

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème

**Étude de l'effet de la consommation à long
terme des médicaments anti-inflammatoires
sur le système immunitaire**

Présenté par :

M^{elle} BAGHA Maroua

M^{elle} NAIDJA Khaoula

M^{elle} MENAI Aya

Devant le jury composé de :

Président : Mr YOUNSI M

Examineur : Mr OUMMEDOUR A

Encadreur : M^{me} BOUSSENANE H

Université de Guelma

Université de Guelma

Université de Guelma

Septembre 2020

Remerciements

Gloire et louange à ALLAH, le tout miséricordieux, béni et exalté Soit-il, de nous avoir accordé la santé, la force ainsi que la volonté de réaliser ce travail.

*Nos vifs remerciements à **Mr. YOINSI M** d'avoir accepté de présider ce jury, ainsi qu'à **Mr. OMMEDOUR A** pour l'honneur qu'ils nous ont accordé de bien vouloir juger ce modeste travail.*

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à ^{Mme} **BOUSSENEH**. Docteur en toxicologie moléculaire à l'université de Guelma, pour son encadrement scientifique, sa disponibilité, ses conseils pertinents. Merci de nous avoir guidées avec patience pour mener à bon terme ce modeste travail, puisse ALLAH vous prêter santé et longévité ainsi que la joie de vivre.*

Nos remerciements les plus sincères à nos très chers parents, pour leur soutien indéfectible, leurs encouragements indispensables et précieux qui nous ont permis d'avancer. Nous espérons un jour, être à la hauteur de vos attentes.

Un grand merci à tous les enseignants de l'université 08 mai 1945 de Guelma, plus particulièrement à ceux de la Biologie, ainsi qu'à nos collègues de la promotion 2015-2020, pour les bons moments partagés.

Enfin, merci à tous ceux et celles qui de près ou de loin, nous ont aidé à l'accomplissement de ce travail.



Dédicace

À Dieu, En qui j'ai toujours cru, En qui je croirai toujours.

*À mes parents **Cheriet** et **Nadia**, Merci, pour vous soutien infailible, vous grand amour ainsi que tes encouragements et réconfort. J'espère, que vous serez fiers de moi, Sans eux je n'aurai jamais pu réaliser tout ce parcours.*

Qu'ALLAH vous accorde la longévitité, la santé.

*À mes sœurs **Khaoula**, **Ikram** et **Aya**. À mon frère **Ibyes** pour leur soutien et leurs encouragements continus. Qu'ALLAH vous donne la joie de vivre !*

*À mes chers amis **Chaïma**, **Doudou**, **Sonia**, **Assia** et **Safa** pour leur soutien et leur aide.*

À toute ma famille

*À mes binômes **Khaoula** et **AYA***

À mes amis de près ou de loin

A toutes la promotion 2020

Ce travail vous est dédié.

Maroua



DEDICACE

*Je dédie ce modeste travail à mes parents **Ramdhane MENAI** et **Chahrazed ZEROUAL**, merci à votre soutien, patience et affection. Vous êtes vraiment une inspiration.*

*A mes frères **Imad** et*

***Mehdi**, merci pour le soutien et encouragements.*

*A ma camarade **Loubna**, merci d'avoir cru en mon effort.*

A mes amis de près ou de loin

A toutes la promotion 2020

Ce travail vous est dédié.

MENAI Aya



Dédicace

À Dieu, En qui j'ai toujours cru, En qui je croirai toujours.

À mes parents, sans eux je n'aurai jamais pu réaliser tout ce parcours, qui ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études

Je dédie ce modeste travail

À mes chères sœurs Sara et Zoulikha pour leur soutien et leurs encouragements continus.

À mes frères OKBA, Haitem, Hamza et Tarek pour leur soutien et leur aide.

Ma belle sœur : Hanane

Ma petite princesse ma nièce : kawtar

Mes chères amies : MAISSA, Meryem et Nour EL Houda

À tous les membres de la famille

À mes amies et collègues de travail Maroua et Aya

A tous qui m'aide pour accomplir ce modeste travail.

Khaoula

Table de matières

| | |
|--|----------|
| Liste des abréviations..... | X |
| Liste des figures..... | XI |
| Liste des tableaux..... | XI |
| Résumé..... | XII |
| Introduction..... | 1 |
| Chapitre I : le système immunitaire..... | 3 |
| I .1. Le système immunitaire..... | 3 |
| I.2.les cellules de la réponse immunitaire innée | 3 |
| I .2.1 les phagocytes..... | 3 |
| I .2.1.1. Les monocytes..... | 4 |
| I .2.1. 2. Les macrophages | 4 |
| I .2.1.3. Les cellules dendritiques..... | 5 |
| I .2.1.4. Les polynucléaires granulocytes | 6 |
| I .2.1.4.A. Neutrophiles | 6 |
| I .2.1.4.B. Eosinophiles..... | 7 |
| I .2.1.4.C. Basophile..... | 7 |
| I.2.2. Les cellules NK..... | 8 |
| I .2.3 . Les mastocytes..... | 9 |
| I .3. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative..... | 10 |
| I .3.1. Les lymphocytes B..... | 10 |
| I .3.2. Les lymphocytes T..... | 11 |
| I .4. Cellules de l’interface entre les deux systèmes..... | 11 |
| I .4.1. La cellule NKT..... | 11 |
| I .4.2. Lymphocyte T γ - δ | 12 |

| | |
|---|-----------|
| I.5. Les organes et tissus lymphoïdes..... | 12 |
| I .5.1. Les organes lymphoïdes primaires..... | 12 |
| I .5.1.1. La moelle osseuse..... | 12 |
| I .5.1.2. Thymus..... | 13 |
| I .5.1.3. Le foie fœtal..... | 14 |
| I .5.2. Organes lymphoïdes secondaires..... | 14 |
| I.5.2.1. Les ganglions lymphatiques..... | 15 |
| I .5.2.2. La rate..... | 16 |
| I .5.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)..... | 16 |
| I .5.2.4. Les amygdales..... | 17 |
| I.5.2.5. Les plaques de Peyer..... | 17 |
| Chapitre II : Les médicament anti-inflammatoires..... | 19 |
| II.1. Antis inflammatoires non stéroïdiens AINS..... | 19 |
| II.1.1. Définition..... | 19 |
| II.1.2. Classification..... | 19 |
| II.1.2.1. classification selon la structure chimique..... | 19 |
| II.1.2.1.1. AINS à caractère acide..... | 19 |
| II.1.2.1.1.1. Molécules possédant une fonction acid carboxilique..... | 19 |
| II.2.1.1.2. Molécules dépourvues de fonction acide carboxilique..... | 20 |
| II.2.1.2 les AINS non acide..... | 20 |
| II2.2. classification en fonction selective d'action..... | 21 |
| II.1.3. Mécanisme d'action..... | 21 |
| II.1.4. Pharmacocinétique..... | 22 |
| II.1.4.1. La voie d'administration..... | 22 |

| | |
|---|-----------|
| II.1.4.2. La distribution..... | 22 |
| II.1.4.3. Le demi vie plasmatique | 22 |
| II.1.4.4. Métabolisme et élimination..... | 22 |
| II.1.5. Pharmacodynamique des AINS..... | 23 |
| II.1.5.1. Action antipyrétique..... | 23 |
| II.1.5.2. Action antalgique..... | 23 |
| II.1.5.3. Action anti- inflammatoire..... | 23 |
| II.1.6. Médicaments existants | 24 |
| II.2. Les anti inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes) | 25 |
| II .2.1. Définition..... | 25 |
| II.2.2. Mécanisme d'action..... | 25 |
| II.2.3. Pharmacodynamique | 26 |
| II.2.3.1. Effet anti-inflammatoire..... | 26 |
| II.2.3.2. Effets immunodépresseurs..... | 26 |
| II.2.3.3. Autres propriétés..... | 27 |
| II.2.4. Pharmacocinétique | 27 |
| II.2.4.1. Résorption..... | 27 |
| II.2.4.2. Fixation protéique..... | 27 |
| II.2.4.3. Métabolisme..... | 28 |
| II.2.4.4. Élimination..... | 28 |
| II.2.5. Médicaments existants..... | 28 |
| Chapitre III : Effets de l'utilisation prolongée des anti-inflammatoires sur le système immunitaire..... | 30 |

| | |
|--|-----------|
| III.1. Effet d'utilisation prolongé des AINS sur le système immunitaire..... | 30 |
| III.1.1. Au niveau moléculaire..... | 30 |
| III.1.1.1. Effet prolongé sur les anticorps..... | 30 |
| III.1.1.2. Effet prolongé sur les chimiokines | 30 |
| III.1.1.3. Effet prolongé sur les composants du complément..... | 31 |
| III.1.2. Au niveau cellulaire..... | 31 |
| III.1.3. Au niveau des organes..... | 31 |
| III.1.3.2. Effet prolongé sur la rate..... | 31 |
| III.1.3.3. Effet prolongé sur le ganglion lymphatique..... | 31 |
| III.2. Les effets d'utilisation prolongé des AIS sur le système immunitaire..... | 31 |
| III.2.1. Au Niveau Moléculaires..... | 31 |
| III.2.1.1. Effet prolongé sur les anticorps..... | 31 |
| III.2.1.2. Effet prolongé sur la molécule de HLA-D..... | 32 |
| III.2.1.3. Effet prolongé sur L'hémoglobine..... | 32 |
| III.2.1.4. Effet prolongé sur les cytokines pro-inflammatoires..... | 32 |
| III.2.2. Au niveau cellulaire | 32 |
| III.2.3. Au niveau des organes..... | 33 |
| III.2.3.1. Effet prolongé sur le thymus..... | 33 |
| III.2.3.2 Effet prolongé sur la rate..... | 33 |
| Conclusion | 34 |
| Références bibliographiques..... | 35 |

Liste des abréviations :

- **AC** : anticorps
- **ACTH** : adrenocorticotropie hormone
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AIS** : anti-inflammatoires stéroïdiens
- **BALT**: bronchus associated lymphoid tissu
- **BCR** : b-cell receptor
- **CBG** : cortisol binding globuline
- **CD** : colonie de différenciation
- **CFU-GM**: colony forming unit-granulocyte monocyte
- **CGU-G**: colony growth unit-granulocytes
- **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- **COX 1** : cyclooxygénase1
- **COX2** : cyclooxygénase2
- **CSM** : cellules souches hématopoïétiques
- **FC** : fragment cristallisable
- **FT** : facteur de transcription
- **GALT** : Gut associated lymphoid tissu
- **G/L** : gram/litre
- **GLG** : grand lymphocyte granuleux
- **H** : heure
- **HTA** : hypertension artérielle
- **IG** : immunoglobuline
- **IgE** : immunoglobuline E
- **IgG** : immunoglobuline G
- **ITAM** : immuno receptortyrosine based motif
- **LB** : lymphocytes B
- **LT** : lymphocytes T
- **LT $\gamma\delta$** : lymphocytes T gamma delta
- **MALT** : mucus associated lymphoid tissu
- **MGG** : may grunwald giemsa
- **MO** : **moelle osseuse**
- **NK** : natural killer
- **NKT** : natural killer T
- **OMS** : organisation mondiale de santé
- **ORL** : oto-rhino-laryngologie
- **PNN** : polynucléaire neutrophile
- **RFC** : récepteur de fragment cristallisable
- **TCR** : T-cell receptor

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : monocyte..... | 4 |
| Figure 2: macrophage..... | 5 |
| Figure 3 : cellule dendritique..... | 5 |
| Figure 4 : cellule neutrophile..... | 6 |
| Figure 5 : cellules eosinophile..... | 7 |
| Figure 6 : cellule basophile..... | 8 |
| Figure 7 : cellule NK..... | 9 |
| Figure 8: mastocyte..... | 10 |
| Figure 9 : La cellule lymphocytaire T ou B..... | 10 |
| Figure 10 :La cellule NKT..... | 11 |
| Figure 11: Lymphocyte T γ - δ | 12 |
| Figure 12 : la moelle osseuse..... | 13 |
| Figure 13 : Structure et localisation de thymus..... | 14 |
| Figure 14 : le foie fœtal..... | 14 |
| Figure 15 : Structure d'un ganglion lymphatique..... | 15 |
| Figure 16 : structure de la rate..... | 16 |
| Figure 17 : structure tissulaire des amygdales..... | 17 |
| Figure 18 : structure tissulaire de la plaque de Peyer..... | 18 |
| Figure 19 : domaines fonctionnels..... | 25 |
| Figure 20 : Mécanismes d'action des corticoïdes..... | 22 |

Liste de tableaux

Tableau 1 : Tableau de principaux médicaments des Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Tableau 2 : Tableau de principaux médicaments des corticoïdes .

