



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الحية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

**Etude bibliographique des effets des glucocorticoïdes sur
l'activité de la thyroïde**

Présenté et soutenu par : MEZHOUD Amira.

Le : 11/07/2021

MEZIANI Ismahane.

Jury d'évaluation :

Président du jury : KITOUNI Rachid (MCB. Université Frères Mentouri Constantine 1)

Rapporteur : ZEGHILET Noureddine (MCB. Université Frères Mentouri Constantine 1)

Examineur : BOUANIMBA Nour (MCA. Université Frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire 2020 – 2021

Remerciements

On remercie Dieu le tout Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Monsieur **Zeghilet Noureddine**, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

On remercie également les membres du jury, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger ce travail et de participer à la soutenance.

Tables des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I. RAPPEL ANATOMIQUE SUR LA GLANDE THYROÏDE	
1. ANATOMIE DESCRIPTIVE.....	2
2. TOPOGRAPHIE DE LA THYROÏDE.....	5
3. VASCULARISATION ET INNERVATION.....	7
4. DRAINAGE LYMPHATIQUE DE LA THYROÏDE.....	9
5. ANATOMIE MICROSCOPIQUE.....	10
6. HISTOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE	11
CHAPITRE II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LA THYROÏDE	
1. FONCTIONS DE LA GLANDE THYROÏDE	13
2. ROLE DES HORMONES THYROÏDIENNES.....	14
3. HORMONOSYNTHESE THYROÏDIENNE	16
4. REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES.....	24
5. CIRCULATION DES HORMONES THYROÏDIENNES.....	28
6. MECANISMES D’ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES.....	28
7. FONCTIONS DES PARATHYROÏDES.....	30
8. ROLE DE LA PARATHORMONE.....	30
9. BIOSYNTHESE DE LA PARATHORMONE.....	30
10. REGULATION DE LA SECRETION DE LA PARATHORMONE.....	32
11. MECANISMES D’ACTION DE LA PARATHORMONE.....	33
CHAPITRE III. GENERALITES SUR L’INFLAMMATION	
1. DEFINITION.....	36
2. CAUSES DE L’INFLAMMATION.....	38
3. TYPES D’INFLAMMATION.....	38
4.ETAPES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	39
5. DEROULEMENT DE LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	41
6. VARIETES MORPHOLOGIQUES DES INFLAMMATIONS AIGUËS ET	42

CHRONIQUES.....

CHAPITRE IV. PHARMACOMETRIE DES GLUCOCORTICOÏDES

1. PHARMACOCINETIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES.....	48
2. PHARMACODYNAMIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES.....	62

CHAPITRE V. GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOÏDES

1. HISTORIQUE DE LA CORTICOTHERAPIE.....	70
2. DEFINITION.....	71
3. CLASSIFICATION DES CORTICOÏDES.....	71
4. CLASSIFICATION DES GLUCOCORTICOÏDES.....	72
5. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES GLUCOCORTICOÏDES.....	75
6. SECRETION DES GLUCOCORTICOÏDES NATURELS.....	75
7. STRUCTURE DES GLUCOCORTICOÏDES.....	77
8. BIOSYNTHESE DES GLUCOCORTICOÏDES.....	78
9. TRANSPORT PLASMATIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES.....	81
10. REGULATION DE LA SECRETION DES GLUCOCORTICOÏDES.....	82

CHAPITRE VI. GLUCOCORTICOTHERAPIE ET SES EFFETS SUR LA THYROÏDE

1. INDICATIONS DES GLUCOCORTICOÏDES.....	85
2. CONTRE INDICATIONS.....	86
3. EFFETS INDESIRABLES.....	86
4. EFFETS DES GLUCOCORTICOÏDES SUR L'ACTIVITE DE LA THYROÏDE.....	90
CONCLUSION.....	98

Références bibliographiques

Résumé en Anglais

Résumé en Arabe

Résumé en Français

Liste des abréviations

ACTH	Adreno-CorticoTrophine Hormone
AMP	Adénosine monophosphate cyclique
CRH	Corticotropin-releasing-hormone
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DIT	Di-iodotyrosine
HDL	High Density Lipoprotein
HCV	Hepatitis C Virus
HT	Hormone thyroïdienne
IL	Interleukine
KD	Kilodalton
L/kg	Litre par kilogramme
LDL	Low Density Lipoprotein
MIT	Mono-iodotyrosine
MCS	Factor macrophage colony-stimulating factor
µg /L	microgramme par litre
µg / j	microgramme par jour
µmol/L	microgramme par jour
µmol/ j	micromole par jour
mg /j	milligramme par jour
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
nmol/j	nanomole par jour
nmol/L	nanomole par litre
Pmol/L	Picomole par litre
PSP	Protéine sécrétoire parathyroïdienne
T4	Thyroxine
T3	Triiodothyronine
TPO	Thyroperoxydase
Tg	Thyroglobuline
TRH	Thyrotropin-releasing hormone

TSH	Thyroid-stimulating hormone
USD	United States dollar
VHB	Virus de l'hépatite B

Liste des figures

Figure 01 : Forme et dimension de la thyroïde	3
Figure 02 Vue antérieure du cou montrant la situation de la thyroïde	4
Figure 03 : Aspect macroscopique de la glande thyroïde	4
Figure 04 Vascularisation de la thyroïde : Vue antérieure	10
Figure 05 : Follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte.....	12
Figure 06 Cellules folliculaires et par-folliculaires de la thyroïde	18
Figure 07 Libération des hormones thyroïdiennes	20
Figure 08 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	24
Figure 09 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes	25
Figure 10 : Régulation hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion thyroïdienne	26
Figure 11 : Synthèse de la PTH et sa régulation	33
Figure 12 : Schéma de la réaction inflammatoire.....	37
Figure 13 : Différentes étapes de l'inflammation lors d'une agression infectieuse ...	42
Figure 14 : Mode d'action des glucocorticoïdes	65
Figure 15 : Blocage de la scission du phosphatidyl-inositol diphosphate	68
Figure 16 : Structure chimique du cortisol	72
Figure 17 : Structure de la cortisone	73
Figure 18 : Structure chimique de quelques corticoïdes de synthèse	74
Figure 19 : (a) : Vue antérieure des glandes surrénales, (b) : Coupe de la glande surrénale gauche.....	76
Figure 20 : Coupe histologique de la glande surrénale.....	77
Figure 21 : Structure de base des glucocorticoïdes	78
Figure 22 Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes	79
Figure 23 : Voies de biosynthèse des corticostéroïdes	80
Figure 24 : Biosynthèse du cortisol à partir du cholestérol	81
Figure 25 Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien	82
Figure 26 : Rythme circadien du cortisol	83
Figure 27 : Effets des glucocorticoïdes sur la TSH	93

Liste des tableaux

Tableau 1 : Demi-vie des principaux corticoïdes.....	60
Tableau 2 : Comparaison des principaux glucocorticoïdes de synthèse.....	75
Tableau 3 : Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde et celles augmentant l'activité anti-inflammatoire.....	78

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires constituent une classe thérapeutique des médicaments symptomatiques utilisés en médecine humaine et en médecine vétérinaire dans des indications variées. Ils sont principalement divisés en deux grandes classes qui sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-inflammatoires stéroïdiens, encore appelés communément corticostéroïdes (Mallem Y., 2014). Ces derniers constituent un groupe chimique plus homogène d'hormones stéroïdiennes, synthétisées par la glande surrénale. Selon le type d'activité de ces corticostéroïdes, on distingue les minéralo-corticoïdes et les glucocorticoïdes. Ces glucocorticoïdes comprennent les glucocorticoïdes naturels ou endogènes (Ex : la cortisone, l'hydrocortisone, et la corticostérone) et les glucocorticoïdes de synthèse ou exogènes ; dérivés de synthèse des glucocorticoïdes naturels (Chennoufi. A., 2020). De nos jours, l'utilisation des glucocorticoïdes de synthèse reste très largement répandue en pratique médicale courante pour traiter diverses affections aiguës ou chroniques, principalement des réactions allergiques, des états inflammatoires chroniques, diverses maladies impliquant le système immunitaire, certains cancers ou comme immunosuppresseur en transplantation (Maiter D., 2017). Si ces glucocorticoïdes sont effectivement des médicaments particulièrement efficaces dans de nombreuses circonstances, ils ont aussi des effets secondaires majeurs qu'il est nécessaire de connaître et d'éviter autant que faire se peut (Maiter D., 2017). Ces effets peuvent se produire sur plusieurs organes dont la glande thyroïde. Les effets de ces médicaments s'exacerbent et deviennent sévères ou invalidantes en cas d'un traitement chronique. Nous étudierons dans ce mémoire les différents effets secondaires des glucocorticoïdes de synthèse générés sur la glande thyroïde.

Cette étude consiste en une revue bibliographique, dans laquelle nous avons essayé de récolter le maximum de données bibliographiques récentes en relation directe avec le sujet abordé. Six principaux chapitres ont été réalisés. Ces chapitres sont successivement les suivants : Rappel anatomique sur la thyroïde ainsi que sur sa physiologie puis des rappels sur l'inflammation et sur les glucocorticoïdes et pour terminer avec la pharmacométrie de ces derniers et leurs effets sur la glande thyroïdienne.

CHAPITRE I : Rappel anatomique sur la glande thyroïde

1. ANATOMIE DESCRIPTIVE

- La thyroïde est une glande impaire, médiane, symétrique et exclusivement endocrine (Criqui A., 2006, Si ali A., 2015) ;
- La glande thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines (Abdallah A., 2009).
- Elle est située dans la région cervicale médiane basse (Pérez-Martin A., 2007, Masson P., 2014), à la partie antéro-latérale du cou (la région infra-hyoïdienne) entre les deux régions carotidiennes (Si ali A., 2015), devant le larynx et la trachée, à la hauteur des vertèbres cervicales (**Muller A., 2021**). Selon Benvenga S *et al* (2018), **la glande thyroïde se situe** dans la partie antérieure du cou, entre les vertèbres C5 et T1 (la cinquième vertèbre cervicale et la première vertèbre thoracique) en profondeur dans les muscles platysma, sternothyroïdien et sternohyoïdien.
- C'est un organe parenchymateux (Benvenga S *et al.*, 2018), et elle a la forme d'un papillon si on l'observe en vue antérieure (Masson P., 2014, **Muller A., 2021**) ;
- Elle est faite de follicules globalement sphériques (**Muller A., 2021**) ;
- Elle est constituée de deux lobes latéraux (droit et gauche) réunis l'un à l'autre par une portion rétrécie ; l'isthme, qui peut manquer et être remplacé par un tractus conjonctif (Elkarouti F., 2011). L'isthme est généralement déporté vers le lobe gauche (Masson P., 2014) et il met un prolongement verticalement ascendant en avant du larynx appelé la pyramide de Lalouette (Si ali A., 2015). Le lobe droit de la thyroïde est plus volumineux que le lobe gauche (Elkarouti F., 2011) ;
- L'extrémité supérieure (appelée corne supérieure) se situe latéralement au muscle constricteur inférieur et postérieurement au muscle sternothyroïdien, tandis que l'extrémité inférieure (corne inférieure) s'étend jusqu'aux niveaux du cinquième ou sixième anneau trachéal. Dans la section postéro-latérale, la glande chevauche la gaine carotidienne et ses composants. Environ 50 % des individus présentent un lobe pyramidal (pyramide de Morgagni ou de Lalouette), provenant de l'un des deux lobes ou de la partie supérieure de l'isthme et est dirigé vers le haut, généralement vers la gauche (Benvenga S *et al.*, 2018).
- Elle mesure de 6 à 8 centimètres en hauteur (Masson P., 2014), 6 centimètres en longueur (Si ali A., 2015) et 3 centimètres d'épaisseur (Sissoko T., 2019).

- Chaque lobe mesure environ 4 cm de longueur, 2 cm de largeur et 2-3 cm d'épaisseur. L'isthme mesure environ 2 cm de largeur, 2 cm de hauteur et 2-6 mm d'épaisseur (Benvenga S *et al.*, 2018),
- Chez l'adulte, elle pèse de 25 à 30 grammes (qui en fait d'elle la plus grosse glande endocrine) (Masson P., 2014) et est plus lourde chez l'homme que chez la femme. La thyroïde pèse environ 1 g chez le nouveau-né et augmente d'environ 1 g par an jusqu'à l'âge de 15 ans (Benvenga S *et al.*, 2018)..
- Elle a une coloration rosée (Elkarouti F., 2011) ;
- Elle se loge le long du complexe trachéo-laryngé (Masson P., 2014) ;
- Elle est de consistance ferme mais friable (Si ali A., 2015). Elle a une surface lisse et elle est lobulée (Sissoko T., 2019).

La figure (01) représente la forme et la dimension de la glande thyroïde.

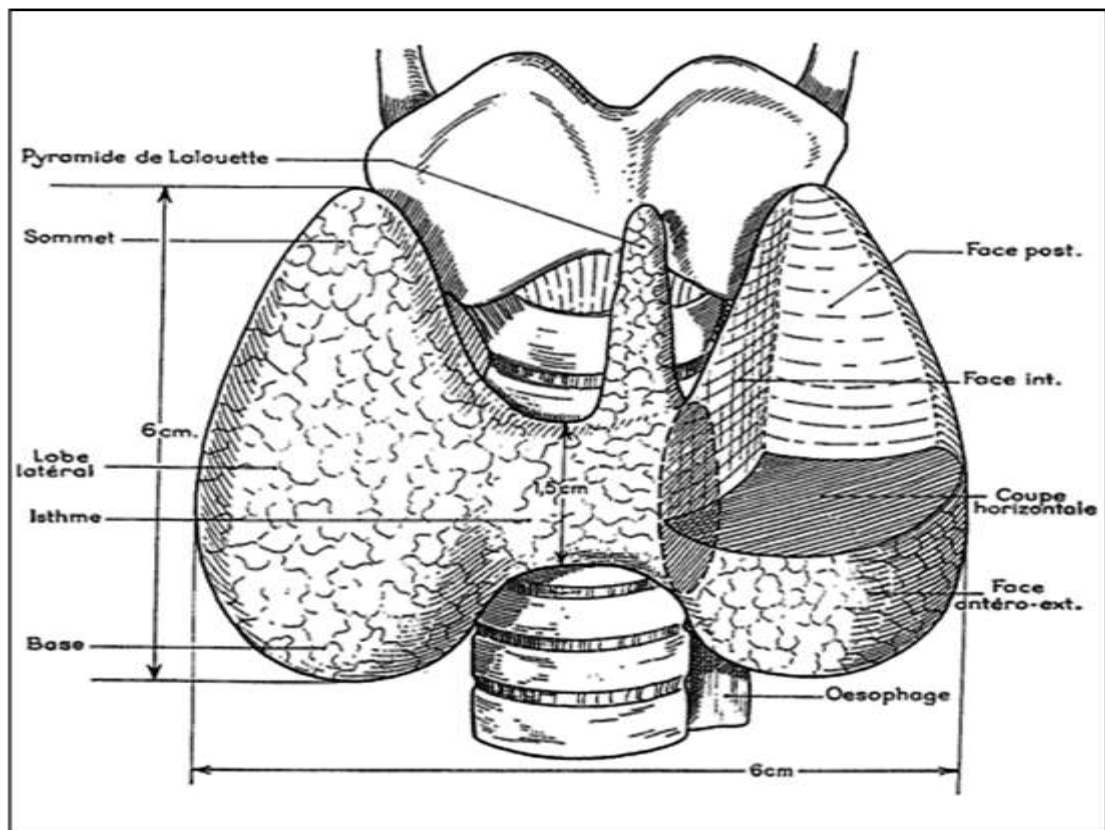


Figure 01 : Forme et dimension de la thyroïde (Duquerroy C., 1998).

La figure (02) ci-dessous est une vue antérieure du cou montrant la situation de la glande thyroïde.

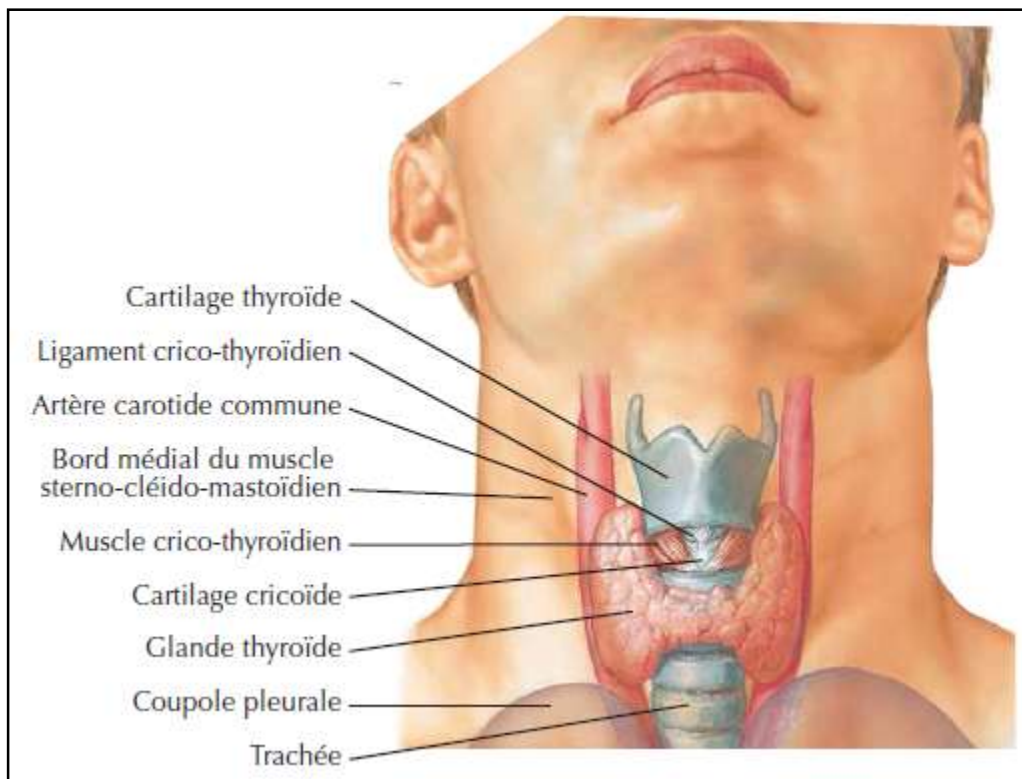


Figure 02 : Vue antérieure du cou montrant la situation de la thyroïde (Netter F.H., 2014).

La figure (03) ci-dessous représente l'aspect macroscopique de la glande thyroïde

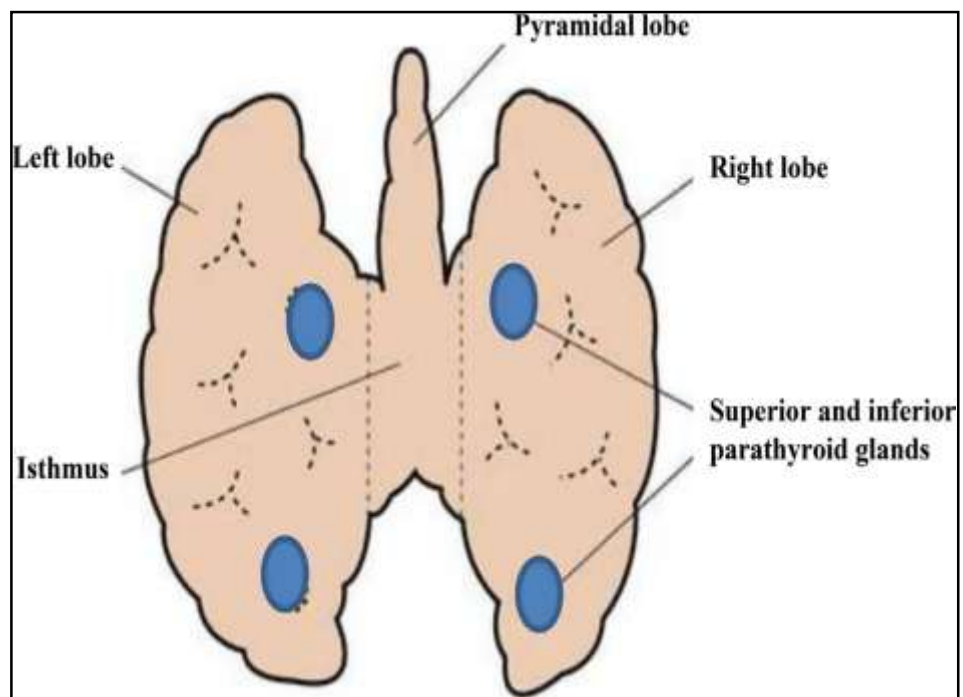


Figure 03 : Aspect macroscopique de la glande thyroïde (Benvenga S *et al.*, 2018).

- La thyroïde est entourée par une tunique fibreuse à partir de laquelle des septums conjonctifs s'enfoncent à l'intérieur en isolant des lobules. Les septums constituent le support d'un large réseau vasculaire, lymphatique et nerveux (Slimani O., 2011).

2. TOPOGRAPHIE DE LA THYROÏDE

2.1. Moyens de fixité

Les moyens de fixité de la thyroïde sont nombreux. Ils solidarisent la thyroïde à l'axe laryngo-trachéal dont elle suit les mouvements lors de la déglutition ce sont :

- ✓ Gaine viscérale du cou : adhère en avant aux muscles sternothyroïdiens et se fixe en arrière à l'aponévrose pré-vertébrale ; elle solidarise la thyroïde aux viscères cervicaux.
- ✓ Ligaments :
 - Ligament médian de Gurber : fixe l'isthme à la trachée,
 - Ligaments latéraux internes de Gurber : fixent les lobes latéraux à la trachée (Abdallah A., 2009, Si ali A., 2015).
- ✓ Pédicules vasculaire,
- ✓ Tissu conjonctif entourant les veines thyroïdiennes moyennes : forment un véritable méso aux lobes latéraux (Abdallah A., 2009).

2.2. Rapports de la thyroïde

Les rapports de la thyroïde sont multiples, on retiendra essentiellement :

2.2.1. Rapports profonds

A. L'isthme thyroïdien

- **Face antérieure** : recouverte par le muscle sterno-thyroïdien,
- **Face postérieure** : répond aux 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} cartilages trachéaux,
- **Bord supérieur** : répond à la pyramide de Lalouette qui est parfois unie à l'os hyoïde par le muscle élévateur de la glande thyroïde,
- **Bord inférieur** : répond au plexus thyroïdien impair (Si ali A., 2015).

B. Lobes latéraux

- **Face postéro-latérale** : qui est en rapport avec :
 - a- Le paquet vasculo-nerveux latéral du cou ou axe vasculo-nerveux latéral du cou, constitué par :
 - ✓ L'artère carotide primitive en dedans,

- ✓ La veine jugulaire interne en dehors,
 - ✓ Le nerf vague ou nerf pneumogastrique placé dans l'angle dièdre postérieur formé par la carotide et la jugulaire,
 - ✓ Et les ganglions de la chaîne jugulo-carotidienne située sur la face antéro-externe de la veine jugulaire,
 - ✓ L'anse du nerf grand hypoglosse (Tefali A., 2018, Sissoko T., 2019).
- b-** Et les glandes parathyroïdes qui sont plus médiales (Si ali A., 2015).
- **Face postéro-médiale** : qui répond à :
 - La face latérale de la trachée depuis le 1^{er} jusqu'au 5^{ème} anneau, à ce niveau la thyroïde adhère à la trachée par les ligaments thyro-trachéaux latéraux,
 - La face latérale du cartilage cricoïde et la partie inférieure du cartilage thyroïde,
 - L'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx,
 - Au rameau externe du nerf laryngé supérieur, et nerf laryngé récurrent qui cheminent dans l'angle trachéo-oesophagien (Si ali A., 2015).
 - **Face antéro-latérale** : est couverte par le muscle sterno-thyroïdien, et plus en avant, le ventre antérieur du muscle omo-hyoïdien et le muscle sterno-hyoïdien.
 - **Pôle supérieur** : Il est coiffé par les branches de l'artère thyroïdienne supérieure et les veines thyroïdiennes supérieures, il est proche du nerf laryngé externe et de l'artère laryngée inférieure.
 - **Pôle inférieur** : Il est coiffé par les volumineuses veines thyroïdiennes inférieures et répond aux 5^{ème} et 6^{ème} anneaux trachéaux (Si ali A., 2015).

2.2.2. Rapports superficiels

La face antérieure de la glande thyroïde est en rapport avec les plans superficiels de la région infra-hyoïdienne, formée de la superficie à la profondeur par :

- La peau,
- Le fascia superficialis,
- Le tissu sous-cutané,
- L'aponévrose cervicale superficielle sur la ligne médiane qui se dédouble latéralement pour engainer les muscles sterno-cléido-mastoïdiens. Elle contient les veines jugulaires antérieures.
- L'aponévrose cervicale moyenne formée par deux feuillets ; le feuillet superficiel qui enveloppe en dedans le muscle sterno-cléido-hyoïdien et en dehors le muscle omo-hyoïdien

et le feuillet profond qui engaine en bas le muscle sterno-thyroïdien et en haut le muscle thyro-hyoïdien.

- Le fascia thyroïdien : dépendance de la gaine viscérale du cou, mince et transparente (Si ali A., 2015, Sissoko T., 2019).

3. VASCULARISATION ET INNERVATION

3.1. Vascularisation artérielle

La thyroïde est un organe est très vascularisé Masson (Masson P., 2014). La vascularisation artérielle du corps thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, les deux artères thyroïdiennes inférieures, une artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante. Ces artères sont coudées, flexueuses, ce qui facilite l'extériorisation de la glande au cours des exérèses chirurgicales (Majdoub L., 2012). Il existe entre ces différentes artères de nombreuses anastomoses (Masson P., 2014).

a- L'artère thyroïdienne supérieure

L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse. Elle naît dans la partie initiale de la carotide externe, aborde la glande thyroïde au niveau du pôle supérieur du lobe latéral. Elle se divise, soit au contact de la glande, soit à distance, en trois branches : interne, postérieure et externe en trois branches (Tefali A., 2018, Doumbia K., 2020).

b- L'artère thyroïdienne inférieure

L'artère thyroïdienne inférieure est la branche la plus interne du tronc bicervicoscapulaire, aborde la glande thyroïde au niveau de sa face postérieure. Elle naît directement de l'artère sous-clavière. Elle rentre en rapport avec le nerf laryngé récurrent et les parathyroïdes (Maiga M., 2018) et elle se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne (Tefali A., 2018).

c- L'artère thyroïdienne moyenne

L'artère thyroïdienne moyenne ou artère thyroïdienne ima est une artère impaire et inconstante. Elle est d'origine variable mais généralement elle prend naissance de la crosse aortique ou du tronc artériel brachio-céphalique (Majdoub L., 2012, Tefali A., 2018). Cette artère se divise en deux ou trois branches au bord inférieur de l'isthme thyroïdien (Si ali A., 2015). Elle se termine dans l'isthme (Majdoub L., 2012, Tefali A., 2018).

