عنه ويدمرها ويزيلها. يتجاوز رد الفعل الالتهابي أحياناً أهدافه ويكون مسؤولاً عن الآثار الضارة ، ولكن هذا هو الثمن الذي يتعين على الجسم أحياناً دفعه للحفاظ على سلامته. من أجل التعامل مع هذه المشكلة ، فإننا نناقش العقاقير المضادة للالتهابات ، فهذه الأدوية فعالة جداً بالفعل ، ولكنها أيضاً خطيرة جداً. في هذه المذكرة ، تناولنا التسمم بالعقاقير المضادة للالتهابات ، وخاصة الجلوكورتيكويد. في هذا التحديث الموجز ، استناداً إلى أدبيات غنية وحديثة ، ناقشنا آلياتهم العلاجية عند المرضى الذين يعانون من أمراض التهابية و/أو مناعية تساهم في مخاطر السمية الحادة والمزمنة والمضاعفات الضارة ، من خلال التأثير على النظام الفسيولوجي على مستويات عديدة ، أوضحنا أيضاً التفاعلات الدوائية المختلفة مدعومة بأمثلة لتوضيح مخاطر استخدام الجلوكورتيكويد عند الأشخاص الذين يعانون من حالات غير التهابية مزمنة.

الكلمات المفتاحية: التهاب ، مضاد للالتهابات ، الجلوكورتيكويد ، سمية.

Introduction

INTRODUCTION

le paradoxe inflammatoire se situe entre l'effet protecteur contre les stimuli pathologiques physiologiques et/ou non physiologiques et l'effet nocifs, cela peut conduire, soit à une réaction aiguë incontrôlée qui génère une réponse allergique ou choc anaphylactique mortel, soit la progression d'une réaction chronique qui développe des manifestations pour les organes, infection, réaction immunologique, cancer et les maladies inflammatoires dangereuses voire mortelles (**Gupta et al., 2016**). Dans le monde 3 personnes sur 5 meurent de maladies inflammatoires chroniques (**Pahwa, 2020**).

La thérapie de l'inflammation est basée sur les agents anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, ces molécules posent un risque de toxicité et des effets graves, mais sont quand même les médicaments les plus vendus (**Sene, 2017**) (**Gupta et al., 2016**). L'intoxication et les surdosages médicamenteux peuvent être intentionnels ou accidentels (**Haoka, 2019**). Il existe plusieurs causes d'empoisonnement du moment que tous les médicaments sont toxiques à forte dose, basées sur des mécanismes de toxicité, la bio-activation métabolique, l'hypersensibilité, et la réaction idiosyncratique (**Guengerich, 2011**).

Pendant la pandémie actuelle de coronavirus le ministère français de la santé propose par exemple d'éviter les anti-inflammatoires en cas de suspicion de covid-19 ;« COVID-19 |La prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, cortisone,...) pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection. En cas de fièvre, prenez du paracétamol. Si vous êtes déjà sous anti-inflammatoires ou en cas de doute, demandez conseil à votre médecin» (**Vosu et al., 2020**).

Etant donné la situation sanitaire difficile qu'a traversé le pays, nous étions malheureusement dans l'incapacité totale de mener nous-mêmes nos expérimentations, face à ce dilemme, nous avons choisi de faire une mise au point, dans ce mémoire, nous allons donc mettre en lumière les résultats obtenus jusqu'à présent sur les anti-inflammatoires et plus précisément la recherche sur les glucocorticoïdes afin de présenter les conséquences de leurs utilisations chez les patients souffrant de maladies inflammatoires ou immunologiques et tous ceux qui utilisent ce médicament à court ou long terme. Nous nous sommes donc posé la question suivante : « Quels sont les risques et les cibles de toxicité liés à l'utilisation des glucocorticoïdes ? »

Pour réaliser ce document, nous avons fait plusieurs lectures et élaboré un plan de recherche bibliographique, grâce auquel nous avons essayé de répondre aux questions posées.

Nous avons traité en première partie la réaction inflammatoire, ses mécanismes et ses médiateurs pour donner un aperçu sur la raison de l'utilisation des anti-inflammatoires, en deuxième partie nous avons expliqué le rôle et les mécanismes pharmacologiques des glucocorticoïdes, et enfin, nous avons présenté les effets de ce type de médicaments.

Synthèse
Bibliographique

1. L'inflammation

1.1. Définition :

L'inflammation est une réponse physiologique complexe qui garantit la protection du corps contre tous les stimuli nocifs, il existe deux types d'inflammation, inflammation aiguë et inflammation chronique, dans ces réactions impliquent plusieurs acteurs tissulaires, cellulaires et les médiateurs qui entraînent les symptômes de l'inflammation aiguë (**Riccardi, 2018**) nommée les signes cardinaux (cardinal signs) : rougeur *rubor*, chaleur *dolor*, gonflement (*tumeur*), douleur (*color*), pert de fonction *function laesa* (**Medzhitov, 2010**). L'inflammation chronique peut être défavorable et former facteur étiologique de diverse maladie chronique comme diabète, les maladies cardiovasculaires, arthrite et les maladies articulaires, allergies, bronchopneumopathie obstructive COPD (**Pahwa et al., 2020**).

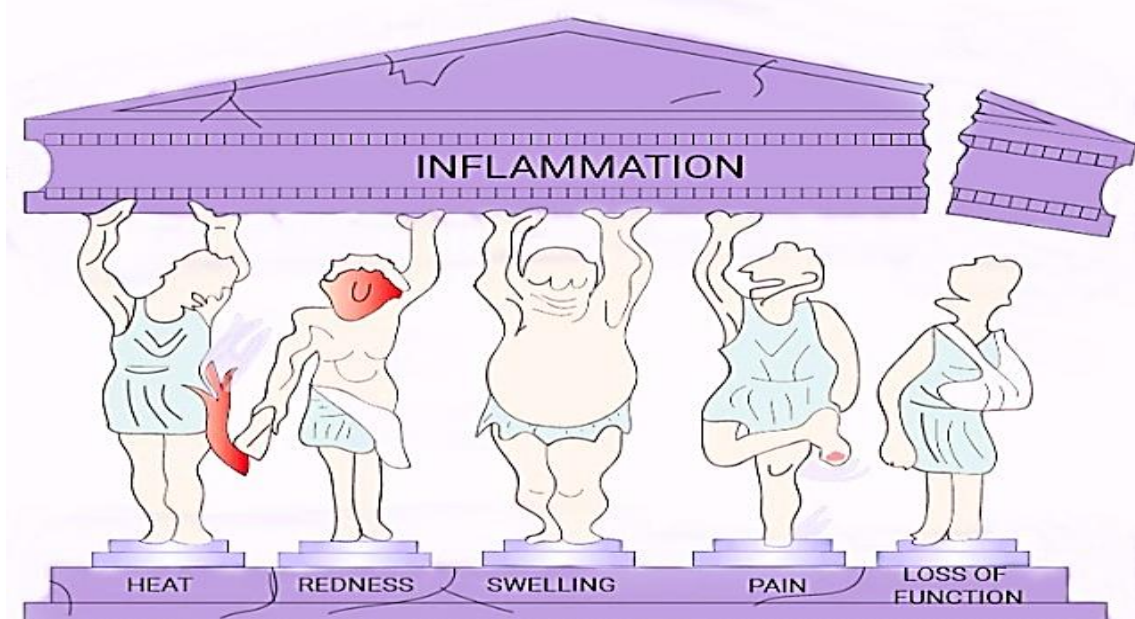


Figure 1: Les singes cardinaux de inflammation (**Macfarlane, 2018**).

1.2. Les inducteurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire est provoquée par divers inducteurs d'origine exogène et endogène :

1.2.1. Les inducteurs exogènes :

Peuvent être microbiologiques (formules moléculaires associées aux agents pathogènes [PAMP] et facteurs de virulence) ou non microbiens (allergènes, irritants, Corps étrangers et composés toxiques). (**Herold et Mrowka, 2019**).

1.2.2. Les inducteurs endogènes :

Ce sont des signaux de tissus endommagés mort ou stressé, nous pouvons diviser ces agents en deux classes principales les facteurs infectieux qui comprend les micro-organismes, Et les facteurs non infectieux sont groupes hétérogène comprend les blessures physiques. les substances Chimiques, toxines et des irritants chimiques (nickel et l'autre oligo-élément, les inducteurs biologiques qui sont émis par les cellules. (**Hannoodee et Nasuruddin, 2020**).

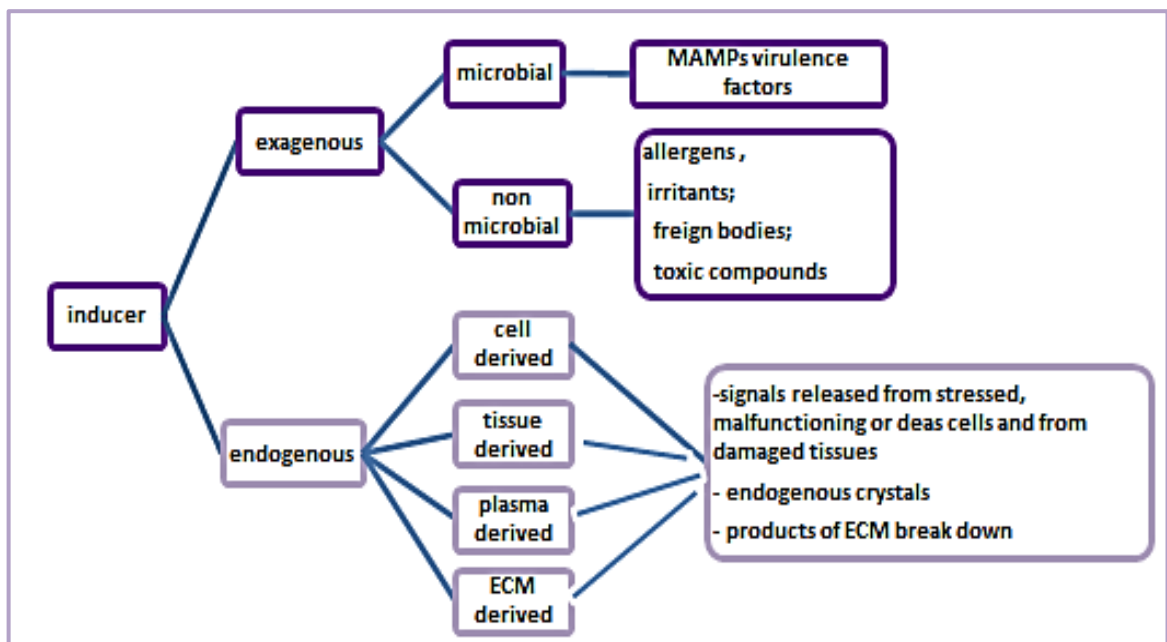


Figure 2: La voie inflammatoire (Taga *et al.*, al 2012).

1.3. Les médiateurs de l'inflammation :

1.3.1. Les amines vasoactives :

Ces substances jouer un rôle important dans l'inflammation la réponse dès qu'ils peuvent provoquer spasme des muscles lisses, vasodilatation perméabilité (**Riccardi, 2018**).

1.3.1.1. Histamine :

Elle provient de la décarboxylation de l'histidine décarboxylase, stockées dans les granules, les mastocytes, basophiles et les plaquettes ; sa libération fait par divers mécanismes physiologiques de types immunitaire après la fixation de IgE, par les stimulé de l'inflammation aigue, des anaphylatoxines et les facteurs de libération d'histamines. Via les quatre récepteurs exerce leur activité : H1 pour les effets vasculaires, H2 : plus important dans

la sécrétion gastrique, H3 situés dans le SNC et le H4 localisé sur les cellules d'origine hématopoïétique (**Benly, 2015**).

Selon le récepteur qu'elle active, l'histamine provoque un effet : la sécrétion de suc gastrique, la contraction des muscle lisses et des artérioles, l'augmentation de la vasodilatation et la perméabilité vasculaire et peut réguler une puissante cascade inflammatoire, en libérant plusieurs médiateurs inflammatoires qui peuvent stimuler la migration de différentes cellules vers le site inflammatoire (**Thangam et al., 2018**).

1 3.1. 2. Sérotonine :

Produit à partir de tryptophane en raison de tryptophane hydroxylase convertie en 5-HTP, puis convertie en sérotonine (5-HT) par décarboxylation grâce la 5-HTP décarboxylase. Produit par les cellules neuronales, les plaquettes, les lymphocytes T monocytes et les mastocytes. dans l'inflammation connue pour son activité vasoconstricteur. (**Riccardi, 2018**).

1.3.2. Les protéines plasmatiques

1.3.2.1. Système kallibréine-kinine:

Ce système peptidique complexe comprenant kallibréines sont des sérine protéase regroupement en deux types kallibréines plasmatique KP et kallibréines tissulaire KT enzyme activatrice de leur substrat kininogène qui sont des glycoprotéines regroupé en deux types selon le poids moléculaire PM kininogène à haut poids moléculaire KHPM et kininogène à bas poids moléculaire KBHM sont précurseur de 3ème composant appelé kinines des polypeptide vasoactives principalement le bradykinine et kallidine en activant les récepteur B1 (RB1) ,R2 (RB2) (**Desposito, 2015**).