Résumé :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques destinés à traiter une réaction inflammatoire. Ces médicaments se regroupent en deux catégories principales : des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens qui sont très largement utilisés en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques ils sont en vente libre. La deuxième catégorie est les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les corticostéroïdes. Ce sont des anti-inflammatoires et des immunodépresseurs tout en conservant des propriétés hormonales. Leur obtention nécessite une ordonnance.

Dans ce mémoire, nous avons pour objectif à étudier les effets prolongés de ces médicaments sur le système immunitaire.

Plusieurs études ont évalué l'effet des anti-inflammatoires sur le système immunitaire.

En effet, le traitement au long cours par les anti-inflammatoires (stéroïdiens et non-stéroïdiens) ont des effets néfastes sur les différents éléments de système immunitaire. Ils entraînent des modifications sur le poids des organes lymphoïdes, la prolifération des cellules lymphoïdes et sur la concentration de production des molécules immunitaire (immunoglobulines, cytokines ...). Ces médicaments peuvent provoquer des perturbations de la fonction immunitaires comme la reconnaissance d'antigène.

Mots clés : anti-inflammatoires, immunité, effets prolongés.

Summary

Anti-inflammatory drugs are symptomatic drugs used to treat an inflammatory reaction. These drugs fall into two main categories: non-steroidal anti-inflammatory drugs which are very widely used because of their anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties they are over the counter. The second category is steroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids. They are anti-inflammatory and immunosuppressive while retaining hormonal properties. Obtaining them requires a prescription.

In this dissertation, we aim to study the prolonged effects of these drugs on the immune system.

In fact, long-term treatment with anti-inflammatory drugs (steroid and non-steroidal drugs) have harmful effects on the various elements of the immune system. They lead to changes in the weight of lymphoid organs, the proliferation of lymphoid cells and the production concentration of immune molecules (immunoglobulins, cytokines, etc.). These drugs can cause disruptions in immune function such as antigen recognition.

key words: anti-inflammatory medication, immunity, prolonged effects

الملخص

مضادات الالتهاب هي عبارة عن ادوية تستخدم لعلاج أعراض الالتهاب. وتنقسم هذه الأدوية إلى فئتين رئيسيتين: فئة الادوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات والتي تستخدم على نطاق واسع بسبب خصائصها المضادة للالتهابات وخافضة للحرارة والمسكنات التي لا تحتاج إلى وصفة طبية. الفئة الثانية هي الأدوية الستيرويدية المضادة للالتهابات أو الستيرويدات القشرية. إنها مضادة للالتهابات ومثبطة للمناعة مع احتفظها بالخصائص الهرمونية. الحصول عليها يتطلب وصفة طبية. في هذه المذكرة ، نهدف إلى دراسة تأثيرات الاستعمال المطول لهذه الأدوية على جهاز المناعة. حيث قامت عدة دراسات بتقييم تأثير الأدوية المضادة للالتهابات على جهاز المناعة.

في الواقع، العلاج طويل الأمد بمضادات الالتهاب (العقاقير الستيرويدية وغير الستيرويدية) له آثار ضارة على العناصر المختلفة لجهاز المناعة. حيث أنها تؤدي إلى تغيرات في وزن الأعضاء اللمفاوية ، وتكاثر الخلايا الليمفاوية وتركيز إنتاج الجزيئات المناعية (الغلوبولين المناعي ، السيتوكينات ، إلخ). يمكن أيضا لهذه الأدوية أن تسبب اضطرابات في وظائف المناعة مثل التعرف على المستضد.

الكلمات المفتاحية: مضادات الالتهاب ، مناعة ، تأثيرات طويلة الأمد.

Introduction

Le traitement actuel de l'inflammation est basé sur les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation à long terme (Fnides kH et al ,2018).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire. Ils sont utilisés dans de nombreuses indications comme dans les douleurs ostéomusculaires, les affections rhumatologiques, en traumatologie, dans les coliques néphrétiques ...

L'utilisation des AINS expose à de nombreux effets indésirables via leur toxicité cutanée, digestive, hépatique, rénale et cardiovasculaire. (Gungormez E ,2015).

Les corticoïdes sont des médicaments dont la découverte a bouleversé le traitement de certaines maladies. Ils sont considérés à l'heure actuelle extrêmement efficaces et irremplaçables dans la médecine. (Bastian M I ,2015)

Effectivement, cette classe thérapeutique n'a pas de restriction d'âge puisque les patients recevant ce traitement peuvent être aussi bien des nouveaux nés que des personnes âgées.

De plus, les pathologies faisant appel aux corticoïdes sont nombreuses et diverses, c'est-à-dire qu'ils peuvent être utilisés dans le traitement de maladies bénignes aiguës comme des angines ou au contraire être intégrés dans la prise en charge de pathologies chroniques beaucoup plus lourdes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la greffe d'organes. (Bastian M I ,2015)

L'administration quotidienne à long terme des médicaments anti-inflammatoires peut être bénéfique voire toxique sur l'organisme entier et particulièrement sur le système immunitaire.

C'est dans ce but que se inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'effet de la consommation à long terme des médicaments anti-inflammatoires.

Notre travail est divisé en trois chapitres :

-chapitre I : rappel sur le système immunitaire

- chapitre II : présenter les anti-inflammatoires.

- chapitre III : Faire des travaux déjà publiés en relation avec le thème.

Et le travail sera clôturé par une conclusion générale.

Chapitre I : Le système immunitaire

I.1 le système immunitaire

Le système immunitaire est un système de défense remarquablement adaptatif qui nous protège des pathogènes aussi variés que les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de microorganismes étrangers. D'un point de vue fonctionnel, la protection immunitaire peut être divisée en deux activités apparentées : la reconnaissance et la réponse. La reconnaissance immunitaire est remarquable par sa capacité à distinguer les composants étrangers de ceux du Soi. En effet, le système immunitaire est capable de reconnaître des profils moléculaires qui caractérisent des groupes de pathogènes présentant des caractéristiques connues, et de fournir une réponse rapide dirigée contre ces pathogènes. (Bergereau, 2010).

I.2.les cellules de la réponse immunitaire innée

I.2.1 les phagocytes

I.2.1.1. Les monocytes

Les monocytes sont un type de globules blancs (ou leucocytes). Ils représentent 2 à 10% des globules blancs circulant dans notre sang. Ces cellules ont une durée de vie dans le milieu sanguin très courte (environ 24 heures). Elles passent ensuite dans les tissus où elles se différencient en macrophages (principales cellules phagocytaires du système immunitaire). Ils ont le rôle de protéger et de défendre l'organisme contre les bactéries, les substances étrangères, les virus, les parasites, les toxines et les cellules tumorales. Le rôle plus précis des monocytes est de présenter les antigènes aux lymphocytes. Ils sont également responsables de la phagocytose : ils ingèrent et détruisent les agents pathogènes et petits résidus cellulaires. (Glover-Bondeau,2019).

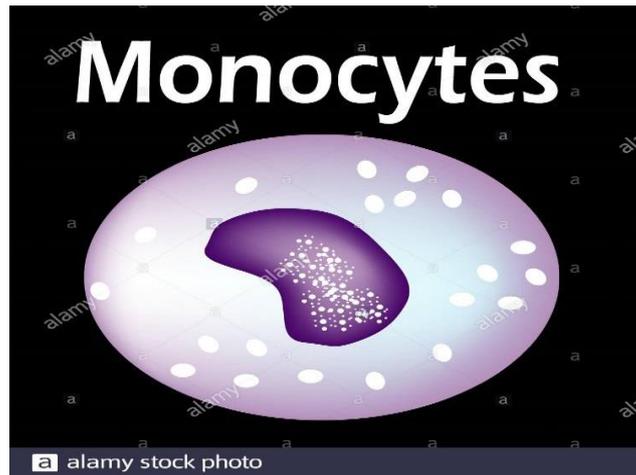


Figure 1: monocyte (Iryna Timonina, 2020)

I .2.1. 2. Les macrophages

Les macrophages jouent un rôle primordial dans la défense de l'hôte. Ils dérivent de précurseurs sanguins appelés monocytes qui, eux-mêmes, proviennent des cellules souches myéloïdes. Dans l'inflammation, les macrophages ont trois grandes fonctions : la phagocytose, la présentation antigénique et l'immunomodulation. Les macrophages sont considérés comme principales cellules infiltrées répondant aux infections de corps étrangers dans les tissus. (Perron,2010).

Les macrophages tissulaires sont des grandes cellules caractérisées par un cytoplasme abondant avec de nombreuses vacuoles qui contiennent souvent des matériels ingérés. Ce sont éboueurs (scavengers) de l'organisme ; ils phagocytent et transforment les cellules mortes et les débris cellulaires. Dans l'immunité innée bien que dans l'immunité adaptative. Les macrophages disposent des mécanismes pour reconnaître et réagir avec les pathogènes, ce qui rend ces cellules importantes pour les réactions de l'immunité innée. Elles coopèrent également avec les lymphocytes pour développer une réponse immunitaire adaptative. (Parham,2003).

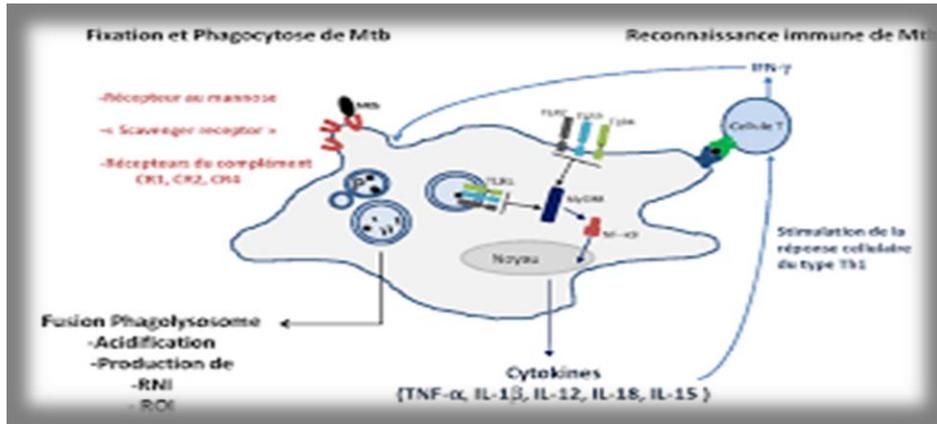


Figure 2 : macrophage (Chris P Verschoor , 2012).

I .2.1.3. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont essentielles pour initier la réponse immunitaire et tirent leur nom de leurs longues extensions membranaires ressemblent aux dendrites des cellules nerveux. Ces extensions s'étendent et se rétractent de manière dynamique, augmentant ainsi la surface de contact avec les lymphocytes. Ces cellules constituent une population très diversifiée et semble prendre leur origine à la fois dans les lignées myéloïdes et lymphoïdes des cellules hématopoïétiques. La distinction fonctionnelle entre ces différentes cellules est encore en cours d'étude et paraît cruciale dans l'adaptation des réponses immunitaires aux agents pathogènes et pour guider les cellules effectrices vers les différents tissus. Les cellules dendritiques réalisent les fonctions distinctes de capture de l'antigène dans un site et de présentation antigénique dans un autre. (Freeman et al,1997).