Par leurs anastomoses sus-, sous-isthmique et postérieures, ces artères constituent un véritable cercle artériel péri-thyroïdien. Les artères thyroïdiennes participent également à la vascularisation des parathyroïdes (Tefali A., 2018).

3.2. Vascularisation veineuse

La vascularisation veineuse de la thyroïde n'est pas calquée sur la vascularisation artérielle. Les veines thyroïdiennes forment un riche plexus pré-glandulaire qui se draine dans la veine jugulaire interne et le tronc veineux brachio-céphalique gauche (Messalti A., 2015).

Le drainage veineux est assuré à la surface antérieure de la glande par les veines suivantes :

- Les veines thyroïdiennes supérieures : coiffent le pôle supérieur de la thyroïde, se jettent dans le tronc veineux thyro-linguo-facial ; affluent de la veine jugulaire interne,
- Les veines thyroïdiennes moyennes : naissent de la face dorsale de la thyroïde. Elles sont courtes et horizontales ; se jettent dans la veine jugulaire interne,
- Les veines thyroïdiennes inférieures : émergent du pôle inférieur de la thyroïde et se jettent dans la partie inférieure de la jugulaire interne,
- Les veines thyroïdiennes antérieures : nées d'un plexus sous-isthmique ; descendent verticalement en avant de la trachée pour se jeter dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche (Si ali A., 2015, Maiga M., 2018).

Les veines thyroïdiennes supérieures et moyennes drainent la partie supérieure et moyenne de la glande ; alors que les veines thyroïdiennes inférieures et antérieures assurent la vidange du pôle inférieur dans la veine brachio-céphalique (Ritchie J.E et Balasubramanian S., 2011).

3.3. INNERVATION

L'innervation de la glande thyroïde est double :

- D'une part sympathique par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux,
- D'autre part parasympathique par des filets du nerf laryngé supérieur et inférieur (Majdoub L., 2012).

3.3.1. Sympathique

Le tronc sympathique cervical a 3 ganglions cervicaux. Il est très postérieur. Il va donner des rameaux qui suivent les artères et pénètrent le parenchyme thyroïdien. Sans ce système végétatif, la thyroïde ne peut pas fonctionner. Cette innervation sympathique est nécessaire pour la trophicité de la glande et pour sa sécrétion hormonale (Nguyen A., 2014).

3.3.2. Parasympathique

Le parasympathique est constitué par le nerf vague (X), latéral par rapport à l'artère carotide interne puis commune. Il pré-croise l'artère subclavière droite et donne une branche récurrente en formant une anse qui passe en arrière sous l'artère subclavière droite. Cette branche récurrente est le nerf laryngé récurrent. Le nerf X va assurer l'innervation parasympathique de la thyroïde qui ralentit les sécrétions de la glande. Il innerve aussi les muscles du larynx en se plaçant en arrière, dans l'angle oeso-trachéal. C'est le nerf de la phonation (Nguyen A., 2014).

4. DRAINAGE LYMPHATIQUE DE LA THYROÏDE

Les nœuds lymphatiques qui drainent la thyroïde suivent le drainage veineux c'est-à-dire que le drainage lymphatique est parallèle au drainage veineux. Le drainage lymphatique est majoritairement jugulaire. Il passe le long de la lame thyro-thymique (vers le médiastin antéro-supérieur (Nguyen A., 2014).

Le drainage lymphatique de la thyroïde se répartit essentiellement en deux directions :

- ✓ Drainage lymphatique central : vers les ganglions pré-trachéaux et récurrentiels droit et gauche,
- ✓ Drainage lymphatique latéral : vers les ganglions de la chaîne jugulaire interne ([Messalti A.](#), 2015).

La figure (04) représente la vascularisation de la thyroïde : vue antérieure

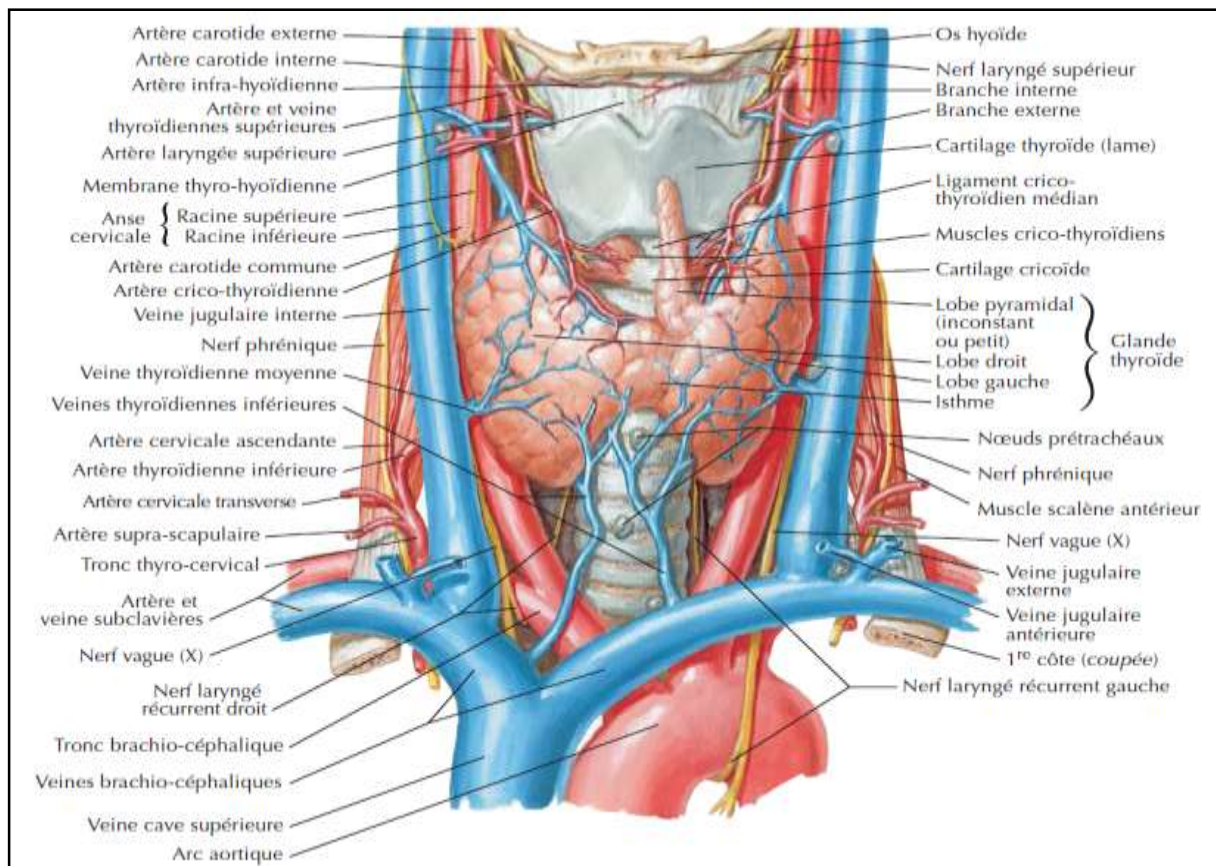


Figure 04 : Vascularisation de la thyroïde : Vue antérieure (Netter F.H., 2014).

5. ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Le parenchyme thyroïdien est formé de lobules résultant de la coalescence des follicules thyroïdiens (ou vésicules thyroïdiennes). Les follicules thyroïdiens constituent l'unité fonctionnelle de la thyroïde. Ils sont grossièrement sphériques d'un diamètre de 300 microns environ. Les espaces inter folliculaires sont remplis de tissu conjonctif, contenant un réseau dense de capillaires sanguins. Chaque vésicule est une sphère creuse, dense, formée d'une assise de cellules épithéliales : les thyrocytes limitant une cavité centrale remplie de substance colloïdale. Le colloïde dans lequel sont stockées les hormones thyroïdiennes est un gel semi-visqueux contenant de la thyroglobuline (Tg) et d'autres protéines iodées (Maiga M., 2018).

Normalement les cellules thyroïdiennes sont grossièrement cubiques. Leur morphologie change selon l'état de stimulation et d'activité du follicule. Les cellules d'un follicule au repos sont aplaties avec une grande cavité centrale et une accumulation de colloïde. Lorsque le follicule est soumis à la stimulation de la TSH, les cellules augmentent de hauteur, prennent un aspect «palissadique» et la taille de la cavité se réduit.

Les follicules d'une même thyroïde sont très hétérogènes en taille et en activité. L'activité fonctionnelle de la thyroïde commence vers la fin de la 12^{ème} semaine de vie embryonnaire, quand deviennent visibles les premiers follicules remplis de colloïde (Maiga M., 2018).

La thyroïde renferme d'autres types de cellules, autres les thyrocytes, les cellules C qui représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cellules thyroïdiennes réparties, soit en petits groupes dans le parenchyme thyroïdien, soit entre les follicules, où entre la membrane et sécrètent la thyrocalcitonine, ainsi que de nombreux autres peptides (Maiga M., 2018).

6. HISTOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

La thyroïde se distingue des autres glandes par sa structure lobulaire. Microscopiquement, la thyroïde est divisée en lobules ; chaque lobule est constitué de 20 à 40 follicules ronds dont la taille varie considérablement, avec un diamètre allant de 45 à 250 μm . Chez le nouveau-né, les follicules sont petits et se développent lentement (Slimani O., 2011, Benvenga S *et al.*, 2018).

Chaque follicule est une sphère creuse et est tapissé d'une seule couche cubique d'épithélium (9-13 μm) avec une fine membrane basale remplie d'une substance protéinacée colloïdale acidophile qui se colore en rose appelée colloïde (Benvenga S *et al.*, 2018). Les cellules épithéliales sont appelées thyrocytes. Ces dernières ont une polarité définie, leurs sommets étant dirigés vers la lumière des follicules et leurs bases vers la membrane basale. La surface apicale des cellules épithéliales présente de nombreuses microvillosités qui s'étendent jusqu'au colloïde, tandis que les noyaux sphéroïdes sont situés au même niveau dans toutes les cellules, principalement près de leur base. La thyroïde est la seule glande humaine dans laquelle le produit hormonal est stocké de façon extracellulaire (c'est-à-dire dans le colloïde) (Benvenga S *et al.*, 2018).

La taille du follicule est un bon indicateur de l'état de son activité, en phase de repos ou de défaillance d'hormono-synthèse, les follicules sont plus volumineux et leur taille peut aller de 200 à 500 μm , au contraire en phase d'hyperactivité, leur taille ne dépasse pas les 30-50 μm (Leclère J *et al.*, 2001).

D'un point de vue histologique, la thyroïde est composée d'une capsule et d'un parenchyme glandulaire. Le parenchyme thyroïdien renferme de nombreuses vésicules. Elles sont sphériques

et formées d'une assise de cellules limitant une cavité centrale remplie de colloïde formant l'espace vésiculaire, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes (Boubekri N., 2020)

.L'épithélium des vésicules comporte deux types de cellules :

- Les plus nombreuses, les cellules vésiculaires, cellules thyroïdiennes ou thyrocytes, participent activement à la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Les cellules paravésiculaires ou cellules claires ou cellules C, moins nombreuses, sécrètent la calcitonine (Cailloux J., 2014).

La figure (05) ci-dessous représente les follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte

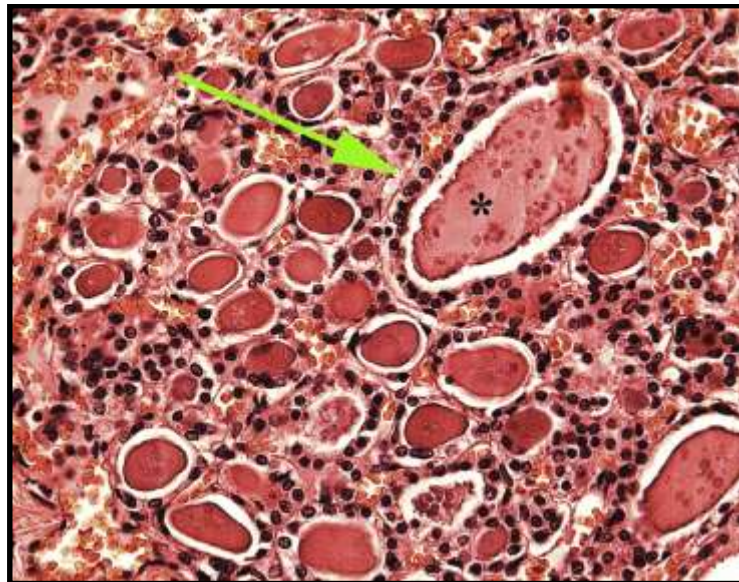


Figure 05 : Follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte (flèche verte) bordés par un seul épithélium rempli de colloïde (Benvenga S *et al.*, 2018).

CHAPITRE II : Rappel physiologique sur la thyroïde

L'importance de la glande thyroïde est connue depuis longtemps. En effet, l'absence de glande thyroïde entraîne une diminution des activités physiques et psychiques, une diminution de la résistance au froid et, chez l'enfant, un retard de croissance caractéristique. À l'opposé, un excès d'activité de la glande conduit à un épuisement de l'organisme avec nervosité, tremblements, troubles cardiaques et production excessive de chaleur. La glande thyroïde a la particularité de stocker son produit de sécrétion dans le colloïde et de pouvoir constituer une réserve hormonale d'environ 100 jours (Lacour B et Belon J.P., 2016).

1. FONCTIONS DE LA GLANDE THYROÏDE

La thyroïde est une glande endocrine ; située dans la partie inférieure et antérieure du cou, elle est responsable de la formation et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes ainsi que de l'homéostasie de l'iode dans le corps humain. La thyroïde produit environ 90 % d'hormones thyroïdiennes inactives, ou thyroxine (T4), et 10 % d'hormones thyroïdiennes actives, ou triiodothyronine (T3). L'hormone thyroïdienne inactive est convertie au niveau périphérique en hormone thyroïdienne active ou en une autre hormone thyroïdienne inactive (Armstrong M *et al.*, 2021).

La glande thyroïde exerce trois fonctions essentielles :

- La première consiste à sécréter dans la circulation sanguine ; les hormones thyroïdiennes, dont le rôle est de maintenir le métabolisme dans les tissus au niveau optimal pour leur fonctionnement normal (Assouab O., 2020). Ces hormones sont synthétisées par les cellules folliculaires (Vlaeminck-Guillem V., 2011),
- La seconde fonction est la sécrétion de calcitonine, une hormone régulant les niveaux circulants de calcium (Assouab O., 2020). Cette hormone quand à elle, est synthétisée par les cellules folliculaires ou cellules C (Vlaeminck-Guillem V., 2011),
- La troisième fonction de la thyroïde normale est le stockage d'iode. Elle contient environ 8 000 µg d'iode, dont 10 % environ sous forme inorganique (Martin C *et al.*, 2017).

2. ROLE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs effets pratiquement sur toutes les cellules nucléées du corps humain, augmentant généralement leur fonction et leur métabolisme (Armstrong M *et al.*, 2021) :

- Le débit cardiaque, le volume systolique et la fréquence cardiaque au repos augmentent grâce à des effets chronotropes et inotropes positifs. L'hormone thyroïdienne active augmente le calcium intracellulaire du myocarde pour accroître la force et la vitesse de contraction. Parallèlement, les vaisseaux de la peau, des muscles et du cœur se dilatent, ce qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique, tandis que le volume sanguin augmente grâce à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone
- Le métabolisme de base, la production de chaleur et la consommation d'oxygène augmentent grâce à l'activation par l'hormone thyroïdienne des protéines de découplage mitochondriales. L'absorption et l'oxydation du glucose et des acides gras augmentent également, ce qui entraîne une augmentation de la thermogénèse et nécessite une dissipation accrue de la chaleur. L'intolérance à la chaleur dans l'hyperthyroïdie est attribuable à cette augmentation de la thermogénèse. L'hormone thyroïdienne compense également l'augmentation de la thermogénèse en augmentant le débit sanguin, la transpiration et la ventilation,
- La fréquence respiratoire au repos et la ventilation minute sont stimulées par l'hormone thyroïdienne active, la triiodothyronine (T3), afin de normaliser la concentration artérielle en oxygène en compensation de l'augmentation des taux d'oxydation. La T3 favorise également l'apport d'oxygène aux tissus en simulant la production d'érythropoïétine et d'hémoglobine et en favorisant l'absorption des folates et des cobalamines par le tractus gastro-intestinal,
- La T3 est responsable du développement des centres de la croissance fœtale et de la croissance osseuse linéaire, de l'ossification endochondrale et de la maturation des centres osseux épiphysaires après la naissance. De plus, la T3 simule le remodelage osseux chez l'adulte et la dégradation des mucopolysaccharides et de la fibronectine dans le tissu conjonctif extracellulaire,
- La T3 stimule le système nerveux, ce qui entraîne une augmentation de l'éveil, de la vigilance et de la réactivité aux stimuli externes. L'hormone thyroïdienne stimule également le système nerveux périphérique, entraînant une augmentation des réflexes périphériques, du tonus gastro-intestinal et de la motilité,

- L'hormone thyroïdienne joue également un rôle dans la santé reproductive et le fonctionnement d'autres organes endocriniens. Elle permet la régulation de la fonction reproductive normale chez l'homme et la femme en régulant à la fois le cycle ovulatoire et la spermatogenèse. L'hormone thyroïdienne régule également la fonction hypophysaire ; la production et la libération de l'hormone de croissance sont stimulées par l'hormone thyroïdienne tout en inhibant la production et la libération de la prolactine. En outre, la clairance rénale de nombreuses substances, y compris certains médicaments, peut être augmentée en raison de la stimulation par l'hormone thyroïdienne active du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire.

Selon Khan Y.S et Farhana A (2021), les fonctions essentielles des hormones thyroïdiennes peuvent se résumer dans les points essentiels suivants :

- ✓ Elles contribuent à la croissance, au développement et à la différenciation de toutes les cellules de l'organisme,
- ✓ Elles régulent le taux métabolique de base (BMR : Basal Metabolic Rate),
- ✓ Elles jouent un rôle important dans le métabolisme du calcium,
- ✓ Elles contribuent au développement et au fonctionnement global du système nerveux central chez l'enfant,
- ✓ Elles stimulent la croissance somatique et psychique,
- ✓ Elles stimulent le rythme cardiaque et la contraction,
- ✓ Elles aident au dépôt du calcium et du phosphate dans les os et rendent les os solides,
- ✓ Elles diminuent le taux de calcium dans le sang,
- ✓ Elles régulent le métabolisme des glucides, des graisses et des protéines,
- ✓ Elles contribuent également au métabolisme des vitamines,
- ✓ Elles régulent la température du corps,
- ✓ Elles contribuent à la dégradation du cholestérol et des triglycérides,
- ✓ Elles maintiennent l'équilibre des électrolytes,
- ✓ Elles soutiennent le processus de formation des globules rouges,
- ✓ Elles améliorent le métabolisme mitochondrial,
- ✓ Elles augmentent la consommation d'oxygène par les cellules et les tissus,
- ✓ Elles influencent l'humeur et le comportement d'une personne,
- ✓ Elles stimulent la motilité intestinale,

- ✓ Elles augmentent également la sensibilité des récepteurs bêta-adrénergiques aux catécholamines.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur presque toutes les cellules du corps. Elles jouent également un rôle clé dans le développement, la croissance et le fonctionnement de la plupart des tissus et organes du corps. On peut aussi dire que les hormones thyroïdiennes sont indispensables à l'activité métabolique normale de toutes les cellules du corps (Khan Y.S et Farhana A., 2021).

3. HORMONOSYNTHESE THYROÏDIENNE

L'iode est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde). Les besoins de l'organisme varient selon l'âge : de l'ordre de 100 microgrammes par jour chez l'enfant, 100 à 150 µg /j chez l'adolescent et l'adulte et de 100 à 300 µg /j durant la grossesse et l'allaitement. Ils devraient être couverts par les apports alimentaires (poissons, crustacés, laitages et sels iodés). L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne (cycle interne de l'iode) (Pérez-Martin A., 2007). L'alimentation apporte l'iode sous forme minérale et organique ; après sa transformation en iodure il est absorbé par le tractus gastroduodéal, d'où il passe dans le sang avant d'être extrait par la glande au sein de laquelle s'effectue la synthèse des hormones iodées (Maiga M., 2018).

Dans la glande thyroïde, les hormones thyroïdiennes sont synthétisées dans une structure unique appelée follicule thyroïdien, qui comprend une couche de cellules épithéliales folliculaires (également appelées cellules folliculaires thyroïdiennes ou thyrocytes) entourant une lumière folliculaire. La caractéristique unique de la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes est que les hormones thyroïdiennes sont produites dans la lumière folliculaire et non à l'intérieur des cellules épithéliales folliculaires. Aucune autre hormone n'est produite à l'extérieur de la cellule (Koibuchi N., 2018). La lumière folliculaire est remplie d'une glycoprotéine appelée thyroglobuline (Tg) qui est spécifique à la glande thyroïde. La Tg humaine est une grande glycoprotéine contenant 2 748 acides aminés. Elle est synthétisée dans les cellules épithéliales folliculaires et sécrétée par exocytose dans le lumen, où elle forme un homodimère. La Tg contient 123 résidus de tyrosine. Parmi ces résidus, ceux situés à proximité des extrémités N- et C-terminales sont utilisés pour synthétiser les hormones thyroïdiennes. Bien que ces résidus jouent un rôle majeur dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, d'autres résidus peuvent

également être importants pour former une structure secondaire appropriée pour une synthèse efficace des hormones (Koibuchi N., 2018).

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes, qui sont nécessaires aux processus métaboliques clés dans les organes cibles, dépend de la disponibilité de concentrations adéquates de l'apport exogène d'iode. La glande thyroïde est unique en ce sens qu'elle est le seul tissu de l'organisme capable d'accumuler de l'iode en grandes quantités et de l'incorporer dans les hormones. La production d'hormones thyroïdiennes est un processus complexe (DeRuiter J., 2001, Leung A *et al.*, 2010). Selon Racadot A (1991), DeRuiter J (2001), Leung A *et al* (2010) et Martin C *et al* (2017), cette production résulte de réactions biochimiques complexes puisqu'elle fait intervenir successivement :

- ✓ Une captation de l'iodure plasmatique par les cellules folliculaires thyroïdiennes (thyrocytes) selon un mécanisme actif, et l'efflux de cet iodure dans la lumière folliculaire,
- ✓ Une organification de l'iodure à la thyroglobuline grâce à la thyroperoxydase (TPO) par un mécanisme radicalaire et l'iodation de la tyrosine pour former la mono-iodotyrosine (MIT) et la di-iodotyrosine (DIT),
- ✓ Le couplage oxydatif des iodo-tyrosines de la thyroglobuline (Tg) pour former les iodo-thyronines (T3 et T4),
- ✓ Sécrétion des hormones thyroïdiennes dans la circulation périphérique suite à la digestion de la Tg,
- ✓ Conversion de T4 en T3,
- ✓ Recyclage intra-thyroïdien de l'iode.

La thyroïde est également constituée d'une population cellulaire présente en plus faible quantité : les cellules C (Martin C *et al.*, 2017). Ces dernières sont appelées aussi cellules parafolliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. Il s'agit de cellules neuroendocrines provenant du corps ultimo-branchial à partir duquel elles auraient migré depuis la crête neurale. Elles constituent un système hormonal distinct et leur rôle est de sécréter la calcitonine (hormone qui diffère totalement des précédentes et qui intervient dans l'équilibre des taux du calcium dans l'organisme). Elles constituent moins de 0.1% du parenchyme thyroïdien et participent peu à la morphologie du follicule. Leur distribution est hétérogène, puisqu'elles sont localisées préférentiellement à la partie postéro-latérale de chaque lobe, à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen. Elles ne sont jamais en contact avec le colloïde (Assouab O., 2020).

La dégénérescence de ces cellules peut entraîner la formation d'un cancer médullaire de la thyroïde (Martin C *et al.*, 2017). La physiologie de ce système n'a été pas abordée.

La figure (06) montre les cellules folliculaires et par-folliculaires de la thyroïde.

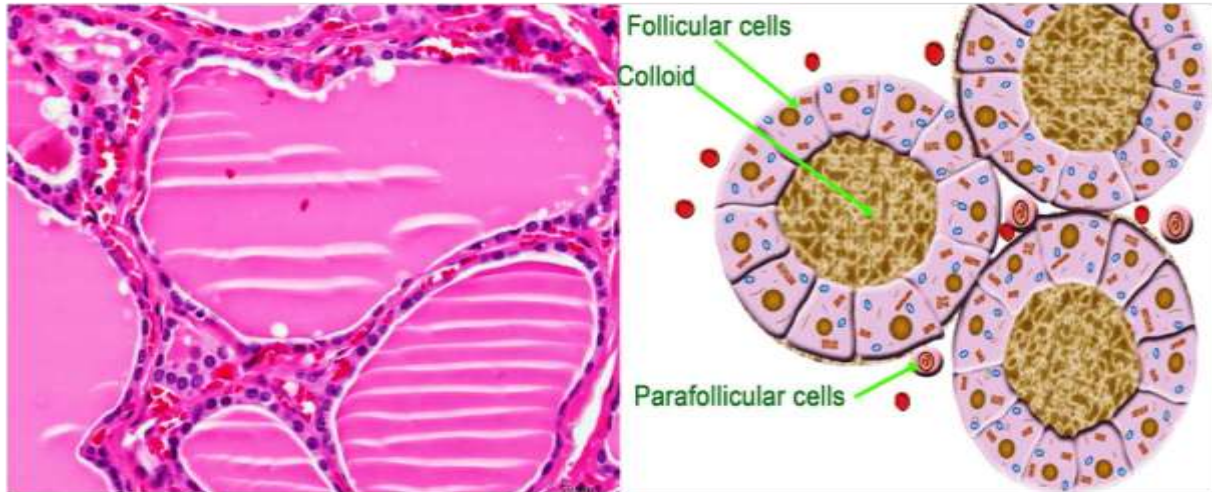


Figure 06 : Cellules folliculaires et par-folliculaires de la thyroïde (Arrangoiz R *et al.*, 2018).