Le Récepteur bradykinines RB2 est impliqué dans l'inflammation aiguë, notamment la perméabilité vasculaire, la constriction des veines, la dilatation des artères et la douleur, le bradykinine lié à se récepteur stimule la maturation des dendritique et la sécrétion de IL12. En revanche, RB1 a un effet pro-inflammatoire en favorisant le recrutement des leucocytes, l'œdème et la douleur et impliqués dans l'inflammation aigue (**Rhaleb, 2011**)

Le PK synthétisé sous forme précurseur prékallibréines activé en PK par facteur de coagulation XII ou par KHPM libéré le bradykinine, le kinines sont rapidement dégradé par les kininas qui sont des amines carboxyle et endopeptidase ce qui rendant leur demi vie courte (**Desposito, 2015**).

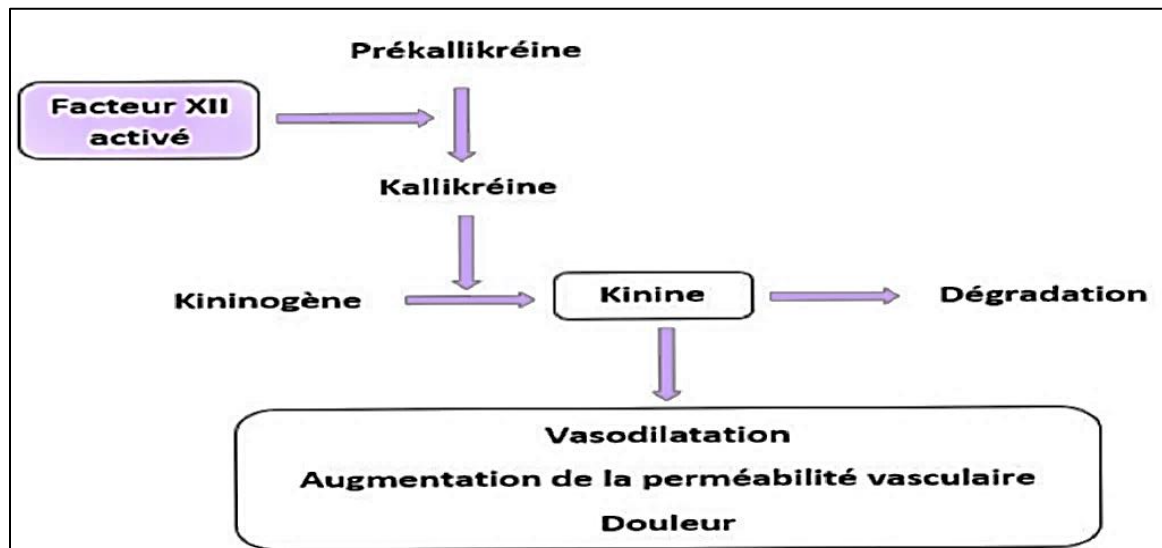


Figure 3 : Système kallikréine-kinine (Cybèle, 2015).

1.3.2.2. Protéines de coagulation :

- **Facteur XII** : Nommé le facteur hagemane, ont des rôles important lesquelles dans l'activation de système kallikréine-kinine en active le prékallikréines, l'activation de le complément, la fibrinolyse et la coagulation (Caen et Wu, 2010).
- **Thrombine** : Est une molécule multifonctionnelle, ont un rôle principale dans la coagulation par la transformation de fibrinogène en fibrine. En plus induites des activités pro-inflammatoire par l'activation plaquettaire, l'activation des cellules endothéliales et les leucocytes pour augment la libération des médiateurs, ainsi l'augmentation de l'adhésion et le chimiotaxie de leucocytes. Ces fonction est exercés via les récepteurs activées par la protéase (PAR) (Margetic, 2012).
- **La fibrine et leur produit de dégradation PDF** : La fibrine, le fibrinogène et le produit de dégradation de fibrine, ont une activité régulatrice de l'inflammation en affectant la migration des leucocytes et la production de cytokines (Jennewein, 2011).

1.3.2.3. Les protéines de complément :

Activités des produits de l'activation du complément :

- **C2b**: est une prokinine clivée par la plasmine pour produire des kinines, augmente la perméabilité des veinules ce qui conduit à la contraction des CE, ensuit la former de trous dans la paroi vasculaire qui permet le passage du liquide de l'espace vasculaire. qui se termine par la formation d'un œdème (Rosen, 2010).
- **C3b** :l'activité biologique opsonine, fixé sur l'agent pathogène et favorise la phagocytose, parce que les phagocyte ont des récepteurs de C3b.

- **C3a, C4a et C5a** : sont des anaphylotoxines provoquent l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la contraction des muscles lisses, l'agrégation des granulocytes et la dégranulation des basophiles et les mastocytes. (**Boeynaems, 2001**).

1.3.3. Les dérivés des acides arachidonique :

Sous l'action de PLA2 les phospholipides membranaires libèrent l'acide arachidonique, ce dernier métabolisé sur deux voies la voie cyclooxygénase et la voie 5-lipo-oxygénase (**Hanna et Hafez, 2018**).

1.3.3.1. La voie de cyclooxygénase :

il y a deux isoformes principales COX1 et COX2, métabolisent les acides arachidonique en endopéroxyde cyclique, prostaglandines G2 PGG2 et convertit la PGG2 en PGH2 ; le PGH2 lui-même métabolisé en suite en cinq molécules bioactives ; quatre PG : F2 α , E2 D2 et I2 (**Nørregaard et al., 2015**) ; sont des agents vasodilatateurs et responsables de

L'induction de la fièvre, la douleur et l'œdème et l'inhibition d'agrégation plaquettaire ; et la cinquième Thromboxane TXA2 qui sont agents vasoconstricteurs et l'agrégation plaquettaire (**Kumar, 2013**).

1.3.3.2. La voie 5-lipo-oxygénase :

sont des enzymes sont une famille d'enzymes contenant du fer non hémique oxydé au cours de la réaction en Fe³⁺ ; catalysent la désoxygénation des acides gras polyinsaturés AGPIs libre ou estérifiés dans les phospholipides (**Sun et al., 2019**).

Le 5-lox catalyse la biosynthèse des Leucotriènes LT convertit en l'acide 5-hydroxyperoxyeicosatétraénoïque 5-HPET, soit réduit par la glutathion peroxydase, soit convertit par déshydratation en LTA4(LTA4). Ce dernier rapidement transformé en LTB4 et LTC4 selon les deux voies enzymatiques la voie de la LTA4 hydroxylase et la voie LTC4 synthase. En suite la LTC4 convertit en LTD4 par gamma-glutanyltransférase ; Le métabolite final, le LTE (LTE) est obtenu par perte de la glycine sous l'action d'une dipeptidase (**joshi et pratico, 2015**).

LTB4, LTC4 et LTD4 appelée les cystéinyl leucotréinyl (cysLT) sont des médiateurs multifonctionnels, agissent via les récepteurs leucotréinyl (cysLT1R ET cysLT2R) pour réguler l'activité des cellules immunitaires et la libération de leur médiateur (**thompson et al., 2017**).

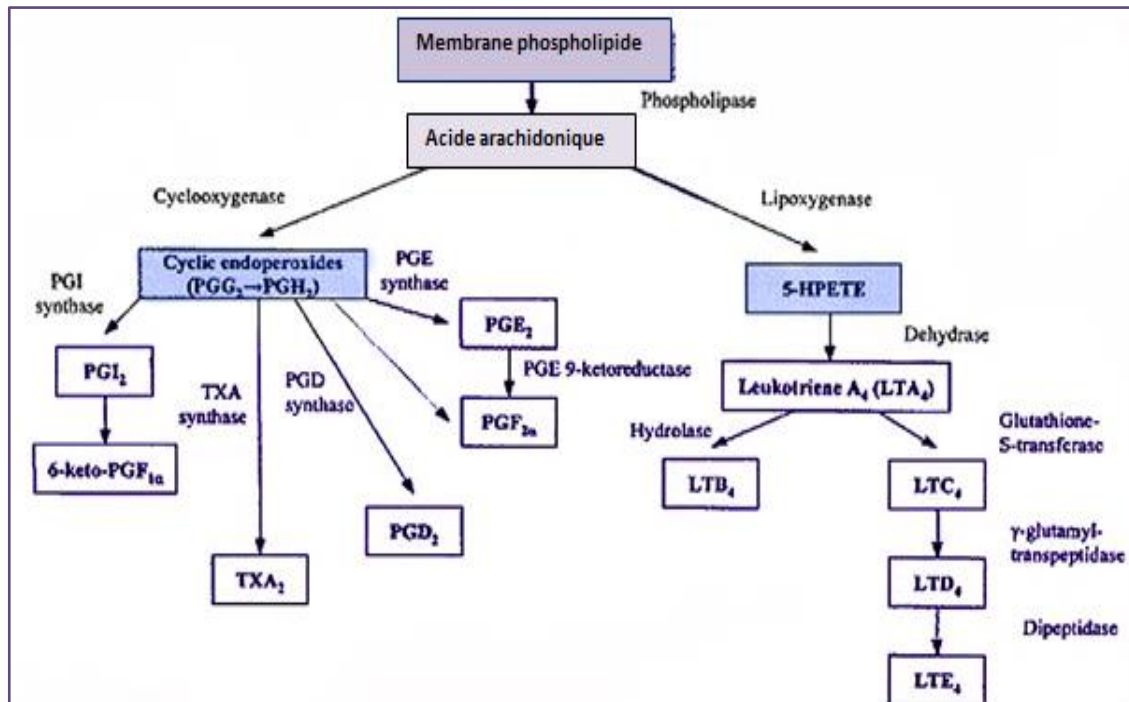


Figure 4 : La cascade d'acide arachidonique. PG,LT (Paiotti *et al.*, 2012).

1.4. Mécanisme de l'inflammation :

1.4.1. Les étapes d'inflammation aigue :

1.4.1.1. Phase vasculaire :

Une fois les vaisseaux sanguins sont blessés, provoquent une vasoconstriction extrême brève, par réflexe sous l'action du SN afin de stopper le saignement et provoque une activation plaquettaire, qui stimule la dégranulation des médiateurs tel que le TXA2 et la sérotonine qui provoque l'agrégation plaquettaire et une deuxième vasoconstriction (Ramanlal et Gupta, 2020).

Sous l'action de différents médiateurs, tels que l'histamine et l'oxyde nitrique, elle provoque une vasodilatation artérielle, puis les capillaires s'ouvrent, permettant la formation de congestion locale, responsable des deux premiers symptômes cardinaux de l'inflammation: **chaleur, rougeur.**

Puis une phase d'augmentation de la perméabilité vasculaire provoqué par les médiateurs notamment H, BK, les LT et les autres classe de médiateurs, qui entraîne une contraction des CE et séparation des jonctions intercellulaires, ainsi permet la fuite de l'exsudat fluide dans l'espace interstitiel ; ce mécanisme provoque la formation de troisième signe de l'inflammation : **l'œdème (Porth, 2011).**

La libération des médiateurs telle que PG, l'H, BK et sérotonine influencent directement les nocicepteurs où les sensibiliser au toucher ou au mouvement qui provoque la **douleur**, qui est le quatrième signe (**Rhoades et Bell, 2012**).

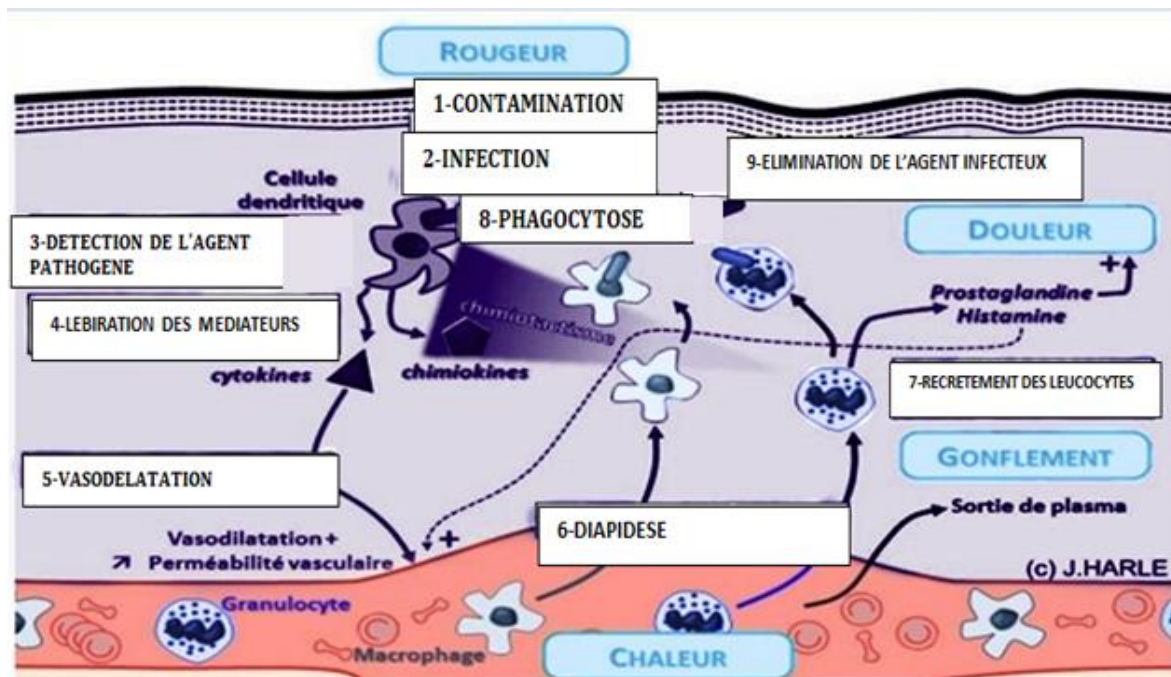


Figure 5 : Déroulement de la phase vasculaire (**Ferhat et Omari, 2018**).