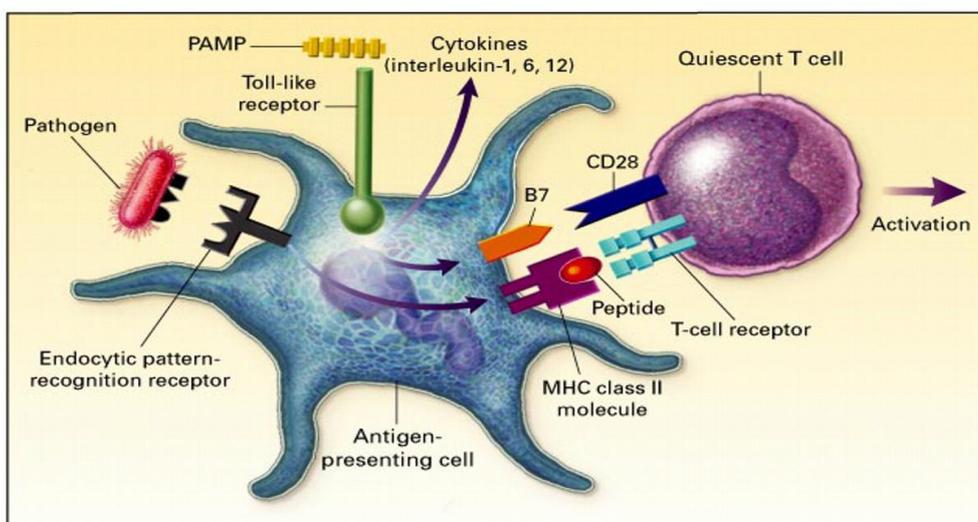


Figure 3 : cellule dendritique (Sophie Caillat-Zucman, 2013)

I.2.1.4. les polynucléaires granulocytes

Un granulocyte, aussi appelé polynucléaire (parce que l'on pensait qu'il possédait plusieurs noyaux), est une cellule sanguine de type globule blanc. Les granulocytes possèdent de gros noyaux polylobés, si bien que leur observation au microscope laissait supposer la présence de plusieurs noyaux. En réalité, il n'y en a qu'un. Ces cellules sont issues de la différenciation des cellules hématopoïétiques en myéloblaste, mais les granulocytes sont eux-mêmes les précurseurs de trois types de globules blancs (ou leucocytes) qui réagissent différemment en fonction des types de colorations (neutre, basique ou à base d'éosine). (Kohler, 2011).

I.2.1.4.A. Neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux et participent aux phénomènes inflammatoires lorsque leurs réponses sont exagérées et/ou inappropriées. Fabriqués dans la moelle osseuse, le neutrophile passe dans le sang circulant où son temps de séjour est très bref (quelques heures) ; il meurt ou gagne les tissus à la rencontre des micro-organismes pathogènes. La survie tissulaire, difficile à mesurer de façon précise, est d'environ 1 à 2 jours; le neutrophile sénescence est ensuite phagocyté et détruit par les macrophages. Le fonctionnement des neutrophiles peut schématiquement être divisé en quatre grandes étapes: le déplacement des neutrophiles vers la cible (un micro-organisme par exemple), l'adhérence à la cible, la phagocytose et la production de produits toxiques: radicaux libres et dérivés oxygénés, enzymes protéolytiques et protéines cationiques sont responsables de la destruction du microorganisme envahisseur aussi bien que des tissus de l'organisme lui-même. (Boxio, 2005).

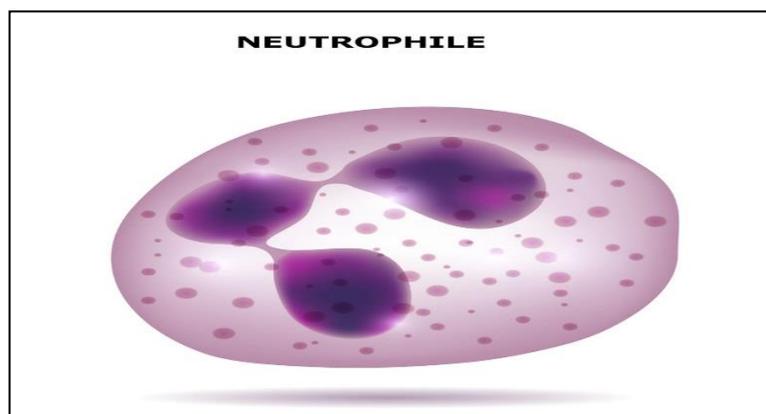


Figure 4 : cellule neutrophile (Darboux et Carles, 2012)

I.2.1.4.B. Eosinophiles

Les éosinophiles sont un type de globules blancs qui jouent un rôle important dans la réponse de l'organisme aux réactions allergiques, à l'asthme et aux infections parasitaires. Ces cellules jouent un rôle de défense contre certains parasites, mais contribuent également à la réponse inflammatoire dans les maladies allergiques. Parfois, les éosinophiles causent une inflammation de certains organes et provoquent des symptômes. Les éosinophiles représentent moins de 7 % des globules blancs circulants (100 à 500 éosinophiles par microlitre de sang). (Mary Territo ,2020).

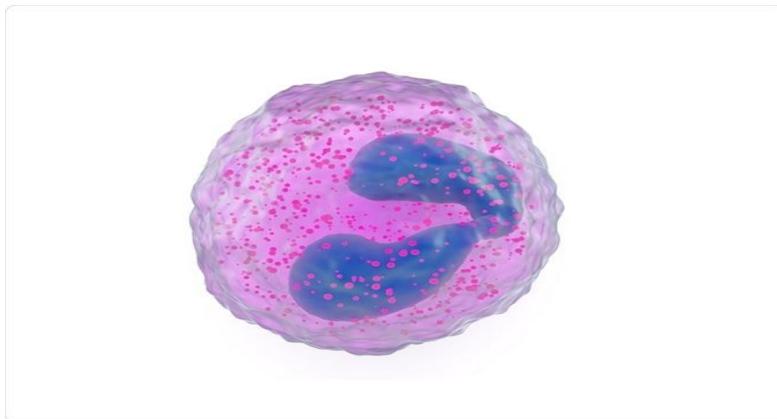


Figure 5 : cellules eosinophile (Samuel Mckenzie, 2019)

I.2.1.4.C. Basophile

Ces cellules sont les moins nombreuses des polynucléaires, (0 à 1 % de l'ensemble des globules blancs). La durée de vie de ces cellules est de 3 à 4 jours. En microscopie optique, ces cellules ont un diamètre de 10 à 14 μm . Leur noyau est irrégulier. Il peut prendre un aspect de trèfle, qui est généralement masqué par les nombreuses granulations métachromatiques (prennent une coloration rouge avec les colorants acides comme le bleu de toluidine ou le bleu alcian) qui apparaissent pourpres au MGG. En microscopie électronique, les granulations apparaissent homogènes, formées de petits grains denses entourés d'une membrane. Ces granulations basophiles contiennent de l'histamine et de l'héparine (glycosaminoglycane sulfaté). C'est la cellule des manifestations allergiques de type immédiat. La membrane plasmique des basophiles possède des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines de type IgE. De

ca fait, les IgE fabriquées de façon spécifique contre un allergène sont fixées à la membrane des basophiles.. (C.Kohler,2011).

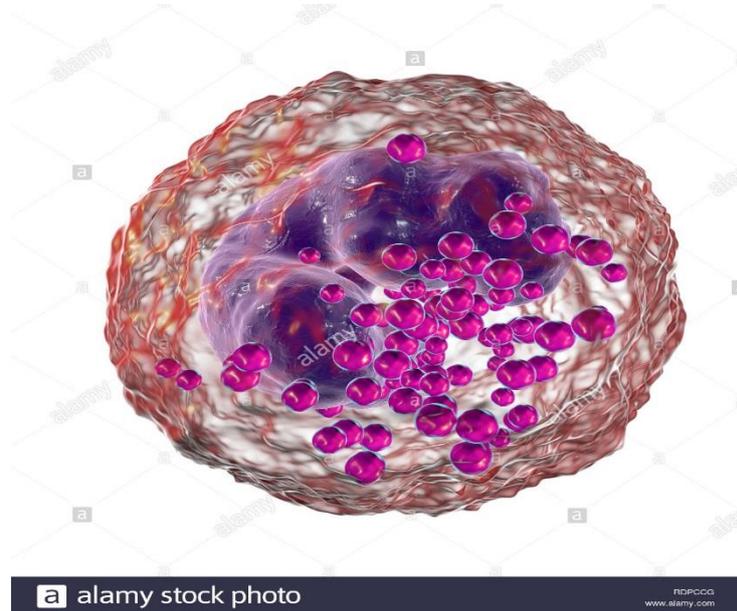


Figure 6 : cellule basophile (Katryna kon, 2019)

I.2.2 les cellules NK

Les cellules NK ont été co-découvertes au début des années 70 par Rolf Kiessling et Ronald Herberman en tant que cellules lymphocytaires non B et non T ayant une cytotoxicité naturelle vis-à-vis des cellules tumorales. Contrairement aux lymphocytes T ou B, les NK sont des effecteurs de l'immunité innée et ne nécessitent pas une étape de stimulation préalable ou « priming » pour assurer leurs fonctions. Elles constituent ainsi une première ligne de défense rapidement mobilisable et assurent un rôle important dans l'immuno-surveillance contre les infections virales et les processus tumoraux. Les cellules NK n'ont pas de récepteurs spécifiques pour l'antigène obtenu par réarrangement génique comme le « B cell receptor » (BCR) ou le « T cell receptor » (TCR), en revanche, elles possèdent un large éventail de récepteurs inhibiteurs ou activateurs qui ont pour fonction de différencier le « soi » du « nonsoi » (ou soi altéré) et de reconnaître différents signaux de danger. L'intégration de tous les signaux reçus à travers ces récepteurs détermine la réponse des cellules NK. Bien qu'effecteurs de l'immunité innée, les cellules NK participent à la régulation de l'immunité adaptative à travers la sécrétion de cytokines et aussi à travers leur capacité à « dialoguer » et à interagir avec d'autres cellules immunitaires telles que les cellules dendritiques et les lymphocytes T. (Ferchiou, 2014).

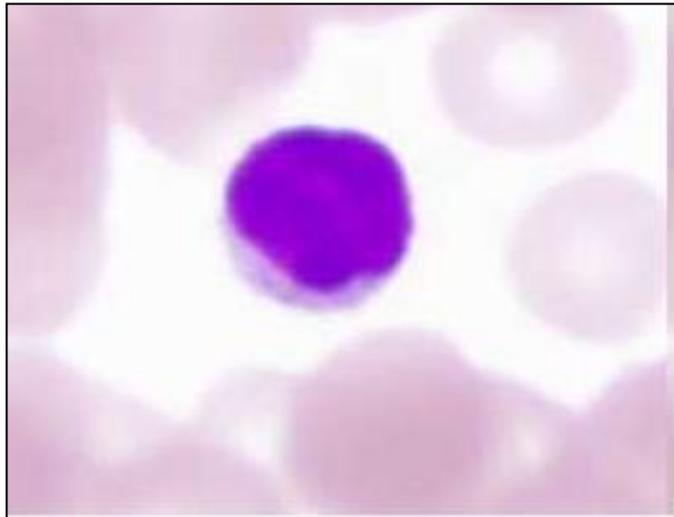


Figure 7: cellule NK (Darboux et Carles, 2012)

I.2.3 . Les mastocytes

Le mastocyte est une cellule du système immunitaire qui fascine le monde de la recherche biomédicale depuis de nombreuses années. C'est en 1878, lors de l'analyse de tissus connectifs humains, que le scientifique allemand Paul Ehrlich découvre avec stupeur une grosse cellule au contenu cytoplasmique granuleux et métachromatique. Les mastocytes sont caractérisés par l'expression de deux molécules à leur surface, le récepteur de haute affinité aux immunoglobulines de type E (Fc ϵ RI) et le récepteur au stem cell factor (KIT ou SCFR). Ils sont facilement visualisables au sein des tissus humains en mettant en évidence la tryptase, une protéase constitutivement exprimée dans leurs granules cytoplasmiques. Ces cellules sont célèbres pour leur capacité à exociter leur contenu granulaire riches en histamine, lors des réactions allergiques. Cependant, leur rôle au sein de l'organisme ne se restreint pas à la seule fonction de dégranulation sous l'influence d'allergènes. Leurs localisations stratégiques, près des voies d'entrées de pathogènes, permet aux mastocytes d'être fortement impliqués dans la lutte contre les divers micro-organismes. Ils ont non seulement la capacité d'agir « en première ligne » au sein de l'immunité innée, mais peuvent aussi influencer et moduler la réponse immunitaire adaptative. (Gaudenzio, 2012).