3.1. Captation de l'iodure

Après l'absorption intestinale des aliments iodés qui produit l'anion iodure (I^-) (Martin C *et al.*, 2017) ; il y aura une capture d'iodures circulants à l'aide d'une pompe spécifique, selon un mécanisme actif, ATP-dépendant (avec co-transport sodique), saturable (étape limitante), et imparfaitement sélective (Pérez-Martin A., 2007).

L'iodure est capté par les thyrocytes par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (symporteur) situé dans la membrane basale et latérale des cellules folliculaires. La pénétration de l'iode dans les cellules folliculaires nécessite un transport actif en association avec le couple Na^+/I^- (transport de sodium et d'iode) par l'intermédiaire d'un système Na^+-K^+ ATPase-dépendant qui permet l'entrée de K^+ contre la sortie de Na^+ . La concentration d'iodure intra-thyroïdienne obtenue par ce phénomène de captation est environ 50 fois supérieure à celle du plasma : $1 \mu\text{mol/L}$ contre $0,2 \mu\text{mol/L}$ (ou bien $127 \mu\text{g/L}$ contre $2,5 \mu\text{g/L}$). L'iode capté par les thyrocytes est soit intégré à la synthèse des hormones thyroïdiennes, soit libre de diffuser vers le secteur extracellulaire. La thyrostimuline favorise l'activation du transporteur spécifique ainsi que du système Na^+-K^+ ATPase. Ainsi, elle augmente la pénétration de l'anion dans les thyrocytes (Martin C *et al.*, 2017).

3.2. Organification de l'iodure

L'organification (oxydation) de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO) (Pérez-Martin A., 2007). Pour que l'activité de cette

enzyme soit optimale, l'oxydation de l'iode fait intervenir le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), formé au niveau de la membrane apicale par une oxydation d'enzymes telle la NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) oxydase membranaire. Sous l'action de la thyroperoxydase et du peroxyde d'hydrogène, l'iodure I⁻ est oxydé (Martin C *et al.*, 2017). L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg). Cette volumineuse glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 kD) (Pérez-Martin A., 2007), constituée de deux sous-unités identiques est sécrétée par les thyrocytes (exocytose) vers le colloïde dont elle est le principal constituant. Elle comporte 134 résidus tyrosine (Tyr) dont une vingtaine sont iodés en l'absence de carence alimentaire. La thyroglobuline fixe l'iode sous forme de mono-iodotyrosine (MIT) ou de di-iodotyrosine (DIT). MIT et DIT sont des peptides, précurseurs inactifs des hormones thyroïdiennes (Martin C *et al.*, 2017). L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la substance colloïde (Pérez-Martin A., 2007).

L'oxydation est favorisée par l'action de la thyrostimuline. Elle est inhibée par les antithyroïdiens de synthèse, en particulier les inhibiteurs de la thyroperoxydase, le froid et l'accumulation de l'iode dans le tissu thyroïdien (Martin C *et al.*, 2017).

3.3. Couplage de mono et di-iodotyrosines en iodothyronines

Le couplage des hormones thyroïdiennes se produit immédiatement après l'étape d'organification. Le couplage des précurseurs des hormones thyroïdiennes comme l'organification de l'iodure sont sous la dépendance de la thyroperoxydase. Grâce à cette enzyme :

- ✓ Un résidu mono-iodotyrosine est couplé à un résidu di-iodotyrosine formant la tri-iodothyronine (T₃) : MIT + DIT T₃ ;
- ✓ Un résidu di-iodotyrosine est couplé à un autre résidu di-iodotyrosine formant la T₄ : DIT + DIT T₄.

Les iodotyrosines (mono et di-iodotyrosines) qui réagissent et qui permettent la synthèse de T₃ et T₄ sont sur des segments éloignés, situés aux extrémités de la molécule de thyroglobuline. C'est le repliement de cette glycoprotéine qui permet leur rapprochement. La structure de la Tg facilite le rapprochement de deux résidus des iodotyrosines. Les extrémités de la molécule de thyroglobuline sont donc enrichies en T₃ et T₄ (Martin C *et al.*, 2017). La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ deux mois, permettant de pallier aux variations des

apports), la récupération se faisant par pinocytose en fonction des besoins périphériques (Pérez-Martin A., 2007).

3.4. Sécrétion des hormones thyroïdiennes

La sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait après hydrolyse lysosomiale (Pérez-Martin A., 2007). La sécrétion des hormones thyroïdiennes se déroule en deux étapes (Figure 10) :

- ✓ L'endocytose de la thyroglobuline,
- ✓ Puis sa protéolyse (Martin C *et al.*, 2017).

La figure (07) ci-dessous montre la libération des hormones thyroïdiennes

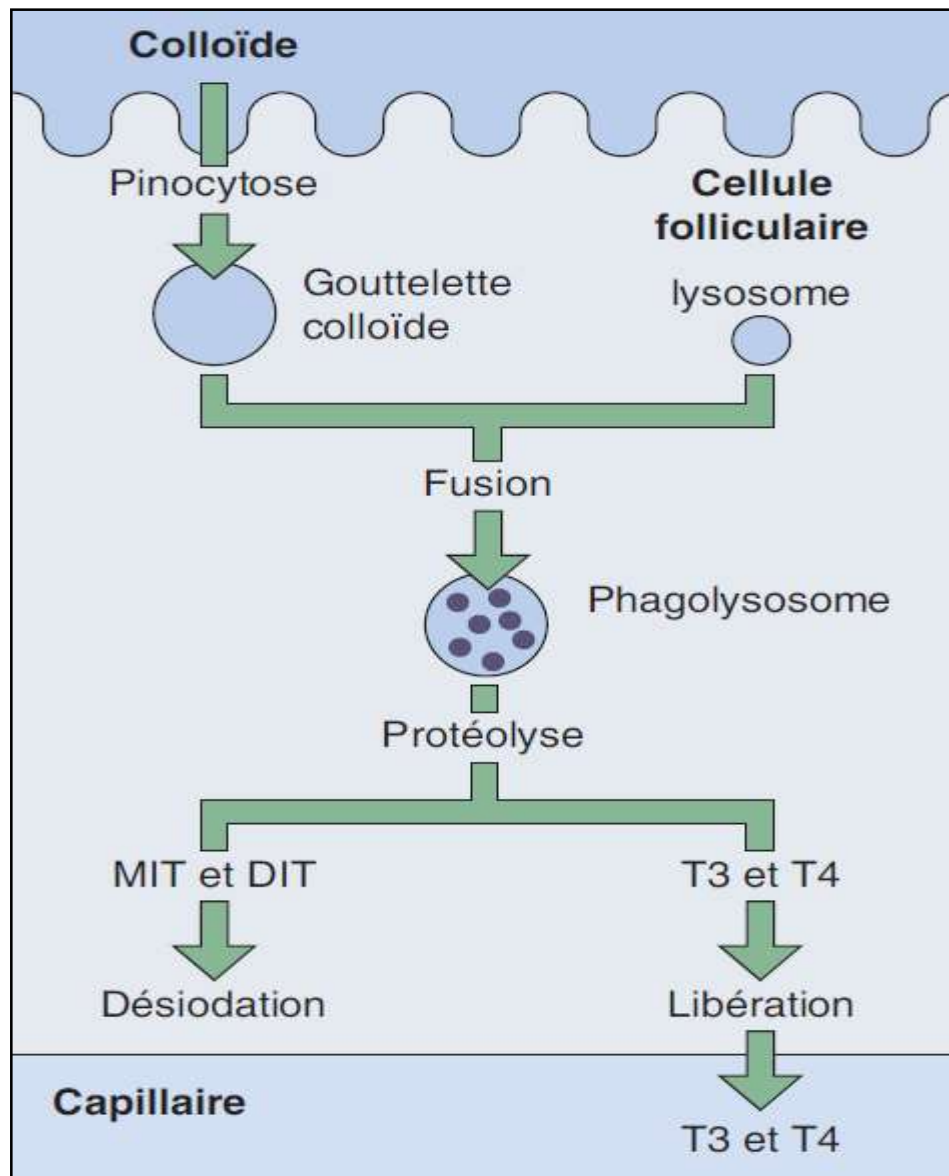


Figure 07 : Libération des hormones thyroïdiennes.

a- Endocytose de la thyroglobuline

Le processus de libération des hormones iodées commence par la pénétration de la thyroglobuline dans les cellules folliculaires, qui peut se faire par macropinocytose ou par micropinocytose en fonction de l'activité de la glande (Lacour B et Belon J.P., 2016).

Le mécanisme principal est une micropinocytose qui débute à la membrane apicale des thyrocytes par la formation d'invaginations ou « puits recouverts ». En effet, ces invaginations sont « recouvertes » par une couche de molécules de clathrine, protéine impliquée dans tout processus de micropinocytose. Les puits recouverts vont se refermer en englobant les molécules de thyroglobuline et en formant des vésicules qui progressent de la membrane apicale vers l'intérieur du cytoplasme et qui perdent leur couche de clathrine. Ces vésicules fusionnent avec les endosomes puis avec les lysosomes cellulaires, formant des phagolysosomes (Martin C *et al.*, 2017). La micropinocytose, est impliquée dans le fonctionnement normal (Lacour B et Belon J.P., 2016).

La capture de la thyroglobuline peut se faire également par une macropinocytose, c'est-à-dire une phagocytose du colloïde par des pseudopodes émis par la membrane apicale de la cellule. Ce phénomène, comme le précédent, aboutit à la formation de vésicules qui fusionnent ensuite avec les lysosomes. La macropinocytose est surtout impliquée lorsque la glande est fortement stimulée par la TSH (Lacour B et Belon J.P., 2016).

b- Protéolyse de la thyroglobuline

Cette réaction a lieu dans les endosomes tardifs et les lysosomes dans le cytoplasme des thyrocytes, sous la dépendance d'enzymes : exopeptidases, endopeptidases et dipeptidases. Elle permet la dégradation complète de la molécule de thyroglobuline en acides aminés (utilisés pour la synthèse des protéines des thyrocytes), iodotyrosines et hormones thyroïdiennes (Martin C *et al.*, 2017). Les molécules de MIT et de DIT sont immédiatement désiodées sous l'action d'une enzyme spécifique « iodotyrosine désiodase microsomiale » et n'existent plus qu'à l'état de trace. Cette enzyme ne s'attaque qu'aux molécules de MIT et DIT et n'attaque jamais les molécules de T3 et de T4. Les iodures libérés sont aussitôt recyclés dans la cellule, ce qui réalise une économie considérable et fait que tout l'iode minéral I⁻ qui pénètre dans la glande ressort sous forme hormonale (Lacour B et Belon J.P., 2016).

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 traversent la membrane basale vers l'espace extracellulaire par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire spécifique. Une partie de T4 est désiodée en T3 avant sa sécrétion plasmatique, sous l'action de désiodases de type I et II.

Une fraction de la thyroglobuline protéolysée passe dans la circulation générale : il s'agit d'une transcytose. Ce phénomène augmente dans toutes les situations où la thyroïde est stimulée (Martin C *et al.*, 2017).

3.5. Recyclage de l'iode intra-thyroïdien

Après la protéolyse lysosomique de la Tg, les résidus de MIT et de DIT qui représentent 80% de l'iode de cette Tg sont très rapidement désiodés in situ par une désiodase (iodo-tyrosine déhalogénase) microsomique à NADPH, ce qui aboutit à la récupération d'iodures qui sont ensuite réutilisés par la cellule thyroïdienne pour la synthèse hormonale (Racadot A., 1991), l'iode est recyclé « cycle intra-thyroïdien ». De ce fait, 80% de l'iode préalablement lié à la Tg demeure à l'intérieur de la cellule (économie), 20% seulement de l'iode intrathyroïdien est sécrété sous forme de T4 essentiellement. Le recyclage de l'iode représente 3 à 5 fois la quantité d'iode concentrée à partir du sérum et explique que pratiquement tout l'iode qui pénètre dans la thyroïde en ressort sous forme hormonale (Schlumberger M., 1986).

La durée de séjour de l'iode dans la thyroïde est normalement de 60 à 100 jours. Celle-ci est plus brève en cas d'hyperthyroïdie, de thyroïdite ou de cancer, n'étant alors que de quelques jours ; elle est plus longue en cas de goitre (Schlumberger M., 1986).

3.6. Conversion de T4 en T3

La T3 (tri-iodothyronine) est l'hormone active sur les tissus cibles. Elle est sécrétée en faible quantité par la thyroïde et provient donc essentiellement de la conversion périphérique de la T4 (thyroxine) par la monodésiodase synthétisée essentiellement par le foie. Cette T4, sa totalité circulante provient de la production thyroïdienne. En effet le taux de sécrétion de la T4 est environ 8 à 10 fois le taux de sécrétion de la T3 (DeRuiter J., 2001, Lacour B et Belon J.P., 2010). La demi-vie biologique est de 5 à 8 jours pour la T4 et d'un 1,3 à 3 jours pour la T3 (Leung A *et al.*, 2010) La T4 a donc une demi-vie plus longue que celle de la T3, ce qui explique les niveaux beaucoup plus élevés de T4 dans la circulation que de ceux de T3 (DeRuiter J., 2001).

La thyroxine (ou T4) synthétisée en plus grande quantité se transforme en T3 par monodésiodation de deux types (Martin C *et al.*, 2017):

- ✓ **Désiodation de l'anneau interne ou désiodation en 5 :** inactivatrice. Cette réaction implique une 5-monodésiodase qui enlève un iode en 5 pour former la T3 inverse (3,3',5'-triiodothyronine), ou rT3, qui est dépourvue de toute activité biologique (action hormonale). La quasi-totalité de la T3 inverse est produite en périphérie, dans les cellules (Furman B.L., 2007, Lacour B et Belon J.P., 2016).

- ✓ **Désiodation de l'anneau externe ou désiodation en 5' phénolique** : fait intervenir une 5'-monodésiodase microsomiale à sélénium, qui enlève un iode à la thyroxine pour la transformer en T3 (3,5,3'-triiodothyronine), environ cinq fois plus active que la T4 dans la cellule ; l'activité 5'-monodésiodase est responsable de 80 % de la production totale de T3 (Furman B.L., 2007, Lacour B et Belon J.P., 2016). Cette réaction la plus importante est sous la dépendance de deux types d'enzymes : les 5' désiodases de type I (sélénoprotéine localisée essentiellement dans le foie, les reins et la thyroïde ainsi que, à un moindre degré, dans le système nerveux central et la tige pituitaire) dont l'activité augmente en cas d'hyperthyroïdie et diminue dans le cas contraire et de type II (localisée dans le système nerveux central, l'hypophyse, la thyroïde et le placenta) nécessaire pour que T4 puisse inhiber la libération de thyrostimuline (Leung A *et al.*, 2010, Martin C *et al.*, 2017).

La T3 ainsi formée peut suivre deux voies différentes (Martin C *et al.*, 2017) :

- La T3 circulante : après conversion périphérique, elle est sécrétée dans la circulation où elle se confond avec la triiodothyronine produite directement par la thyroïde pour pénétrer et agir au niveau des tissus cibles. Quatre-vingts pour cent de la T3 circulante proviennent d'une désiodation de type 5' sous la dépendance d'une désiodase de type I et 20 % sont issus de la sécrétion thyroïdienne directe ou par conversion intrathyroïdienne de T4 en T3 ;
- La T3 tissulaire, qui provient de la conversion intratissulaire extrathyroïdienne de la T4. Elle exerce son action et est ensuite métabolisée et éliminée dans la circulation sous forme de catabolite.

La figure (08) montre les différentes étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

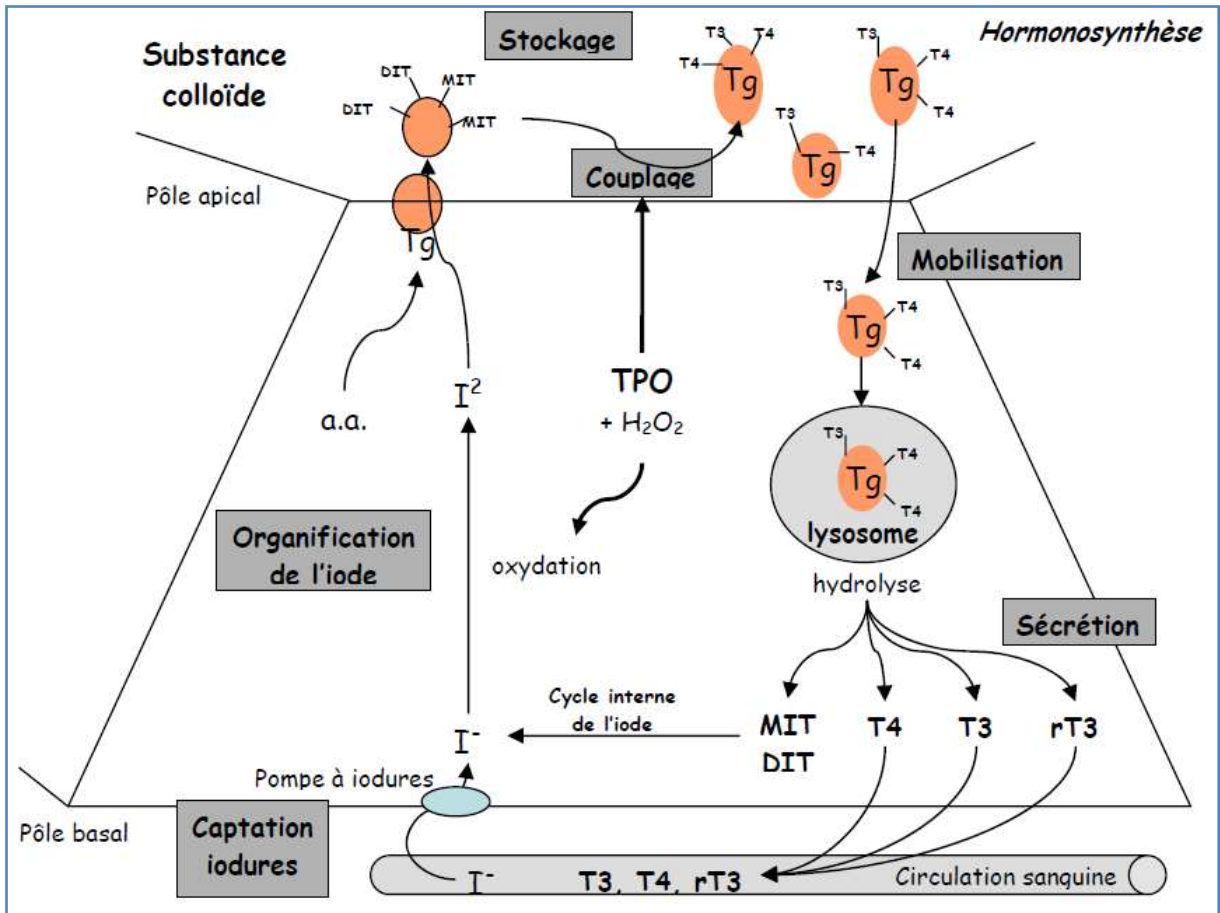


Figure 08 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Pérez-Martin A., 2007).

4. REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

La régulation s'exerce à deux niveaux (Martin C *et al.*, 2017):

- ✓ La production thyroïdienne des hormones ;
- ✓ La désiodation de la T₄ en T₃.

La figure (09) montre les agents qui interviennent dans la régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

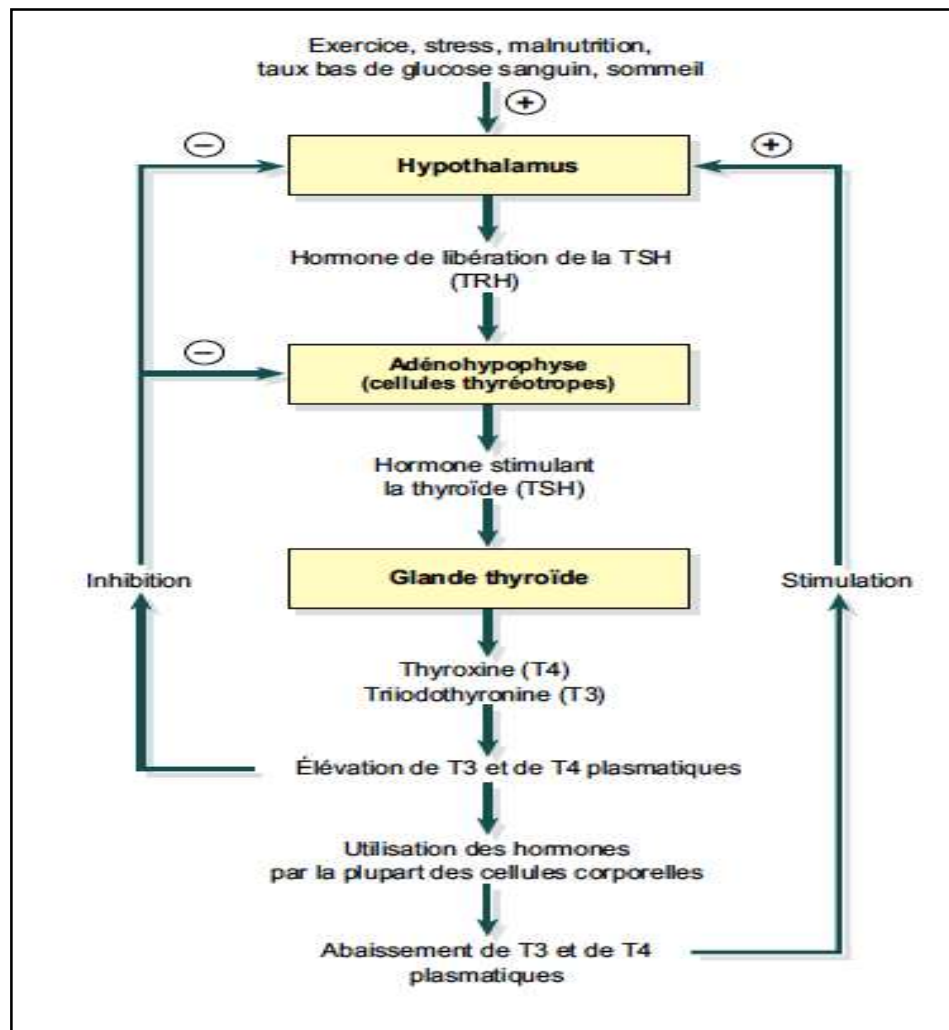


Figure 09 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Lacour B et Belon J.P., 2016).

4.1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

Le principal système de régulation de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes est représenté par l'axe thyroïdote (Pérez-Martin A., 2007). Cette régulation a lieu au niveau de la glande thyroïde. Toutes les étapes aboutissant à la synthèse des hormones thyroïdiennes sont sous la dépendance de l'action de la thyroïdostimuline (TSH), soit le captage de l'iodure, la production de peroxyde d'oxygène (H₂O₂), la synthèse de thyroperoxydase et de thyroglobuline, l'endocytose et la protéolyse de la thyroglobuline, ainsi que la désiodase de type I intrathyroïdienne transformant T₄ en T₃. La thyroïdostimuline agit en se fixant sur ses récepteurs spécifiques (RTSH) situés sur la membrane des thyrocytes. La liaison conduit à l'activation des voies de l'adénylcyclase et de la phospholipase C intracellulaire qui régule la fonction thyroïdienne et la croissance (Martin C *et al.*, 2017). La TSH stimule également la prolifération des cellules

épithéliales folliculaires (Koibuchi N., 2018). Elle entretient le phénotype des thyrocytes (en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase) (Pérez-Martin A., 2007).

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par des cellules spécifiques, les cellules thyrotropes situées dans la partie antérieure de l'antéhypophyse. La sécrétion et la libération de la thyrostimuline hypophysaire (TSH) est stimulée par la thyrolibérine (TRH) sécrétée par l'hypothalamus (Martin C *et al.*, 2017).

La figure (10) montre le mécanisme de régulation hypothalamo-hypophysaire-thyroïdienne de la sécrétion thyroïdienne.

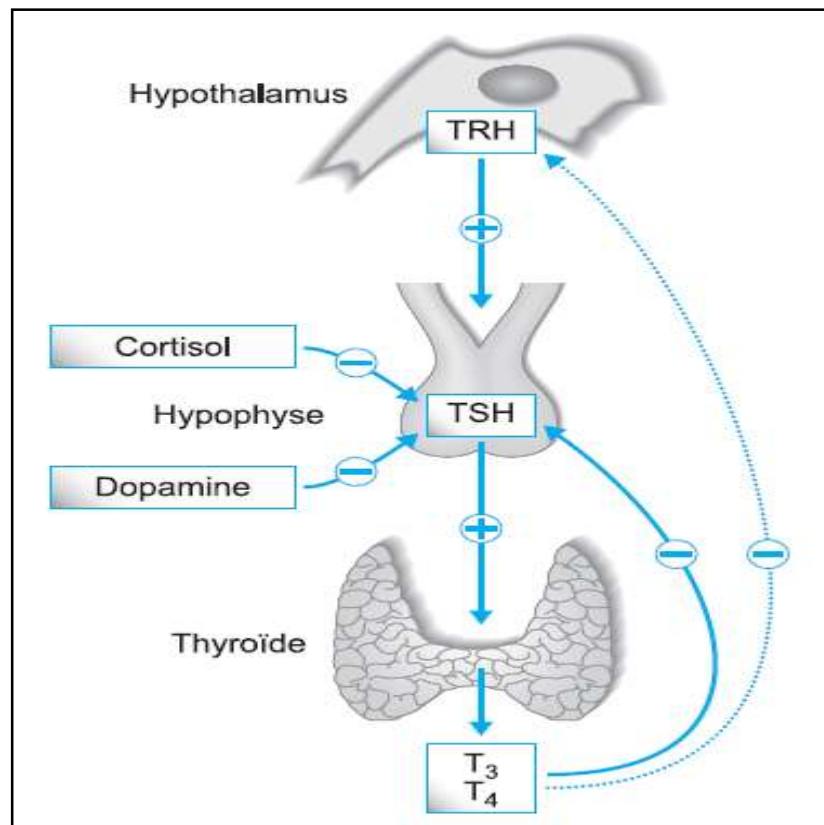


Figure 10 : Régulation hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion thyroïdienne (Martin C *et al.*, 2017).

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, inhibant respectivement la production de thyrostimuline et de thyrolibérine. Ainsi, toute diminution de thyroxine sérique (T4) ou de T3 stimule la sécrétion de thyrostimuline. Les hormones thyroïdiennes exercent également une autorégulation de leur propre sécrétion à l'échelle moléculaire (Martin C *et al.*, 2017).