1.4.1.2. phase cellulaire :

Cette réponse recrute des facteurs cellulaires jusqu'à amener les cellules immunitaires au site de la bataille et éliminer les agents inflammés mettre en œuvre par des événements successifs : Commencent par *la margination* les LC s'éloignent du centre des circulations vers le bord l'endothélium, conduit à l'attachement du LC, puis se déplacent par *rotation*, cela a besoin des interactions de cellule LC-CE (**Delfortrie, 2011**).

S'il activé par les chimiokine déclencher la surexpression de protéine adhésive intercellulaire par exemple intégrines, peuvent adhérer (*adhésion*) fermement et stable à les CE. Suit à cette fixation impliqué plusieurs liaisons pour migrer (diapédèse), la liaison de LC à ICAM-1 ou VCAM-1 sur les CE ce qui conduit à un relâchement des jonctions entre les CE notamment en interférant avec l'interaction intercellulaire par exemple via les cadhérines. Les LC peut se coincer entre deux CE adjacente (**Parnham et al., 2019**). Cette *transmigration* endothéliale fait à travers deux voies paracellulaire et transcellulaire (**Delfortrie, 2012**). En dernier lieu *la chimiotaxie* pour les LC guidés vers les sites d'inflammation sous processus dynamique et énergétique, par la sécrétion des chimiottractant (**Porth, 2011**).

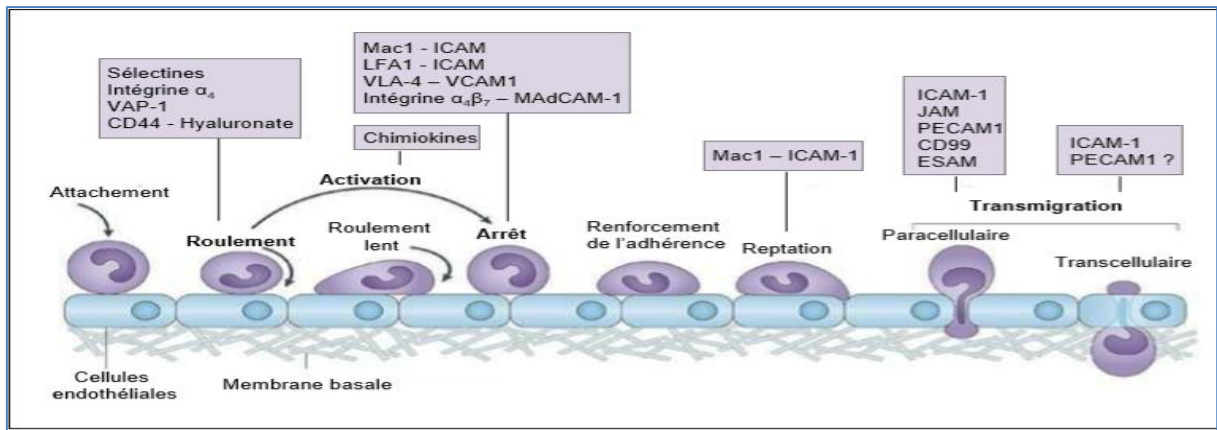


Figure 6 : L'étape de la migration (Delfortrie, 2011).

L'étape terminale de la phase cellulaire comporte la phagocytose dans trois étapes différentes : reconnaissance et adhésion, englobement et mort intracellulaire (Porth, 2011).

1.4.1.3. La phase de résolution :

Le processus de résolution déclenché en réponse aux médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires par la limitation ou l'arrêt de l'infiltration des neutrophiles et la mort cellulaire programmée par l'apoptose, suivent les neutrophiles apoptotiques phagocytés par les macrophages entraînent leur élimination et libération de cytokines anti-inflammatoires et réparatrices. (Porth, 2011).

L'efficacité de la réparation dépend de la gravité, du type de blessure et du type de tissu. En cas de tissu régénératif, les macrophages vont activer la cellule progénitrice, avec stimulation de l'angiogenèse pour la nutrition nécessaire à la croissance de nouveaux tissus. Mais en cas de tissu moins régénératif, 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).

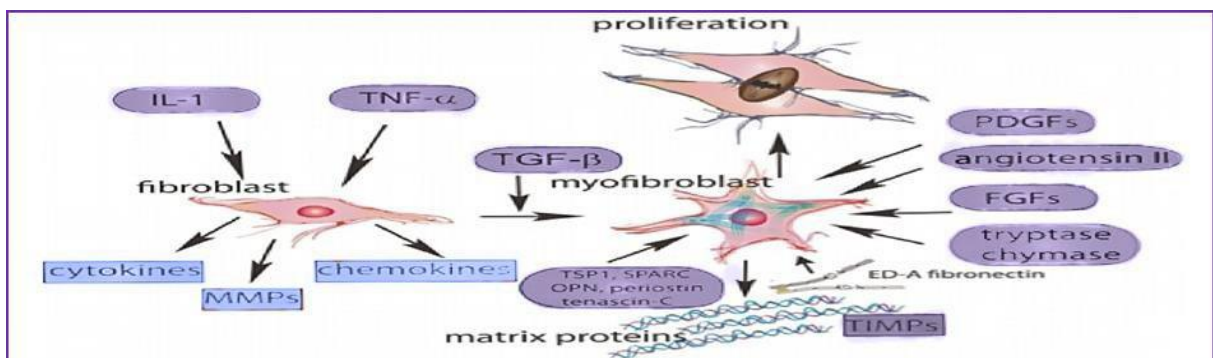


Figure 7 : Activation des fibroblastes et formation d'une cicatrice (Frangogiannis, 2017).

1.4.2. L'Inflammation chronique :

Inflammation chronique est une inflammation de long terme qui provoque une altération progressive des cellules au site de l'inflammation. Elle conduit par des stimuli persistants. Elle se caractérise par le recrutement des monocytes, macrophages, lymphocytes et plasmocytes, et par la simultanéité de la destruction et la cicatrisation des tissus affectés, mais la vitesse de destruction plus rapide que la régénération ce qui entraîne une fibrose pathologique pour réparer les tissus conduit à une réduction de fonction ou peut être perdue (**hou et al., 2011**).

Il existe 2 types: la prolifération non spécifique caractérisée par l'infiltration de cellules mononucléaires et proliférations des fibroblastes, tissu conjonctif et de cellules épithéliales formé un tissu de granulation non spécifique. Le deuxième type est l'inflammation chronique spécifique ou granulomateuse caractérisée par la présence de lésions nodulaires distinctes ou granulomes qui sont agrégées par des macrophages activés ou leurs cellules dérivées (appelées cellules épithélioïdes) et entourées de lymphocytes (**Pahwa, 2020**).

2. Les anti-inflammatoires

les anti-inflammatoires sont des molécules capables de réduire et traiter les symptômes et les signes de l'inflammation aiguë et chronique (**Dinarelo, 2010**). repose sur l'utilisation d'anti inflammatoire stéroïdiens «les corticoïdes » dérivé de la cortisone hormone naturellement secrétée dans l'organisme par les glandes surrénales, Ils ont une action anti inflammatoire puissante (**Amzallag, 2019**) reprisent la thérapie standard pour réduit l'inflammation (**de Sá Coutinho, 2018**) ; et les anti inflammation non stéroïdiens (AINS) sont définis par opposition aux corticoïdes (AIS) sont des médicaments destiné à prévenir ou à contenir les manifestation inflammatoire (**Amzallag, 2019**), ont une efficacité limitée. de plus les agent bioactive naturellement ont une activité anti inflammatoire exemple resvératrol, 3, 40,5-trihydroxystilbène (**de Sá Coutinho, 2018**) leur application prolongée risque d'entraîner des effets toxiques graves (**Yuan et al., 2020**).

- **Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens :**

Abréviation : AINS, c'est une classe de médicaments qui soulagent l'inflammation, la douleur et la fièvre. Sont variés chimiquement mais ont des effets thérapeutiques et indésirables similaires. Sont des substances de dérivés d'acide organiques. (**Saad et Mathew, 2020**).

- **Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) :**

Couramment appelée les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiens, synthétisée par la glande surrénale. Les médicaments GC conservant la structure et pharmacologie des hormones cortisol endogènes, ont plusieurs actions telles que l'action anti-inflammatoires immunosuppresseurs antiprolifératifs et vasoconstricteurs. Ils sont utilisés en cas d'insuffisance corticosurrénale et l'hyperplasie congénitale des surrénale (**Yasir et al., 2020**).

2.2.Histoire du développement de la corticothérapie :

En 1930, il a été prouvé pour la première fois que l'extrait de cortex surrénalien pouvait résister à l'insuffisance surrénalienne humaine. , Il ne s'agit évidemment pas de corticostéroïdes, mais de tous les stéroïdes. En 1940, il est entendu qu'il existe deux catégories: les substances qui provoquent la rétention de sodium et d'eau, et les substances qui neutralisent le choc et l'inflammation. En 1952, plusieurs productions semi-synthétiques de cortisone ont remporté un certain succès. Entre 1954 et 1958, six stéroïdes anabolisants ont été introduits pour la thérapie anti-inflammatoire systémique. En 1960, tous les effets

Toxiques de l'utilisation à long terme de corticostéroïdes avaient été décrits (Benedek, 2011).

2.3. La structure des glucocorticoïdes :

Les structures moléculaires des GC est similaires. L'administration de prednisone inactive transformée en prednisone active, la seule différence entre la méthylprednisolone est la simple substitution du méthyle. La bêtaméthasone est dexaméthasone sont des isomères optiques qui ne diffèrentes que dans direction méthyle indiquée (par similaires et peut être utilisée) par l'astérisque, la triamcinolone à une structure similaire et peut être utilisée comme préparation à action prolongée en ajoutant un groupe à absorption lent telle que acétate pour obtenue d'autre produits similaires aux préparations à action prolongée. (Becker, 2013).

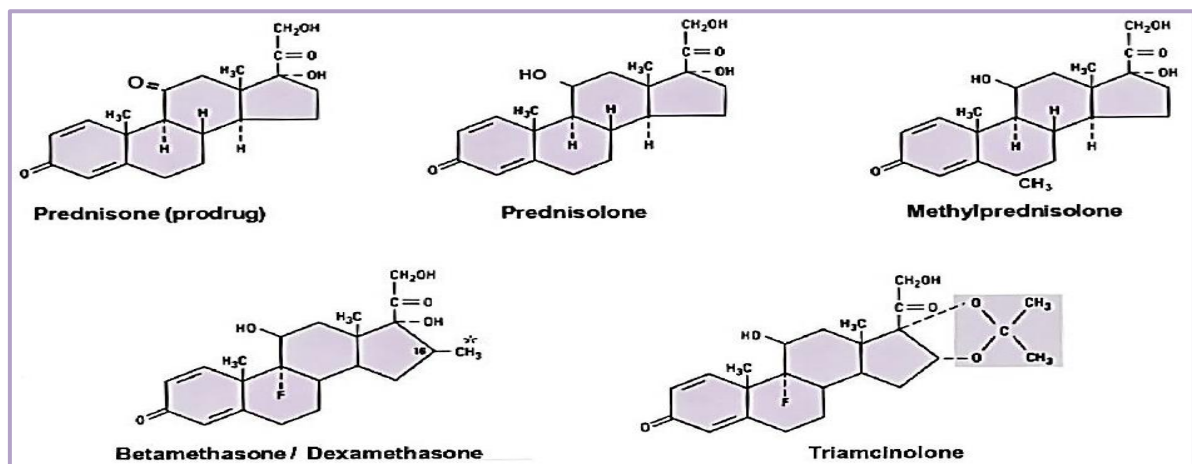


Figure 8: Structure chimique des GC (Becker, 2013).