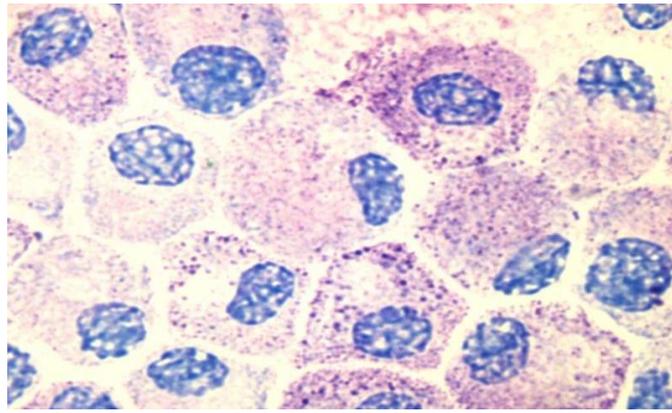


Figure 8: mastocytes (Mississauga et Ontario, 2019)

I .3. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T, les lymphocytes B étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique et régulatrice). Les LB et LT ont une morphologie similaire, avec un rapport nucléo– cytoplasmique élevé sans granulation. (1) (Adotevi O et al ,2018).



Figure 9 : La cellule lymphocytaire T ou B (Designua, 2012)

I.3.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (cellule B) tirent leur appellation de leur site de maturation, qui est la bourse de Fabricius chez les oiseaux ; les cellules B mature se distingue indubitablement des autres lymphocytes et de tout autres cellules par leur expression du récepteur des cellules B (BCR) ; qui correspond à une molécule dé immunoglobuline (anticorps), fixé à la membrane et capable de se lier à l'antigène. Elles activées se différencient en plasmocytes, cette dernière perdent l'expression des immunoglobulines de surface et deviennent hautement spécialisés dans la sécrétion d'anticorps. (Owen et al ,2014).

I.3.2. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T (cellule T) tirent leur appellation de leur site de maturation dans le thymus. Un lymphocyte T exprime un récepteur unique de liaison à l'antigène appelé récepteurs des cellules T (TCR). Les cellules T peuvent être subdivisées en cellules T auxiliaires (helper) , qui expriment la molécule CD4 et reconnaissent des peptides associés aux molécules du CMH de classe II, les cellules T cytotoxiques, qui expriment la molécule CD8 et reconnaissent des peptides associés aux molécules du CMH de classe I , et les cellule T régulatrice identifiées par l' expression des molécules CD4 et CD25 et du facteurs de transcription FoxP3 . (Owen et al ,2014).

I .4. Cellules de l'interface entre les deux systèmes

I.4.1. La cellule NKT

Les cellules NKT sont des lymphocytes T non conventionnels, car ils ne reconnaissent pas les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), mais la molécule non polymorphe CD1d. Le terme NKT reflète leurs caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles partagées avec des cellules natural killer (NK), comme l'expression du marqueur NK1.1 ou CD161 chez l'homme. Les lymphocytes NKT sont considérés comme des lymphocytes T innés ayant un phénotype de cellules activées/effectrices, et ils sont très conservés chez la souris et chez l'homme (Ghazarian et Simoni, 2013).

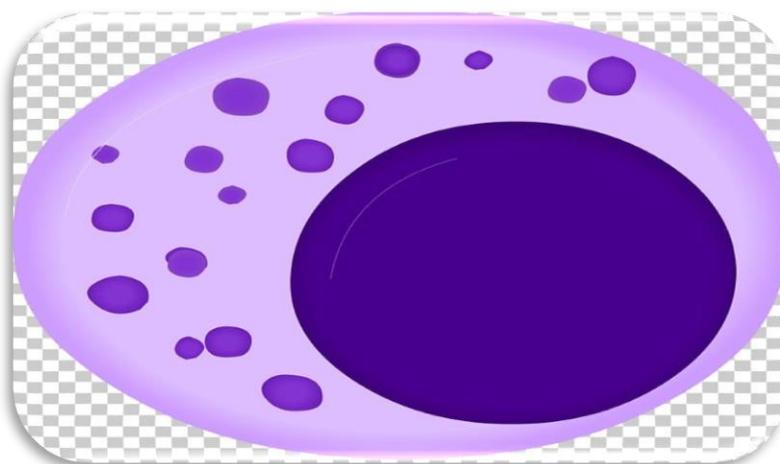


Figure 10 : La cellule NKT (bubblesdelfuego,2017)

I.4.2. Lymphocyte T γ - δ

Les LT- $\gamma\delta$ sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Il est beaucoup plus rare que les LT présentent un TCR-2. (SIMON, 2009). Ces lymphocytes possèdent des caractéristiques à la fois de cellule de l'immunité innée mais aussi de cellules de l'immunité adaptative. (Fanfano, 2017).



Figure 11: Lymphocyte T γ - δ (Alison Simmons,2019)

I.5. Les organes et tissus lymphoïdes

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques (Adotevi O et al, 2018).

I.5.1. Les organes lymphoïdes primaires

Les lymphoïdes primaires sont les sites où les lymphocytes se développent et effectuent leur maturation. (Owen et al ,2014).

I.5.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse est un organe lymphoïde primaire qui permet l'auto-renouvellement et la différenciation des cellule souches hématopoïétiques (CSH) en cellule sanguines matures. (Owen et al ,2014).

Les cellules souches se différencient en progéniteurs qui eux-mêmes subiront trois processus de différenciation : l'érythropoïèse ;la leucopoïèse comprenant la granulopoïèse ;la thrombocytopoïèse. (Thermo Fisher,2014).

C'est le lieu de maturation des lymphocytes B, allant à l'acquisition du BCR jusqu'aux processus de sélection négative des lymphocyte B autoréactifs générés. Cette maturation a lieu

au niveau du stroma médullaire, de la surface externe de la cavité médullaire vers le centre où sont concentrées les cellules matures. Elles se fait grâce à des contacts et des signaux avec les cellules stromales. (Adotevi O et al, 2018).

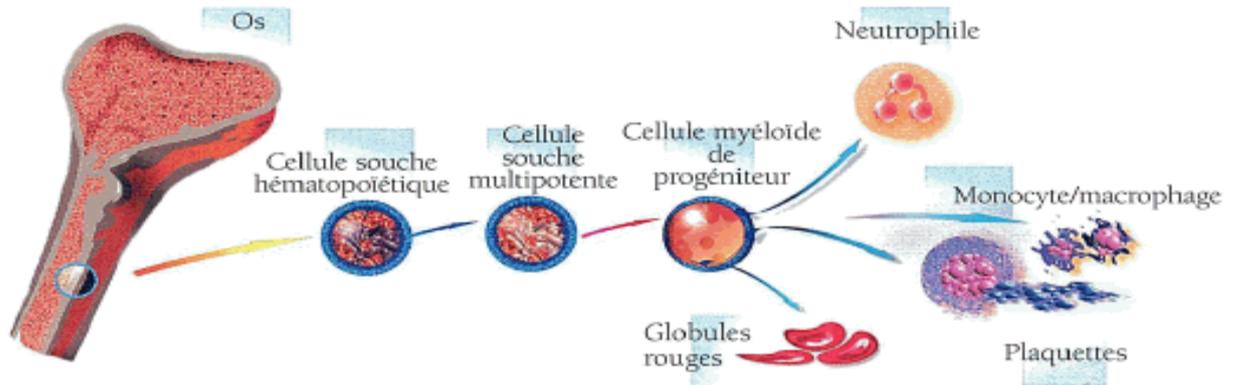


Figure 12 : le moelle osseuse (Clayes, 2006)

I .5.1.2. Thymus

Le thymus est un organe lymphoïde de couleur blanchâtre situé dans le médiastin supérieur, reposant sur le péricarde au niveau de la naissance de gros vaisseaux. Il est composé de deux lobes reliés entre eux par du tissu conjonctif. Son rôle principal est la production et la génération de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel. En physiologie, le rôle principal du thymus est de contrôler l'émergence et l'élimination des cellules auto réactives au contact des cellules spécialisées et de fournir en périphérie un pool de cellules T naïves. (Berrih et Eymard,1999).

Sa fonction et son rendement sont élevés chez les nouveau-nés et les enfants, mais diminuent avec l'âge (Clave et al, 2018).

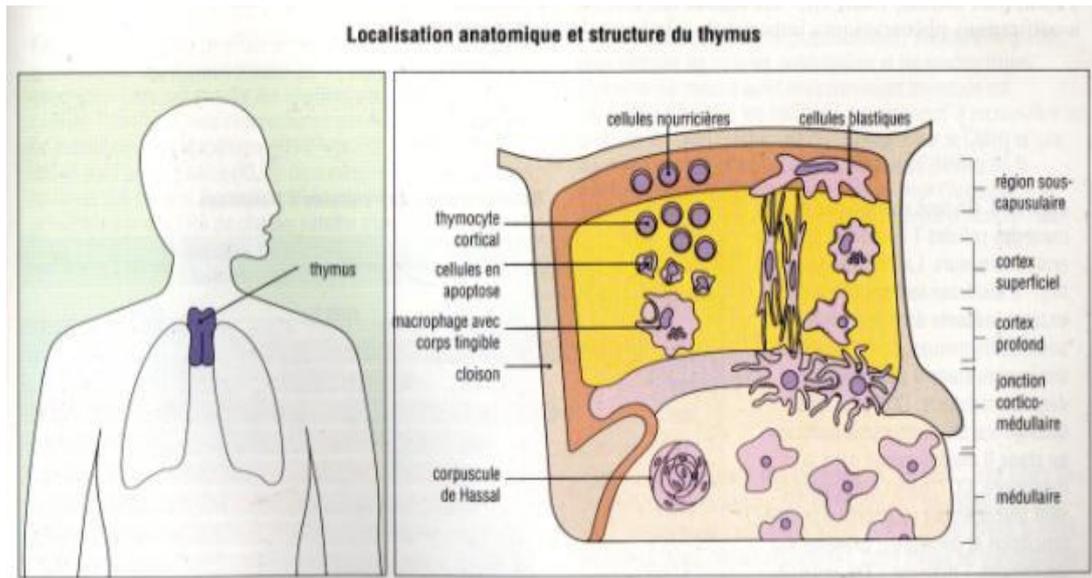


Figure 13 : Structure et localisation de thymus, (J. Brostoff. Ed ,1991).

I .5.1.3. Le foie fœtal

Chez les mammifères, le foie fœtal joue un rôle majeur, étant le siège de la multiplication de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de la différenciation de toutes les lignées sanguines à l'exception des lymphocytes T. (Lièvre et al, 2006).

Les lymphocytes provenant de la rate doivent traverser les sinusoides hépatiques pour atteindre la circulation systémique. Le foie doit donc être le siège de mécanismes immunitaires complexes qui ont pour finalité de permettre le maintien d'un état de tolérance immunitaire envers les antigènes intestinaux tout en étant capable de déployer une réponse efficace contre les agresseurs pathogènes. (Lapierre et Alvarez ,2007).