4.2. Régulation de la production extrathyroïdienne de T3 (conversion de T4 en T3)

Deux types de régulation s'exercent sur la transformation périphérique de T4 en T3 (Martin C *et al.*, 2017) :

- ✓ La désiodase de type II est essentiellement située dans le système nerveux central ainsi que l'hypophyse et la thyroïde. Elle est théoriquement inhibée en cas d'hyperthyroïdie et activée en cas d'hypothyroïdie. Cependant, son action est inhibée à 80 % pour des concentrations physiologiques de T4 et toute diminution de la concentration de T4 lève cette inhibition. Le but de cette régulation est donc de maintenir la concentration cellulaire de T3 au niveau optimal et de protéger les neurones contre l'hypothyroïdie.
- ✓ Il existe une régulation de la désiodase de type I (foie, rein, thyroïde). Cette enzyme est sensible au jeûne ainsi qu'aux situations d'hypercatabolisme qui inhibent son activité.

4.3. Autres systèmes de régulations de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Le système principal de régulation de la production représenté par l'axe thyroïdienne est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne qui correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- ✓ Un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff) (Pérez-Martin A., 2007) : La synthèse des hormones thyroïdiennes est autorégulée en fonction du pool d'iodures intrathyroïdien. C'est l'effet Wolff-Chaikoff : une surcharge très importante en iodures (supérieure à 2 mg par jour) freine la captation des iodures par la glande thyroïde et stoppe la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cet effet est mis à profit lors de l'administration d'un soluté de Lugol en cas de risque d'exposition à l'iode radioactif, qui alors ne sera pas capté par la thyroïde (Lacour B et Belon J.P., 2016),
- ✓ Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode,
- ✓ Enfin, la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement (Pérez-Martin A., 2007).

Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones. L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse (Pérez-Martin A., 2007).

5. CIRCULATION DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les concentrations cytosoliques des deux hormones thyroïdiennes augmentent au fur et à mesure de leur libération à partir de la thyroglobuline jusqu'à permettre une diffusion simple le long d'un gradient, puisqu'elles sont liposolubles et franchissent sans difficulté la membrane plasmique. La production de T4 est d'environ 90 à 100 nmol par jour, ce qui correspond à la totalité de la production de T4 ; celle de T3 est d'environ 8 à 10 nmol par jour, ce qui correspond seulement à 20 % de la production totale, soulignant toute l'importance de la production périphérique pour la T3. La majeure partie de T3 présente dans le plasma provient donc de la désiodation tissulaire de T4. La concentration plasmatique des deux hormones thyroïdiennes est de 50 à 150 nmol/L (soit 80 µg/L en moyenne) pour la T4 et de 0,8 à 2,5 nmol/L (soit 1 µg/L en moyenne) pour la T3. La thyroxine est donc l'hormone thyroïdienne majoritaire dans le sang puisqu'elle représente environ 98 % des hormones thyroïdiennes circulantes (Lacour B et Belon J.P., 2016).

Les iodothyronines sécrétées par la glande thyroïde dans le sang veineux thyroïdien ont une solubilité limitée. Cette solubilité s'équilibre cependant rapidement par une association non covalente avec les protéines plasmatiques thyroxine-binding globulin (TBG), thyroxine-binding prealbumin (TBPA) et l'albumine (DeRuitter J., 2001).

Dans le sang, la T3 et la T4 circulent presque entièrement liées aux protéines plasmatiques. Elles sont liées à plus de 99 % à ces protéines de liaison. Elles sont liées pour 75 à 80 % à une α 1-globuline de 63 kDa synthétisée par le foie ; principale protéine porteuse chez l'homme, la TBG (Thyroxine Binding Globulin), dont la synthèse dépend des œstrogènes, et pour le reste à la TBPA (Thyroxine Binding Prealbumin), encore appelée transthyrétine, et à l'albumine. Les deux hormones n'ont pas la même affinité vis-à-vis les protéines de liaison. Ainsi, la forme libre de T3 est de 0,3 % et celle de T4 seulement de 0,03 %, ce qui correspond à des concentrations de T3 libre d'environ 6 pmol/L et de T4 libre d'environ 30 pmol/L. Ces formes libres sont seules actives d'un point de vue physiologique, car capables de franchir les parois vasculaires et cellulaires. On peut donc considérer que la liaison des hormones aux protéines constitue un réservoir circulant important d'hormones et que cette liaison évite leur fuite urinaire et diminue leur clairance métabolique (Lacour B et Belon J.P., 2016).

6. MECANISMES D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes sont acheminées par le sang jusqu'aux différents organes cibles. Seule la fraction libre est capable de diffuser et d'agir au niveau des tissus cibles (Dolbois C.,

2017). Après leur pénétration dans les cellules des tissus périphériques, les hormones thyroïdiennes se lient aux récepteurs nucléaires et stimulent une grande variété de processus métaboliques (Leung A *et al.*, 2010). L'action des hormones thyroïdiennes nécessite un délai, un temps de latence qui est nécessaire pour que les hormones stimulent les synthèses protéiques dans les cellules cibles (Lacour B et Belon J.P., 2016). Cette action est véhiculée par des récepteurs nucléaires spécifiques, les récepteurs thyroïdiens (TR) (Vlaeminck-Guillem V et Wémeau J.L., 2002).

Dans la cellule cible, la T4 est transformée en T3 par une désiodase puis est prise en charge par des protéines cytotogiques de transport et de stockage : cytosolic thyroid hormone binding protein (CTHBP). Ces dernières pourraient être impliquées dans l'acheminement de la T3 vers le noyau (Dolbois C., 2017). Au niveau du noyau, T3 se fixe sur les récepteurs nucléaires spécifiques aux hormones thyroïdiennes (Thyroid Receptor TR) liés à l'ADN et exerce ainsi son activité de contrôle de l'expression de gènes cibles (Lacour B et Belon J.P., 2016, Dolbois C., 2017).

Les TR se comportent comme des facteurs transcriptionnels inductibles par le ligand : ils contrôlent, positivement ou négativement, l'expression de leurs gènes cibles en présence ou en l'absence de la triiodothyronine (T3). Pour exercer cette activité transcriptionnelle, comme les autres récepteurs nucléaires, les TR interagissent avec de multiples cofacteurs nucléaires : les corépresseurs, qui inhibent leur action en l'absence de T3, et les coactivateurs, qui la stimulent en sa présence (Vlaeminck-Guillem V et Wémeau J.L., 2002). Avant l'arrivée de T3, ces TR sont localisés dans le noyau sur l'ADN, fixés au niveau de séquences spécifiques appelées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) et ils inhibent la transcription du gène. La fixation de T3 sur le récepteur (TR) entraîne une levée d'inhibition, donc une augmentation d'activité des ARN polymérase avec une transcription plus rapide. Il existe deux groupes de récepteurs : TR α (dont le gène est sur le chromosome 17) et TR β (dont le gène est sur le chromosome 3), qui sont inégalement répartis dans les tissus et ont une sensibilité différente pour la T3 (Lacour B et Belon J.P., 2016).

Les hormones thyroïdiennes exercent des actions en dehors du noyau. La T3 influence la biologie mitochondriale en partie par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique, la protéine p43, présente dans la matrice mitochondriale et correspondant à une forme tronquée codée par le gène TR α . La protéine p43 se comporte comme un facteur transcriptionnel inductible par la T3 et

contrôle ainsi l'expression de gènes du génome mitochondrial. La T4 influence certaines voies de transduction intracellulaire des signaux en favorisant la phosphorylation d'une kinase. Cette action serait relayée spécifiquement par un récepteur membranaire qui pourrait appartenir à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (Vlaeminck-Guillem V et Wémeau J.L., 2002).

7. FONCTIONS DES PARATHYROÏDES

Les glandes parathyroïdes sécrètent l'hormone parathyroïdienne (PTH, parathormone) (Waugh A et Grant A., 2014). Ces glandes sécrètent en plus de la PTH, deux autres hormones (Houillier P., 2008) :

- Protéine sécrétoire parathyroïdienne (PSP) : cosécétrée avec la PTH par les cellules principales. Son rôle physiologique n'est pas encore déterminé avec certitude, mais elle pourrait servir de protéine transporteuse de la pro-PTH (pro-hormone PTH) dans le réticulum endoplasmique,
- Parathyroid hormone related protein (PTHrP) : joue un rôle physiologique de premier plan dans la régulation du métabolisme phosphocalcique chez le fœtus. Ce rôle disparaît après la naissance.

8. ROLE DE LA PARATHORMONE

La principale fonction de la PTH est d'accroître le taux du calcium sanguin quand il est bas. Cela est obtenu en augmentant la quantité de calcium absorbée dans l'intestin grêle et celle réabsorbée dans le tubule rénal. Si cela est insuffisant, la PTH stimule les ostéoclastes (cellules détruisant l'os), et de ce fait la libération dans le sang de calcium par l'os (Waugh A et Grant A., 2014).

La parathormone agit de façon complémentaire avec la calcitonine thyroïdienne pour maintenir le taux du calcium sanguin dans les limites de la normale. Cela est nécessaire à :

- ✓ La contraction musculaire ;
- ✓ La transmission de l'influx nerveux ;
- ✓ La coagulation sanguine ;
- ✓ L'action normale de nombreuses enzymes (Waugh A et Grant A., 2014).

9. BIOSYNTHESE DE LA PARATHORMONE

La synthèse de la PTH n'a lieu que dans les glandes parathyroïdes au sein des cellules principales. L'ensemble du processus de cette synthèse est rapide, ne prenant que 15 à 20 minutes

à l'état basal. La synthèse commence par l'élaboration d'une pré-prohormone de 115 acides aminés qui contient une séquence signal de 25 acides aminés, qui joue un rôle d'ancrage dans le réticulum endoplasmique. Après clivage de ce peptide signal, la pro-hormone PTH (pro-PTH), un peptide de 90 acides aminés, est alors rapidement transférée du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, où elle est transformée en hormone constituée de 84 acides aminés par perte des six acides aminés N-terminaux sous l'action d'une convertase à activité trypsine-like. L'hormone ainsi élaborée est stockée dans des granules sécrétoires. La sécrétion se fait sous l'action de stimulus à partir des granules. On trouve donc dans l'effluent veineux des glandes parathyroïdes, l'hormone intacte et de nombreux fragments C-terminaux qui résultent du catabolisme de la PTH à l'intérieur des cellules parathyroïdiennes. Cette dégradation cytoplasmique est liée à l'action de la cathépsine B, dont l'activité est contrôlée par la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} (Houillier P., 2008, Lacour B et Belon J.P., 2016, Moussavou W.J., 2019).

Les formes circulantes dans le sang sont pour 10 % la PTH intacte et pour 90 % les fragments C-terminaux de la PTH. Après sa sécrétion, la PTH 1–84 est en effet rapidement clivée en différents fragments dans le foie, notamment dans les cellules de Küpffer, et dans les reins (Lacour B et Belon J.P., 2016). Seul les 34 premiers acides aminés N-terminaux (fragment 1–34) sont responsables de toute l'activité biologique de la PTH (Massart C *et al.*, 2012). Les fragments C-terminaux sont plus ou moins longs et sont dépourvus de toute activité biologique (Lacour B et Belon J.P., 2016).

Le gène de la PTH est situé sur le bras court du chromosome 11, à côté de celui de la calcitonine (Lacour B et Belon J.P., 2016, Benmassaoud Layti J., 2019, Moussavou W.J., 2019). Son promoteur est sous l'influence du calcitriol qui, après fixation sur son récepteur, le VDR, exerce un effet de répression de la transcription en interagissant avec un VDRE (Vitamine D-Response Element) (Lacour B et Belon J.P., 2016).

La demi-vie plasmatique de la PTH intacte est très brève, inférieure à 5 minutes, généralement elle oscille entre deux à quatre minutes, alors que celle des fragments clivés (fragments C-terminaux) est longue, voisine de 30 minutes (Massart C *et al.*, 2012, Lacour B et Belon J.P., 2016). Ces fragments s'accumulent dans la circulation sanguine pour atteindre des concentrations cinq à 20 fois plus importantes que celle de l'hormone intacte (Massart C *et al.*,

2012). L'élimination de la PTH intacte et des fragments clivés se faisant essentiellement par le rein, ils s'accumulent donc dans l'insuffisance rénale (Lacour B et Belon J.P., 2016).

10. REGULATION DE LA SECRETION DE LA PARATHORMONE

Le taux de sécrétion de la parathormone est régulé principalement par le taux du calcium sanguin. Quand celui-ci chute, la sécrétion de PTH s'accroît, et inversement (Waugh A et Grant A., 2014). Toutefois, il existe d'autres facteurs de régulation qui jouent un rôle secondaire comme :

- Le magnésium : Il est environ trois fois moins efficace. L'hypermagnésémie stoppe la sécrétion de PTH alors que l'hypomagnésémie stimule la sécrétion de PTH. Le magnésium n'agit pas sur la synthèse de la PTH (Lacour B et Belon J.P., 2016),
- Les phosphates : les parathyroïdes répondent aux variations de la phosphatémie en termes de sécrétion de PTH, d'expression du gène de l'hormone et de prolifération cellulaire. L'hyperphosphatémie favorise la prolifération des cellules parathyroïdiennes alors que l'hypophosphatémie l'inhibe. La teneur des cellules en ARNm de la PTH est très diminuée lorsque les concentrations de phosphates sont basses et, au contraire, elle est nettement stimulée lorsque les concentrations en phosphates sont élevées. Ces effets de la phosphatémie sont indépendants des variations de la calcémie et des métabolites de la vitamine D (Houillier P., 2008),
- Métabolites de la vitamine D : notamment la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ou calcitriol. Indépendamment des variations de la calcémie, le calcitriol inhibe la sécrétion de parathormone (Houillier P., 2008),
- Autres déterminants de la sécrétion : les agonistes β -adrénergiques augmentent transitoirement la sécrétion de PTH, en particulier lorsque celle-ci est préalablement stimulée par une hypocalcémie. Inversement, les agonistes α -adrénergiques inhibent la sécrétion de PTH. L'importance physiologique du rôle de ces catécholamines n'est cependant pas établie. La progestérone et le β -estradiol produisent, à doses physiologiques, in vitro, une augmentation rapide de la sécrétion de PTH (Houillier P., 2008).

La figure (11) illustre les mécanismes de synthèse de la parathormone ainsi que sa régulation.

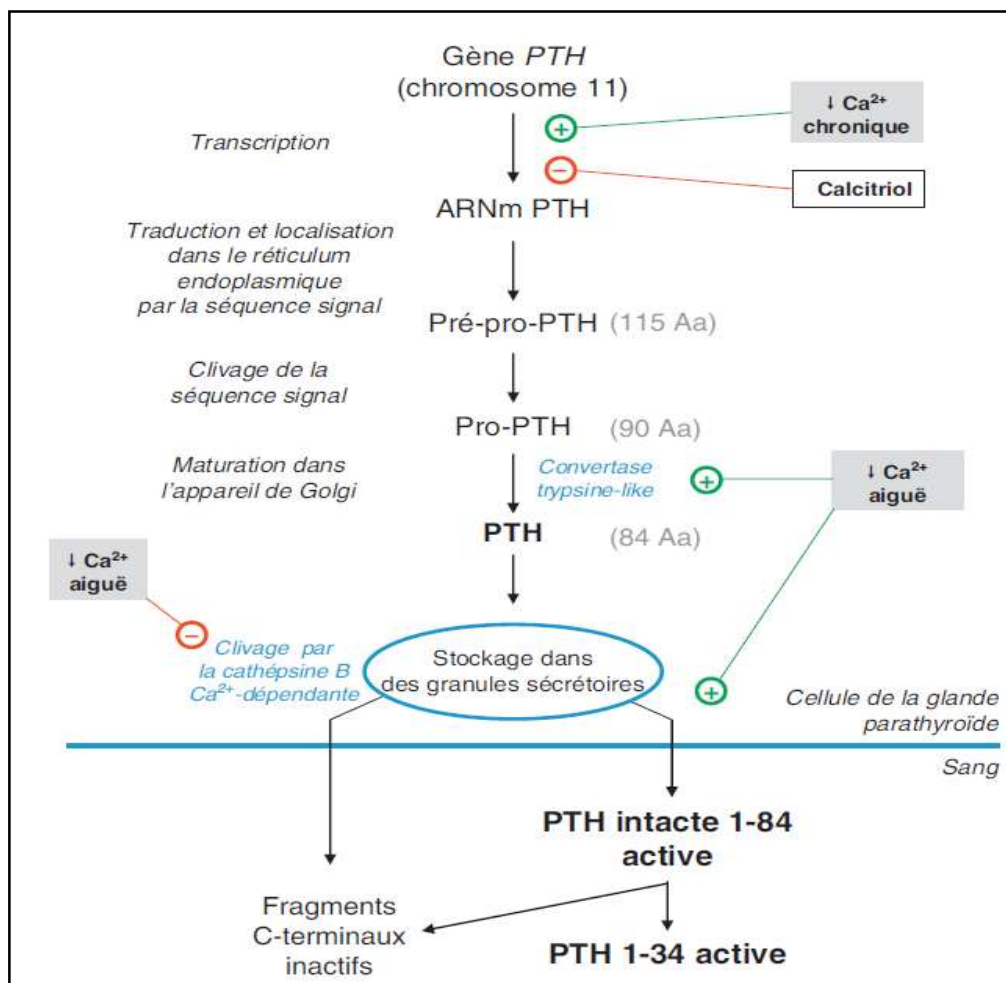


Figure 11 : Synthèse de la PTH et sa régulation (Lacour B et Belon J.P., 2016).

11. MECANISMES D'ACTION DE LA PARATHORMONE

La PTH est une hormone hypercalcémiante et hypophosphatémiante. Elle agit par différents mécanismes en se liant, via les acides aminés de sa portion 1-34 N-terminale, à un récepteur à sept fragments transmembranaires (PTHr1) (Massart C *et al.*, 2012), une glycoprotéine transmembranaire située sur la membrane basolatérale (Martin C *et al.*, 2017), appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Dans chacun de ses deux tissus-cibles principaux (os et rein), la liaison de la PTH à son récepteur active à la fois l'adénylcyclase (avec production d'AMP cyclique) et la phospholipase C (avec activation de la protéine kinase C via la formation d'inositol triphosphate et de diacylglycérols) (Massart C *et al.*, 2012).

11.1. Action sur le tissu osseux

Le PTHr1 est localisé sur les ostéoblastes et non pas sur les ostéoclastes. Néanmoins, la PTH exerce sur l'os une action catabolique via la production ostéoblastique de cytokines (IL1, IL6 et

TNF alpha) et de facteurs de croissance (macrophage colony-stimulating factor ou MCS factor). Ces molécules régulent la fonction ostéoclastique en activant le receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANK-L) et en réduisant la production d'ostéoprotégérine (OPG), récepteur leurre et antagoniste de RANK-L. Ce processus, très rapide, intéresse le calcium « rapidement échangeable » présent sur les couches superficielles de l'os, en particulier l'os cortical. La PTH exerce cette action lorsqu'elle est présente continuellement en excès ce qui est observé en pathologie dans l'hyperparathyroïdie. En revanche, elle stimule fortement la formation osseuse lorsqu'elle est injectée une fois par jour et cette propriété est utilisée maintenant en clinique pour le traitement de certaines ostéoporoses sévères par la PTH 1-34 (Massart C *et al.*, 2012).

11.2. Action rénale

Trois actions principales sont exercées par la PTH au niveau du rein:

- ✓ Elle accroît la réabsorption du calcium principalement au niveau du tube contourné distal, mais aussi du tube collecteur, de la branche ascendante de Henlé et du tube contourné proximal (Martin C *et al.*, 2017). Ce processus, qui réduit l'excrétion fractionnelle du calcium (la calcémie augmente et la calciurie diminue), concerne 5 à 15 % de la quantité de calcium filtrée par le glomérule (Massart C *et al.*, 2012) ;
- ✓ Elle diminue la réabsorption rénale des phosphates (ce qui abaisse la phosphatémie et augmente la phosphaturie) au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal par inhibition de l'expression des NPT2a (Massart C *et al.*, 2012) et accessoirement NPT2c, des « co-transporteurs » sodium-phosphate. Le fonctionnement correct de ces NPT2 nécessite leur positionnement dans la bordure en brosse des cellules tubulaires. Le positionnement préférentiel de ces NPT2 sur la bordure en brosse apicale des cellules (forme active pour la réabsorption) ou au contraire en intravésiculaire sous-membranaire apical (forme inactive pour la réabsorption) nécessite la présence d'un facteur autre que la PTH, le sodium-hydrogène- échangeur 1 (NHERF-1). En se liant au récepteur PTHR-1 et au cotransporteur NPT2a, le NHERF-1 inactive la réabsorption rénale de phosphate par le NPT2a et celle par le NPT2c grâce à l'activation de la phospholipase C (Martin C *et al.*, 2017). Néanmoins, une hypophosphatémie n'est observée que chez les patients possédant une fonction rénale normale. C'est ainsi que chez les patients ostéoporotiques présentant un fonctionnement rénal altéré, l'effet de la PTH sur la phosphatémie sera « intermédiaire » (de moins en moins hypophosphatémiant selon l'importance de la diminution du débit de filtration glomérulaire ou DFG) (Massart C *et al.*, 2012),

- ✓ Enfin, elle stimule la synthèse et l'activité de la 1α -hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25OHD en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans les cellules du tubule proximal (Massart C *et al.*, 2012).

À côté de ces deux principaux sites d'action, la parathormone exerce ses actions au niveau de l'intestin : elle augmente l'absorption du calcium par les entérocytes via le calcitriol (Benmassaoud Layti J., 2019).

CHAPITRE III : Généralités sur l'inflammation

1.DEFINITION

D'un point de vue immunologique, l'inflammation est une fonction du système immunitaire inné et peut être considérée comme une réponse locale aux différents agents infectieux et agressions pathogènes (Lordan R *et al.*, 2019), cellules endommagées et des composés toxiques (Chen L *et al.*, 2017) qui pénètrent dans l'organisme et provoquent ensuite des dommages cellulaires (Lordan R *et al.*, 2019).

L'inflammation peut se définir comme étant un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur (Muster D., 2005). L'inflammation est un mécanisme universel de défense et de réparation tissulaire après agression. Bénéfique pour l'organisme, elle doit, pour atteindre son but, faire payer le prix au malade avec des symptômes pénibles, locaux (rougeur, chaleur, tumeur, douleur), généraux (fièvre, asthénie, anorexie, myalgies, torpeur...), et parfois dangereux (occlusion ou rupture d'une artère au cours d'une vascularite par exemple) (Muster D., 2005).

L'inflammation est une réaction complexe impliquant les vaisseaux sanguins et les éléments sanguins qu'ils contiennent (Zetoune F.S., 2014).

Le processus inflammatoire implique une série d'événements immunologiques déclenchée par des stimuli tels que des agents infectieux, l'ischémie, la chaleur, des réactions antigéniques (Monassier L., 2005). La finalité de ce processus inflammatoire est triple : détruire l'agent agresseur, détruire les tissus lésés et réparer les dégâts (Muster D., 2005). En effet, la réaction inflammatoire se caractérise par un trépied classique association douleur, chaleur et œdème, évoluant en trois phases principales (Monassier L., 2005) :

- ✓ Une phase d'initiation qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires,
- ✓ Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires,
- ✓ Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé (Zerbato M., 2010).

La figure (12) ci-dessous représente la réaction inflammatoire.

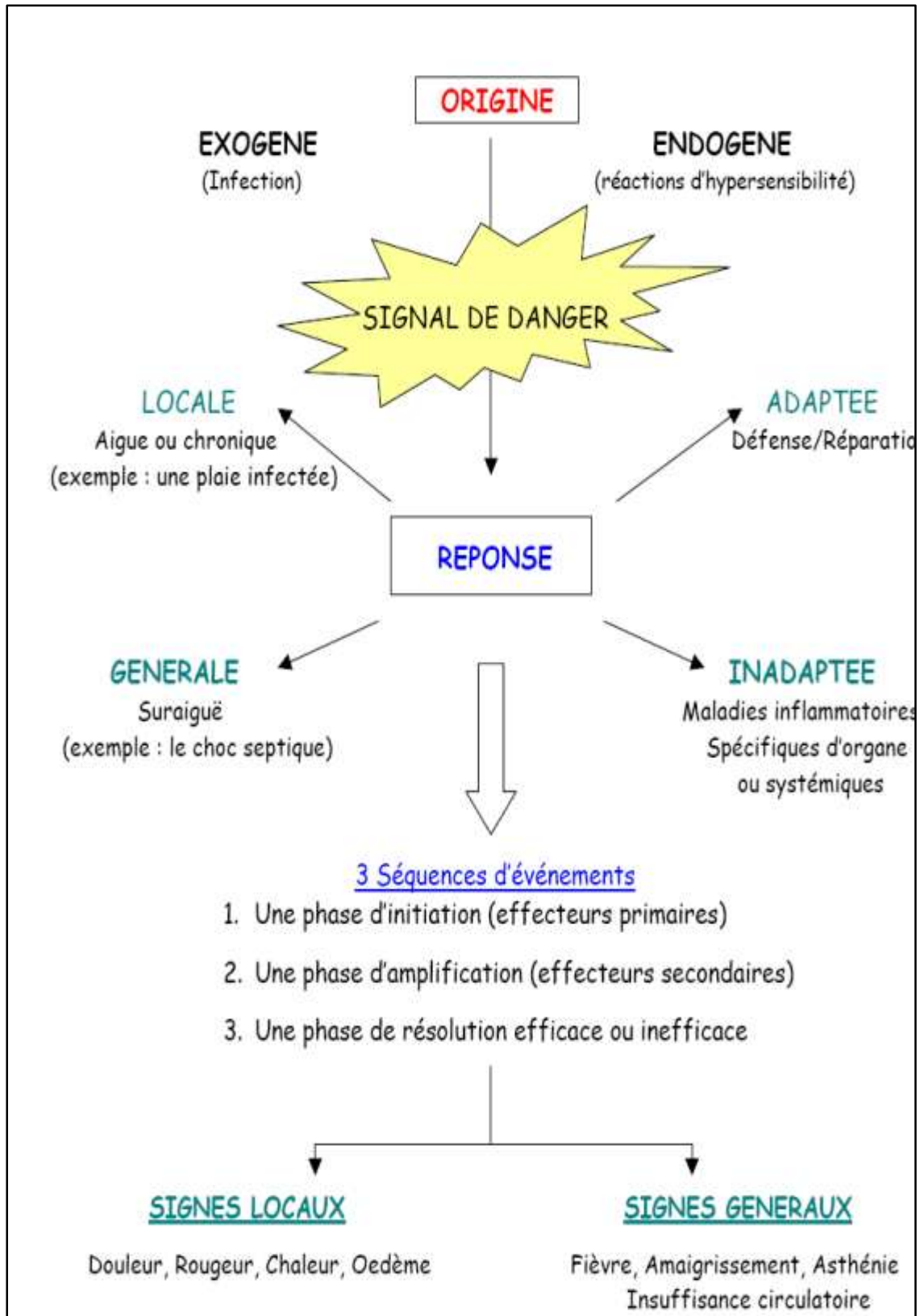


Figure 12 : Schéma de la réaction inflammatoire (Prin L *et al.* 2009).