2.4. Propriétés physico-chimique

Ces stéroïdes de synthèse se présentent sous forme de poudres cristallines blanches et inodores. Ces molécules sont toutes très peu hydrosolubles, moyennement solubles dans les alcools et relativement solubles dans les solvants organiques (Bastiane, 2015).

2.5. Pharmacocinétique

2.5.1. Absorbtion:

Quelle que soit la voie d'administration (orale, cutanée, muqueuse, oculaire) l'absorbtion est bonne, l'absorbtion intramusculaires peut être rapide ou lent (Belmin *et al.*, 2016). L'absorbtion des GC dépendant la forme libre ou lie, les GC libres sont liposolubles utilisées dans des comprimés ou lié sous formes aster ou de sels. Les ester liposolubles pour l'administration orale et intramusculaires,, intra lésionnelle, intra articulaire (exemple acétate

de DXN). Les sels sont généralement hydrosolubles pour administration intraveineuse exemple le dexaméthasone. La plupart des corticoïdes oraux, qu'ils soient libres, ester ou sels, peuvent être facilement absorbés en 30 min environ. (Firestein *et al.*, 2020).

Tableau I: Les principaux corticostéroïdes utilisés (Nicolaidis *et al.*, 2018).

Glucocorticoïdes	Dose équivalente (mg)	Puissance glucocorticoïde	Suppression HPA	Puissance minéralocorticoïde	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
Courte durée d'action						
Cortisol	20,0	1,0	1,0	1,0	90	8-12
Cortisone	25,0	0,8		0,8	80-118	8-12
À action intermédiaire						
Prednisone	5,0	4,0	4,0	0,3	60	18-36
Prednisolone	5,0	5,0		0,3	115-200	18-36
Triamcinolone	4,0	5,0	4,0	0	30	18-36
Méthylprednisolone	4,0	5,0	4,0	0	180	18-36
Action longue						
Dexaméthasone	0,75	30	17	0	200	36-54
Bétaméthasone	0,6	25-40		0	300	36-54
Minéralocorticoïdes						
Fludrocortisone	2,0	dix	12,0	250	200	18-36
Acétate de désoxycorticostérone		0		20	70	

2.5.2. Distribution :

Les GC se lient à les protéines sériques transcortine avec haut affinité et l'albumine par affinité faible, MTP et la DXN se lié principalement à l'albumine (Becker, 2016) Après 2 heures le prednisone atteint le pic de CP. Concernant la distribution, la majorité des GC sont rapidement distribuées du sang vers les muscles, foie, la peau, intestins et les reins, il passe dans placenta et le lait maternel. (Gupta et Singh-Radcliff, 2013).

2.5.3. Métabolisme :

La métabolisme des GC principalement hépatique, par les réactions des oxydation réduction et la conjugaison en des métabolites inactive pour l'élimination (**Firestein et al., 2020**). Il existe deux types d'enzymes 11-bêta-HSD dans le corps impliquent dans le métabolisme de ces médicaments, la 11bêta-HSD-1 une réductase principale pour convertir le prednisone inactive en prednisolone active. La 11bêta HSD-2 agit comme réductase et transformer la prednisolone en prednisone. Le *cytochrome P450 (cyp) 3A4* aussi essentiel dans la phase I de métabolisme (**Schijvens et al., 2018**). Le DXN ne change pas par le 11bêta HSD 2 contrairement de l'hydrocortisone (**Hindmarsh et Geertsma, 2017**), Il métabolisé par le cytochrome 3A4. Le méthyle prednisolone et fludrocortisone sont métabolisés en des composés inactifs. La cortisone synthétique enzymatiquement réduit en dérivé 11-B-HSD avant d'être activé biologiquement. (**Gupta et Singh-Radcliff, 2013**).

2.5.4. Elimination :

Les métabolites de glucocorticoïdes et la petite fraction non métabolisés tous sont éliminées par voie rénale (**Firestein et al., 2020**).

2.6. pharmacodynamie

2.6.1. Les récepteurs des glucocorticoïdes GR:

Appartenant à la famille des récepteurs nucléaires, est sont des facteurs de transcriptions contrôlés par un ligand, présentant dans le cytoplasme et régule la transcription des gènes cibles par GC dans le noyau, les GR sont des protéines modulaires de 5 à 6 régions : la région A/B ou N-terminale(NTD), la région C et E ou le domaine DBD, région HR et la région LBD(C-terminale) (**Kino, 2017**).



Figure 9 : Organisation structurale des récepteurs nucléaires (**Fruchart et al., 2019**)

Le domaine A/B a pour fonction d'activer la transcription 1 (**AF1-1**), qui peut être agit en coopération avec **AF-2** situé dans la région LBD du récepteur, puis DBD contenant un

motif de doigt de zinc se lie à l'ADN, qui est la région de liaison à l'ADN. La deuxième est la région charnière HR, et la région LBD comparant une partie de l'interaction avec les Protéine de choc thermique HSP, et se termine par la deuxième fonction de transcription 2 AF-2. L'activation de l'AF-1 et de l'AF-2 interagit avec les coactivateurs transcriptionnels qui se lient à l'ARN polymérase II (Ortsater *et al.*, 2012).

2.6.2. Les mécanismes anti-inflammatoires, immunosuppresseurs :

2.6.2.1. L'effet génomique:

La GC est une molécule lipophile de faible PM. Elle est facilement délivrée au intérieur de la cellule et fixée à son récepteur cytoplasmique pour jouer son propre rôle: elle se lie directement à l'ADN dans la région promotrice du gène cible par liaison positive, activant et régulant La transcription de gènes inflammatoires tels que l'annexine, l'IL10, l'IKB, les enzymes gluconéogéniques (amino-transférase, la sérine déshydrogénase ou phosphoénol pyruvate carboxykinase) c'est la *Transactivation*. Ou par liaison négative appelée *Transrépression* consiste à modifier l'expression des protéines régulatrices immunitaires et des protéines pro-inflammatoires en compétition les coactivateurs nucléaires entre le complexe ligand-R et les facteurs de transcription (Strehl, *et al.*, 2019).

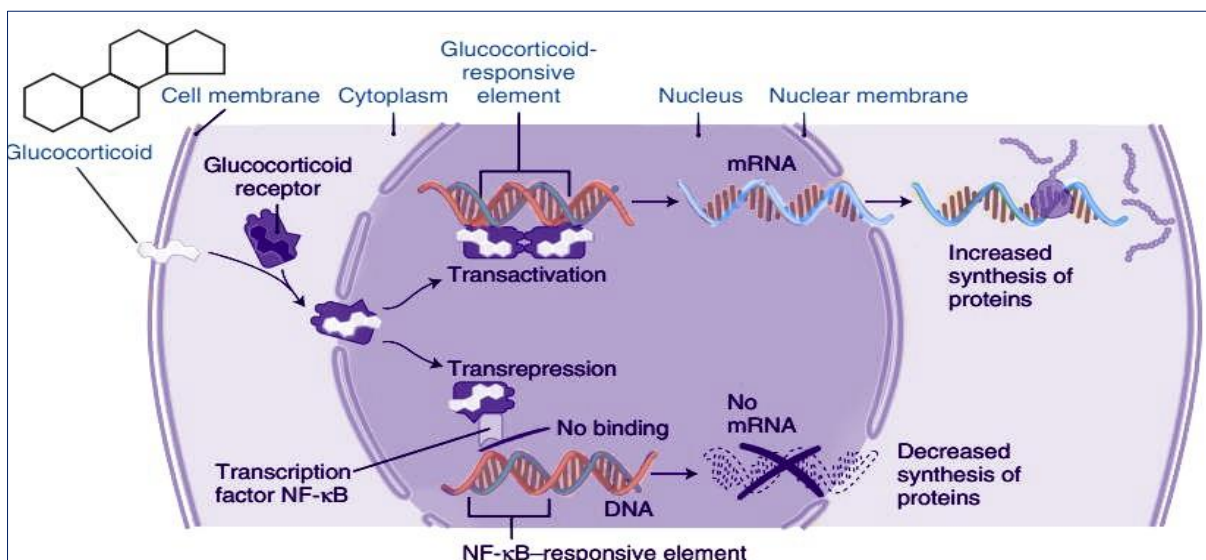


Figure 10: Le mécanisme génomique des glucocorticoïdes (Jacobs et Bijlsma, 2017).

À façon indirecte par l'interaction protéines qui se lient à des facteurs de transcriptions peut inhiber l'activité de nombreux gènes pro-inflammatoire comme le facteur (NF-KB) et la protéine activatrice 1 AF-1 est aussi une transrépression. Il y a autre effet sur stabilité de

ARNm de plusieurs cytokines inhibe la synthèse et augmente leur dégradation de ARNm, aussi effet sur les histones provoquant l'inhibition de l'acétylation (Alangari, 2010).

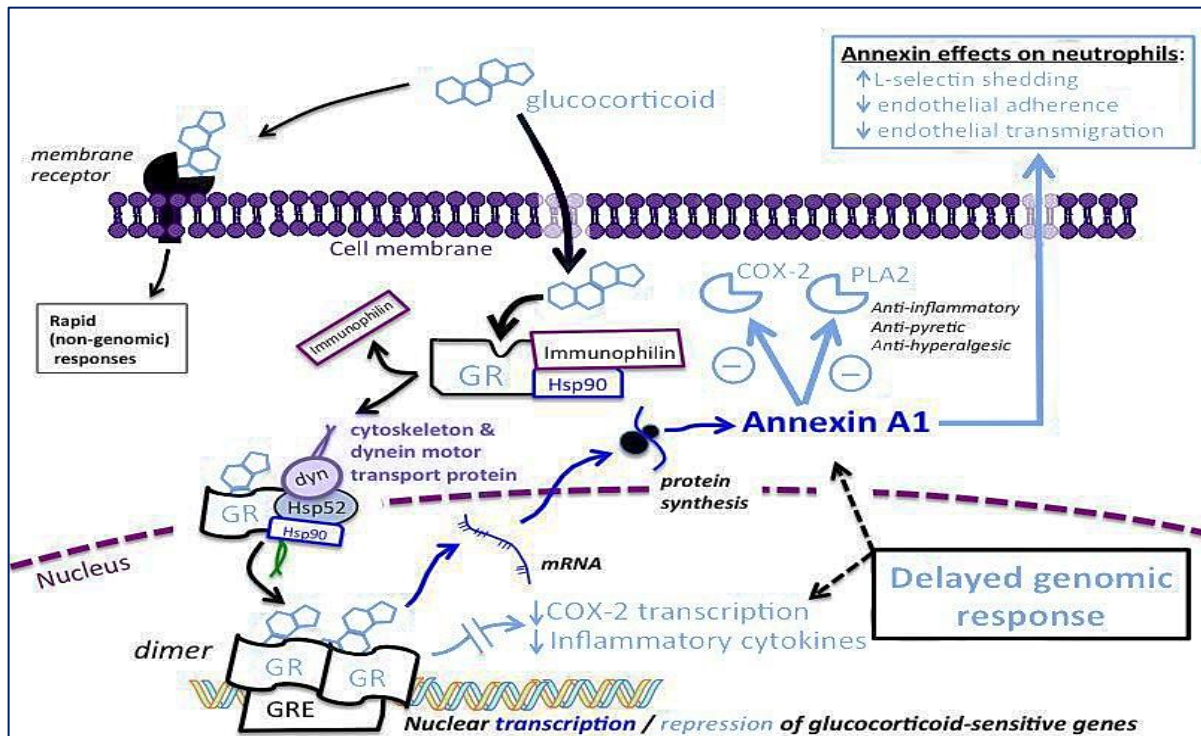


Figure 11 : Le mécanisme des GC (Barthman, 2017).

2.6.2.2. L'effet Non génomique :

C'est en cas de l'administration des doses élevées, les GC sont fixé sur les récepteurs membranaires dans les cellules cibles comme LymphocytesT et intervenant dans le cycle du Ca^{+} et du Na à travers le membrane et provoque une diminution rapide de l'inflammation (Yasir *et al.*, 2020).

En résumé les effets anti inflammatoire et immunosuppresseur des GC dans la liste suivant :

- inhiber l'expression de molécules l'adhésion, ce qui empêche le roulement, l'adhérence et l'extravasation de neutrophiles sur le site de l'inflammation.
- Augment l'apoptose des Lymphocyte T, Neutrophiles, basophiles et éosinophiles.
- Diminuer l'expression de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires. (Cruz-Topete et Cidlowski, 2015).

- Expression des récepteurs MHC-Classe-II et FC réduite sur les macrophages et les monocytes, et également diminution de la phagocytose des macrophages et de la présentation de l'antigène.
- Diminution de la prolifération des fibroblastes.
- Réduire la formation de dérivés d'acide arachidonique en favorisant la synthèse de la lipocortine A qui inhibe la phospholipase A2 (Yassir *et al.*, 2020).