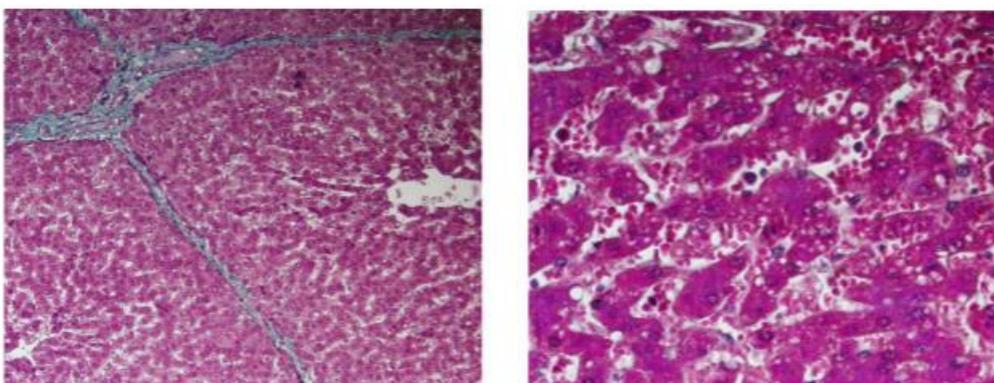


Figure 14 : le foie fœtale (KOHLE, 2011).

I .5.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative (Mayol, 2018).

Les ganglions lymphatiques et la rate sont les organes lymphoïdes secondaires les plus organisés et sont séparés du reste du corps par une capsule fibreuse ; les tissus associés aux muqueuses sont les moins organisés (MALT). Les MALT comprennent les amygdales, les plaques de Peyer (Owen et al, 2014).

I.5.2.1. Les ganglions lymphatiques

Sont régulé également le taux de globules rouges et leur élimination. Les ganglions lymphatiques sont les premières structures lymphoïdes organisées à rencontrer les antigènes qui pénètrent les espaces tissulaires (Owen et al ,2014).

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique (Simon M, 2009).

Sont localisés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, et plus précisément dans des régions – carrefours ou ils confluent rarement vers le sang la lymphe collectée par les réseaux lymphatiques distaux (Duheille et Hadkinsky, 1980).

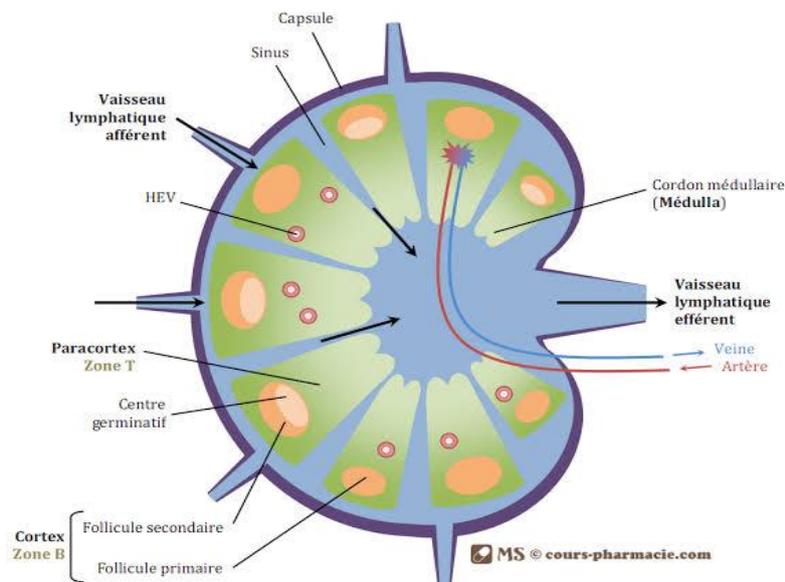


Figure 15 : Structure d'un ganglion lymphatique (Simon M ,2009)

I .5.2.2. La rate

La rate est un organe lymphoïde secondaire volumineux, de forme ovale, situé en haute et a gauche de la cavité abdominale (Carcelain et al, 2018). Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine.(Simon M ,2009).

Elle joue un rôle dans le Développement d'une réponse immune dirigée contre les antigènes(bactéries) pénétrant par voie sanguine (Revillard ,2001).

D'autre fonction Eliminer les substances particulaires, les globules rouges âges ou anormaux et les plaquettes (Revillard ,2001 ; KOHLER CH, 2011).

Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal. (Carcelain et al, 2018). Après la naissance Elle est constituée de deux types principaux de tissus appelée la pulpe rouge (riche en macrophage servant surtout à la dégradation des hématies) et la pulpe blanche (localisé autour des artérielles et correspondant au lieu de mise en place des réponses immunitaires (Carcelain et al ,2018 ; Male et Fonteneau, 2015).

Structure

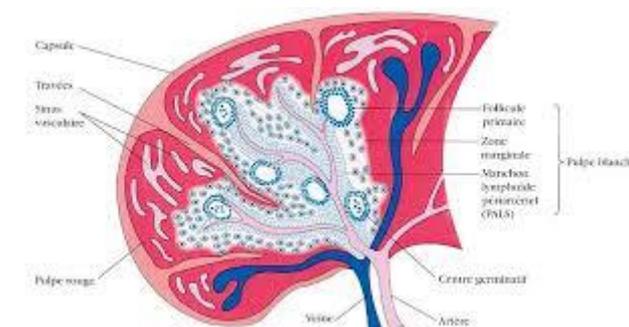


Figure 16 : structure de la rate (yabka, 2001)

I .5.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) (Mucosae Associated Lymphoid Tissue)

Sont des tissus externes importantes pour assurer la protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux (muqueuses respiratoires, digestive, urogénitale) (Carcelain et al, 2018).

On distingue :

Le GALT (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) qui comprend notamment les amygdales, les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice.

Le BALT (formations lymphoïdes associées aux bronches) situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes

Des lymphocytes B et des plasmocytes disséminés dans le chorion des muqueuses intestinales et respiratoires (KOHLENER, 2011).5

I .5.2.4. Les amygdales

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes pairs, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation. En effet est sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx (KOHLENER, 2011).

L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer.

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires) (Simon, 2009).

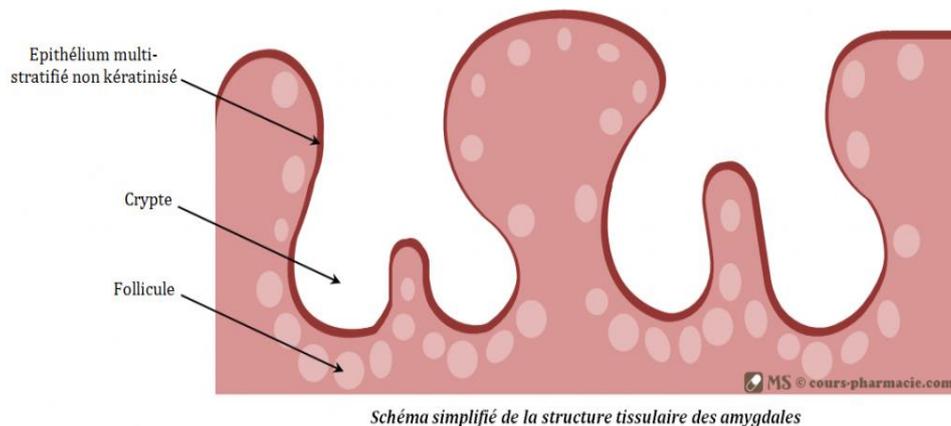


Figure 17 : la structure tissulaire des amygdales (Simon, 2009)

I.5.2.5. Les plaques de Peyer

Formation lymphoïde situé au niveau de l'intestin grêle elles contiennent des cellules épithéliales (M) qui assurent le transport des antigènes non dégradés vers la plaque de Peyer,

elle-même formée de tissu lymphoïde formé des zones (B) séparé par des zones riches en cellules (T) (Revillard, 2001).

Follicules lymphoïdes qui font saillie dans la lumière : chaque plaque en contient de 20 à 40 ; environ 250 plaques de Peyer chez l'homme. (KOHLE, 2011).

-Les plaques de Peyer n'ont pas de lymphatique afférent mais elles sont riches en veinules post capillaires assurent le transfert des lymphocytes du sang vers le tissu lymphoïde (Revillard JP 2001).

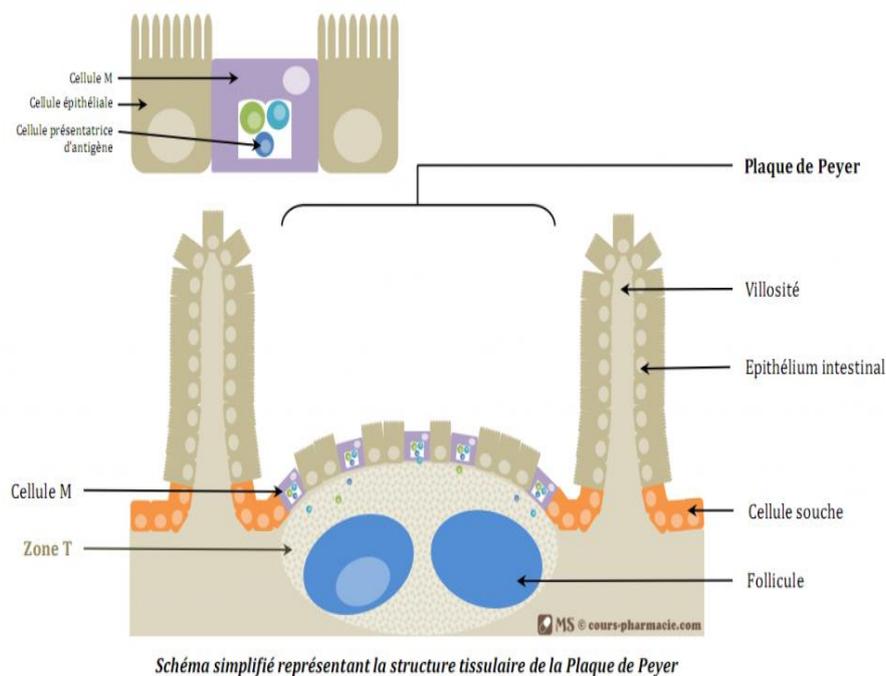


Figure 18 : structure tissulaire de la plaque de Peyer (Simon M ,2009)

Chapitre II. Les médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques destinés à traiter une réaction inflammatoire. Ces médicaments se regroupent en deux catégories principales : des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens.

II.1. Antis inflammatoires non stéroïdiens AINS

II.1.1. Définition

Les antis inflammatoires non stéroïdiens ou non hormonaux regroupent les substances qui diminuent les réactions inflammatoires de l'organisme et ne sont pas apparentés à des hormones. (Nevers,2017).

Ce sont des médicaments symptomatiques très utilisé car diminuent la douleur, ils permettent la mobilisation des articulation atteintes par les phénomènes inflammatoires. (Bustany et al,1993). Les anti-inflammatoire non stéroïdiens représente une classe thérapeutique très largement utilisée en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques. (Bourran,2005)

II.1.2. Classification :(Alain Nuhrich , 2015)

II.1.2.1. classification selon la structure chimique

Elle est classiquement fondée sur le caractère acido-basique des molécules . Deux catégories de substances peuvent être définies :

1. d'une part, les composés à caractère acide
2. d'autre part, les composés non acides.

II.1.2.1.1. AINS à caractère acide

II.1.2.1.1.1. Molécules possédant une fonction acid carboxilique

Il s'agit de la majorité des anti-inflammatoires disponibles sur le marché (= AINS conventionnels). Schématiquement, ces molécules contiennent 3 éléments distincts :

- Un système cyclique central, de nature aromatique ou hétéro-aromatique.
- Un motif hydrophobe, plus ou moins encombrant porté par le cycle.

-Un groupement acide carboxylique, ionisable au pH physiologique. La charge anionique est fondamentale : elle permet l'ancrage de l'AINS dans le site catalytique grâce à l'établissement d'une interaction électrostatique avec un résidu de l'enzyme, chargé positivement (il s'agit du cation guanidinium fourni par l'Arg 120, le plus souvent).

La nature du motif de jonction "Y" situé entre le système cyclique et le groupe acide permet de définir trois sous-familles d'AINS :

-Dérivés salicylés et anthraniliques : pas de motif intermédiaire (Y=0). composés possédant un groupement acide directement fixé sur la partie aromatique et anthraniliques.

-Dérivés arylacétiques : Y = 1 chaînon monocarboné. présence d'un chaînon CH₂ séparant la fonction acide et le noyau aromatique.