2. CAUSES DE L'INFLAMMATION

Les causes sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation (Rousselet M.C *et al.*, 2005) :

- ✓ Infection : contamination par des micro-organismes (bactérie, virus, parasites, champignons),
- ✓ Agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations,
- ✓ Agents chimiques : caustiques, toxines, venins,
- ✓ Corps étrangers : exogènes ou endogènes,
- ✓ Défaut de vascularisation: réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie,
- ✓ Agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité...).

3. TYPES D'INFLAMMATION

En fonction de la durée du processus inflammatoire, on distingue deux types d'inflammation :

- **Inflammation aiguë** : est une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses (Rousselet M.C., *et al.*, 2005). L'inflammation aiguë est généralement une réponse réversible impliquant une fuite des composants du plasma et l'émigration (extravasation) des leucocytes vers les espaces extravasculaires. La résolution de la réponse inflammatoire implique le retour du tissu à l'état pré-lésionnel et l'arrêt de la réponse inflammatoire. L'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'adhésion des leucocytes à la surface endothéliale du vaisseau sanguin sont généralement des événements réversibles déclenchés par la production et la libération locales de médiateurs inflammatoires (Zetoune F.S., 2014).
- **Inflammation chronique** : est une inflammation qui persiste dans le temps (plusieurs semaines, mois ou années). Elle regroupe un ensemble d'aspects morphologiques différents résultants de stimuli et de mécanismes variés (Guedj N et Pierre B., 2015). L'inflammation chronique implique une réponse inflammatoire progressive qui peut finalement entraîner des changements irréversibles, tels que la fibrose, en raison de la synthèse locale importante de collagènes, de protéines de la matrice du tissu conjonctif, etc. Souvent, la réponse inflammatoire chronique est également associée à la génération de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse, néovascularisation) (Zetoune F.S., 2014).

3.1. Inflammation aiguë

Ce terme désigne les modifications physiologiques adaptatives qui ont pour objectif de stopper la progression des lésions tissulaires, d'isoler et d'éliminer les agents infectieux et d'activer les processus de réparation nécessaires au rétablissement de l'état initial de l'organisme (Baumann H *et al.*, 1994). Ces inflammations correspondent à la mise en jeu des moyens de défense non spécifiques parfois associés à la mise en jeu des moyens de défense spécifiques pour une courte durée (Raynaud P., 2008). Les inflammations aiguës spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Sallal A., 2008).

3.2. Inflammation chronique

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation (Blake D.R *et al.*, 2000). La persistance de l'inflammation va être responsable des séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques (Raynaud P., 2008). Selon Raymondjean M (2007), l'inflammation est dite chronique lorsqu'elle perdure plusieurs jours sans entrer dans la phase de résolution, phase à l'origine des phases précoces de la réparation.

L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë :

- ✓ Les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution,
- ✓ Si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- ✓ Les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présents, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique,
- ✓ Rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène,
- ✓ La phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial (Sarsat W *et al.*, 2000).

4. ETAPES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

L'inflammation constitue la réponse de l'organisme aux agressions et se caractérise par une série d'événements comprenant la réaction inflammatoire proprement dite, une réponse sensorielle

perçue comme une douleur et un processus de réparation. La réaction inflammatoire se caractérise par la succession de plusieurs phases (Vergnolle N., 2003) :

- 1- Une phase silencieuse, où les cellules (mastocytes et les macrophages surtout) qui se retrouvent dans le tissu endommagé libèrent les premiers médiateurs inflammatoires comme l'oxyde nitrique (NO), l'histamine, les kinines, les cytokines ou les prostaglandines (Vergnolle N., 2003, Raymondjean M., 2007) pour alerter l'organisme de la présence d'une lésion tissulaire. Cette phase d'initiation est induite par les cellules infectées par les virus où les bactéries, par la présence de corps étrangers ou l'accumulation de molécules toxiques (radicaux, lipides, cholestérol...). Les premières réactions libèrent des messages qui diffusent en induisant des signaux de mort cellulaire voire de nécrose. Les cibles cellulaires sont les cellules endothéliales qui adoptent un changement morphologique par chimiotactisme laissant infiltrer des cellules du plasma sanguin (Raymondjean M., 2007).
- 2- Une phase de progression : c'est la phase vasculaire où se produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire suite à la libération des médiateurs vasomoteurs par les cellules présentes dans le tissu lésé (Vergnolle N., 2003). La phase de progression de l'inflammation périphérique se caractérise aussi par une activation des terminaisons nerveuses qui soutienne cette vasodilatation facilitant ainsi la diffusion des molécules dans l'espace extracellulaire (Raymondjean M., 2007).
- 3- Une phase cellulaire, qui se caractérise par l'infiltration de leucocytes circulant dans le sang sur le site de l'agression. Afin d'être recrutés sur le site de l'inflammation, les leucocytes circulants doivent commencer à rouler sur les surfaces endothéliales veineuses ; ils doivent ensuite adhérer à l'endothélium, afin de transmigrer à travers la barrière endothéliale. Tous ces événements de roulement, d'adhésion et de transmigration sont régulés par plusieurs molécules d'adhésion exprimées à la fois par l'endothélium et les leucocytes (Vergnolle N., 2003). Les cellules infiltrées sont les mastocytes dégranulés, les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes. Ces cellules s'agrègent en raison de la forte production de facteurs chimioattractants. Les molécules chimiotactiques sont captées par des récepteurs qui induisent un changement des propriétés migratoires des cellules (Raymondjean M., 2007).
- 4- Le processus de réparation comprend la division cellulaire des tissus, la néovascularisation et la réinnervation des tissus réparés. Dans de nombreuses maladies telles que l'arthrite, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'asthme, le processus inflammatoire n'est pas régulé de manière appropriée. Il en résulte un dysfonctionnement important des tissus (conduisant à

l'apparition des symptômes qui caractérisent ces maladies) et une restructuration des tissus (par exemple : la fibrose) qui peut encore altérer la fonction des tissus (Vergnolle N., 2003).

5. DEROULEMENT DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives :

5.1.Phase vasculaire

Face à l'agression les cellules sanguines circulantes libèrent les amines vaso-actives. Une vasodilatation artérielle et veineuse avec accélération du flux sanguin (Érythème), une augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème) sont constatés (Beroual K *et al.*, 2021) Le gonflement qui accompagne l'inflammation est donc dû en grande partie aux modifications vasculaires causées par l'histamine. Concernant, les autres manifestations classiques de l'inflammation, la rougeur et la chaleur locales, sont dues au fort débit local de sang artériel rouge et chaud. La douleur quand à elle est causée par la déformation du tissu œdémateux et par la libération locale de substances qui stimulent les récepteurs des neurones afférents régionaux (Corbeau P.,2010).

Les modifications vasculaires, permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenche alors la phase cellulaire (Sarsat W *et al.*, 2000).

5.2.Phase cellulaire

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant soit :

- **Du sang** : polynucléaires, monocytes et lymphocytes ; Après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme (Anonyme 01). Les substances dites chimioattractantes peuvent être libérées par l'agent infectieux, les cellules endommagées, les cellules endothéliales et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire (Rousselet M.C., *et al*, 2005, Wagner JG *et al* , 2005),
- **Du tissu conjonctif local** : fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents. Localement des cellules vont se multiplier (fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré macrophages) et des cellules vont se transformer ou se différencier (Rousselet M.C., *et al*, 2005).

Cette deuxième phase se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou du tissu de granulation inflammatoire dont les rôles sont (Anonyme 01) :

- Assurer la détersion par les phagocytes (polynucléaires et macrophages),
- Développer une réaction immunitaire lymphocytaire B et/ou T,

- Sécréter de multiples médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, défense immunitaire, et la modification de la matrice conjonctive.

5.3.Phase de réparation

Dans certains tissus, par exemple les os, la peau et le foie, les cellules saines situées autour de la zone lésée se divisent, remplacent ainsi les cellules détruites et reconstituent parfaitement le tissu. Dans les tissus incapables de se régénérer tels que le tissu nerveux et les muscles, les cellules perdues sont remplacées par du tissu cicatriciel (Rousselet M.C., *et al*, 2005). Les fibroblastes du tissu conjonctif se mettent à se diviser et sécrètent de grandes quantités de collagène qui comble la région qui occupaient les cellules détruites et forme une cicatrice (Raynaud P., 2008).

La figure (13) représente les différentes étapes de l'inflammation lors d'une agression infectieuse.

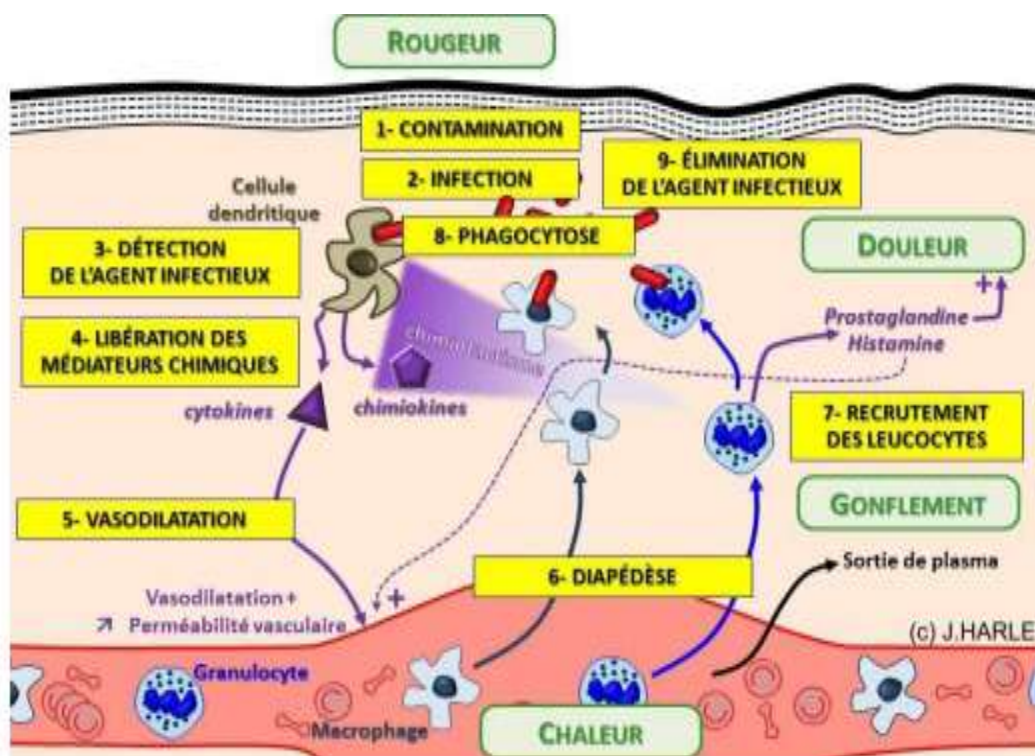


Figure 13 : Différentes étapes de l'inflammation lors d'une agression infectieuse (Anonyme 02)

6. VARIETES MORPHOLOGIQUES DES INFLAMMATIONS AIGUËS ET CHRONIQUES

L'aspect macroscopique et microscopique des différents types de réactions inflammatoires aiguës dans les tissus peut souvent être classé en fonction des composants vasculaires et cellulaires de la

réponse inflammatoire, fournissant ainsi une base mécanistique pour comprendre la pathogénèse. Les lésions histo-pathologiques de l'inflammation aiguë sont le plus souvent regroupées en cinq catégories : catarrhales, séreuses, fibrineuses, suppuratives ou purulentes, et hémorragiques, ou une combinaison de ces lésions comme les fibrino-suppuratives. Des modèles histo-pathologiques similaires des lésions se produisent également dans l'inflammation chronique (lympho-histiocytaire ou granulomateuse [macrophages, cellules géantes multi-nucléées, lymphocytes, plasmocytes, fibrose] (Ackermann M.R., 2017). Il faut reconnaître que les lésions histo-pathologiques de l'inflammation aiguë représentent souvent un continuum de changements progressifs du même type d'inflammation se produisant au fil du temps ou différents types de réponses inflammatoires se produisant simultanément dans la même ou dans différentes zones d'un tissu. Par conséquent, la rhinite, par exemple, pourrait évoluer dans une séquence allant de séreuse à catarrhale à muco-purulente à purulente. Si le stimulus déclenchant est sévère, les changements pourraient progresser rapidement de séreux à fibrineux à hémorragique (Ackermann M.R., 2017).

6.1.Variétés d'inflammations aiguës

- **Inflammation catarrhale :** L'inflammation catarrhale, ou inflammation mucoïde, est un terme utilisé pour décrire un modèle d'inflammation aiguë dans lequel la réponse tissulaire consiste en une sécrétion ou en une accumulation d'un fluide gélatineux épais contenant du mucus et des mucines en abondance à partir d'une membrane muqueuse. Cette réponse se produit le plus souvent dans les tissus où les cellules en gobelet et les glandes muqueuses sont abondantes, comme dans certains types de maladies gastro-intestinales allergiques et auto-immunes chroniques et en cas d'inflammation chronique des voies respiratoires (asthme chronique). Macroscopiquement, la surface où la coupe du tissu affecté peut être recouverte ou contenir un liquide clair à légèrement opaque et épais. Au microscope, la lésion peut comprendre des cellules épithéliales hyperplasiques des glandes muqueuses et des cellules en gobelet, ainsi que des fibres de tissu conjonctif séparées par des mucines (Ackermann M.R., 2017).

Ce type d'inflammation aigue se produit donc sur les surfaces muqueuses et est caractérisée par la présence d'une augmentation de la quantité de mucine comme constituant principal de l'exsudat par exemple : entérite catarrhale, rhinite catarrhale (Benlahouel S., 2015),

- **Inflammation séreuse :** Selon Ackermann M.R (2017) est un terme utilisé pour décrire un modèle d'inflammation aiguë dans lequel la réponse tissulaire consiste en une fuite ou une accumulation de liquide avec une faible concentration de protéines plasmatiques et un

nombre faible ou nul de leucocytes. Cette substance aqueuse est libérée par de petits espaces entre les cellules endothéliales et par l'hypersécrétion de glandes séreuses enflammées. Cette réponse est essentiellement un transsudat (gravité spécifique < 1,012) et s'observe lors :

- 1- Des lésions thermiques de la peau, telles que les brûlures et la photosensibilisation, dans lesquelles la lésion peut se présenter sous la forme de cloques remplies de liquide,
- 2- Des réponses allergiques aiguës caractérisées par des yeux larmoyants et un écoulement nasal avec un transsudat clair et incolore.

D'un point de vue macroscopique et à titre d'exemple, les lésions présentant une inflammation séreuse, consistent en un tissu qui (Ackermann M.R., 2017) :

- Contient un liquide aqueux excessif, clair à légèrement jaune, qui s'écoule du tissu sur une coupe,
- Ou forme des vésicules surélevées remplies de liquide qui dépassent la surface de la muqueuse des fosses nasales (rhinite séreuse) ou de la peau.

Au microscope, les fibres du tissu conjonctif sont séparées, souvent largement, et les capillaires et les veinules post-capillaires sont dilatés avec des érythrocytes (hyperémie active). Les cellules endothéliales qui tapissent ces vaisseaux peuvent être aplaties ou hypertrophiées (Ackermann M.R., 2017).

L'inflammation séreuse est due à un irritant léger et est caractérisée par la présence de sérum/plasma en tant que constituant principal des exsudats (Benlahouel S., 2015),

- **Inflammation fibrineuse** : Elle est caractérisée par la présence de fibrine en tant que principal constituant de l'exsudat (Benlahouel S., 2015). L'exsudat fibrineux se développe lorsque les fuites vasculaires sont importantes ou en présence d'un stimulus procoagulant local. En cas d'augmentation importante de la perméabilité vasculaire, les protéines de poids moléculaire élevé, comme le fibrinogène, passent hors du sang, et la fibrine se forme et se dépose dans l'espace extracellulaire. Un exsudat fibrineux est caractéristique de l'inflammation de la paroi des cavités corporelles, telles que les méninges, le péricarde et la plèvre. Histologiquement, la fibrine apparaît comme un réseau de maillage éosinophile ou parfois comme un coagulum amorphe. Les exsudats fibrineux peuvent être dissous par la fibrinolyse et éliminés par les macrophages. Si la fibrine n'est pas éliminée, avec le temps, elle peut stimuler la croissance des fibroblastes et des vaisseaux sanguins et ainsi conduire à une cicatrisation. La transformation de l'exsudat fibrineux en tissu cicatriciel (organisation) dans le sac péricardique entraîne un épaississement fibreux opaque du péricarde et de

l'épicarde dans la zone d'exsudation et, si la fibrose est étendue, l'oblitération de l'espace péricardique (Kumar V *et al.*, 2021).

- **Inflammation hémorragique** : Elle est déterminée par la présence d'érythrocytes comme constituant principal de l'exsudat (Benlahouel S., 2015). Cette présence de globules rouges fait suite à l'extravasation de ces dernières (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales ou bien ulcérations d'une muqueuse et de ses vaisseaux (Anonyme 01),
- **Inflammation lymphocytaire** : Elle est caractérisée par la présence de lymphocytes comme constituant principal de l'exsudat (Benlahouel S., 2015),
- **Inflammation éosinophilique** : L'inflammation à éosinophiles, est caractérisée par la présence d'éosinophiles comme les principaux constituants de l'exsudat (Benlahouel S., 2015),
- **Inflammation thrombosante** : Des caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères sont possibles dans tout foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde (Rousselet M.C *et al.*, 2005) .
- **Inflammation purulente ou suppurée** : L'inflammation suppurative est un terme utilisé pour décrire un modèle d'inflammation aiguë dans lequel la réponse tissulaire consiste en l'accumulation de liquide avec une concentration élevée de protéines plasmatiques (gravité spécifique > 1,02) et un nombre élevé de leucocytes, principalement des neutrophiles. Cette matière est un exsudat communément appelé pus. Le pus peut être un liquide crémeux, mais s'il est déshydraté, il peut être plus caséux et de consistance ferme et parfois laminé (Ackermann M.R., 2017). Le pus est un mélange de pyocytes, de fibrine et de nécrose tissulaire (Rousselet M.C *et al.*, 2005). Une collection de pus circonscrite par une capsule fibreuse et visible macroscopiquement est appelée abcès, tandis que si elle n'est visible qu'au microscope, elle est appelée micro-abcès (Ackermann M.R., 2017). L'inflammation suppurée est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérées) (Rousselet M.C *et al.*, 2005) et elle est le plus souvent secondaire à une infection par des bactéries dites pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque). Elle est peut être aseptique, après l'arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes (Bestandji A et Nabti S., 2017).
- **Inflammation gangréneuse** : Est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) et/ou à des thromboses dans le

foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués. Par exemple cholécystite ou appendicite gangreneuse, gangrène gazeuse par infection d'une plaie (Rousselet M.C *et al.*, 2005).

6.2. Variétés d'inflammations chroniques

On distingue plusieurs types d'inflammation chronique :

a- Non spécifique : Caractérisée par la présence d'un tissu de granulation non spécifique formé par l'infiltration de cellules mononucléaires (lymphocytes, macrophages, plasmocytes) et la prolifération de fibroblastes, de tissu conjonctif, de vaisseaux et de cellules épithéliales (Exemple : un polype inflammatoire de type nasal ou cervical et un abcès pulmonaire) (Pahwa R *et al.*, 2021). Elle succède à un épisode d'inflammation aiguë. Elle se caractérise par une absence de neutralisation ou de destruction du stimulus pathologique. Dans ce type d'inflammation chronique, il y a coexistence de plusieurs éléments à savoir : tissu lésé, inflammation aiguë, bourgeon charnu, fibrose cicatricielle, inflammation chronique (macrophages, lymphocytes, plasmocytes etc...). Il y a également un équilibre dynamique entre la destruction et la réparation (Exemple : abcès chronique, ulcère gastrique chronique). Son évolution est sous la dépendance des facteurs locaux et systémiques. La guérison se traduit généralement par une fibrose inerte (Guedj N et Pierre B., 2015).

b- Spécifique : Une inflammation chronique est dite spécifique si (Guedj N et Pierre B., 2015) :

1. Ses caractéristiques morphologiques sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter ou d'affirmer quel est l'agent causal déclencheur ou d'orienter vers un groupe d'étiologies comme par exemple :

- Nécrose caséuse de la tuberculose,
- Cellules géantes au contact d'un corps étranger,
- Aspect de certaines viroses (HCV), de bactéries (maladie de Whipple), de parasites (bilharziose).

2. Il est possible de mettre en évidence dans les tissus l'agent causal comme par exemple : Bacille de Koch à la coloration de Zielh, Les hépatocytes en « verre dépoli » dus à l'effet cytopathogène du VHB.

c- L'inflammation chronique spécifique peut être de morphologie granulomateuse ou non granulomateuse (Guedj N et Pierre B., 2015).

d- Inflammation chronique spécifique granulomateuse

C'est un type spécifique d'inflammation chronique caractérisé par la présence de lésions nodulaires distinctes ou de granulomes formés avec une agrégation de macrophages activés ou

de ses cellules dérivées appelées cellules épithélioïdes généralement entourées de lymphocytes. Les macrophages ou les cellules épithélioïdes à l'intérieur des granulomes fusionnent souvent pour former des cellules de Langhans ou des cellules géantes telles que les cellules géantes de corps étrangers, d'Aschoff, de Reed-Sternberg et de tumeur. Il existe deux types (Pahwa R *et al.*, 2021) :

- Le granulome formé à la suite d'un corps étranger ou d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T est appelé granulome à corps étranger, par exemple la silicose,
- Le granulome formé à la suite d'une infection chronique est appelé granulome infectieux, par exemple dans le cas de la tuberculose et de la lèpre.

Ce genre d'inflammation chronique est observé dans de multiples types de maladies dont les principales à reconnaître sont : la tuberculose s'il y a une nécrose caséuse importante, la sarcoïdose, la maladie de Crohn et la réaction macrophagique à corps étranger (Guedj N et Pierre B., 2015).

CHAPITRE IV : Pharmacométrie des glucocorticoïdes

La pharmacométrie est une discipline regroupant l'ensemble des méthodes permettant de quantifier l'activité pharmacologique d'un médicament en tenant compte de la variabilité qui peut exister entre les différents individus d'une même population ou d'une population à une autre. Elle occupe actuellement une place incontestable dans le processus de développement des médicaments. Elle consiste à analyser quantitativement des données obtenues lors d'essais précliniques et cliniques de médicaments, afin de décrire dans un premier temps et ensuite de prédire l'efficacité et la toxicité de ces produits chez les patients. L'objectif est d'évaluer et d'optimiser des protocoles thérapeutiques pour une meilleure efficacité du médicament. Elle englobe deux composantes qui sont la pharmacocinétique et la pharmacodynamique ainsi que la combinaison des deux, la pharmacocinétique-pharmacodynamique (Hamitouche N., 2017).

1. PHARMACOCINETIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES

La première composante de la pharmacométrie est la pharmacocinétique permettant de décrire le devenir du médicament dans l'organisme après son administration (Hamitouche N., 2017). C'est-à-dire, que la pharmacocinétique décrit l'étude de ce que le corps fait à un médicament (Schijvens A.M *et al.*, 2019). La pharmacocinétique d'un médicament correspond à l'évolution de sa concentration dans le temps à l'intérieur d'un organisme (Bastian M.L., 2015). La pharmacocinétique a pour but d'étudier les différentes phases du devenir d'une molécule médicamenteuse dans l'organisme. Schématiquement, On peut distinguer quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament qui sont successivement l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (Guillemot D., 2006, Lechat P., 2006).

La pharmacocinétique s'intéressera principalement aux propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du médicament dans l'organisme dans lequel le médicament sera administré. L'étude de ces paramètres doit concourir à l'optimisation du schéma posologique du médicament chez le malade (Tulkens P.M et Lesne M., 2012).

Les propriétés pharmacocinétiques des glucocorticoïdes comprennent aussi l'évolution dans le temps de leur absorption, de leur distribution, de leur métabolisme et de leur excrétion par l'organisme (Deng J *et al.*, 2019).

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future (Lechat P., 2006).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des différents glucocorticoïdes dépendent de leurs propriétés physicochimiques. Les glucocorticoïdes sont lipophiles et par voie intraveineuse sont

généralement administrés sous forme de pro-médicaments. Les préparations comprennent les esters hydrophiles de phosphate et de succinate des glucocorticoïdes, qui se transforment en 5 à 30 minutes en leurs formes actives (Czock D *et al.*, 2005). Le comportement pharmacocinétique des corticoïdes est conditionné par deux éléments essentiels : le caractère neutre de ces composés et leur liposolubilité (Ben Youssef S *et al.*, 2016).

1.1.Absorption

La résorption est l'étape pendant laquelle un médicament parvient jusque dans la circulation sanguine (Courouge C., 2004), c'est-à-dire son passage à partir de son site ou lieu d'administration à la circulation sanguine (Guillemot D., 2006, Felice K., 2013). Elle s'étendant du dépôt du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale (Dangoumau J., 2006). Cette étape n'a donc pas lieu lors d'administration par voie intraveineuse (Courouge C., 2004). L'absorption d'une molécule médicamenteuse, est fonction à la fois des propriétés de la molécule c'est-à-dire de sa solubilité, des modalités d'administration notamment de la voie (orale, parentérale) et de la formulation du médicament c'est-à-dire la forme galénique sous laquelle est présentée le médicament (Courouge C., 2004, Guillemot D., 2006, Felice K., 2013). C'est donc à ce niveau que l'on observera le plus de variations entre les composés (Courouge C., 2004). La résorption doit permettre le passage du glucocorticoïde du site d'administration vers la circulation générale, pour que ce médicament puisse ensuite parvenir au site d'action qui est dans ce cas le site d'inflammation. Une fois administré, le principe actif du médicament glucocorticoïde est libéré et se dissout dans le milieu aqueux des tissus interstitiels ou du tube digestif, puis ce principe actif pénètre dans la circulation sanguine soit par diffusion passive (transport passif) à travers le tube digestif, soit par filtration lors d'injections parentérales (Courouge C., 2004).