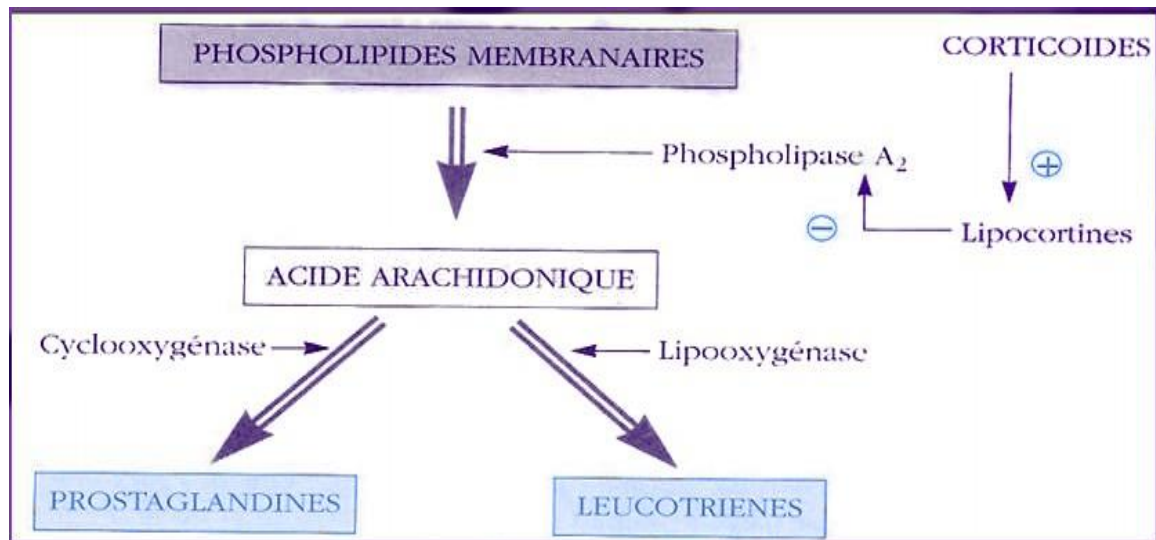


Figure12 : Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les GC (Bodin *et al.*, 2015)

2.6.3. Rôle dans Le métabolisme :

Les GC ont un effet sur le métabolisme des glucides, lipides et protéines. Il inhibe la sécrétion d'insuline et l'absorption périphérique de glucose et son utilisation par les tissus et leur transfert dans les cellules. Ils favorisent le néoglucogénèse. Pour les protéines, les GC détruisent les protéines structurales (os, peau, muscle, tissus conjonctif) inhibent la synthèse et la captation des acides aminés. Concernant leur effet sur les lipides est l'activation de la lipolyse dans les tissus adipeux, active la lipase cellulaire hormonale qui régule le métabolisme des acides gras AG, peut être active la lipolyse par la sécrétion des hormones de croissance (Martin *et al.*, 2017).

2.6.4. Effets minéralocorticoïde :

En cas d'utilisation des doses fortes et à long terme, les GC fixés sur les récepteurs des minéralocorticoïdes provoquent une augmentation de sodium et une diminution de potassium (Yasir *et al.*, 2020).

2.6.5. Effet sur axe hypothalamus hypophysaire surrénalien :

Les GC produisent une rétroaction négative Sur la sécrétion L'hormone adrénocorticotrope (ACTH), Hormone dans hypophyse Et de CRF dans L'hypothalamus montré Dans la **figure13 (Bayot et Faron, 2014)**.

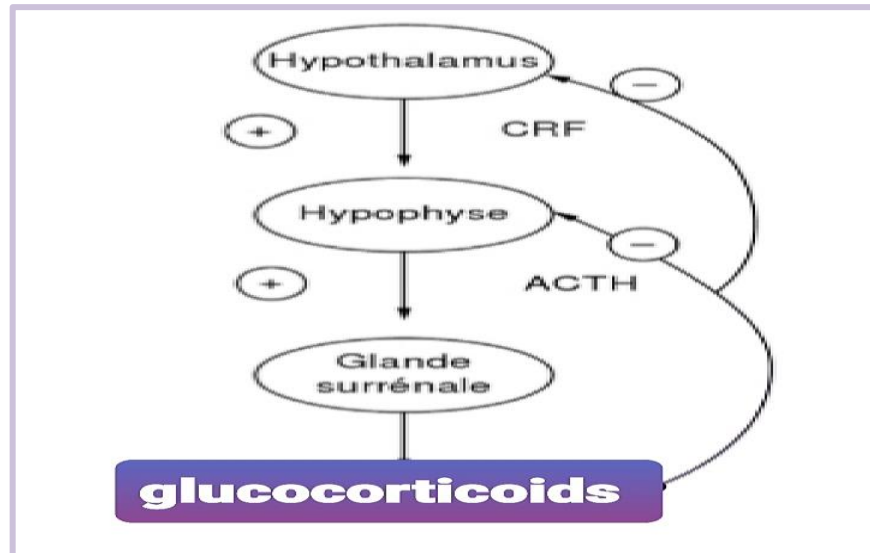


Figure 13 : rétroaction négative (Bayot et Faron, 2014)

2.6.6. Effet sur l'œil :

Les GC sont utilisés pour traiter des affections inflammatoires oculaires, Le ciblage des maladies oculaires possible par applications topiques telles que des collyres et des onguents, ou par des injections intravitréennes pour cibler principalement l'arrière de l'œil. L'action thérapeutique médié par des actions génomiques via le récepteur du glucocorticoïde (GR) situé dans le cytosol. L'expression omniprésente de GR suggère un rôle crucial de la signalisation des glucocorticoïdes dans toutes les cellules. Diverses actions de signalisation des GC se sont avérées être en effet spécifiques du type de cellule (Sulaiman *et al.*, 2018).

3. Toxicité médicamenteuse par les glucocorticoïdes

La toxicité des médicaments reste le principal défi du développement de médicaments et peut affecter divers processus biologiques impliquant un seul ou plusieurs organes cibles : Le cœur, le foie, les reins, le système nerveux central et l'appareil génitale (Schmidt, 2019). L'utilisation de GC liée à des dommages peut affecter tout le système et ont nombreux effet indésirable indépendant de la maladie traité (Apostolopoulos, 2016), Y compris les complications à court terme et à long terme qui sont associée à la dose et à la dose cumulée de GC (Gensler, 2012).

Leur toxicité aiguë et chronique peut évoluée au niveau comportementale (myopathie) ou physiologique (trouble sexuel) seront discutée par la suit.

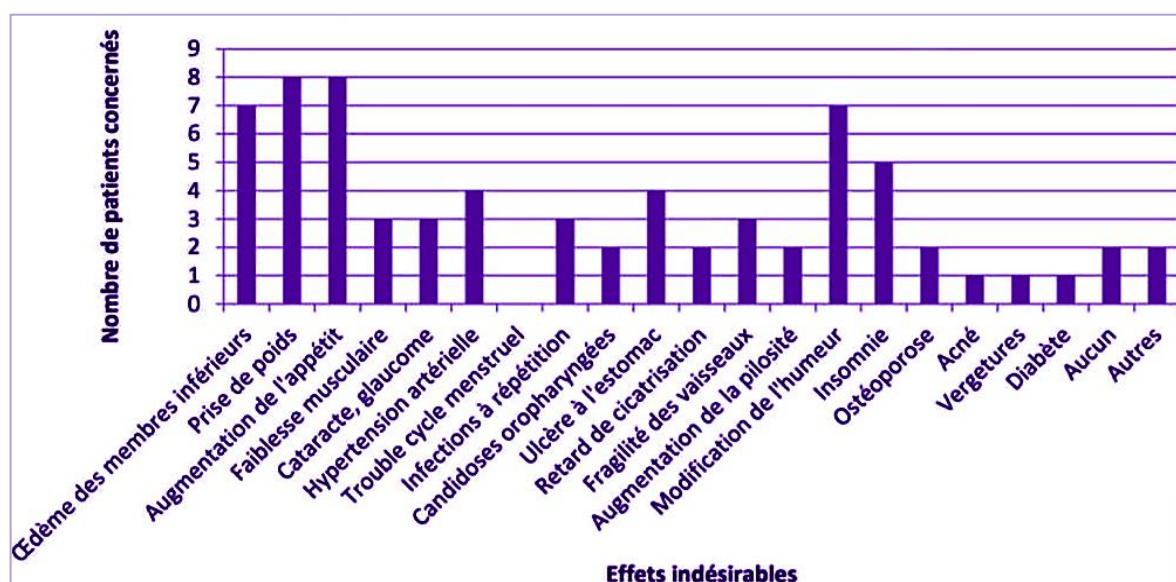


Figure14: Repartitionnes effets indésirable sous corticothérapie prolongée (BASTIAN, 2015)

3.1. Les facteurs de risque influant la toxicité :

- **La dose :** faible dose possible d'induire des effets secondaires et en raison de leur demi de vie augmenté, notamment au niveau osseux. la prise chroniques de GC (mg /j) ne parviennent pas protéger les patients contre insuffisances surrénalienne relative en cas d'affectation aiguë augmente la demande de cortisol du corps.
- **La durée:** la corticothérapie pendant longtemps (quelque jour) risque d'entraîner des complications chroniques.
- **La voie d'administration :**
 - **La voie orale :** la plus utilisé pour le traitement des maladies chroniques cela implique des effets systémiques.

- **La voie rectale** : est équivalent à la voie orale en toxicité systématique.
 - **La voie inhalée** : (rhinite allergiques, sinusite chroniques, asthme).
 - **Topique** au niveau de la peau (affectation cutané inflammatoire ou allergiques)
 - **la voie injectable** (arthrite ou périarthrite inflammatoire) leur absorption lente et prolongé injection unique de certains GC peut causer le syndrome de cushing.
- **Moment d'administration** : L'administration d'un corticoïde le soir inhibe davantage le pic nocturne D'ACTH donc supprimé de l'axe cortico (**maitre, 2017**).
- **Les facteurs individuels** : les variations entre les sujets influant le risque toxique :
- **L'âge**: diminution de la demi-vie plasmatique de la prednisolone chez l'enfant et augmentation de CP de prednisolone chez le sujet de plus de 65 ans.
 - **Le sexe**: la clairance de MTP est plus grande chez la femme, contrebalancée cependant par un effet supprimeur plus important sur la cortisolémie(**Wechsler et Chosidow, 1997**).
 - **L'état pathologique** :
 - **Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)**: la résorption des GC est diminuée, avec l'augmentation de la concentration en GC au niveau de la membrane de l'intestin lésée.
 - **Hypoalbuminémie**: une augmentation des effets indésirables par augmentation de la fraction libre de la molécule.
 - **Hépatopathies**: on note une diminution de l'hydroxylation de la prednisone, cependant le taux reste assez important car la clairance de la prednisolone diminue fortement.
 - **Maladies rénales**: d'après des observations chez les transplantés rénaux, la clairance de la créatinine évoluerait de façon parallèle à la clairance de la prednisolone (**Emilie, 2011**).
 - **La variation de métabolisme des glucocorticoïdes.**
 - **L'état nutritionnel** (**Maitre, 2017**).
 - **L'état physiologique** : L'obésité : le volume de distribution **Vd** est augmenté tandis que la clairance rapportée au poids du patient en kg est diminuée. (**Emilie, 2011**).
- **Interactions médicamenteuse** (**Maitre, 2017**).

3.2. Toxicité aigüe

- Neurologique : Psychose, euphorie, anxiété, insomnie, augmentation de l'appétit.
- Cutanée : Mauvaise cicatrisation des plaies, éruptions, acnéiformes.

- Cardiovasculaire : Rétention hydrique, arythmie.
- Endocrinienne : Hyperglycémie ; Suppression de la fonction surrénalienne.
- Oculaires : la sensation d'yeux secs, flous, sujets à la fatigue.
- Musculo-squelettique : Myopathie (**Wen et al., 2011**).

3.3. Toxicité chronique

3.3.1. Effet sur le système cardio-vasculaire

Le degré d'activité minéraloïde peut provoquer un œdème, une prise de poids, une augmentation de la pression artérielle et une insuffisance cardiaque rétention de sodium, dilatation de volume et réactivité accrue aux catécholamine (**Wen et al., 2011**), des arythmies (augmentation de l'excrétion de potassium) ou de la tétanie (hypocalcémie) et des modifications électrocardiographiques (hypocalcémie) et aggraver l'athérosclérose. Les effets sur les lipides conduisent à l'athérosclérose et la dyslipidémie est un facteur de risque cardiovasculaire (**Firestein et al., 2016**).

3.3.2. Effet sur l'endocrine

3.3.2.1. Insuffisance secondaire surrénal :

Les concentrations élevées des GC exogènes sont remplacés les GC naturels, qui produisent une rétroaction négative sur l'axe hypothalamus-hypophysaire, supprimée ou considérablement réduite la sécrétion d'ACTH. Cela conduit à une atrophie du cortex surrénalien, qui est irréversible, rendant le corps incapable de produire son propre cortisol physiologique (**Sherwood et Ectors, 2015**).