-Dérivés arylpropioniques : Y = 1 chaînon monocarboné substitué. Synonyme : dérivés arylacétiques ramifiés.

II.1.2.1.2. Molécules dépourvues de fonction acide carboxilique

Cette particularité structurale est rencontrée dans la famille des OXICAMS.

Ce sont des composés possédant un groupement sulfone inclus dans un système hétérocyclique et caractérisés par l'absence de fonction carboxylique.

Les OXICAMS conservent toutefois un caractère acide marqué en raison de la présence d'un groupe énolique. L'effet -M du carbonyle voisin augmente la stabilisation de la charge négative de la base conjuguée : le proton énolique s'arrache facilement, ce qui confère à ces composés des propriétés acides.

II.1.2.1.2 les AINS non acide

La famille des COXIBS est caractérisée par une fonction sulfone (SO₂) portant un motif NH₂ ou CH₃. Contrairement aux OXICAMS, le groupe SO₂ des COXIBS n'est pas inclus dans un hétérocycle. L'effet électro-attracteur des atomes d'oxygène est responsable d'une forte polarisation du groupe SO₂. Ce mécanisme favorise des interactions de type dipôle/dipôle entre le COXIB et certains résidus polaires de la poche latérale du site COX-2 (les COXIBS présentent une haute sélectivité vis-à-vis de cette isoforme).

II.1.2.2.classification en fonction selective d'action

Les interactions AINS/cyclooxygénase sont à l'origine de diverses classifications, indépendantes de la structure chimique des inhibiteurs.

-Inhibiteurs non sélectifs (COX-1 + COX-2) : Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique. Pour la plupart, ce sont des petites molécules faiblement encombrées d'un point de vue stérique et donc capables de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX-1 que sur celui de la COX-2.

-inhibiteurs sélectifs COX-2 : Ce sont des molécules généralement volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX-2.

II.1.3. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action restent encore imparfaitement connus, mais on sait que les AINS diminuent la production de radicaux libres responsables des lésions tissulaires du foyer inflammatoire, Inhibent plusieurs enzymes membranaires des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des plaquettes, Stabilisent les membranes lysosomiales, limitant la libération d'enzymes, Inhibent la formation des kinines, Inhibent la migration leucocytaire et leur chimiotactisme. (LEVET,2011).

Il existe deux isoformes de la COX : la COX-1 isoforme constitutive de la plupart des tissus et la COX-2, isoforme inductible (par les cytokines, l'endotoxine, et les mitogènes). (Allain,1999).

Les enzymes COX-1 et COX-2 catalysent la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine H₂, un métabolite intermédiaire dans la formation des prostaglandines. Les AINS classiques inhibent l'activité de COX-1 et COX-2 alors que les coxibs inhibent sélectivement l'enzyme COX-2, entraînant une diminution de la biosynthèse des prostaglandines et des activités biologiques associées. (Juneau,2017).

La plupart des AINS inhibent de manière non sélective la COX-1 et la COX-2. Alors que l'inhibition de la COX-1 produit un grand nombre d'effets indésirables (gastro-intestinaux et rénaux, entre autres), celle de la COX-2 est associée à des effets qui sont, pour la plupart, souhaités. Le concept d'une inhibition COX-2-sélective est attrayant dans la mesure où il permettrait de séparer les effets indésirables des effets recherchés. (Wirtha et al, 2006).

II.1.4. Pharmacocinétique (Bekkai, 2009)

II.1.4.1. La voie d'administration

La voie orale

elle assure une résorption rapide et complète du principe actif au niveau gastrique, des artifices galéniques permettent une libération prolongée (LP) du produit dans la lumière intestinale. ou combinent libération immédiate et progressive.

La voie rectale

les suppositoires sont résorbés plus lentement que les formes orales conventionnell

La voie parentérale

il existe des préparations intramusculaires de plusieurs AINS (voltarene, profenid, indocid, feldene). Seul l'Aspigic peut être injecté par voie intraveineuse.

La voie locale

des collyres, gels et pommades sont disponibles.

II.1.4.2. La distribution

Les AINS sont fortement liées (75à95%) à l'albumine plasmatique, ce qui explique certaines interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatique (antivitamineK, sulfamide hypoglycémiant).

II.1.4.3. Le demi vie plasmatique

Elle est très variable et conditionne la fréquence des prises . Ainsi on distingue les AINS à demi-vie :

- Courte : inférieure à 8 heures (salicylés).
- Moyenne : entre 10et 18 heures (diflunisal, sulindac , naproxènes).
- Longue : supérieure à 48 heures (oxicams, pyrazolés).

II.1.4.4. Métabolisme et élimination

La plupart des AINS sont métabolisés par le foie et certains, qualifiés de promédicaments ou prodrogues (fenbufène, sulindac) ne sont actifs qu'après cette transformation hépatique (5).Les AINS sont éliminés de l'organisme par biotransformation au niveau hépatique, le plus souvent consécutivement à une oxydation par les cytochromes p450.

L'élimination des AINS peut entraîner certaines interactions avec d'autres médicaments lors de cette étape pharmacocinétique .

II.1.5. Pharmacodynamique des AINS (COFFER, 2011)

II.1.5.1. Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

II.1.5.2. Action antalgique

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception :

-aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc.

-chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques – où ils forment avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS.

II.1.5.3. Action anti- inflammatoire

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout).

NB : L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre. Aussi certaines spécialités d'AINS sont-elles commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 m.

II.1.6. Médicaments existents:(B. Bannwarth,2005)

| Famille | DCI | Spécialité |
|--------------|--|--|
| Salicylés | Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Diflunisal | Aspirine Upsa Aspégic Dolobis |
| Acétates | Acéclofénac Diclofénac | Cartrex Voltarène |
| Indolés | Étodolac Indométacine Sulindac | Lodine Indocid Arthrocin |
| Oxicams | Méloxicam Piroxicama Ténoxicam | Mobic Feldène Tilcotil |
| Propioniques | Acide tiaproféniquea Alminoprofène Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofènea Kétoprofènea Naproxènea Naproxène sodiquea | Surgam Minalfène Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Naprosyne Apranax |
| Pyrazolé | Phénylbutazone | Butazolidine |
| Divers | Acide niflumique Nabumétone Nimésulide | Nifluril Nabucox Nexen |
| Coxibs | Célécoxib | Celebrex |

II.2. Les anti inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes)

II .2.1. Définition

Les anti-inflammatoires hormonaux, couramment appelés « corticoïdes », sont des dérivés semi synthétiques des hormones corticosurréaliennes et, plus exactement, des glucocorticoïdes. Ce sont des anti-inflammatoires et des immunodépresseurs tout en conservant des propriétés hormonales résiduelles. (Dangoumau et al,2006).

II.2.2. Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, intracellulaires. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule. (Thomas Boulanger ,2017).

On distingue 3 domaines fonctionnels :

- domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle), ou domaine immunogénique.
- domaine de liaison à l'ADN.
- domaine de liaison au ligand.



Figure 19 : domaines fonctionnels (Lechat, 2007).

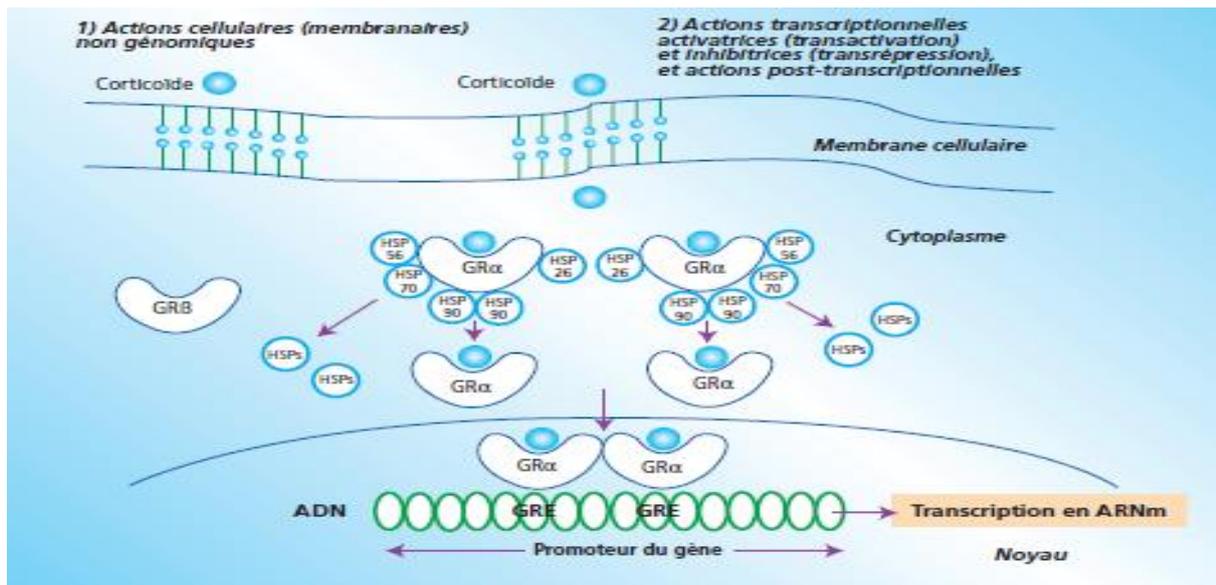


Figure 20 : Mécanismes d'action des corticoïdes, (Sibilia ,2003)

II.2.3. Pharmacodynamique

Les principales propriétés utilisées en thérapeutique :

II.2.3.1. Effet anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes s'exerce lorsqu'un tissu est sujet à inflammation, donc dans des conditions pathologiques. Les glucocorticoïdes peuvent inhiber toutes les étapes de la réaction inflammatoire aussi bien précoces que tardives. (Dejeana et Richard, 2013).

Il y a deux phases : Phase précoce est l'action anti granulomateuse. Phase tardive qui est l'action anti-proliférante (prolifération capillaire, prolifération des fibroblastes et dépôt de collagène. (Gharbi, 2019).

Il en résulte un effet spectaculaire sur tous les signes de l'inflammation locaux (rougeur, chaleur, douleur) et généraux (fièvres), quel que soit la cause (chimique, traumatique, infectieuse, immunologique). (Douaoui, 2018).

Inhibition de la phospholipase A2 (par l'intermédiaire de la sécrétion d'une protéine, la lipocortine), d'où interruption de la cascade de l'acide arachidonique et de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes. (Gharbi, 2019).

Inhibition de la COX2, active au cours de l'inflammation, donc interruption de la formation de prostaglandines, diminution de la libération d'histamine par les mastocytes, diminution du chimiotactisme et de l'afflux cellulaire (leucocytes) au niveau du foyer inflammatoire, diminution de l'activité des mononucléaires et de la néogenèse vasculaire (inflammation chronique), diminution de la prolifération des fibroblastes et de la production de collagène (cicatrisation). (Dangoumau et al, 2006).

II.2.3.2. Effets immunodépresseurs

Les corticoïdes interviennent à des niveaux multiples des processus immunitaires, directement sur certains lymphocytes, indirectement par l'intermédiaire des cytokines ou du complément. Globalement, leur action aboutit à une dépression de l'immunité humorale (inhibition de la production d'anticorps) et cellulaire. (Dangoumau et al, 2006).

Leurs principaux points d'action sont :

- diminution de la production de cytokines (notamment IL1, IL6, TNF α)
- diminution de la production clonale de lymphocytes T (la présentation de l'antigène par les macrophages n'aboutit pas à la prolifération du clone de lymphocytes T correspondant)
- diminution de l'activité des lymphocytes T-helper ;
- diminution de la production de complément ;

- diminution de la production des immunoglobulines IgG. (Douaoui,2018).

II.2.3.3. Autres propriétés

Antiallergique

Les corticostéroïdes s'opposent à la dégranulation des mastocytes et des basophiles, sous l'influence de l'allergène et des IgE spécifiques. Cet effet est puissant et rapide. (Le Jeune,2012).