La majorité des corticoïdes de synthèse sont lipophiles et donc bien absorbés sous forme active, seule la prednisone est une prodrogue pharmacologiquement inactive métabolisée par le foie en prednisolone (Labbé C., 2018), la forme biologiquement active (Vogt M *et al.*, 2007). Cette conversion de hydroxylation hépatique du prednisone en prednisolone s'effectue par l'enzyme 11 β -hydroxysteroid déshydrogénase 11 β -HSD-1 (Schijvens A.M *et al.*, 2019).

Chez le sujet sain volontaire, le métrasulfobenzoate de prednisolone est toutefois moins bien absorbé que la prednisone, ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité ; le pic plasmatique de prednisolone est à la fois plus élevé et plus précoce après prednisone. Cela incite

donc à choisir plutôt la prednisone dans le traitement des maladies inflammatoires (Lechat P., 2006, Chosidow O et Lebrun-Vignes B., 2007).

La résorption varie donc selon les différentes voies d'administration :

1.1.1. Par voie digestive

En raison de leur forte lipophilie, les glucocorticoïdes administrés par voie orale sont facilement absorbés (Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007). L'absorption des glucocorticoïdes administrés par la voie orale est essentiellement jéjunale (jéjunum haut c'est-à-dire la partie initiale). Quelque soit la molécule administrée, cette absorption concerne environ 80% dans les études de la dose unique administrée par voie orale (Chosidow O et Lebrun-Vignes B., 2007, Baldomir E., 2011, Bastian M.L., 2015). Selon Czock D *et al* (2005), les glucocorticoïdes sont bien absorbés après administration orale et ont une biodisponibilité de 60 à 100%. Par exemple, la résorption s'effectue à 80% au niveau du jéjunum pour une dose de prednisone administrée par voie orale (Baldomir E., 2011).

La résorption des glucocorticoïdes se fait rapidement et complètement par la muqueuse digestive (Ben Youssef S *et al.*, 2016), en effet le pic plasmatique est atteint dans un délai de 30 minutes à 1h30 après l'administration (Baldomir E., 2011) et cela quelle que soit la forme chimique de la molécule administrée, base, esters hydrosolubles, esters liposolubles ou alcool (prednisone ou prednisolone) (Baldomir E., 2011, Ben Youssef S *et al.*, 2016). Les liaisons esters sont hydrolysées dans le tube digestif et libèrent le corticoïde sous sa forme de base qui sera alors résorbée (Ben Youssef S *et al.*, 2016). Sous forme de solution alcoolique les glucocorticoïdes sont administrés en petites doses (Czock D *et al.*, 2005).

L'efficacité de l'absorption est évaluée par la biodisponibilité (F) qui se définit comme étant la fraction de la dose du médicament administré qui atteint réellement la circulation générale par rapport à la voie intraveineuse qui est considérée comme la référence (F est comprise entre 0 et 100%) (Hamitouche N., 2017).

La prednisone et la prednisolone sont toutes les deux bien absorbées après administration orale. Une biodisponibilité systémique variable pour ces deux corticostéroïdes a été rapportée dans la littérature : 84 ± 13 et 99 ± 8 %, respectivement. La grande variabilité de la biodisponibilité est très probablement due à des différences interindividuelles plutôt qu'au choix de la molécule à administrée (Schijvens A.M *et al.*, 2019). La biodisponibilité absolue d'une dose unique de méthylprednisolone est en moyenne de 89 % (Quetglas E.G *et al.*, 2015).

Il convient de prendre en compte des modifications d'absorption pour certaines molécules. Par exemple :

- L'effet du premier passage hépatique : Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique (Lechat P., 2006). Les corticoïdes ont un effet de premier passage hépatique important, ils sont métabolisés dans le foie par hydroxylation et conjugaison. Ces métabolismes sont le fait des cytochromes et de la P glycoprotéine (Le Jeune C., 2012). Par exemple le budésonide a une biodisponibilité de 10% pour la voie orale contre 70% pour la forme inhalée (Bastian M.L., 2015). Le budésonide subit un effet de premier passage important expliquant son action locale dans les entérocolites inflammatoires (Pillon F., 2011).
- La nature chimique : la prednisolone est moins absorbée sous forme estérifiée.
- La présentation galénique : la forme effervescente de la prednisolone diminue la biodisponibilité et retarde l'apparition du pic plasmatique qui se situe vers la 4^{ème} heure après son administration ce qui la rapproche d'une forme à libération retardée (Bastian M.L., 2015).
- Également d'autres facteurs peuvent faire varier l'absorption intestinale des corticoïdes comme l'alimentation et l'administration simultanée d'autres traitements médicamenteux (Bastian M.L., 2015).

Il est important de préciser que la biodisponibilité après la prise de prednisone et son hydroxylation hépatique en prednisolone est supérieure comparée à la prise directe de prednisolone sous forme de métrasulfobenzoate. Cette différence s'explique par le fait que ce sel est moins bien absorbé que la prednisone elle-même. Une exception existe avec un des esters de la prednisolone, le métrasulfobenzoate. Contrairement aux autres, son pic plasmatique est atteint en 4 heures, on peut alors considérer qu'il se comporte comme une molécule à libération prolongée. La biodisponibilité n'est pas modifiée par l'alimentation mais la courbe des concentrations plasmatiques est déplacée d'environ deux heures (Baldomir E., 2011).

Comparativement à l'homme, les corticoïdes administrés par voie orale chez les ruminants sont détruits dans le rumen. Chez le cheval, la prednisolone présente une bonne biodisponibilité. En revanche, la biodisponibilité de la prednisone est nulle (Ben Youssef S *et al.*, 2016).

1.1.2. Voie parentérale

L'absorption se fait en fonction de la forme galénique et ainsi que du type d'estérification de la molécule. Il existe deux sortes d'administration intraveineuse de fortes doses de corticoïdes.

- Le bolus (ou pulse) consiste en une perfusion intraveineuse lente d'une durée comprise entre 1 à 3 heures sur 1 à 3 jours de suite avec relais par voie orale ;
- L'assaut cortisonique correspond à une injection sur un temps très bref et sous forme de courtes perfusions (en moyenne 5 à 6 jours), à posologie dégressive avec un relais par voie orale (Bastian M.L., 2015).

La résorption est immédiate pour les esters de polyacides (Ex : succinate sodique de méthylprednisolone, phosphate disodique de dexaméthasone), c'est-à-dire les esters hydrosolubles (solutés) en solution aqueuse (hémisuccinate, phosphate) et les solutions organiques hydromiscibles (Bastian M.L., 2015, Ben Youssef S *et al.*, 2016). Ces esters sont très hydrosolubles grâce à leur fonction ionisable et se présentent sous forme de solutés aqueux injectables (Courouge C., 2004). Ils sont directement disponibles, ils sont résorbés par filtration au niveau des espaces intercellulaires des capillaires sanguins et par diffusion passive (Courouge C., 2004). Ils constituent des formes d'action immédiate adaptées aux situations d'urgence. Ils agissent rapidement en quelques minutes, mais leur action est brève, de 12 à 18 heures (Courouge C., 2004, Ben Youssef S *et al.*, 2016). Ce sont les seules formes hydrosolubles à pouvoir être administrées par la voie intraveineuse (Ben Youssef S *et al.*, 2016). Ils peuvent également être administrés par voie sous cutanée ou intramusculaire avec une résorption complète dans 30 à 60 minutes et une augmentation rapide de la concentration plasmatique (Courouge C., 2004).

La résorption est différée pour les esters de monoacides (Ex : acétate de dexaméthasone, acétate de méthylprednisolone, diactétate de triamcinilone, 21-isonicotinate de dexaméthasone ...). Ils sont très liposolubles et très peu hydrosolubles. On les retrouve sous forme de suspensions aqueuses (Courouge C., 2004). Ils constituent des formes à effet retard ou semi-retard. Ils agissent au bout de plusieurs heures et leur durée d'action est longue jusqu'à 3 semaines (Courouge C., 2004, Ben Youssef S *et al.*, 2016). La résorption est retardée grâce à une dissolution plus lente dans la phase aqueuse au site d'injection. Cette action permet de limiter le nombre d'injection (Courouge C., 2004).

Par la voie percutanée, la résorption dépend de multiples facteurs. Chaque facteur est influencé par les autres, ce qui rend le traitement par les dermocorticoïdes complexe. Ces facteurs sont principalement :

- L'état d'intégrité du revêtement cutané et état inflammatoire de la peau (Maiter D., 2017) : La peau enflammée et ouverte a tendance à entraîner une absorption beaucoup plus élevée par rapport à une peau intacte (Levine A.C., 2018). La disparition de la couche cornée peut entraîner un passage jusqu'à une proportion de 90% de principes actifs (Bastian M.L., 2015, Ben Youssef S *et al.*, 2016) ;
- La surface d'exposition et étendue de la lésion : plus la surface traitée est grande, plus l'absorption est élevée (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014, Maiter D., 2017) ;
- L'âge du patient : L'absorption des dermocorticoïdes est plus élevée chez les sujets très jeunes et très âgés car leur peau est plus fine et plus fragile (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014, Maiter D., 2017). De plus, la sensibilité accrue chez les enfants s'explique par un rapport surface/poids de 2,5 à 3 fois plus élevé (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014).
- La présence d'un agent augmentant la perméabilité cutanée (Maiter D., 2017) ;
- Dose et puissance : Plus elles sont élevées, plus la résorption percutanée du dermocorticoïde est accrue (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014). Wester a comparé l'absorption percutanée de l'hydrocortisone après une seule application et après l'application de la même quantité répartie en plusieurs doses égales. Il en résulte que l'absorption consécutive à une seule application de haute concentration est supérieure à celle obtenue après l'application de la même concentration divisée en doses égales (Georgel A., 2008).
- Localisation de la lésion : La perméabilité cutanée est inversement proportionnelle à l'épaisseur de la couche cornée (Lechat P., 2021). Plus la peau est fine, plus elle est humide et plus sa température est élevée, plus l'absorption percutanée augmente. On observe ainsi une absorption accrue au niveau du visage, des plis (sous-mammaire, aine, aisselle) et des parties génitales. Au contraire, le scalp, la plante des pieds ou la paume des mains ont un taux d'absorption inférieur au reste du corps (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014, Levine A.C., 2018). La pénétration cutanée des corticoïdes est multipliée par 10 sur le visage et par 40 sur le scrotum par rapport à la peau de l'avant-bras (Lechat P., 2021) ;
- Nature de la lésion : Selon que la lésion est abrasive ou hyperkératosique, l'absorption cutanée varie. Celle-ci est d'autant plus forte que la peau est enflammée (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014) ;
- Occlusion de la peau : Cette méthode consiste à couvrir la région d'application d'une membrane et à la fixer au moyen de ruban adhésif (Georgel A., 2008). La présence d'un pansement occlusif peut également augmenter l'absorption (Levine A.C., 2018). Sous occlusion, l'absorption du dermocorticoïde par la peau serait multipliée par 100 (Georgel A.,

2008). Il a été aussi observé que l'absorption est autant plus forte lorsque la surface cutanée traitée est recouverte de plastique, de couches ou d'habits moulants (effet occlusif) (Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014).

- **Forme galénique :** L'absorption se fait en fonction de la forme galénique. Un dermocorticoïde sous forme de pommade est généralement plus puissant que la même concentration de ce même dermocorticoïde sous forme de crème ou de lotion, de par l'absorption augmentée du principe actif en raison de l'effet occlusif (Georgel A., 2008, Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014).
- **Durée de contact :** L'importance du passage transdermique dépend aussi de la durée de contact. Cette importance est plus élevée lorsque le traitement est prolongé (Lechat P., 2021). Chez l'homme, la peau saine laisse passer 1% à 3% d'une préparation d'acétate de cortisol (Ben Youssef S *et al.*, 2016).

1.1.3. Voie inhalée

Le choix de cette voie se fait généralement :

- Pour assurer une meilleure sélectivité de l'action des glucocorticoïdes ;
- Eviter les effets secondaires pour des traitements qui peuvent être longs.

Dans ce sens, des glucocorticoïdes ont été spécifiquement développés pour la voie pulmonaire.

Ces glucocorticoïdes doivent avoir :

- Une activité locale importante : très grande puissance pour limiter les volumes à administrer par inhalation ;
- Une bonne rémanence pulmonaire ;
- Une clairance systémique élevée : être le plus rapidement possible éliminés dès qu'ils sont systémiquement résorbés dans le sang (Toutain P.L., 2013).

L'absorption pulmonaire des corticoïdes peut être influencée par plusieurs facteurs dont principalement :

- L'utilisation plus ou moins correcte de l'aérosol ;
- La taille des particules inhalées c'est-à-dire le volume inhalé ;
- Les variations physiopathologiques du patient (capacité vitale, volume courant, rythme respiratoire, diamètre des voies respiratoires)

En général, on considère que 90 % de la dose se déposent au niveau du pharynx, 10 % gagnent les poumons, dont 4 à 5 % atteignent les voies aériennes distales et seulement 1 % de la dose totale pénètre dans les alvéoles pulmonaires (Bastian M.L., 2015).

Par les voies intra-articulaire et intra-mammaire (animaux), il a été démontré que les corticoïdes passent dans la circulation générale. Dans tous les cas, la résorption est plus importante pour les dérivés halogénés (fluorés), présentant une liposolubilité marquée (Ben Youssef S *et al.*, 2016).

L'effet de l'absorption systémique des corticostéroïdes injectés dans les articulations dépend de nombreux facteurs :

- De leurs poids moléculaires ;
- De leurs propriétés biochimiques (lipo ou hydrophile, charge, affinité pour les protéines) ;
- De la surface d'absorption au sein de la cavité articulaire ;
- Mais aussi de la pathologie synoviale, notamment du degré d'inflammation.

Les taux sériques observés après injection intra-articulaire sont proches de ceux après injections intramusculaires et l'immobilisation initiale de l'articulation ne semble pas jouer un rôle déterminant. Il en résulte que l'effet clinique n'est pas limité à l'articulation infiltrée (Chevalier-Ruggeri P et Zufferey P., 2016).

1.1.4. Voie ophtalmique

L'administration des corticoïdes par voie oculaire topique, ou intra-vitréenne (injection directe, dispositifs implantés) ne s'accompagne pas de passage sanguin systémique notable de stéroïde. À l'opposé, la voie péri-oculaire conduit à un passage systémique rapide et presque total du corticoïde injecté. Concernant les collyres, principalement ceux contenant de la dexaméthasone, à peine 5 % de la dose déposée est absorbée dans l'œil et ne dépasse guère le segment antérieur avec un passage sanguin extrêmement faible (Feldman-Billard S et Héron E., 2008). Les 95 % qui ne sont pas absorbés se diluent dans le film lacrymal, puis soit ils s'évaporent, soit ils sont évacués par les voies lacrymales dans les trente secondes qui suivent l'instillation (Fel A *et al.*, 2012).

Topiquement, l'absorption des corticoïdes par les structures de l'œil dépend à la fois de l'état pathologique de l'œil (inflammation avec rupture des barrières hémato oculaires, abrasion de l'épithélium cornéen, aphaquie ou pseudophaquie, vitrectomie) et des caractéristiques intrinsèques de la molécule (type d'ester de corticoïde utilisé) mais également selon les conditions d'instillations (Fel A *et al.*, 2012, Bastian M.L., 2015). Effectivement, un épithélium lésé, des dérivés de type acétate ou alcool sous forme de suspension permettent une meilleure pénétration des corticoïdes. Le mode d'administration le plus approprié dépend de la région de l'œil cible au remède (Bastian M.L., 2015).

L'absorption oculaire topique peut être augmentée par l'occlusion manuelle des voies d'excrétion, l'augmentation du principe actif dans le collyre, l'augmentation de la viscosité du

collyre. Une fois absorbé, le principe actif diffuse avec des concentrations thérapeutiques dans l'humeur aqueuse, la cornée, l'iris, le corps ciliaire. La pénétration vitréenne est quasi nulle (Fel A *et al.*, 2012).

1.2. Distribution

La distribution est un processus qui se déroule au fur et à mesure que le médicament est absorbé dans la circulation sanguine aux différents tissus de l'organisme. Comme pour l'absorption, la distribution fait intervenir en général un mécanisme de diffusion passive à travers les parois des vaisseaux vers les tissus. La vitesse de ce processus dépend également des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature du tissu considéré. Une molécule de faible poids moléculaire et fortement lipophile a tendance à se distribuer très rapidement et dans un grand volume de l'organisme à partir du compartiment sanguin. Inversement, une molécule très hydrophile avec un grand poids moléculaire a tendance à s'accumuler dans le compartiment sanguin (Hamitouche N., 2017). Un paramètre à considérer également dans le processus de distribution est la fixation du médicament aux protéines plasmatiques et tissulaires (protéines de transport spécifiques et non spécifiques) ayant un impact considérable sur le volume de distribution. Enfin, il est utile de noter que seule la forme libre du médicament est susceptible de traverser passivement les membranes biologiques (Hamitouche N., 2017).

Une fois absorbé, les glucocorticoïdes circulent dans le sang, soit sous forme liée à des protéines de transport, soit sous forme libre. Ces protéines de transport sont des protéines plasmatiques et se nomment l'albumine, la transcortine (Corticosteroid-Binding Globulin ou CBG) et les globulines. Les deux premières protéines transportent les corticoïdes naturels et de synthèse et les globulines, quant à elles, s'occupent de quelques corticoïdes de synthèse. La fraction libre est la forme active et ne concerne qu'une faible proportion de molécules. Celle-ci traverse, par diffusion passive, la membrane cellulaire et permet les activités physiologiques du corticoïde, via l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques : les récepteurs aux glucocorticoïdes (Bastian M.L., 2015).

Contrairement aux glucocorticoïdes endogènes dont principalement le cortisol et en raison de leur très faible affinité pour la CBG, la plupart des glucocorticoïdes synthétiques, à l'exception de la prednisolone ne se lient pas à la Corticosteroid-Binding Globulin (Karszen A.M et de Kloet E.R., 2007, Levine A.C., 2018). Cette protéine plasmatique de liaison ayant une très forte affinité pour les corticostéroïdes naturels, mais une faible présence dans le plasma, se lie avec la prednisolone mais pas avec la dexaméthasone. Dans le sang, les glucocorticoïdes synthétiques sont donc principalement liés à l'albumine, une protéine plasmatique commune de faible affinité

(Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007). L'hydrocortisone et la prednisolone ont une affinité plus élevée pour la transcortine que pour l'albumine, malgré que la capacité de liaison de cette dernière soit plus élevée que celle de la transcortine. La très forte affinité de la CBG pour les glucocorticoïdes et sa faible capacité totale de fixation avec ces derniers sont toutefois suffisantes aux conditions physiologiques (Thierry M., 2013). En effet, la transcortine devient totalement saturée avec des concentrations plasmatiques de cortisol dépassant les 200 µg/L, ou avec des doses équivalentes d'hydrocortisone ou de prednisolone de 20 mg, ce qui fait que l'excès de cortisol, d'hydrocortisone ou de prednisolone se fixe à l'albumine ou reste non fixé (Deng J *et al.*, 2019). Contrairement aux autres glucocorticoïdes, la méthylprednisolone (6 α -méthylprednisolone) et la dexaméthasone (9 α -fluoro-16 α -méthylprednisolone) n'ont pas d'affinité pour la transcortine et ne se lient qu'à l'albumine. En conséquence, la pharmacocinétique de ces deux glucocorticoïdes est linéaire, sans effet dose-dépendant (Czock D *et al.*, 2005). L'affinité de la prednisone pour la transcortine est 10 fois plus faible que celle de la prednisolone (Czock D *et al.*, 2005). L'affinité de liaison de la dexaméthasone à l'albumine est dix fois supérieure à celle observée pour le cortisol et la prednisolone (Cummings D.M *et al.*, 1990). La prednisolone a environ la moitié de l'affinité pour la CBG par rapport au cortisol, tandis que les autres glucocorticoïdes synthétiques ont une affinité minimale (<1%) pour cette protéine de liaison. Dans le plasma et à l'exception du cortisol et de la prednisolone, les glucocorticoïdes synthétiques circulent en majorité soit faiblement liés à l'albumine (60 à 70 %), soit sous forme libre (30 à 40 %) (Levine A.C., 2018). Le degré de fixation aux protéines plasmatiques est de 90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone (Wechsler B et Chosidow O., 1997) et de 65% et 78 % respectivement pour la dexaméthasone et l'hydrocortisone (Honoré P.M *et al.*, 2014).

Les glucocorticoïdes qui se fixent préférentiellement à la transcortine (notamment le cortisol et la prednisolone) ont une cinétique non linéaire avec une augmentation des concentrations de la forme libre qui est non proportionnelle à la dose administrée (Tréluyer J.M., 2000). Par exemple, la liaison aux protéines de la prednisolone diminue de façon non linéaire, passant d'environ 95 % à des concentrations plasmatiques de 200 µg/l à 60-70 % à des concentrations plasmatiques de 800 µg/l (Schijvens A.M *et al.*, 2019). C'est-à-dire avec l'augmentation des concentrations de 200 µg/L à 800 µg/L, la liaison protéique de la prednisolone diminue de façon non linéaire de 95 % à 60-70 % (Deng J *et al.*, 2019). Par la suite, une augmentation dose-dépendante du volume de distribution et de la clairance du médicament est observée à des doses supérieures à 20 mg (Schijvens A.M *et al.*, 2019). En revanche, les glucocorticoïdes qui se fixent préférentiellement à

l'albumine ont une cinétique linéaire (méthylprednisolone et dexaméthasone) (Tréluyer J.M., 2000), probablement parce qu'ils ne se lient pas à la transcortine mais seulement à l'albumine (Deng J *et al.*, 2019).

Le volume de distribution de la prednisolone et de la prednisone chez l'adulte est de 0,64 L/kg et de 0,4-1,0 L/kg respectivement (Schijvens A.M *et al.*, 2019).

La méthylprednisolone et la dexaméthasone ont un volume de distribution de l'ordre de 1,4 L/kg (Szeffler S.J *et al.*, 1986) et 0,9 L/kg (Honoré P.M *et al.*, 2014) respectivement. En ce qui concerne l'hydrocortisone, son volume de distribution est 0,5 L/kg (Honoré P.M *et al.*, 2014).

Chez les individus en bonne santé, plus de 90% du cortisol circulant est étroitement lié à la transcortine, et environ 5% du cortisol circule à l'état non lié dans le plasma, tandis que les 5% restants sont faiblement liés à l'albumine sérique ou restent non liés (Deng J *et al.*, 2019).

1.3. Métabolisation

La métabolisation des glucocorticoïdes est variable d'un sujet à l'autre (Maiter D., 2017). Les glucocorticoïdes synthétiques sont métabolisés de la même manière que les corticostéroïdes endogènes. Le principal tissu métabolisant est le foie, où les stéroïdes sont conjugués avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique (Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007). La plupart des glucocorticoïdes sont biologiquement actifs sans aucune transformation. Exception faite pour la prednisone et la cortisone qui sont inactives. Ces derniers sont légèrement antagonistes et ils nécessitent une 11-hydroxylation au niveau hépatique pour devenir des agonistes (Baldomir E., 2011). Une fois administrés ces deux corticostéroïdes sont rapidement converties dans le foie en composés biologiquement actifs, respectivement en prednisolone et en cortisol/hydrocortisone, par déshydrogénation du groupe hydroxyle du carbone 11 (Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007). Le métabolisme des glucocorticoïdes est un processus en deux étapes. Dans un premier temps, des atomes d'oxygène ou d'hydrogène sont ajoutés, puis une conjugaison a lieu (glucuronidation ou sulfatation). Par la suite, le rein excrète les métabolites hydrophiles inactifs résultants (Czock D *et al.*, 2005).

La métabolisation des glucocorticoïdes fait intervenir le cytochrome (CY) P450 isoenzyme 3A4 (Plus particulièrement la méthylprednisolone) (Baldomir E., 2011).

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes demeurent à l'heure actuelle mal connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase ainsi que les 20 céto-stéroïde réductases. La 6 β -hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante du cytochrome

P450 3A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques. Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone (Lechat P., 2006).

1.4. Élimination

Il est important de distinguer ici la demi-vie plasmatique qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la concentration plasmatique des corticoïdes soit éliminée de l'organisme et qui décrit la vitesse de disparition du produit au niveau du plasma, et la demi-vie biologique, qui correspond à la durée d'inhibition de l'axe corticotrope (l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et qui peut être évaluée par la persistance de différents effets des glucocorticoïdes (effet anti-inflammatoire, hyperglycémie, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) (Thierry M., 2013, Bastian M.L., 2015, Bouhaoui N., 2016).

La demi-vie plasmatique des glucocorticoïdes synthétiques est plus longue que celle du cortisol, atteignant presque 3-4 h pour la dexaméthasone. Il est important de souligner qu'il existe d'importantes variations interindividuelles liées à la variation génétique (importante variabilité individuelle dans l'activité des enzymes impliqués dans le métabolisme des glucocorticoïdes et donc dans la demi-vie prospective de chaque composé) et à l'influence des médicaments utilisés simultanément (la prise concomitante d'autres médicaments qui modifient l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des glucocorticoïdes peut également moduler la demi-vie plasmatique de chaque glucocorticoïde). En outre, des maladies concomitantes telles que les maladies thyroïdiennes ou l'insuffisance hépatique peuvent moduler les effets des glucocorticoïdes et modifier leur demi-vie plasmatique (Levine A.C., 2018).

Les demi-vies biologiques et plasmatiques déterminent la durée d'action des molécules et permettent de distinguer trois groupes de corticoïdes : ceux à activité brève, ceux à activité intermédiaire et ceux à activité prolongée (tableau 01) (Bastian M.L., 2015).

Les demi-vies plasmatiques sont comprises entre 2 et 4 h. En raison de l'action modificatrice sur la transcription des gènes, la durée des effets biologiques est beaucoup plus longue que la demi-vie plasmatique. Ce n'est pas la présence du médicament lui-même mais l'interaction durable du complexe ligand-récepteur et du système de synthèse des protéines qui explique les actions biologiques. La demi-vie biologique peut aller jusqu'à 72 heures (Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007, Elhouari D., 2017).

Tableau 01 : Demi-vie des principaux corticoïdes (Bastian M.L., 2015).