3.3.2.2. Diabète

les GC contribuent au développement de l'hyperglycémie ils augmentent la production hépatique de glucose par la transcription des gènes anti-inflammatoires et métaboliques (Phosphoénol pyruvate carboxykinase PEPCK) ; La résistance à l'insuline résulte d'une réduction de la signalisation intracellulaire dans les organes cibles et d'une réduction du transport du glucose, production excessive de glucose à jeun par le foie, ainsi qu'une lipolyse adipocytaire et protéolyse excessive, Explique l'augmentation de l'utilisabilité du substrat pour activé la voie de gluconéogenèse (aa, glycérol, Ag).Déficit de la sécrétion d'insuline due à des modifications des canaux calciques intracellulaires nécessaires à l'exocytose des vésicules d'insuline (**Bastin et Andreelli, 2020**).

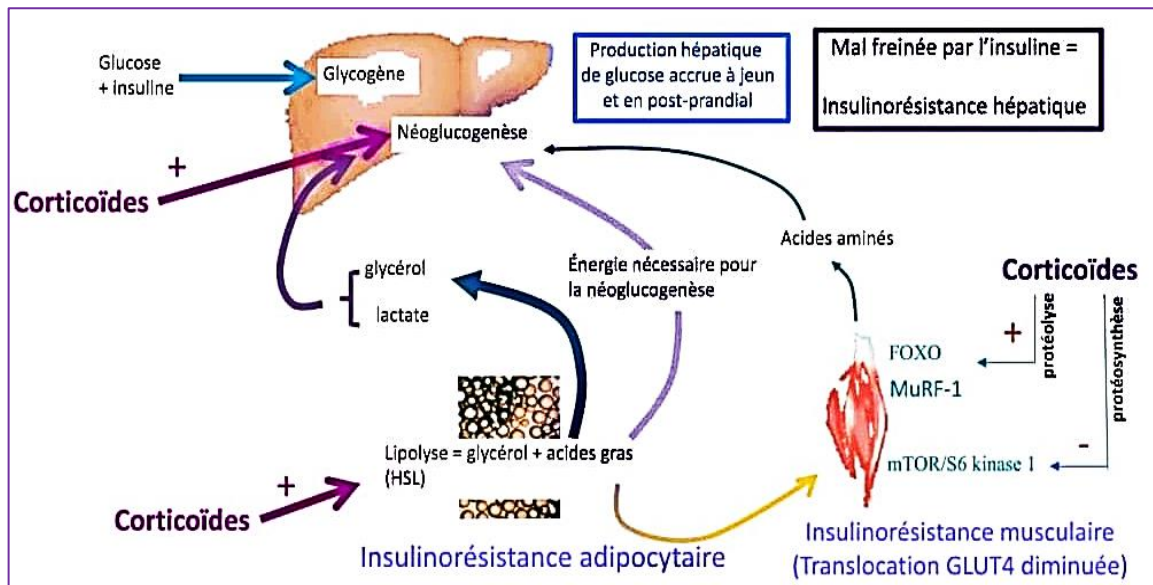


Figure15 : effet des GC sur la production hépatique de glucose (Bastin et Andreelli, 2020).

3.3.3. Syndrome de cushingoïde et prise de poids :

La corticothérapie prolongée souvent du poids gain et redistribution du tissu adipeux ce qui entraîne des caractéristiques cushingoïde (obésité tronculaire tissu adipeux facial) C'est-à-dire face lunaire et tissu adipeux dorsocervicale (Liu *et al.*, 2013).

La dose élevée causer une hypertriglycémie avec plasma laiteux, cela est résultat une accumulation anormale de graisses alimentaires, Diminution de l'activité lipolytique et une intolérance au glucose, une signification entre l'exposition aux GC et l'hypercholestérolémie qui responsable d'un risque accru de maladie vasculaire athérosclérose (Aronson, 2010).

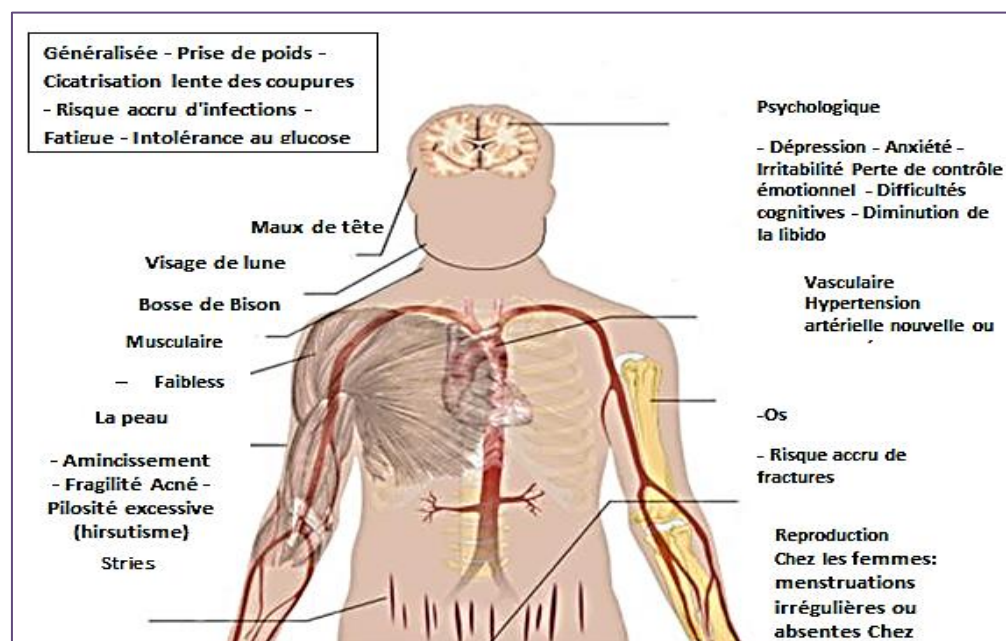


Figure16 : syndrome de cushingoïde (Chebani, 2020)

3.3.4. Toxicité digestive :

Le traitement par GC est associé au risque de complications gastro-intestinales, y compris la gastrite, la formation d'ulcères, la perforation et les saignements, la dyspepsie, les ballonnements et les ulcères de l'œsophage. Corrélation significative entre l'utilisation de la GC et l'ulcère gastroduodéal. Des données récentes suggèrent que les GC seuls présentent un risque moindre de carcinogenèse, Mais lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les effets secondaires, la pancréatite aiguë et d'autres médicaments sont utilisés ensemble, la situation sera considérablement aggravée (**liu et al., 2013**).

3.3.5. Effet sur le système musculo-squelettiques

3.3.5.1. Ostéoporose :

- **Direct :**

- Des concentrations élevées de GC réduisent considérablement le taux de formation osseuse. réduire le nombre d'ostéoblastes, car la réduction de la différenciation des ostéoblastes comprend l'induction du facteur de transcription adipogène (PPAR γ) et l'inhibition de la signalisation de la protéine Wnt.
- Réduction de nombre et l'activité des ostéocytes.
- apoptose accrue des ostéoblastes et ostéocytes associée à l'activation de la caspase 3.
- Réduction de la fonction des ostéoblastes est grâce aux effets antianaboliques de la GC Réduction de la viabilité des ostéocytes (**Briot et Roux, 2015**).

- **Indirect :**

Les effets de GC sur le métabolisme du Ca⁺, due à la réduction d'absorption gastro-intestinale du Ca⁺ et provoque une hypercalciurie (risque de lithiase et néphrocalcinose (**Bacchetta et Linglart, 2015**)). Les GC réduisent la production d'hormones stéroïdes sexuelles, et l'hypogonadisme peut à lui seul induire une augmentation de la résorption d'os (**Briot et Roux, 2015**).

3.3.5.2. Myopathie :

Les GC modifient le métabolisme des protéines. Ils diminuent le taux de synthèse des protéines conduisant à une atrophie musculaire par l'inhibition de transport des aa dans le muscle pour limiter la synthèse protéique. L'inhibition d'action stimulante de l'insuline, du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 et des aa (leucine en particulier) sur la

phosphorylation de deux facteurs clés (4E-BP1 et S6K1) sont deux facteurs qui en contrôlant l'étape d'initiation de la traduction de l'ARNm ; provoquent une atrophie musculaire en inhibant la myogenèse par la régulation négative de la myogénine ; ils stimulent également la production de myostatine par les muscles. La myostatine inhibe le développement de la masse musculaire (**Gupta et Gupta, 2013**).

3.3.5.3. Retard de croissance

Les mécanismes de suppression de croissance comprend l'effet des GC sur les composants essentiels de l'anabolisme et de la croissance y compris le métabolisme osseux, la rétention d'azote et l'effet sur la formation de collagène les GC entraîne une inhibition de libération de l'hormone de croissance **W** et la biodisponibilité de facteurs de croissance comme l'insuline-1 (**Oray, 2016**).

3.3.6. Effets sur la reproduction :

Les GC agissent au niveau des gonades en diminuant la synthèse des hormones sexuelles: progestérones, œstrogènes et testostérones :

- *chez la femme* ceci se manifeste par trouble du cycle menstruel allant jusqu'à l'aménorrhée
- *Chez l'homme* la baisse de testostérone engendre une impuissance ainsi qu'une modification de la motilité et du nombre de spermatozoïdes (**Bastian, 2015**).

3.3.7. Toxicité oculaire :

Les GC après le traitement de maladies oculaires et non oculaires, affecté plusieurs phénomènes au niveau oculaire: altération de prolifération, métabolisme, différenciation, apoptose, survie de cellules, l'expression des protéines, transduction se signale ses actions médiée par modulation génomique et non génomique entraîne des modifications anormales de structures ou de motilité cellulaire (**Sulaiman, 2018**).ce qui l'origine de toxicité oculaire a l'utilisation à long terme de GC comprend l'exophtalmie, la cataracte sous-scapulaire postérieure, la rétinopathie ou l'hypertension oculaire. Ils peuvent s'aggraver en glaucome et des lésions du nerf optique (**Wen et al., 2011**).

Les effets indésirable sensible chez les patients ayant des facteurs de risque, notamment des antécédents personnels ou familiaux de glaucome, de diabète sucré de type I pré-existant et de maladie du tissu conjonctif (**Sulaiman, 2018**).

3.3.8. Trouble immunitaire:

- **Infection** : les GC augmentent le risque d'infection par les bactéries, les virus, champignon. Les infections signalées dans l'utilisation de ces médicaments mentionnée dans le tableau suivant (Md *et al* 2017).

Tableau II : Les infections signalées dans l'utilisation des GC (Md *et al* 2017).

Bactéries	Gram-positives-Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Nocardia spp. Pseudomonas à Gram négatif, Klebsiela, Salmonella, Légionnelle spp. Mycobacterium spp.
Champignons	Aspergillus, Candida, Cryptococcose, mycoses endémiques. Fusarium, Scedosporium, Trichosporon, zygomycètes
Virus	Herpèsvirus, entérovirus, hépatite B et hépatite
Parasites	Parasites Strongyloides stercorales

- **Cancer** : L'immunosuppression conduit par les corticoïdes lié à le développement des cancers de la peau non mélanique, le carcinome baso-cellulaire et le sarcome de Kaposi, et les troubles lymphoprolifératif (wen *et al.*, 2011).

3.3.9. Effets secondaires neuropsychiatriques :

Les GC ont des changements d'humeur importants, mais leurs effets sont importants, y compris la labilité de l'humeur, la dépression, la manie, les symptômes bipolaires, l'anxiété, la psychose et les idées suicidaires. Avec Effets cognitifs qui rendent la concentration difficile, mais affectent également la mémoire déclarative, la mémoire de travail, l'abstraction et l'analyse, délire ou une démence ainsi des symptômes de confusion. On pense que la réduction de la dose et / ou l'arrêt du traitement atténuent rapidement la plupart de ces effets. (Cho *et al.*, 2019).

3.3.10. Effets cutanées :

Les GC sont connus pour causer des traits cushingoïde, y compris des stries, des ecchymoses faciles, un purpura, un hirsutisme, une alopécie, une folliculite, une acné et, parfois, une hyperpigmentation (Wen *et al.*, 2011).

3.4. Interactions médicamenteuse :

L'interaction médicamenteuse fait référence à un événement caractérisé par altérations de l'activité des médicaments induit par administration de médicaments, alimentation ou d'autres facteurs extrinsèques ou intrinsèques. L'altération peut augmenter ou diminuer ou créer nouvelle effet qu'aucun deux ne produit sur son propre en conséquence,

l'efficacité ou la toxicité du médicament est souvent modifiée l'effet, Deux mécanismes d'interactions médicamenteuses :

3.4.1. Interaction pharmacodynamie :

Ciblée l'activité pharmacologique de médicaments sans en influencer la concentration plasmatique en fonction de temps généralement avec deux médicaments ils sont concurrent pour se lier au même récepteur il peut s'agir d'une addition ou d'un antagoniste (Zeitlinger, 2016).