Effets vasoconstricteurs

Les corticoïdes possèdent un effet vasoconstricteur propre et indépendant des effets précédents, en particulier au niveau des petits vaisseaux cutanés. Ils diminuent la perméabilité capillaire. (Pillon,2011).

Effets hormonaux

Ce sont les effets résiduels des propriétés des hormones corticosurréaliennes.

Rétrocontrôle de l'axe hypophysosurrénalien : les hormones corticosurréaliennes freinent par action au niveau de l'hypothalamus la sécrétion hypophysaire d'ACTH et donc en conséquence leur propre sécrétion par la surrénale. Cette boucle de régulation est soumise à un cycle nyctéméral. Les corticoïdes ont le même effet de rétrocontrôle (Dangoumau et al ,2006).

II.2.4. Pharmacocinétique

II.2.4.1. Résorption

Le cortisol et les anti-inflammatoires stéroïdiens sont bien résorbés par voie digestive. Leur vitesse de résorption varie selon la structure chimique. Sous forme d'esters hydrosolubles, ils peuvent être administrés par voie parentérale.

En application locale (muqueuse, cutanée, articulaire), ils diffusent facilement dans le reste de l'organisme, ce qui peut entraîner des effets secondaires d'origine systémique. (Richard, 2018).

II.2.4.2. Fixation protéique

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone) à deux protéines de transport: l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), alpha 2 globulines possédant une faible capacité mais une forte affinité. (Lechat, 2006).

II.2.4.3. Métabolisme

La prednisone est transformée en prednisolone au niveau hépatique par 11- α -hydroxylation. Le métabolisme est mal connu, mais dépendant du cytochrome CYP3A4 au niveau hépatique. La méthylprednisolone est très sensible aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Le budésonide subit un effet de premier passage important expliquant son action locale dans les entérocolites inflammatoires. (Pillon,2011).

II.2.4.4. Elimination

La demi-vie moyenne est de l'ordre de deux à trois heures, mais leur action est souvent plus longue du fait de la modification de l'expression des gènes dans les cellules cibles. De même le délai d'action est d'au moins six heures. (Claire Le Jeune,2012).

Les corticoïdes sont éliminés sous forme de dérivés inactifs dans les urines. (Richard, 2018).

II.2.5. Médicaments existants

Tableau de principaux médicaments des AIS (Faure,2009)

| DCI | Spécialité |
|--|--|
| Corticoïdes physiologiques : | |
| Hydrocortisone | Hydrocortisone Roussel® |
| | Hydrocortisone Upjohn® |
| Corticoïdes de synthèse : voie générale : | |
| Prednisone | Cortancyl® + G |
| Prednisolone | Solupred® + G |
| Méthylprednisolone | Médrol® |
| | Solumédrol® + G |
| Bétaméthasone | Célestène® + G, dans Célestamine |
| | Betnesol® |
| | Betnesol®, Célestène® |
| | Célestène chronodose®, Diprostène® |
| Dexaméthasone | Dectancyl® |
| | Phosphate disodique dexaméthasone Mylan® |
| Budésonide | Entocort®, Rafton® |

| Corticoïdes de synthèse : infiltration | |
|--|--------------------------|
| Hydrocortisone | Hydrocortancyl® 2,5 % |
| Méthylprednisolone | Depo-Medrol® |
| Cortivazol | Altim® |
| Corticoïdes de synthèse : voie nasale | |
| Beclomethasone | Beclorhino® |
| Fluticasone | Flixonase® |
| | Avamys® |
| Mometasone furoate | Nasonex® |
| Corticoïdes de synthèse : voie rectale | |
| Bétaméthasone | Betnesol® |
| Hydrocortisone | Colofoam® |
| Corticoïdes de synthèse : inhalation | |
| Béclométasone | Asmabec®, Béclojet®, |
| | Beclone®, Becotide®, |
| | Ecobec®, Miflasone® + G, |
| | Prolair®, Qvar® |
| Budésonide | Pulmicort® + G |
| | Miflonil®, |
| | Pulmicort Turbuhaler® |
| Fluticasone | Flixotide® |
| | Flixotide Diskus® |
| Corticoïdes de synthèse : voie percutanée | |
| Bétaméthasone | Betneval®, Celestoderm®, |
| | Diprolene®, Diprosone® |
| Desonide | Locapred®, Locatop®, |
| | Tridesonit® |
| Difluprednate | Epitopic® |

*G : générique.

Chapitre III. Effets de l'utilisation prolongée des anti-inflammatoires sur le système immunitaire

Bien que les anti-inflammatoires sont utiles et efficaces pour le traitement des maladies inflammatoires mais leur utilisation prolongée provoque des effets indésirables particulièrement sur le système immunitaire.

Depuis des années les chercheurs ont effectué des travaux relatifs à cette problématique. On va discuter certains travaux publiés sur l'effet de l'utilisation prolongée des anti-inflammatoires sur le système immunitaire.

III.1. Effet d'utilisation prolongé des AINS sur le système immunitaire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire. (Gungormez,2015).

III.1.1. Au niveau moléculaire

III.1.1.1. Effet prolongé sur les anticorps

Bancos et ses collaborateurs rapportent qu'un panel d'AINS largement utilisés émette la synthèse des anticorps dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) humaines et dans les cellules B purifiées. En diminuant la synthèse des anticorps. (Bancos et al.2009).

En 2017 Gomma vient affirmer ce résultat car elle a remarqué une diminution de concentration d'IgG après un traitement des souris par le diclofénac et l'ibuprofène pendant un mois. Paradoxalement, dans la même étude elle a observé une augmentation du taux d'IgM. (Gomaa, 2017).

Chose qu'est néfaste pour l'organisme car l'augmentation du taux d'IgM entraîne un épaissement du sang symptomatique, et la diminution de concentration IgG entraîne une hypogammaglobulinémie.

III.1.1.2. Effet prolongé sur les chimiokines

L'étude d'Emilie Levet sur les effets de l'ibuprofène sur des patients avec un Sepsis sévère que les AINS augmentaient la production de TNF- α (taux de TNF 4 à 10 fois plus élevé que la normale). (Levet ,2011).

De même Kwast et al ont également évalué l'effet d'AINS sur les chimiokines. Ils ont trouvé que l'administration du diclofénac à dose de 75mg/kg a augmenté l'expression du chimiokine MIP-2 dans la rate. (Kwast et al, 2016).

III.1.1.3. Effet prolongé sur les composants du complément

Gomaa a révélé aussi que l'administration du diclofénac et de l'ibuprofène réduit la concentration du composant C3 du complément. (Gomaa, 2017).

III.1.2. Au niveau cellulaire

Bancos et al ont trouvé que les AINS ont la capacité d'affaiblir les cellule B purifiées à synthétiser les anticorps. (Bancos et al.2009).

Dans une autre étude effectuée par Kwast et al sur l'effet d'AINS sur les cellules de l'immunité montre que le pourcentage de cellules NK et de cellules dendritiques splénique a été augmenté chez les souris qui ont reçu le diclofénac. (Kwast et al, 2016).

III.1.3. Au niveau des organes

III.1.3.2. Effet prolongé sur la rate

Kwast et ses collègues ont trouvé que l'administration le diclofénac à dose de 75mg/kg a augmenté le poids de la rate. (Kwast et al, 2016).

Ces résultats sont en accord avec celui de Gomaa en 2017, Où elle a constaté que l'administration du diclofénac entraine une augmentation significative du poids de la rate, contrairement à l'effet de l'ibuprofène qui provoque une diminution significative du poids de la rate. (Gomaa et al, 2017).

III.1.3.3. Effet prolongé sur le ganglion lymphatique

Le diclofénac entraine une augmentation significative du poids de la ganglion lymphatique. Alors qu'il y avait une diminution significative avec l'ibuprofène. (Gomaa .2017).

III.2. Les effets d'utilisation prolongé des AIS sur le système immunitaire

III.2.1. Au Niveau Moléculaires

III.2.1.1. Effet prolongé sur les anticorps

Les glucocorticoïdes ont un effet sur l'inhibition de la réponse immunitaire humorale en diminuant notamment la production d'immunoglobulines, mais celui-ci est moins connu. (Lefort,2019).

III.2.1.2. Effet prolongé sur la molécule de HLA-D

Dans certaines pathologies les corticoïdes agissent au niveau de la reconnaissance de l'antigène ; Effectivement, une fois l'antigène capté par (macrophages, lymphocyte B), celles-ci expriment à leur surface, par l'intermédiaire des molécules HLA-D, des fragments antigéniques afin d'activer les lymphocytes T spécifiques. Cette étape est entièrement inhibée par les glucocorticoïdes. (Bastian, 2015).

III.2.1.3. Effet prolongé sur L'hémoglobine

On sait que les corticostéroïdes augmentent l'hémoglobine, en retardant l'érythrophagocytose et en sensibilisant les progéniteurs érythroblastiques à l'érythropoïétine. Cela peut expliquer l'augmentation du nombre des hématies chez les souris traitées par le Prednisolone. (Chabbi ,2014).

III.2.1.4. Effet prolongé sur les cytokines pro-inflammatoires

Au cours du sepsis grave, des études chez le volontaire sain ont montré qu'après l'administration d'endotoxine, de faibles doses de corticoïdes prévenaient le relargage des cytokines pro-inflammatoire et l'activation des cellules endothéliales et des neutrophiles en inhibant la phase initiale aiguë de la réponse inflammatoire. (Aslangule, 2012).

III.2.2. Au niveau cellulaire

Bien que les glucocorticoïdes S soient utilisés dans de nombreuses maladies auto immunes, les glucocorticoïdes utilisés au long cours entraînent principalement une diminution des lymphocytes B au sein des ganglions et de la rate, une diminution de la production d'IgG. Toutefois, les glucocorticoïdes inhibent modérément la synthèse des immunoglobulines et leur effet inhibiteur sur la prolifération lymphocytaire B est faible. (Guillpan et le Jeunne, 2012).

En effet, les corticoïdes affectent la réponse immunitaire cellulaire. Elles agissent au niveau de l'amplification de la réponse c'est-à-dire que les lymphocytes T activés vont se multiplier et s'activer contre l'antigène par l'intermédiaire de contacts intercellulaires. (Bastian,2015).

Ainsi qu'une autre étude montre que les glucocorticoïdes ont un effet polarisant sur les LT. En modifiant la balance d'expression de certains gènes (Augmentation de FOXP3 et diminution de Tbet), ils vont avoir un effet délétère sur les réponses LTh1 et LTh17 impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils vont par contre favoriser la réponse Th

et l'action des LT reg plutôt impliqués dans la régulation de cette réponse (via la production de cytokines immunosuppressives IL-4 et IL-10. (Lefort, 2019).

Alors qu'une augmentation du taux de glucocorticoïdes est associée à une augmentation des globules rouges (augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite), chez des patients atteints du syndrome de Cushing. Les glucocorticoïdes de synthèse restreignent l'activité de facteurs cellulaires (c-kit), permettant ainsi la production d'érythrocytes via les récepteurs à l'EPO et d'érythroïdes via les récepteurs aux cytokines. (Thomasson, 2011).

Bastian a déclaré que les glucocorticoïdes inhibent la destruction des agents pathogènes par les macrophages ou par la phagocytose des polynucléaires et agissent également sur la cascade du complément. (Bastian, 2015).

III.2.3. Au niveau des organes

III.2.3.1. Effet prolongé sur le thymus

Les glucocorticoïdes diminuent la taille du thymus en inhibant l'activité mitotique des lymphocytes, et en induisant une apoptose rapide des cellules dans ce tissu lymphatique chez les rats et les souris. (McKay et al, 2003).

Ce résultat est cohérent avec celui de Kindt et ses collègues ont obtenu. Ils ont trouvé que le traitement par les corticoïdes réduit le poids du thymus de 90% chez les rongeurs, (Kindt et al, 2007)

Chabbi et ces collaborateurs ont observé que le traitement par la prednisone entraîne une diminution cellulaire au niveau du thymus chez les souris. (Chabbi,2014).