	DCI	Demi-vie Plasmatique (heure)	Demi-vie Biologique (heure)
Activité brève	Cortisol	1,3 – 2	8 – 12
	Cortisone	0,5 – 1,5	8 - 12
Activité intermédiaire	Prednisone	1 – 3,5	18 - 36
	Prednisolone	2 – 3,5	18 - 36
	Méthyprednisolone	1,5 – 3	18 - 36
Activité prolongée	Dexaméthasone	2,5 – 4,5	36 – 54
	Bétaméthasone	2,5 – 4,5	36 – 54
	Cortivazol	> 5	> 60

La demi-vie plasmatique est augmentée en présence d'une double liaison (prednisolone) ou d'un atome de fluor (dexaméthasone) en raison d'une diminution du taux de métabolisme. Des modifications de la demi-vie plasmatique des glucocorticoïdes peuvent résulter d'une modification du métabolisme hépatique due à un dysfonctionnement hépatique ou rénal (Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007).

L'élimination d'un médicament de l'organisme résulte de l'association de plusieurs processus. Elle comprend la métabolisation de celui-ci par différents organes, principalement le foie, et son excrétion sous forme inchangée ou sous forme de métabolites, en particulier par voie rénale (urine) mais aussi hépatique (bile). Un autre élément important à prendre en compte lors du processus d'élimination est le cycle entéro-hépatique. En effet, lorsque le médicament est excrété par le foie via le système biliaire, celui-ci se retrouve au niveau de la lumière intestinale où il peut à nouveau être réabsorbé prolongeant ainsi la durée de présence du médicament ou de ces métabolites dans l'organisme (Hamitouche N., 2017).

Les glucocorticoïdes sont des molécules plutôt lipophiles, pour pouvoir permettre leur élimination elles doivent être métabolisées en métabolites plus hydrosolubles (Tréluyer J.M., 2000). L'élimination des glucocorticoïdes se fait principalement par voie rénale et dans une moindre mesure par voie biliaire et cela sous forme inchangée et sous forme de métabolites (Thierry M., 2013). Seule la fraction libre du médicament est filtrée par le glomérule (Felice K., 2013). La molécule mère inchangée et ses métabolites sont sécrétés dans l'urine, pour plus de 60 % (dans le cas de la dexaméthasone) et jusqu'à 90 % (dans le cas de la prednisolone) de la dose administrée dans les 24 heures (Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007).

L'élimination des corticoïdes est rapide mais il existe différents niveaux de rapidité selon la molécule, le sel (ou ester) et la formulation (forme chimique employée). De manière générale,

les corticoïdes qui ont peu d'effets anti-inflammatoires sont éliminés vite tandis que ceux ayant un fort effet anti-inflammatoire seront éliminés plus lentement (Thierry M., 2013).

L'élimination est donc :

- Rapide pour les esters de polyacides hydrosolubles à activité brève ou à effet immédiat (phosphate, hémisuccinate, etc). Ces médicaments sont utilisés en urgence médicale et leur durée d'action est de quelques heures ;
- Intermédiaire : pour les esters peu hydrosolubles à activité intermédiaire ou effet semi-retard (acétate, diacétate, diméthylbutyrate). Ce sont des molécules un peu plus organiques.
- Longue : pour les esters peu solubles à activité prolongée ou à effet retard (isonicotinate, phénylpropionate, etc). Ce sont les mêmes molécules actives mais des esters différents. Ce sont des molécules à groupements plus volumineux, donc plus stables, leur durée d'action est d'environ 3 semaines, elles sont de moins en moins utilisées du fait de cette demi-vie prolongée (Thierry M., 2013).

Chez la femme qui allaite, l'élimination des corticoïdes peut se faire également par le lait. Un faible pourcentage de glucocorticoïdes administrés peut être détecté dans le lait maternel des femmes qui allaitent (Levine A.C., 2018). Seule la fraction libre du médicament est transférée dans le lait par diffusion passive selon le gradient de concentration entre le plasma et les alvéoles de stockage jusqu'à l'état d'équilibre des concentrations (sauf en cas de transfert actif par transporteur). Les médicaments très liés aux protéines plasmatiques passent très peu dans le lait. Le pic de concentration des corticoïdes dans le lait lors d'une prise orale a lieu 2 heures après l'ingestion (Le rhun F., 2015).

L'excrétion rénale des glucocorticoïdes inchangés n'est que de 1 à 20% (Czock D *et al.*, 2005), le reste étant métabolisé dans l'organisme (Bastian M.L., 2015). Par exemple, environ 5 à 7% de la dose unique administrée par voie orale de méthylprednisolone sont éliminés sous forme de méthylprednisolone (forme inchangée) dans l'urine (Quetglas E.G *et al.*, 2015). Ceci explique la clairance totale soit représentée par la clairance métabolique puisque la clairance rénale est de 10 ml/min environ alors que la clairance totale varie de 100 à 750 ml/min selon le corticoïde (Bastian M.L., 2015).

La clairance des glucocorticoïdes synthétiques varie selon l'âge et l'heure de la journée. Par exemple, la clairance de la prednisolone et de la méthylprednisolone est inférieure de 18 à 28 % le matin par rapport au soir (Deng J *et al.*, 2019).

Les processus impliqués dans l'excrétion rénale de la prednisolone et de la prednisone sont complexes et ne sont pas entièrement connus. Une petite fraction de la dose orale ou

intraveineuse de l'un ou de l'autre corticostéroïde est excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé (12-26 % de la prednisolone et 2-5 % de la prednisone). Il existe des preuves que la clairance rénale de la prednisolone totale et libre augmente avec la dose administrée (Bergmann T.K *et al.*, 2012).

2. PHARMACODYNAMIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES

L'autre composante de la pharmacométrie est la pharmacodynamique qui correspond à la mesure de l'effet d'un médicament dans l'organisme, qui dépend de la dose du médicament reçue (Hamitouche N., 2017). Les caractéristiques pharmacodynamiques des glucocorticoïdes concernent les effets biochimiques et physiologiques de ces derniers sur les différents types cellulaires et les différents organes (Deng J *et al.*, 2019).

2.1. Mode d'action des corticoïdes

Les GC, qu'ils soient synthétiques ou naturels sont capables d'agir sur le métabolisme des lipides, des glucides et des protides. Ils vont agir au niveau du SNC mais également au niveau des tissus et des organes périphériques (Baldomir E., 2011).

Les corticoïdes agissent par des mécanismes d'action originaux, essentiellement génomiques. Ces effets génomiques sont une régulation transcriptionnelle permettant soit l'activation (transactivation), soit l'inhibition (transrépression) de nombreux gènes cibles. Ces effets génomiques, qui s'exercent dans de nombreuses cellules, ont de multiples points d'impact expliquant leurs actions "tous azimuts. Les effets génomiques peuvent également être post-transcriptionnels, caractérisés par une dégradation des ARN messagers, et en particulier de certaines cytokines (Sibilia J., 2003).

Les modes d'action génomique concourent aussi bien à des effets thérapeutiques puissants sur les pathologies inflammatoires et immunitaires qu'à des effets indésirables qui peuvent s'avérer très délétères sur des fonctions physiologiques vitales (cardiovasculaire, hydroélectrolytique endocrinienne. . .) (Dejean C et Richard D., 2013).

Il existe également des effets non génomiques indépendants du passage intracellulaire de la molécule qui expliqueraient le caractère instantané ou au moins plus rapide de certaines actions des glucocorticoïdes (par exemple effet sur la perméabilité des lipides membranaires avec effet stabilisant de la membrane) (Chosidow O et Lebrun-Vignes B., 2007). Les effets non génomiques, sont surtout observés quand les glucocorticoïdes sont utilisés à forte dose (Sibilia J., 2003).

a- Actions intracellulaires ou actions génomiques

Les glucocorticoïdes diffusent bien dans tous les tissus (Thierry M., 2013). Dans le sang ils circulent, liés à des protéines de transport, mais une petite fraction existe sous forme libre (Sibilia J., 2003). Grâce à leurs propriétés lipophiles (Thierry M., 2013), la fraction libre de ces corticoïdes traverse librement (diffusion passive) la membrane cellulaire et se fixe ensuite, avec une forte affinité, sur des récepteurs cytosoliques spécifiques appelés récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) (Sibilia J., 2003). Ces récepteurs sont situés principalement dans le cytoplasme mais aussi dans le noyau des cellules sous forme inactive jusqu'à ce qu'ils se lient au ligand glucocorticoïde. Les complexes ainsi formés par la liaison des récepteurs et des glucocorticoïdes peuvent alors pénétrer (translocation) dans le noyau pour interférer avec la transcription de différents gènes cibles (Sibilia J., 2003, Dejean C et Richard D., 2013).

Les GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérone, androgènes, oestrogènes. Ces récepteurs possèdent en commun une même organisation en trois zones spécifiques : un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire), un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale) (Dejean C et Richard D., 2013). Ces GR, appelés aussi GR de type 2α , ou GR α , sont présents dans la quasi-totalité des cellules. À l'état basal, ils existent sous une forme cytosolique inactive comprenant deux sous-unités de HSP 90 (Heat Shock Protein 90) et différentes unités d'autres HSP (HSP 70, 56 et 26). Au moment où le ligand se fixe sur les GR, les corticoïdes libèrent les HSP, ce qui va permettre aux complexes corticoïdes-récepteurs de migrer vers le noyau (Sibilia J., 2003). Après cette translocation nucléaire, les complexes GR-corticoïdes vont se fixer sur l'ADN sur des sites spécifiques appelés glucocorticoid-response elements (GRE) ; des séquences se situant dans la région promotrice des gènes, dont le nombre est estimé de 10 à 100; pour y exercer une activité transcriptionnelle (Sibilia J., 2003). Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine I κ B. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible (Lechat P., 2006). Cette inhibition de la transcription va inhiber la synthèse de nombreux agents pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α). En outre, les corticoïdes inhibent le recrutement des cellules inflammatoires dans les tissus en bloquant la synthèse des chémokines (Mukaida N *et al.*, 1991), réduisent la production des leucotriènes en inhibant la phospholipase A2 (Briegel J *et al.*, 1994) et enfin, inhibent la synthèse des deux enzymes clé de la réaction

inflammatoire impliquées dans le sepsis qui sont la COX-2 (cyclo-oxygenase-2) (Bailey J.M *et al.*, 1988) et l'INOS (oxyde nitrique synthase inductible) (Radomski M.W *et al.*, 1990).

b- Actions non génomiques

Les effets non génomiques des corticoïdes sont moins bien connus. Ils se caractérisent par leur rapidité d'apparition (en quelques secondes ou quelques minutes). En fait, les corticoïdes, qui sont des dérivés du cholestérol, sont capables d'interagir directement avec la membrane cellulaire. Ces effets non génomiques, qui s'observent essentiellement avec de fortes doses, vont se traduire par un effet de stabilisation de membrane. Ainsi, ils peuvent réduire la libération d'enzymes lysosomiales et de granules préformés contenant en particulier des médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine). Ces effets non génomiques ont aussi une action sur la régulation des échanges membranaires de calcium et de sodium et des flux d'AMP cyclique. Ces effets expliquent en partie l'inhibition de l'activité cellulaire observée avec les corticoïdes, en particulier pour les cellules de l'immunité comme les lymphocytes (Sibilia J., 2003).

L'effet rapide des corticoïdes sur la crise d'asthme, la régression rapide des lésions tissulaires lors d'un traumatisme médullaire aiguë ne peuvent être expliquées par des effets génomiques qui nécessiteraient plusieurs heures : transcription des gènes, synthèse des protéines ...etc. Les corticoïdes auraient donc d'autres sites d'actions (Bennis Kanar Z., 2010) :

- Membranaires : sur les transports coniques,
- AMP cyclique intracellulaire,
- ARN_m,
- Les protéines.

Il arrive que des effets non génomiques soient concomitants à des effets génomiques. La régulation de l'axe corticotrope peut être citée comme exemple. L'annexine-1 est une protéine qui est synthétisée lors de réactions inflammatoires. Les glucocorticoïdes provoquent la phosphorylation de l'annexine-1 et sa translocation à la surface des cellules folliculo-stellaires de l'antéhypophyse. Sa régulation est le ressort de la synergie entre l'IL-6 et les glucocorticoïdes, comme les protéines de la phase aiguë. L'annexine-1 provoque la libération d'ACTH par les cellules endocrines selon un mode apocrine (Baldomir E., 2011).

La figure (14) représente les mécanismes d'action des glucocorticoïdes.

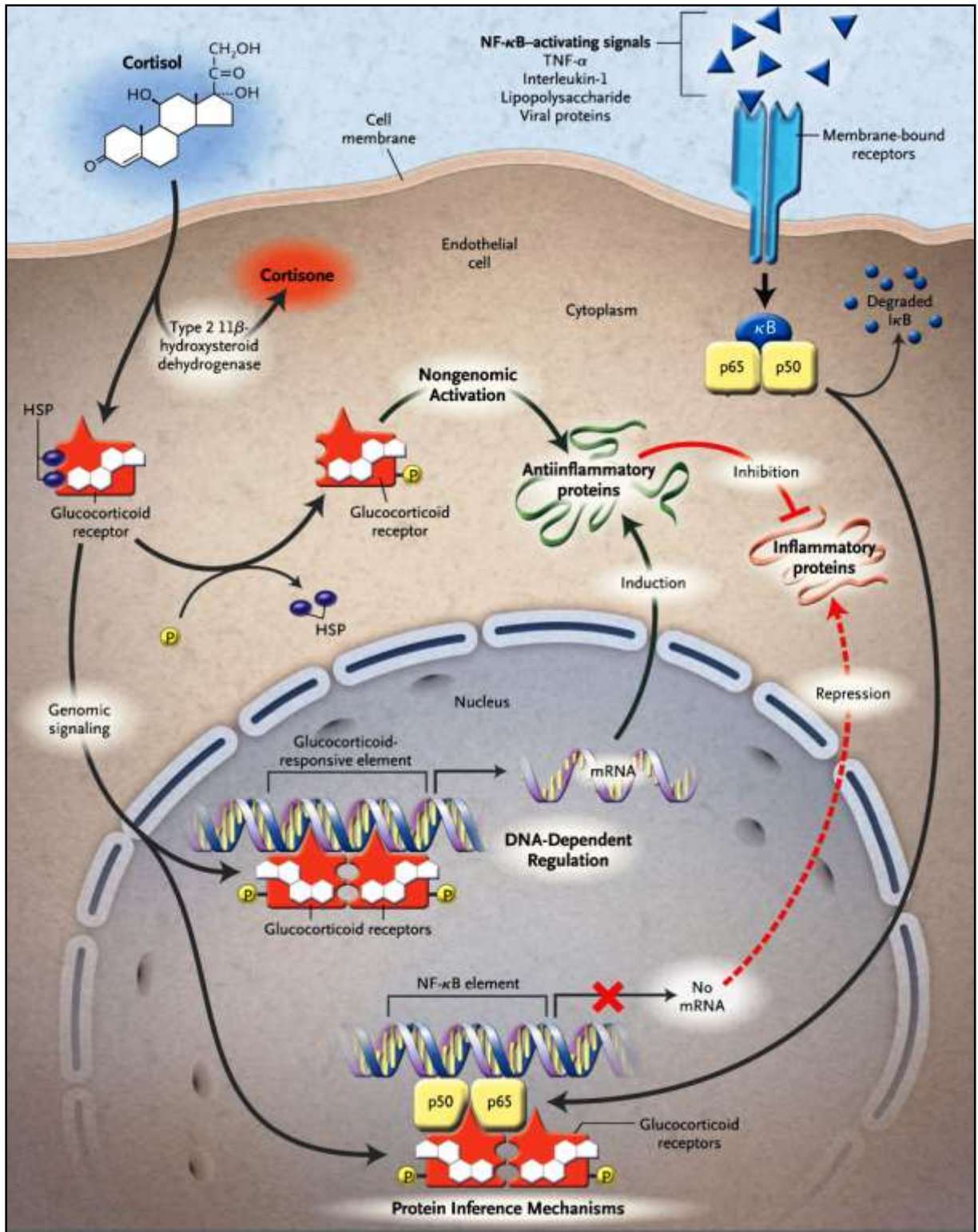


Figure 14 : Mode d'action des glucocorticoïdes (Rhen T et Cidlowski J.A., 2005., 2005).

2.2. Propriétés pharmacodynamiques des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ont diverses propriétés qu'ils exercent sur l'ensemble des tissus de l'organisme. Mais les plus utilisées en thérapeutique sont celles sur l'inflammation et sur l'immunité (Bouarab I., 2018). Les corticoïdes ont une action sur les différents acteurs de l'immunité et de l'inflammation (cytokines, médiateurs de l'inflammation, molécules d'adhésion, cellules sanguines de la lignée blanche, macrophages, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, et basophiles, mastocytes, lymphocytes, cellules endothéliales, fibroblastes) (Lejeune A., 2015). Les autres propriétés des glucocorticoïdes sont, en règle générale, responsables de leurs effets indésirables (Bouarab I., 2018).

A- Activité 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. Ils contrôlent ainsi les différents stades de l'inflammation : la vasodilatation, l'œdème, la migration des leucocytes, le stress oxydatif, la phagocytose. Ils inhibent l'activation de la phospholipase A2, la production des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes et PAF-acéther), des radicaux libres, de l'oxyde nitrique (NO) (Dejean C et Richard D., 2013).

Selon Wechsler B et Chosidow O (1997), l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes passe par l'inhibition de la production des prostaglandines et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2. Ce qui conduit à une diminution de la synthèse d'acide arachidonique : précurseur des prostaglandines et des leucotriènes.

Concernant la diminution de l'afflux de granulocytes et de macrophages sur le site inflammatoire ainsi que la diminution de la migration trans-endothéliale des cellules phagocytaires sont assurées par le fait que les corticoïdes inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8, TNF alpha) et l'expression de molécules d'adhésion (Allanic H., 2017).

Tous les corticoïdes n'ont pas la même puissance anti-inflammatoire, exemples : bétaméthasone = 25 fois l'action de la cortisone, prednisolone = 4 fois l'action de la cortisone (Lejeune A., 2015).

B- Activité immunosuppressive

Les glucocorticoïdes ont des effets plus ou moins recherchés sur l'immunité et agissent à de nombreux niveaux de la réponse immune (Thierry M., 2013). Les dérivés de synthèse ont été conçus pour exercer un effet immunosuppresseur en agissant sur les cellules de l'immunité (Bouhaoui N., 2016). Ils sont à l'origine :

- D'une diminution de la différenciation des macrophages et de leur activité anti-infectieuse,
- D'une diminution de l'expression des molécules d'adhésion (diminution de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles) (Bouhaoui N., 2016),
- D'une diminution des lymphocytes T et B,
- D'une inhibition des cellules lymphoïdes et de la production d'anticorps. En effet, ils provoquent une involution du tissu lymphoïde,
- D'une induction des endonucléases qui entraînent l'apoptose des éosinophiles et lymphocytes T,
- D'une réduction de l'affinité des anticorps pour leurs épitopes membranaires, ce qui réduit la destruction des cellules cibles (érythrocytes, plaquettes...),
- D'une inhibition de la synthèse et de l'activité des lymphokines, des interférons, de la phagocytose, du chimiotactisme et de la cascade du complément,
- Leur action ayant le plus d'impact est sans doute la destruction des lymphocytes T, et dans une moindre mesure, B et L-mémoire ce qui diminue la réponse adaptative à une infection pour un tissu donné (Thierry M., 2013).
- D'une inhibition de la production de nombreuses cytokines ce qui leur donne un effet immunomodulateur puissant,
- A dose dite immunosuppressive, les glucocorticoïdes diminuent la synthèse d'auto-anticorps anormaux, la lymphoblastogénèse, la fonction des neutrophiles, la fabrication du complément et le dépôt des complexes immuns, leurs effets bénéfiques seraient plus liés leur action anti inflammatoire qu'à une réelle immunosuppression,
- A forte dose, les glucocorticoïdes diminuent la production d'anticorps (Abbaoui A et Bou djenidjena W., 2010).

C- Autres propriétés pharmacologiques

1. Activité anti-allergique

Les glucocorticoïdes entraînent également une diminution de la synthèse d'histamine ainsi qu'une augmentation de son catabolisme, et dans une moindre mesure de mastocytes, cette population de cellules étant caractéristique de l'état de choc (choc anaphylactique) et de l'hypersensibilité de type I. Les corticoïdes permettent donc de diminuer les réactions d'hypersensibilité (Thierry M., 2013).

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles expriment à leur surface des récepteurs où vont se fixer les IgE activées par l'allergène : c'est la réaction allergique. À partir de cette fixation, une scission du phosphatidyl-inositol diphosphate intramembranaire va initier un enchainement de réactions pour aboutir à la dégranulation des médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes, PAF-acéther). Les glucocorticoïdes agissent en inhibant cette scission engendrant le blocage du relargage des médiateurs (Figure 15). Cet effet est puissant et très rapide (Brion N *et al.*, 1998 ; Richard D *et al.*, 1997).

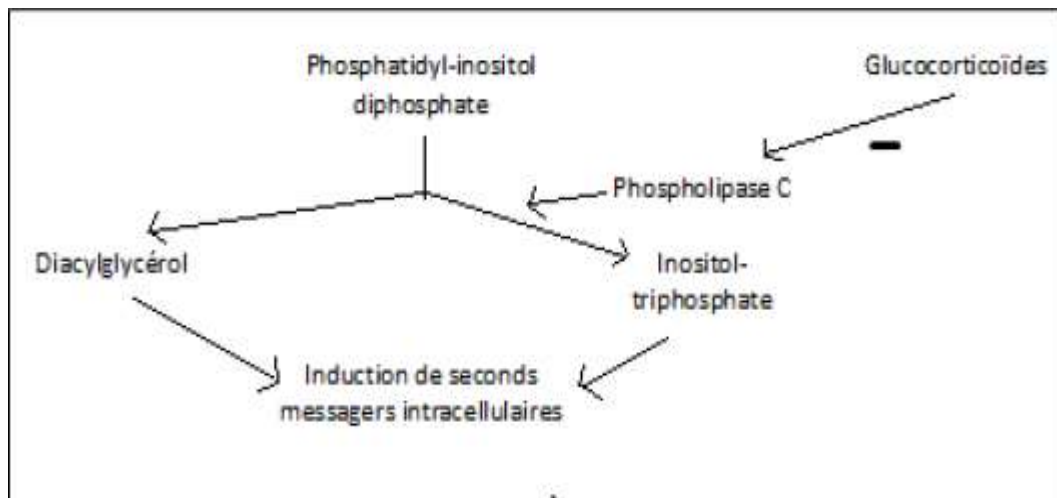


Figure 15 : Blocage de la scission du phosphatidyl-inositol diphosphate (Bastian L., 2015).

2- Activité antiproliférative

L'apoptose est la mort programmée des cellules, elle s'équilibre avec la prolifération afin de maintenir l'homéostasie tissulaire. Une apoptose se caractérise par une diminution du volume de la cellule, une condensation de la chromatine et une fragmentation de l'ADN, la formation de corps apoptotiques sans rupture de la membrane cellulaire. Le mécanisme d'action étant encore hypothétique. Ils sembleraient que les GC induisent des gènes de mort ou inhibent des gènes qui sont indispensables à la survie de la cellule (Biola A et Pallardy M., 2000).

Il est important de noter que les glucocorticoïdes doivent être étudiés sur une large gamme de concentrations. Des concentrations faibles à moyennes de prednisolone (10^{-9} à 10^{-6} mol/L) ont stimulé la prolifération des cellules épithéliales intestinales, tandis que des concentrations très élevées (10^{-4} mol/L) ont inhibé la prolifération des cellules épithéliales intestinales (Czock D *et al.*, 2005).

CHAPITRE V : Généralités sur les glucocorticoïdes

1. HISTORIQUE DE LA CORTICOTHERAPIE

Tout commença en 1855 par les observations anatomo-cliniques de l'Anglais Thomas ADDISON attirant son attention sur la pathologie des glandes surrénales. En effet les travaux de Thomas Addison menés sur le déficit cortico-surrénalien chez l'Homme, ont permis de mettre en évidence les symptômes de cette pathologie déficitaire qui porte son nom : la très célèbre maladie d'Addison (Bouhaoui N., 2016).

Tout commença en 1855, suite à ses observations anatomo-cliniques, l'Anglais Thomas Addison décrit la maladie liée à la destruction des glandes surrénales à laquelle il a donné son nom Maladie d'Addison (Cornic F et Caroli F., 2006).

En 1856, Brown-Sequard montre que l'ablation des glandes surrénales entraîne la mort.

Grâce à la découverte de la maladie d'Addison, William OSLER montre, en 1896, la possibilité de traiter des patients souffrants de cette maladie en leur donnant des extraits frais de glandes surrénales provenant d'animaux (Bastian L., 2015).

Au début du XXème siècle, la recherche concernant le rôle des hormones sécrétées par les glandes surrénales se développe très nettement mais, cependant, il n'y a pas à l'époque de dissemblance entre les différentes hormones produites par les glandes surrénales (Bastian L., 2015).

En 1935, Kendall, aux États-Unis, isole la cortisone. En 1936, des extraits de surrénales de porc sont utilisés dans le traitement de la maladie d'Addison. En 1949, Hench P et al. les utilisent dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (de Chambrun P.M *et al.*, 2013). Mais c'est à partir de l'année 1950, qu'a été réalisée la première hémi-synthèse du cortisol par Wendler, Tishler et al, permettant ainsi la production d'une grande quantité de cette hormone (Brion N et Guillevin L., 1998, Tréluyer J.M., 2000).

Depuis, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies (Lechat P., 2006). Les indications de la corticothérapie se sont élargies. Ce traitement n'est plus exclusivement réservé aux patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde mais commence à être prescrit avec succès pour de nombreuses pathologies. En effet, depuis 1951, la qualité des produits dérivés de la cortisone s'est nettement développée, et grâce aux progrès scientifiques, les chimistes ont réussi à synthétiser la cortisone à partir des plantes. Celle-ci est d'ailleurs beaucoup plus puissante par rapport à la cortisone naturelle extraite des glandes surrénales de bœufs. Également, tous les autres corticoïdes synthétisés, pendant des années, étaient 4 à 10 fois plus puissants que les corticoïdes naturels. En

effet, ils possédaient une nette amélioration de la tolérance et avaient un temps de demi-vie plus important grâce à l'adjonction de quelques radicaux sur la structure chimique de base de la cortisone. Cependant, leurs prescriptions à doses élevées avaient des conséquences parfois fâcheuses sur certaines fonctions de l'organisme (Bastian L., 2015).