Tableau III : l'interaction des GC (Karalliedde *et al.*, 2010) (Vayre *et al.*, 2003) (pascale et dominique, 2014).

Médicament	Effets	Mécanisme
Analgésique + AINS	↑ le risque d'ulcération et saignement gastro-intestinaux	Effet additif
Amphotrine	Risque de l'hyperkaliémie	Effet additif
Anti hypertensifs et insuffisance cardiaque	↓ Effet hypotensive	Les GC provoquent rétention de sodium et d'eau entraîne une augmentation de pression artérielle
Vasodilatateur Antihypertensive	risque d'hyperglycémie lorsque diazoxide est Co-administré avec corticoïdes	Effet additif les deux médicaments ont un effet hyperglycémique
Bronchodilatateur	Risque d'hypokaliémie	Effet additif
Béta-bloquant	↓ Efficacité des béta bloquant	les minéraloïde provoque augmentation de pression artérielle suit à la rétention de sodium et d'eau
Calcium	↓ De niveaux de calcium	↓ Absorption ↑ Excrétion
Cardiaque glycosides Digoxin	Risque toxicité de la digoxine en raison d'hypokaliémie	Les corticoïdes peuvent provoquer une hypokaliémie
L'anticoagulant	↑ Le risque hémorragique	
antidiabétique	Déséquilibre glycémique	Les glucocorticoïdes hyperglycémiant
Agent anti plaquettes Aspirine	↓ Taux d'aspirine Risque de Toxicité salicylate lors de l'arrêt des GC risque d'ulcération gastrique lorsque l'aspirine est co-administration avec des corticoïdes	

3.4.2. Interactions pharmacocinétique :

Modifications de concentration du médicament en fonction du temps le corps humain est modifié selon le profil ADEM :

Absorption : certains médicaments peuvent modifier la biodisponibilité exemple : les analgésiques ont un fort impact sur le taux d'absorption entraîne un retard de l'action et l'apparition des effets danger (Zeitlinger, 2016).

Distribution : les médicaments fortement liée aux protéines plasmatiques peuvent être remplacé par un autre médicament à partir de son site de liaison risque de surdosage.

Métabolisme : l'abondance des enzymes fait de cette étape la source d'interaction pharmacocinétique qui participe à la augmentation ou diminution de l'activité (**Aquino et al., 2016**) par :

- **Inhibition**: la co-administration d'inhibiteurs de CYP3A4 peut entraîner une forte augmentation des CP des corticoïdes, ce phénomène peut induire la suppression de fonction surrénalienne.
- **Induction**: la co-administration des indicateur enzymatique peuvent stimule le métabolisme des corticoïdes systémiques et limiter l'effet thérapeutique donc nécessite une augmentation de posologie de corticoïdes (**Hansten et al., 2016**).

Élimination : dérangement l'excrétion d'un médicament par autre médicaments sous la modification de Ph urinaire, la réduction de la filtration glomérulaire ou la diminution de la sécrétion tubulaire (**Aquino et al., 2016**).

Tableau IV : interaction cinétique des GC (**Karalliedde et al., 2010**) :

MEDICAMENT	EFFET	Interaction métabolique
ANTIEMITICS	↑ Niveaux de dexaméthasone et de méthylprédnisolone	Inhibition de CYP3A4
ANTIFONGALS	↑ Corticoïdes de suppression surrénalienne qui peuvent provoquer des infections et produite une réponse inadéquate	
PROTEASE INHIBITEURS DE RITONAV	↑ Toux plasmatique de betamethasone de descaméthasone d'hydrocortisone et de budesonide intranasal et fluticasone associée au ritonavir	
Jus de pamplemousse	↓ Effets suppressifs surréaliens des corticoïdes	
Analgisique + AINS	↓ De taux de parécoscib	Induction de CYP3A4
Paclitaxel	↓ Concentration p du pallitaxel ↓ L'efficacité du paclitaxel	
Tamoxifene	↓ La concentration plasmatique tamoxifene	
Ciclosporine	↓ Concentration p de ciclosporine et risque de rejet de greffe	
Antidépresseure	↓ Concentration p de corticoïdes	Induction de CYP3A4
Stimulants du SNC modafinil	↓ les niveaux de modafinil	
antiépileptiques carbamazépine phénytoïne phénobarbital	↓ concentration p de corticoïdes et risque de mauvaise réponse thérapeutique inadéquate qui ne serait pas souhaitable si elle était utilisée par Ex œdème cérébral	
Mycophénolate	↓ concentration p de mycophénolate et risque de rejet de greffe	
		Induction des enzymes UGT

3.5. Surdosage :

La réponse à un surdosage va de l'asymptomatique à la mort et malgré une réanimation. Renforcement excessive des actions pharmacologique conduit à des symptômes douleur abdominales, des nausées, des vomissements, de la somnolence, des étourdissements, des maux de tête, des bourdonnements d'oreille et un nystagmus (Puckett, 2020).

4. Les préventions lors l'utilisation des GC :

- Une descente progressive doit être réglée pour réduire la rétroaction négative et laisser le temps aux glandes de redémarrer (Casenaz *et al.*, 2018).
- *surveillance clinique* : poids, tour de taille et distribution des graisses corporelles La pression artérielle.
- *Surveillance biologique*: glycémie, profil lipidique, minéral osseux.
- *Médicament préventif* : les vaccins (pour les effets infectieux), calcium et vitamine D.
- *Régime diététique*: hypocalorique, pauvre en glucides, riche en protéines (pour éviter l'atrophie musculaire et de gluconéogenèse à base des protéines).
- *Surveillance psychologique* : les psychotropes sédatifs, anti psychique, anti dépresseurs ou tranquillisants (Nowak et Papierska, 2014).

5. Toxicologie analytique Commune des glucocorticoïdes :

Ceci est un bref aperçu de la toxicologie analytique des glucocorticoïdes avec quelques exemples.

5.1. Préparation d'échantillon :

L'extraction sur phase solide SPL est la technique préconisée :

En incluant avec une solution de acide chlorhydrique HCl à température ambiante, les glucocorticoïdes seront libérés de protéines.

- En ajoutant une solution de borate de sodium.
- Centrifugation et mette le surnageant sur le disque conditionné C8.
- Lavage : pour éliminer les protéines adsorbé par une solution de méthanol diluée par eau.
- L'élution : se fait avec acétonitreile, puis ajouter l'eau.
- Extrait est compatible avec la phase mobile pour l'injection directe (Wells, 2013).

5.2. Chromatographie :

Une technique de séparation basée sur l'application de l'échantillon sur la phase stationnaire (une phase solide ou liquide adsorbé sur un support solide) se échantillon est séparée par le déplacement rapidement ou lentement grâce à leur PM ou l'affinité à l'aide d'une phase mobile (liquide ou gaz) (Coskun, 2016).

5.2.1. Chromatographie sur couche mince CCM :

- **Molécule analysée :** Hydrocortisone, prednisolone, etc.
- **Phase stationnaire :** silice
- **Phase mobile :** Benzène/ acétate d'éthyle (1: 1)
- Utiliser la couleur documentation optique des films irradiés aux UV chromatogramme d'analyse contenu de stéroïdes détecté dans le spray utilisez une solution d'éthanol à 10% acide sulfurique, puis chauffé 2 à 4 minutes à 100°C.
- **Ref :** 11 (Bhawani *et al.*, 2010).

5.2.2. Détermination de prednisolone par La chromatographie liquide haute performance HPLC :

- **Phase mobile :** utilisé le méthanol, le tétrahydrofurane et l'eau dans un rapport de 25:25:50 par volume.
- **Phase stationnaire:** colonne HP lichrosphere C8 (240 mm × 5 µm).
- **Longueur d'onde de détection:** 240 nm
- **Volume d'injection:** 10 µL (Chen, *et al.*, 2014).

5.3. Dosage de dexaméthasone par spectrométrie :

Dosage de dexaméthasone par spectrométrie est basé sur l'effet de dexaméthasone sur l'oxydation de l'orange G par le bromate en milieu acide. Le changement d'absorbance comme suivez la progression de la réaction d'oxydation par le spectrophotomètre (Akhoundi-Khalafi et Shishehbore, 2015).

5.4. Elisa pour la détection de prednisolone :

Une méthode rapide, directe, sensible et spécifique de la prednisolone en utilisant des anticorps produits chez des lapins, prednisolone-21-hemisuccinate PSL-21-HS-BSA-immunogène et PSL-21-HS-HRP-enzyme conjuguée (Kumar *et al.*, 2017).

Conclusion

Conclusion :

Dans l'ensemble, la toxicité aux glucocorticoïdes peut cibler divers niveaux métaboliques, les métabolites énergétiques : lipides (responsables du syndrome cushingoïde), glucides (conduisent au diabète) et protéines (endommage la motricité en affectant les muscles), ainsi que les métabolites hydro-électrique accompagnés d'une rétention hydrosodée, mais aussi au niveau organique : neurologique, cardio-vasculaire, endocrinien, oculaire, Musculosequeletique et reproductif. Il existe une association significative, entre les patients atteints de maladies inflammatoires, immunitaires et les symptômes que nous avons mentionné et cela en raison de leurs traitement par des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Les glucocorticoïdes participent aux intoxications médicamenteuses aiguës et chroniques par leurs mécanismes de toxicité ou leurs interactions avec d'autres médicaments qui peuvent aggraver ou produire un nouvel effet. L'évolution de la toxicité est contrôlée par des facteurs liés aux molécules glucocorticoïdes et à l'individu lui-même, de plus, la dose contrôle la variabilité des effets secondaires, mais aussi nous ramène par la suite à prendre en considération la dose cumulative, originaire de plusieurs de leurs propriétés comme la liposoluble.

Compte tenu de tout ce qui précède, la prescription d'un glucocorticoïde sur du long cours doit être une décision murement réfléchié par le prescripteur. Il devra évaluer la supériorité de l'utilisation d'un corticoïde malgré les risques d'effets indésirables par rapport aux complications de la pathologie elle-même si le traitement n'est pas instauré. Les chercheurs doivent en parallèle améliorer ces médicaments importants ou trouver des molécules plus efficaces et moins toxiques.

*Références
bibliographique*

Référence bibliographique

A

- **Akhoundi-Khalafi, A. M., & Shishehbore, M. R. (2015).** A New Technique for Quantitative Determination of Dexamethasone in Pharmaceutical and Biological Samples Using Kinetic Spectrophotometric Method. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2-4.
- **Alangari, A. (2010).** Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Annals of Thoracic Medicine*, 5 (3), 134-135.
- **Amzallag, W. (2019).** Auto immune FR. Zaltbommel, Pays-Bas : Van Haren Publishing. 488 pages.
- **Apostolopoulos, D., Kandane-Rathnayake, R., Raghunath, S., Hoi, A., Nikpour, M., & Morand, E. F. (2016).** Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Science & Medicine*, 3 (1), 1.
- **Aquino, J. P., Barthelemy, L., & Cudennec, T. (2016).** *Guide Pratique Du Vieillissement*. Maarssen, Pays-Bas : Elsevier Gezondheidszorg. 440 pages.
- **Aronson, J. K. (2010).** Meyler's Side Effects of Drugs in Cancer and Immunology (1ère éd.). Elsevier Science.

B

- **Bacchetta, J., & Linglart, A. (2015).** *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*. paris, france : Doin.
- **Barthman, B. (2017)** *Glucocorticoid use in Sports and Exercise Creative Components*. 135 pages.
- **Bastian ; M. L (2015).** *étude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée*. thèse de doctorat : pharmacie, université de lorraine. 144 pages
- **Bastin, M., & Andreelli, F. (2020).** Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. *La Revue de Médecine Interne*, 2-5.
- **Bayot, D., & Faron, G. (2014).** *Pharmacologie pour les sages-femmes*. Berchem, Belgique : De Boeck.
- **Becker, D. E. (2013).** Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesthesia Progress*, 60 (1), 28-29.
- **Becker, M. L., Lovell, D., & Leeder, S. J. (2016).** Pharmacology and Drug Therapy. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 151.
- **Belmin, J., Chassagne, P., Friocourt, P., Gonthier, R., Jeandel, C., Nourhashemi, F., & Pfitzenmeyer, P. (2016).** *Gériatrie*. Maarssen, Pays-Bas : Elsevier Gezondheidszorg.
- **Benedek T. G. (2011).** History of the development of corticosteroid therapy. *Clinical and experimental rheumatology*, 29 (5 Suppl 68),
- **Benly P. (2015).** Role of Histamine in Acute Inflammation. *Savitha Dental College and Hospital, Chennai*. 7 (6), 2015: 373-376
- **Bhawani, S. A., Sulaiman, O., Hashim, R., & Ibrahim, M. N. (2010).** Thin-Layer Chromatographic Analysis of Steroids: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9 (3), 304.
- **Boeynaems, X. B. J. M. (2001).** *Repres en diagnostic de laboratoire*. Anvers, Belgique : Garant.