III.2.3.2 Effet prolongé sur la rate

L'étude histologique de la rate des souris traitées par le corticoïde « Prednisolone » a montré une modification structurale traduite par la congestion du tissu, la destruction de la pulpe blanche et l'apoplexie de la pulpe rouge. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les glucocorticoïdes entraînent une activation des endonucléases et la fragmentation de l'ADN aboutissant à l'apoptose cellulaire. (Chabbi,2014).

Et pour cela la baisse du nombre des splénocytes et des thymocytes est plus importante chez les souris traitées par le Prednisolone. La diminution cellulaire au niveau du thymus et de la rate peut être l'origine de la baisse remarquée de leur poids sous l'effet des glucocorticoïdes qui ont pu induire une apoptose rapide dans les tissus lymphoïdes (Chabbi ,2014).

Conclusion

Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens sont des médicaments prescrits couramment pour réduire l'inflammation donc la douleur. Malgré ses importances et ses bénéfices, mais leur administration quotidienne à long terme cause des effets néfastes.

A partir de la présente étude il est conclu que la prise prolongée des médicaments anti-inflammatoires peut conduire au développement de la toxicité hématologique, hépatotoxique et immunotoxique :

- l'inhibition de la réponse humorale
- diminuant la production d'immunoglobulines.
- Augmentation de la production de TNF- α .
- Augmentation de nombre des cellules NK et cellules dendritiques splénocytes.
- Inhibition la destruction des agents pathogènes par la phagocytose.
- Inhibition de la reconnaissance de l'antigène.
- Altération de l'expression de quelques gènes de LTH.
- Amplification de la réponse des lymphocytes T.
- Diminution du taux de lymphocytes B.
- Diminution la taille de thymus.
- Diminution le nombre des splénocytes et thymocytes.
- Augmentation du poids de la rate.

Références bibliographiques

Adotevi O, Lemoine F, Béné M-C, Jean-Daniel Lelièvre et Carcelain G, (2018), Immunologie fondamentale et Immunopathologie, 2 -ème édition, France, édition Elsevier Masson SAS, ISBN : 978-2-294-75658-0, 344, 4-16

Alain Nuhrich (2015), Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), UFR des sciences pharmaceutique, Université de Bordeaux.

Asma Beldi Ferchiou (2014), Etude des mécanismes régulateurs des cellules NK : rôle de la molécule PD-1 et de la prostaglandine E2 (PGE2), thèse de doctorat immunologie, Université René Descartes - Paris V, p : 12.

Bastian M L (2015), La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Étude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée, thèse de doctorat en pharmacie, université de lorraine.

Bustany p, Chaumet-Riffaud P-D, Philippe Chaumet-Riffaud, nternat (1993), nouveau programme Tome 17: Pharmacologie ; Editions Beauchesne, ISBN 2-85385-138-1.

Chabbi W et Hadjadj A (2014), Utilisation empirique d'une recette thérapeutique : Effet sur le système immunitaire .

Chantal Kohler (210-2011), Les cellules sanguines, Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC)
<http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales> .

Claire Le Jeune (2012), Pharmacologie des glucocorticoïdes, Presse Med. 2012 ; 41 : 370–377, Elsevier Masson, DOI : 10.1016/j.lpm.2012.01.007-

David Male et Paul Fonteneau(2015),Immunologie : Aide-mémoire illustré Broché – 16 , 4ème édition , édition De Boeck, ISBN: 978-2804147150 .

Dejeana C et Richard D, (2013) ,Mécanismes d'action des glucocorticoïdes, La Revue de Médecine Interne, journal de Elsevier Masson SAS ,doi:10.1016/j.revmed.2013.02.021.

Douaoui A (2018), Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), Faculté de médecine de Constantine, univ.ency-education.com

Duheille J, Hadkinsky P (1980), les organes lymphoïdes et hématopoïétiques, précis d'histologie humain.

Elisabeth Aslangule et Claire le Jeune (2012), Place des corticoïdes dans le traitement des infections, 03/04/12, La Presse Médicale, 41(4), 400–405, DOI : 10.1016/j.lpm.2012.01.009 .

Emilie Bergereau (2010), rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative, université de Paul Sabatier (université de toulous III), P :14.

Emilie LEVET (2011), antis inflammatoires non stéroïdiens : facteur de risque d'aggravation des infections bactériennes. Connaissance par le pharmacien d'officine de risque potentiel, thèse de docteur en pharmacie , université de Limoges, p89.

Emmanuel Clave et al (2018),Human thymopoiesis is influenced by a common genetic variant within the TCRA-TCRD locus , journal science translational medicine , 5 September 2018 , DOI: 10.1126/scitranslmed.aao2966.

François Pillon (2011),Les corticoïdes, Actualités pharmaceutiques, vol n° 503.

Françoise Dieterlen-Lièvre, Catherine Corbel, Josselyne Salaün (2006),fonction hématopoïétique du placenta , hématologie, revue John Libbey .

GHARBI M (2019), Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), Département de Médecine, université de Annaba ,univ.ency-education.com

Ghazarian L etSimoni Y (2013),Rôle régulateur des lymphocytes NKT dans la prévention du diabète de type 1, journal médecine sciences, Med SCI (Paris) 2013 ; 29 : 722–728 DOI :10.1015/medsci/2013298010.

Guislaine Carcelain et al (2018), Immunologie fondamentale et Immunopathologie, 2-ème édition, de l'ASSIM, édition Elsevier Masson, 2018, ISBN : 978-2-294-75658-0

Gungormez Ertugrul (2015), Evaluation de la prescription des anti inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé, thèse de docteurs en médecine, université de Paris Diderot – Paris 7 , faculté de médecine.

Hervé Allain (1999), Les anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS), Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique 2

Inès PARAÏSO (2016), Effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention et le traitement des cancers colorectaux, université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie,2016.

Jacques Dangoumau et al (2006), pharmacologie général, Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2, édition 2006, ISBN N° 2-909176-24-X.

Jean Luc Bourran (2005), Progrès en dermato-allergologie : Grenoble , édition John Libbey Euronext, paris, ISBN : 2-7420-0588-9.

Jean-Pierre Revillard (2001), immunologie, 4ème édition, édition De Boeck supérieurs, ISBN : 2804138054, 9782804138059

Jean-Yves Nau (2017), Antalgiques et grossesse : la nouvelle équation de pharmacovigilance, Revu Med Suisse 2017 ; volume 13. 724-725.

Jennifer Manley et Anna Taddio (2007), Acetaminophen and Ibuprofen for Prevention of Adverse Reactions Associated with Childhood Immunization, The Annals of Pharmacotherapy, DOI 10.1345/aph.1H647.

Ketty Schwartz et al (2012), Séminaires de formation destinés aux associations de malades, de personnes handicapées et de leurs familles, Inflammation et maladies, Mission, Inserm Associations.

Kwast L, Fiechter D, Kruijssen L, Bleumink R, Ludwig I et al (2016), Oral exposure to immunostimulating drugs results in early changes in innate immune parameters in the spleen. J Immunotoxicol. 15:1–13. DOI: 10.3109/1547691X.2016.1139643

Martin Juneau (2017), Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le risque cardiovasculaire,<https://observatoireprevention.org>.

Mary Territo (2020), Maladies des éosinophiles, le manuel MSD pour le grand public, www.msmanuals.com, janvier 2020.

Matthieu SIMON (2009), Les cellules immunitaires et organes lymphoïdes, immunologie, cours pharmacie, <https://www.cours-pharmacie.com/>.

Matthieu SIMON(2009), Les cellules NK, immunologie, cours pharmacie, <https://www.cours-pharmacie.com/>.

Matthieu SIMON (2009), Les lymphocytes T, immunologie, cours pharmacie, <https://www.cours-pharmacie.com/>

Mayol Katia (2018), Organes lymphoïdes primaires et secondaires, microbe, immunité et vaccination, plateforme Access, <http://accs.ens-lyon.fr/>.

Nicholas Gaudenzio (2012), Étude de l'interaction entre les mastocytes et les lymphocytes T Helper, immunologie, université de Paul Sabatier, Toulouse, p :06

Owen JA, Punt J, Stanford SA et Jones P (2014). Immunologie, Le cours de Janis Kuby avec questions de révision, 7 -ème édition, édition Dunod ,2014, ISBN : 2100713906, 9782100713905.

Pascal Lapierre et Fernando Alvarez (2007), Le foie : un organe du système immunitaire ? journal médecine sciences, paris, DOI : 10.1051/medsci/20072311985

Peter Parham (2003), le système immunitaire, 3^{ème} édition, France, édition de Boeck supérieur, ISBN : 9782744501463.

Philippe Lechat (2007), Pharmacologie, faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie

Philippe Guilpain et Claire Le Jeune (2012), Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes - 2, *La Presse Médicale*, 41(4), 378–383. DOI : 10.1016/j.lpm.2012.01.010.

Pierre Nevers (2017), Sémiologie des altérations de l'état de santé. 1^{er} édition ; édition De Boeck supérieur, ISBN 978-2-8073-0300-3.

Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens (AS) et non stéroïdiens (AINS) , COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, Université Médicale Virtuelle Francophone.

Rachel Boxio (2005), signalisation intracellulaire dans la régulation des fonctions bactéricides chez les polynucléaire neutrophile des souris, biologie moléculaire structural et cellulaire, université de Henri Poincaré, faculté de sciences et techniques, p : 13.

Rémi Thomasson (2011), Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal. Médecine humaine et pathologie. Université d'Orléans.

Sébastien Faure (2009), Anti-inflammatoires stéroïdiens, Actualités pharmaceutiques, fiche pharmacothérapeutique pratique, vol n° 487.

Simona Bancos, Matthew P. Bernard, David J. Topham, Richard P. Phipps (2009), Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Cellular Immunology 258.

Sibilia J (2003), Les corticoïdes : mécanismes d'action, La Lettre du Rhumatologue, vol n° 289 , Service de rhumatologie, CHU, Strasbourg.

Soha Gomaa (2017), Immunomodulatory and hematological effects induced by diclofenac, ibuprofen or paracetamol toxicity in Swiss albino mice. European Journal of Biological Research ,7 (4) : 348-359.

Sonia Berrih-Aknin, Bruno Eymard (1999), thymus et pathologies, médecine thérapeutique, revue John Libbe ;5(7) :579-86.

Sylvie Fanfano(2008), Lymphocytes T gamma delta, microbe, immunité et vaccination, plateforme Access, <http://acces.ens-lyon.fr/>.

Vincent Richard (2018),les corticoïdes : les points essentiels, <https://pharmacomedicale.org>

W H Freeman et Co (Sd) (1997), Immunologie les cours de Janus kuby, 3 -ème édition, édition Hardcover, ISBN :9780716728689.

webographie

Alison Simmons 2019,<https://www.acribbs.co.uk/science.html>

Anne- Sophie Glover- Bondeau (2019), monocytes, www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx monocytes

Brostoff J Ed 1991, http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/Chapitre%204.htm

Bubblesdelfuego2019, <https://www.shutterstock.com/>

Caillat-zucman 2013, <http://12bichat2012-2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/5>

Chris P Verschoor2012, <https://www.researchgate.net/publication/221763950>

Clayes, 2006, <https://ww2.assembleenationale.fr>

Darbaux et claire 2012, <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/2.html>.

De Designua 2012, <https://www.shutterstock.com>

Hematopoiesis from Pluripotent Stem Cells, <https://www.thermofisher.com>, (consulté le 3 février 2014).

Iryna Timonina 2020, <https://www.alamyimages.fr/la-structure-du-monocyte-cellules>

Kateryna Kon2019, <https://www.alamyimages.fr/globules-blancs-basophiles>

Mississauga et Ontario2019, http://lapesteloca.blogspot.com/2019/03/sindrome-de-activacion-de-mastocitos_29.html

Sammuel Mckenzie 2019,[https://www.news-medical.net/life-sciences/Eosinophil-Function-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Eosinophil-Function-(French).aspx)

Sofiane Bekkai (2009), les anti-inflammatoires non stéroïdiennes, université Badji Mokhtar de Annaba, <https://www.memoireonline.com/>.

Yabka 2001, http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato2an09-rate_yabka.pdf