- Briot, K., & Roux, C. (2015). Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*, 1 (1), 3.

e

- CAEN, J., & WU, Q. (2010). Hageman factor, platelets and polyphosphates : early history and recent connection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8 (8), 1670-1674.
- Casenaz, A., Bouabdallah, L., Rochat, J., & Rambure, M. (2018). *Cas cliniques en biochimie*. De Boeck. 192
- Chebani, T. (2020, 15 mai). Cushing's Disease Latest Facts : Causes, Symptoms and Treatments. Consulté à l'adresse <https://www.gilmorehealth.com/cushings-disease-latest-facts-causes-symptoms-and-treatments/>
- Chen, C. M., Xia, Y. C., Zhang, X. G., Peng, C. H., Liu, F. Y., Peng, Y. M., & Sun, L. (2014). HPLC determination and clinical significance of serum prednisone in patients with nephrotic syndrome. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7 (12), 5518.
- Cho, T. A., Bhattacharyya, S., & Helfgott, S. (2019). *Neurorheumatology*. New York, États-Unis: Springer Publishing.
- Coskun, O. (2016). *Separation Techniques : chromatography*. Northern Clinics of Istanbul, 156 pages.
- Cruz-Topete, D., & Cidlowski, J. A. (2015). One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22 (1-2), 25-26.
- Cybèle, K. (2015) . *le classis et la reine des pres : deux plantes aux proprietes anti-inflammatoire*. 171 pages. Thèse de doctorat, vétérinaire, université claudes bernard, lyon, France.

D

- De Sá Coutinho, D., Pacheco, M., Frozza, R., & Bernardi, A. (2018). Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol : Mechanistic Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (6), 1-2.
- Delfortrie, S (2012). *Role de VE-statine (EGFL7) dans la tumorigenèse : répression de l'action des cellules endothéliales et contribution à l'échappement à l'immunité anti-tumorale*. 173 pages. thèse de doctorat, science de vie et de santé.
- Desposito, D. (2015). *Rôle du système kallibréine-kinine(s) dans les complications du diabète*. Thèse de doctorat, Physiopathologie, Université Pierre et Marie Curie, Paris, Français, 195 page.
- Dinarello C. A. (2010). Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*, 140 (6), 935.

F

- Emilie, B (2011) . *Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance l'officine*. 150 pages . thèse de doctorat, pharmacie.

F

- Ferhat, O., Omari, M (2018). *Apport du Dosage de la Procalcitonine au Diagnostic Rapide dans un Service d'Urgences*. 70 pages. Mémoire de master, Biochimie, Faculté des Sciences de la Nature, Université Saad Dahleb, Blida, Algérie.

- **Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. (2016).** *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book*. Maarssen, Pays-Bas: Elsevier Gezondheidszorg .
- **Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., O'Dell, J. R., & Koretzky, G. (2020).** *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology - E-Book*. Maarssen, Pays-Bas : Elsevier Gezondheidszorg.
- **Frangogiannis, N. G. (2017).** The Inflammatory Response in Tissue Repair. *Inflammation - From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*, 1517-1538.
- **Fruchart, J.-C., Santos, R. D., Aguilar-Salinas, C., Aikawa, M., Al Rasadi, K., Amarenco, P.,... Libby, P. (2019).** The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARM α) paradigm : conceptual framework and therapeutic potential. *Cardiovascular Diabetology*, 18 (1), 7.



- **Gensler, L. S. (2012).** Glucocorticoids. *The Neurohospitalist*, 3 (2), 92-97.
- **Guengerich F. P. (2011).** Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 26 (1), 3–14.
- **Gupta, A., & Singh-Radcliff, N. (2013).** *Pharmacology in Anesthesia Practice* (1^{re} éd.). New york, Usa : Oxford University Press.
- **Gupta, S. C., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2016).** Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 215.
- **Gupta, Y., & Gupta, A. (2013).** Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17 (5), 913.



- **Hanna, V. S., & Hafez, E. A. A. (2018).** Synopsis of arachidonic acid metabolism : A review. *Journal of Advanced Research*, 11, 23-32.
- **Hansten, P., Horn, J., & Joffrin, C. (2016).** *Top 100 des interactions médicamenteuses*. Berchem, Belgique : De Boeck. 200 pages.
- **Haoka, T., Sakata, N., Okamoto, H., Oshiro, A., Shimizu, T., Naito, Y., Onishi, S., Morishita, Y., Nara, S. (2019).** Intentional or unintentional drug poisoning in elderly people: retrospective observational study in a tertiary care hospital in Japan. *Acute Medicine & Surgery*, 6(3), 252-258.
- **Hindmarsh, P. C., & Geertsma, K. (2017).** Other Treatments for Congenital Adrenal Hyperplasia—Prednisolone, Dexamethasone and Adrenalectomy. *Congenital Adrenal Hyperplasia*, 417-418.
- **Hou, W., Xu, G., & Wang, H. (2011).** Overview of Chinese medicine and autoimmune diseases, and the role of Yin deficiency. *Treating Autoimmune Disease with Chinese Medicine*, 13-52.



- **Jacobs, J. W. G., & Bijlsma, J. W. J. (2017).** Glucocorticoid Therapy. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, 940.

- **Jennewein, C., Tran, N., Paulus, P., Ellinghaus, P., Eble, J. A., & Zacharowski, K. (2011).** Novel Aspects of Fibrin(ogen) Fragments during Inflammation. *Molecular Medicine*, **17** (5-6), 568-573.
- **Joshi, Y. B., & Pratico, D. (2015).** The 5-lipoxygenase pathway : oxidative and inflammatory contributions to the AlzheimerTM's disease phenotype. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, 2-3

K

- **Karalliedde, J., Clarke, S., Collignon, U. G., & Karalliedde, J. (2010).** *Adverse Drug Interactions : A Handbook for Prescribers*. Amsterdam University Press.
- **Kino, T. (2017).** Glucocorticoid Receptor. In K. R. Feingold (Eds.). *Endotext*. MDText.com, Inc.
- **Kumar, D., Singh, H., & Shrivastav, T. G. (2017).** Homologous ELISA for detection of prednisolone in human serum. *Food and Agricultural Immunology*, **29** (1), 370-372.
- **Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Robbins, S. L. (2013).** *Robbins Basic Pathology*. Maarssen, Pays-Bas : Elsevier Gezondheidszorg.

L

- **Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., Brown, J. P., Cohen, A., & Kim, H. (2013).** A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **9** (1), 30.

M

- **Maitre, D (2017).** Use of synthetic glucocorticoids: undesirable effects in clinical practice. *Louvain Medicale*. 163-169.
- **Margetic S. (2012).** Inflammation and haemostasis. *Biochemia medica*, **22** (1), 49–62.
- **Martin, C., Riou, B., & Vallet, B. (2017).** *Physiologie humaine appliquée*. paris, france : arnette edition.
- **Md, S. L. S., Md, C. P. G., & Md, F. M. (2017).** *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (5^e éd.). philadelphia, USA : Elsevier
- **Medzhitov, R. (2010).** Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*, **140** (6), 771.
- Macfarlane, S. (2018, 27 septembre). Fighting Inflammation with Food. Consulté à l'adresse <https://susanmacfarlanenutrition.com/fighting-inflammation-with-food/>

N

- **Nicolaidis, N. C., Pavlaki, A. N., Maria Alexandra, M. A., & Chrousos, G. P. (2018).** Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. *Endotext*. MDText.com, Inc.
- **Nørregaard, R., Kwon, T.-H., & Frøkiær, J. (2015).** Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Research and Clinical Practice*, **34** (4), 194-200.
- **Nowak.k., Papierska.l. (2014).** Prevention and monitoring of the side effects of chronic corticosteroid therapy. *Progrès en sciences médicales*. **27** (12),855-858.

O

- **Oray, M., Abu Samra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H., & Foster, C. S. (2016).** Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*, *15*(4), 11.
- **Ortsater, H., Sjöholm, A., & Rafacho, A. (2012).** Regulation of Glucocorticoid Receptor Signaling and the Diabetogenic Effects of Glucocorticoid Excess. *State of the Art of Therapeutic Endocrinology*, 4-6.



- **Pahwa, R., Goyal, A., Bansal, P., & Jialal, I. (2020).** Chronic Inflammation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- **Paiotti, A. P., Marchi, P., Miszputen, S. J., Oshima, C. T., Franco, M., & Ribeiro, D. A. (2012).** The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors on experimental colitis. *In vivo (Athens, Greece)*, *26* (3), 381–393.
- **Parnham, M. J., Nijkamp, F. P., & Rossi, A. G. (2019).** *Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology*. New York, United States: Springer Publishing.
- **pascale, L., & dominique, M. (2014, 20 décembre).** Développement et Santé Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants. Consulté à l'adresse <https://devsante.org/articles/interactions-medicamenteuses-avec-les-anticoagulants>
- **Porth, C. (2011).** *Essentials of Pathophysiology*. Alphen aan de Rijn, Pays-Bas : Wolters Kluwer.
- **Puckett, Y., Gabbar, A., & Bokhari, A. A. (2020).** *Prednisone*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.



- **Rhaleb, N.-E., Yang, X.-P., & Carretero, O. A. (2011).** The Kallikrein-Kinin System as a Regulator of Cardiovascular and Renal Function. *Comprehensive Physiology*, 971-993.
- **Riccardi, C., Levi-Schaffer, F., & Tiligada, E. (2018).** *Immunopharmacology and Inflammation*. New York, États-Unis : Springer Publishing.p330
- **Rosen, F. S., Geha, R. S., & Masson, P. L. (2010).** *Cas cliniques en immunologie*. Berchem, Belgique : De Boeck.



- **Saad, J., & Mathew, D. (2020).** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- **Schijvens, A. M., ter Heine, R., de Wildt, S. N., & Schreuder, M. F. (2018).** Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, *34* (3), 392-393.
- **Schmidt, F. (2019).** Computational Toxicology. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 16.
- **Sene, M., Ndiaye, M., Barboza, F. S., Sene, M., Diatta, W., Sarr, A., Ndiaye-Sy, A., Dieye, A. M., Sy, G. Y. (2017).** Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles de *Elaeis guineensis* Jacq.

(ARECACEAE) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **10** (6), 2568.

- **Sherwood, L., & Ectors, F. (2015).** *Physiologie humaine*. Berchem, Belgique : De Boeck.
- **Strehl, C., Ehlers, L., Gaber, T., & Buttgereit, F. (2019).** Glucocorticoids All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2-3.
- **Sulaiman, R. S., Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2018).** Glucocorticoid receptor signaling in the eye. *Steroids*, *133*, 60-66.
- **Sun, Q.-Y., Zhou, H.-H., & Mao, X.-Y. (2019).** Emerging Roles of 5-Lipoxygenase Phosphorylation in Inflammation and Cell Death. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*, 1-9.

J

- **Taga, I., Lan, C. Q., & Altosaar, I. (2012).** Plant Essential Oils and Mastitis Disease : Their Potential Inhibitory Effects on Pro-inflammatory Cytokine Production in Response to Bacteria Related Inflammation. *Natural Product Communications*, *7* (5), 676.
- **Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., ... Saluja, R. (2018).** The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, *9*, 2-3.
- **Thompson-Souza, G. A., Gropillo, I., & Neves, J. S. (2017).** Cysteinyl Leukotrienes in Eosinophil Biology : Functional Roles and Therapeutic Perspectives in Eosinophilic Disorders. *Frontiers in Medicine*, *4*, 1-4.

K

- **Vayre, P., Vannineuse, A., & Blancher, G. (2003).** *Le risque annoncé de la pratique chirurgicale*. Springer Publishing.
- **Vosu, J., Britton, P., Howard-Jones, A., Isaacs, D., Kesson, A., Khatami, A.,... Outhred, A. (2020).** Is the risk of ibuprofen or other non-steroidal anti-inflammatory drugs increased in COVID -19 *Journal of Paediatrics and Child Health*, *1*.

L

- **Wechsler, B., & Chosidow, O. (1997).** Corticoïdes et corticothérapie. paris, france : *John Libbey Eurotext*. 175
- **Wells, D. A. (2013).** Bioanalytical Applications : Solid-Phase Extraction. Reference Module in Chemistry, *Molecular Sciences and Chemical Engineering*, *3*.
- **Wen, P. Y., Schiff, D., & Lee, E. Q. (2011).** *Neurologic Complications of Cancer Therapy*. New York, États-Unis : Springer Publishing. 200 page.

M

- **Yasir, M., Goyal, A., Bansal, P., & Sonthalia, S. (2020).** Corticosteroid Adverse Effects. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- **Yuan, H.-L., Zhao, Y.-L., Qin, X.-J., Liu, Y.-P., Yu, H.-F., Zhu, P.-F., Jin, Q., Yang, X.-W., Luo, X.-D., (2020),** Anti-inflammatory and analgesic activities of Neolamarckia cadamba and its bioactive monoterpenoid indole alkaloids, *Journal of Ethnopharmacology*.

3

- **Zeitlinger, M. (2016).** Drug Interactions. *Clinical Pharmacology : Current Topics and Case Studies*, 265-292.