2. DEFINITION

Avant de donner la définition du mot corticoïdes, il nous a parait nécessaire de définir tout d'abord le mot corticoïdes. Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes et correspond aux hormones naturelles sécrétées par les corticosurrénales ainsi qu'à leurs dérivés synthétiques. Elles comprennent les glucocorticoïdes physiologiques synthétisés par la corticosurrénale (zone fasciculée) qui sont des hormones stéroïdes à activité métabolique essentielle et les dérivés synthétiques possédant tout ou partie de leurs propriétés biologiques essentiellement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires puissantes mais qui possèdent également des propriétés minéralo-corticoïdes essentiellement. Les autres hormones sécrétées sont l'aldostérone par la zone glomérulée et les androgènes par la zone réticulée. La médullosurrénale appartient au système sympathique et fabrique des catécholamines, essentiellement l'adrénaline (Le Jeune C., 2012).

Concernant le terme "glucocorticoïdes" est une abréviation composée de 3 mots : glucose, cortex et stéroïde. Il a été créé pour souligner le rôle de ces composés dans la régulation du métabolisme du glucose, leur synthèse dans la corticosurrénale et leur structure chimique stéroïdienne (Deng J *et al.*, 2019). Cornic F et Caroli F (2006), définissent les glucocorticoïdes comme étant des dérivés de synthèse chimique du cortisol visant à amplifier certaines propriétés pharmacologiques (actions anti-inflammatoires, antiallergiques, et immuno-suppressives), à minimiser les effets hormonaux propres au cortisol et éviter des effets de type minéralo-corticoïde.

3. CLASSIFICATION DES CORTICOÏDES

Selon l'activité exercée par les corticostéroïdes au niveau de l'organisme, on distingue 2 types de corticostéroïdes :

- Les minéralo-corticoïdes : essentiellement représentés par l'aldostérone, et dans une moindre mesure par la desoxycorticostérone (cortexone). Ils interviennent dans la régulation de l'équilibre hydro-électrique. Leur principale fonction est la régulation des concentrations d'électrolytes (sels minéraux) et particulièrement les ions sodium et potassium dans le sang et le milieu interstitiel (Thierry M., 2013, Chennoufi. A., 2020),

- Les glucocorticoïdes : leurs actions portent sur le métabolisme du glucose et sur les phénomènes inflammatoires, d'où leur appellation anti-inflammatoire stéroïdien. Les glucocorticoïdes endogènes comprennent : la cortisone, l'hydrocortisone, et la corticostérone (Chennoufi. A., 2020). Ceux de synthèse sont représentés essentiellement par la prednisone, la prédnisolone, la méthylprednisolone, la dexaméthasone et bétaméthasone (Baldomir E., 2008).

4. CLASSIFICATION DES GLUCOCORTICOÏDES

Selon l'origine dont ils proviennent, les corticoïdes sont classés en 2 groupes :

- Les corticoïdes naturels ou endogènes : ces glucocorticoïdes sont synthétisés dans la surrénale à partir du cholestérol à la suite de transformations enzymatiques initiées par l'hormone adrénocorticotrope antéhypophysaire (ACTH) (hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine) (Le Jeune C., 2012) libérée, selon un cycle nyctéméral, par le lobe antérieur de l'hypophyse (Pillon F., 2011). Ils sont sécrétés par notre organisme à faibles doses et à un rythme circadien (Chennoufi. A., 2020). Les glucocorticoïdes naturels (cortisone ou hydrocortisone) sont utilisés essentiellement dans l'hormonothérapie substitutive des insuffisances surrénales. L'hémi-succinate d'hydrocortisone a, quant à lui, un effet très rapide et doit donc être réservé aux urgences (Pillon F., 2011).

Le cortisol (hydrocortisone) est le 11 β , 17, 21 trihydroxy- 4 prégnane 3,20-dione (Ben Youssef S et Hadji R., 2020). Sa structure chimique est montrée dans la figure (16).

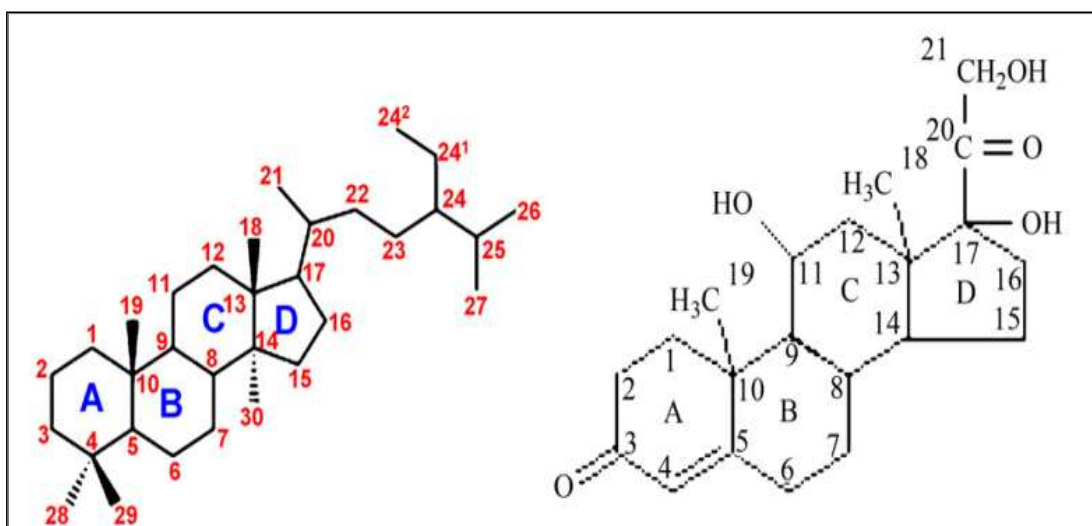


Figure 16 : Structure chimique du cortisol (Le Jeune C., 2012).

En ce qui concerne la cortisone ; elle provient de l'oxydation du cortisol par déshydrogénation sur le carbone C 11 (Ben Youssef S et Hadiji R., 2020). Sa structure chimique est illustrée par la figure (17).

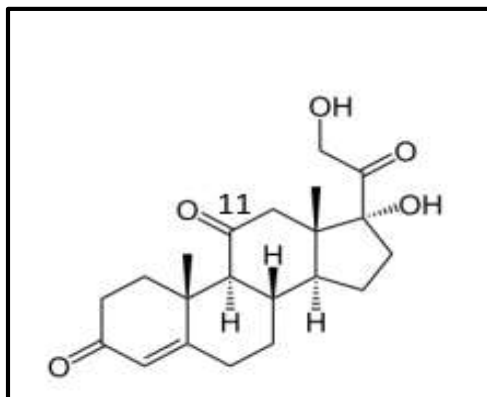


Figure 17 : Structure de la cortisone (Ben Youssef S et Hadiji R., 2020).

- Les glucocorticoïdes artificiels ou glucocorticoïdes de synthèse : ce sont des dérivés de l'hormone naturelle : cortisone et hydrocortisone (ou cortisol) (Le Jeune C., 2012). Ils ont une activité majorée pour permettre une meilleure action anti-inflammatoire (Chennoufi. A., 2020) et leurs effets minéralo-corticoïdes sont réduits. Ils sont utilisés dans les autres indications thérapeutiques (anti-inflammatoires, immunosuppressives, antiallergiques) autres que celles des corticoïdes endogènes et sont définis en (Pillon F., 2011) :
 - Corticoïdes à effets courts (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone), de pouvoir anti-inflammatoire 4 à 5 fois supérieur à celui du cortisol ;
 - Corticoïdes à effets intermédiaires (triamcinolone, paraméthasone), de pouvoir anti-inflammatoire 5 à 10 fois supérieur à celui du cortisol ;
 - Corticoïdes à effets prolongés (bêtaméthasone, dexaméthasone, cortivazol), de pouvoir anti-inflammatoire 25 à 30 fois supérieur à celui du cortisol (jusqu'à 60 fois pour le cortivazol).

Ces substances de synthèse ont été obtenues en utilisant les connaissances acquises sur le cortisol et en modifiant de manière relativement mineure sa structure (Tréluyer J.M., 2000), notamment :

- Une double liaison supplémentaire entre les carbones C 1 et C 2 (prednisone, prednisolone),
- Une fluoration en C 6 ou C 9, ou une méthylation en C 6,
- Des méthylations ou hydroxylations en C 16 (Ben Youssef S et Hadiji R., 2020).

La structure chimique de quelques corticoïdes de synthèse est énoncée dans la figure (18).

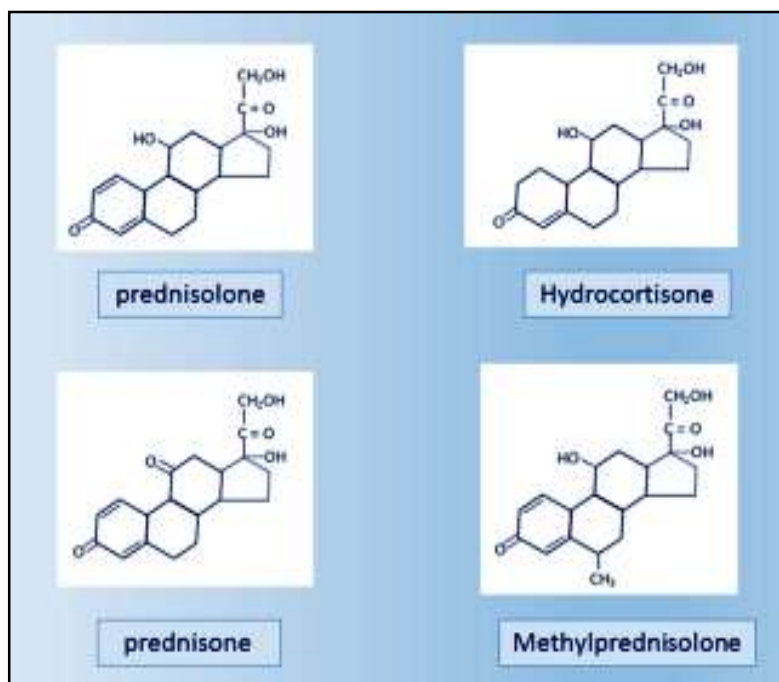


Figure 18 : Structure chimique de quelques corticoïdes de synthèse (Deng J *et al.*, 2019).

Le produit de première modification synthétique est la prednisone, qui est une forme inactive. L'activation nécessite une hydroxylation dans le foie du carbone en C11 transformant la prednisone en prednisolone ; forme active biologiquement. La méthylprednisolone quant à elle est formée par l'addition d'un groupe méthyle en C6 à la prednisolone. Quand on rajoute une molécule de fluor en C9 et un méthyle en C16, on obtient la dexaméthasone, la betaméthasone ou une molécule de fluor en C9 et un groupement hydroxyle en C16 ; la triamcinolone (Cogny M., 1994). Si on s'intéresse aux liens entre la structure et l'activité des glucocorticoïdes, les changements de structure chimique peuvent entraîner des modifications de spécificité et/ou de puissance du fait de changements d'affinité et d'activité intrinsèque des récepteurs des glucocorticoïdes, de modification de l'absorption, de la liaison protéique, du taux de transformation métabolique, du taux d'excrétion ou de la perméabilité membranaire (Thierry M., 2013).

Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la **prednisone**, la **prednisolone** et la **méthylprednisolone**. Le tableau (02) ci-dessous fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théorique (Lechat P., 2006).

Tableau 02 : Comparaison des principaux glucocorticoïdes de synthèse (Maiter D., 2017).

	DOSE ÉQUIVALENTE (MG)	ACTIVITÉ ANTI- INFLAMMATOIRE RELATIVE	ACTIVITÉ MINÉRALOCORTICOÏDE RELATIVE	DEMI-VIE PLASMATIQUE (MINUTES)	DURÉE D'ACTION BIOLOGIQUE (HEURES)
Hydrocortisone	20	1	1	80-120	8
Acétate de cortisone	25	0,8	0,8	80-120	8
Prednisone	5	4	0,8	200	16-36
Méthyprednisolone	4	5	0,5	120-300	16-36
Triamcinolone	4	5	0	150-350	16-36
Betaméthasone	0,75	25	0	150-350	16-36
Dexaméthasone	0,60	30	0	150 à >300	36-72
Fludrocortisone	-		200	150-300	16-36

5. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES GLUCOCORTICOIDES

Les corticoïdes 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. Du fait de leurs nombreux substituants, ce sont des produits hautement réactifs et donnent lieu à des réactions ayant un intérêt en thérapeutique (Bastian L., 2015).

6. SECRETION DES GLUCOCORTICOÏDES NATURELS

Les glucocorticoïdes endogènes sont sécrétés par les glandes surrénales, de petites glandes situées cranio-médialement au pôle antérieur de chaque rein (Thierry M., 2013). Les glucocorticoïdes sont quant à eux sécrétés en majeure partie par la zone fasciculée et en quantité moindre par la zone réticulée. (Laumesfeld M., 2008).

La surrénale est constituée par deux glandes endocrines :

- La médullosurrénale au centre, secrète essentiellement les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) (Ganong FW., 2005),
- La corticosurrénale à la périphérie, secrète les corticostéroïdes (cortisol) et les minéralocorticoïdes (aldostérone) (Bibas J., 2017).

La figure (19) représente une vue antérieure des deux glandes surrénales (a) avec une coupe de la glande surrénale gauche (b).

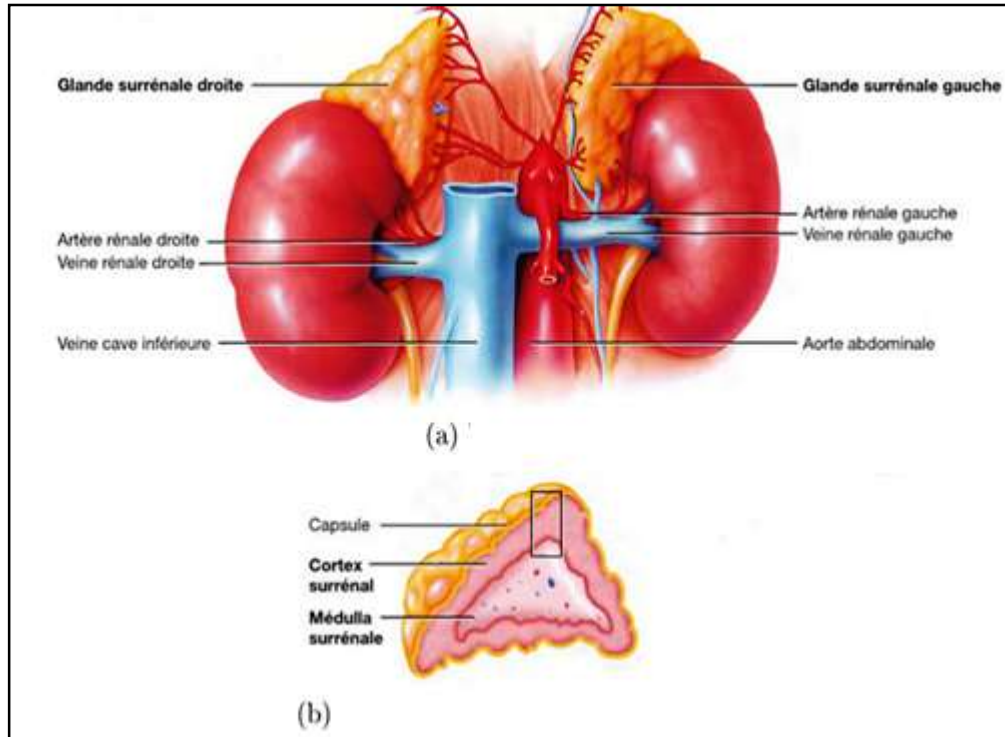


Figure 19 : (a) : Vue antérieure des glandes surrénales, (b) : Coupe de la glande surrénale gauche (Bibas J., 2017).

Histologiquement la corticosurrénale est divisée en trois couches ou zones (figure 20) :

- ✓ La zone glomérulée : la plus superficielle, elle a une fine épaisseur. Des cellules serrées les unes contre les autres sont groupées en amas aux limites imprécises (Bastian L., 2015). Elle secrète uniquement l'hormone minéralocorticoïde ou aldostérone (Ganong F.W., 2005),
- ✓ La zone fasciculée : zone intermédiaire située en dessous de la zone glomérulée. elle contient des cellules plus volumineuses disposées en cordons parallèles (Bastian L., 2015). Elle secrète une quantité majeure des glucocorticoïdes (Foster *et al.* 1998),
- ✓ La zone réticulée : c'est la zone la plus interne secrète principalement des androgènes, les hormones sexuelles principales chez les hommes (Silverthon D., 2007).

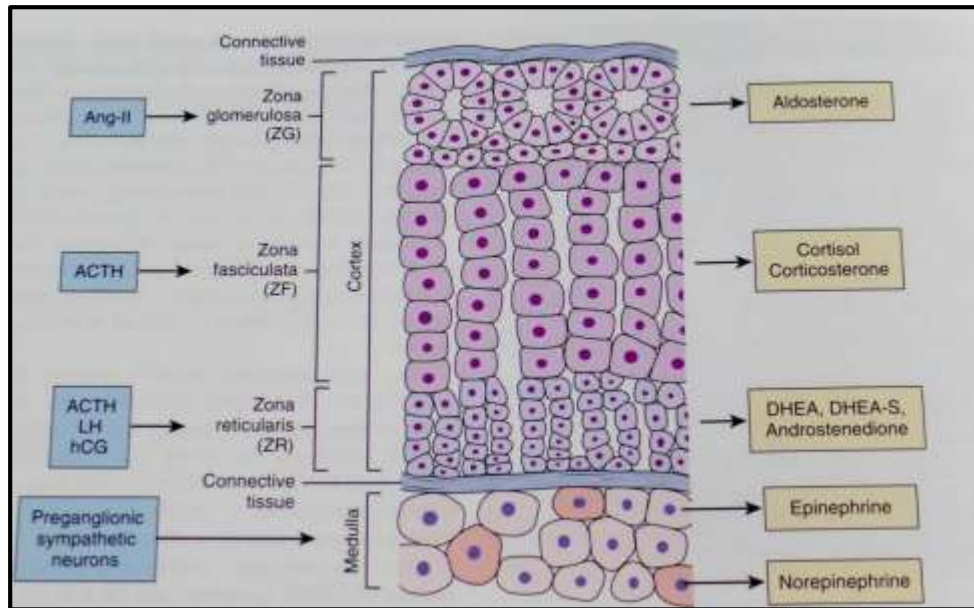


Figure 20 : Coupe histologique de la glande surrénale (Thierry M., 2013).

7. STRUCTURE DES GLUCOCORTICOÏDES

Avant d'étudier les étapes de la biosynthèse des glucocorticoïdes, il nous paraît nécessaire d'étudier la structure chimique de ces molécules, que l'on retrouvera en grande partie dans les glucocorticoïdes de synthèse (Faure A., 1981).

Sur le plan structural, les corticoïdes ou corticostéroïdes constituent un groupe très homogène (Beroual K *et al.*, 2021). Ce sont tous des dérivés du cholestérol et ils sont tous composés tout comme pour le cholestérol de trois anneaux cyclohexane et d'un anneau pentane. Les corticoïdes ont des effets variés, malgré cette similitude structurelle (Congy M., 1994, McDonal R.K et Langston V.C., 1995, Martineau D., 2003).

Les glucocorticoïdes possèdent donc tous des propriétés structurales communes (Strina A., 2004)

:

- Un noyau prégnane de 21 atomes de carbone,
- Fonctions cétones en C3 et C20,
- Double liaison en C4-C5,
- Groupements hydroxyles en C11 et C17,
- Fonction alcool primaire en C21.

Ces composés diffèrent les uns des autres par la présence ou l'absence sur les carbones C11 et C17 de fonctions oxygénées cétoniques ou alcooliques (Strina A., 2004).

La structure de base des glucocorticoïdes est énoncée dans la figure (21).

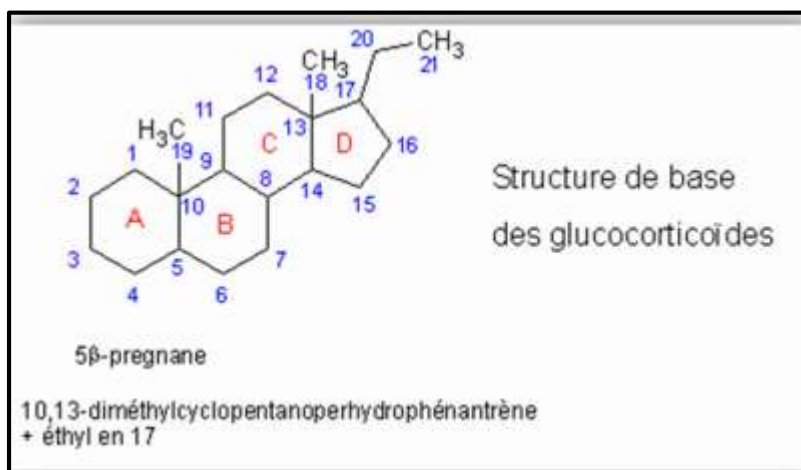


Figure 21 : Structure de base des glucocorticoïdes (Biola A et Pallardy M., 2000).

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité (Tableau 03) (Lechat P., 2006).

Tableau 03 : Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde et celles augmentant l'activité anti-inflammatoire.

Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire
Cétone (C=O) en 3 Cétone en 20 Double liaison 4-5 sur le cycle A Hydroxy (OH) en 11β	Double liaison 1-2 Fluor en 6α ou 9α Méthylation en 6α Hydroxy en 17 et en 21

8. BIOSYNTHESE DES GLUCOCORTICOÏDES

Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par la corticosurrénale. La synthèse des glucocorticoïdes surrénaliens comprend plusieurs étapes et de nombreux métabolites intermédiaires. Comme tous les autres stéroïdes de notre corps, le précurseur de ces hormones est le cholestérol. Une partie de cette dernière substance est synthétisée à partir de l'acétate, mais la majeure partie provient des LDL circulantes (Low Density Lipoprotein). D'ailleurs les cellules corticosurrénales sont particulièrement riches en récepteurs LDL. Le cholestérol est estérifié et stocké dans des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques (Ganong F. W., 2005). Sous l'action de L'ACTH il y a expression de la protéine StAR (Steroid Acute Regulatory Protein) qui permet la

translocation du cholestérol vers la matrice mitochondriale interne. Dans la voie de synthèse, l'étape limitante est la conversion du cholestérol en prégnénolone, réaction catalysée par l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol, dénommée P450scc (Strina A., 2004).

La prégnénolone donne ensuite la progestérone et la 17-hydroxyprégnénolone. Ces deux précurseurs, dans la voie de biosynthèse des glucocorticoïdes sont ensuite transformés en 17-hydroxyprégnénolone, étape de clivage entre la biosynthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, qui ne possèdent pas de fonction alcool en C17. Il y a enfin conversion en cortisol, sous l'action de l'ACTH, par une 21 β hydroxylation puis une 11 α hydroxylation (Thierry M., 2013).

La figure (22) illustre un schéma général de synthèse des corticostéroïdes.

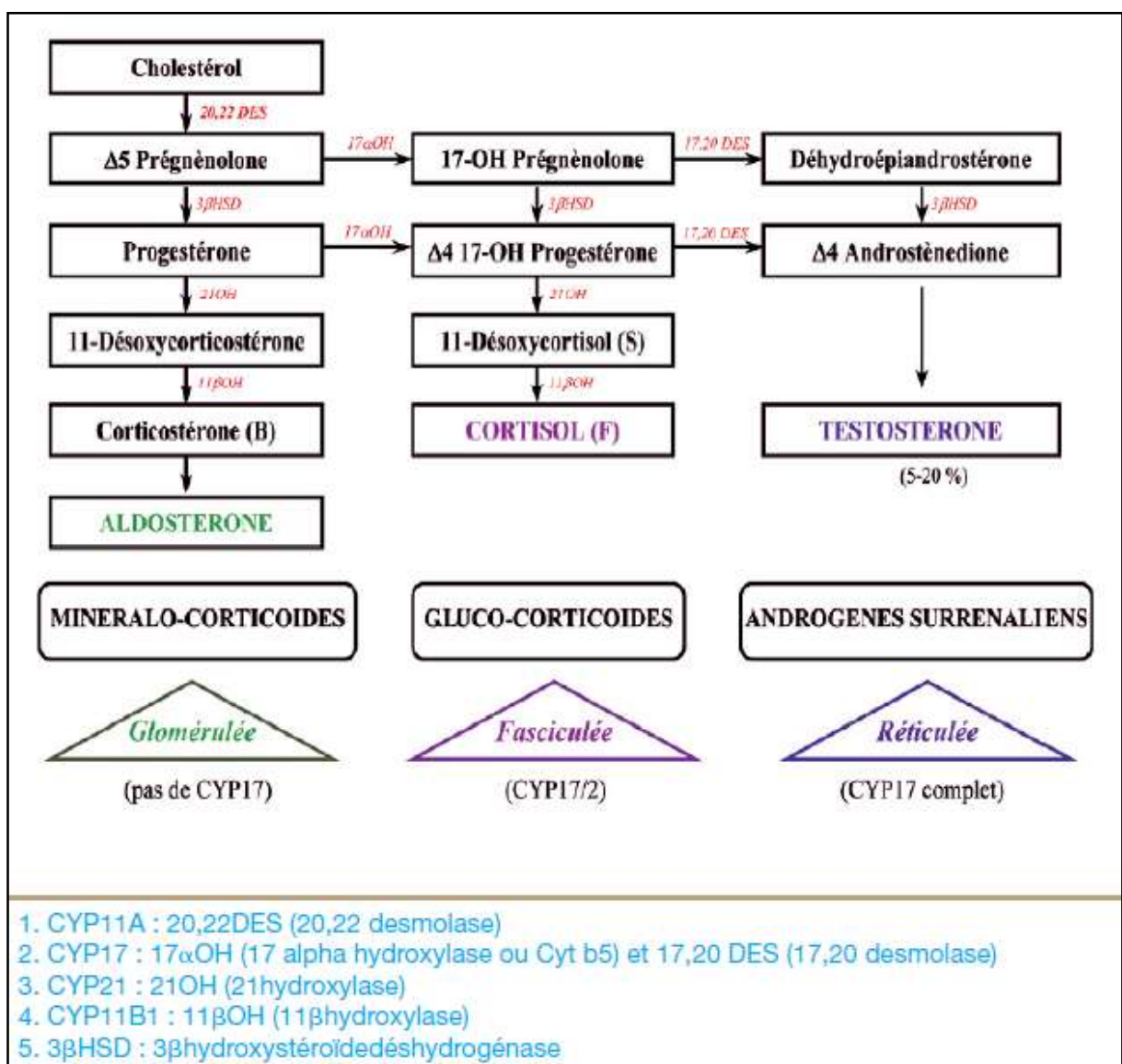


Figure 22 : Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes (Yvonne F et al., 2009).

La figure (23) illustre les voies de synthèse des corticostéroïdes.

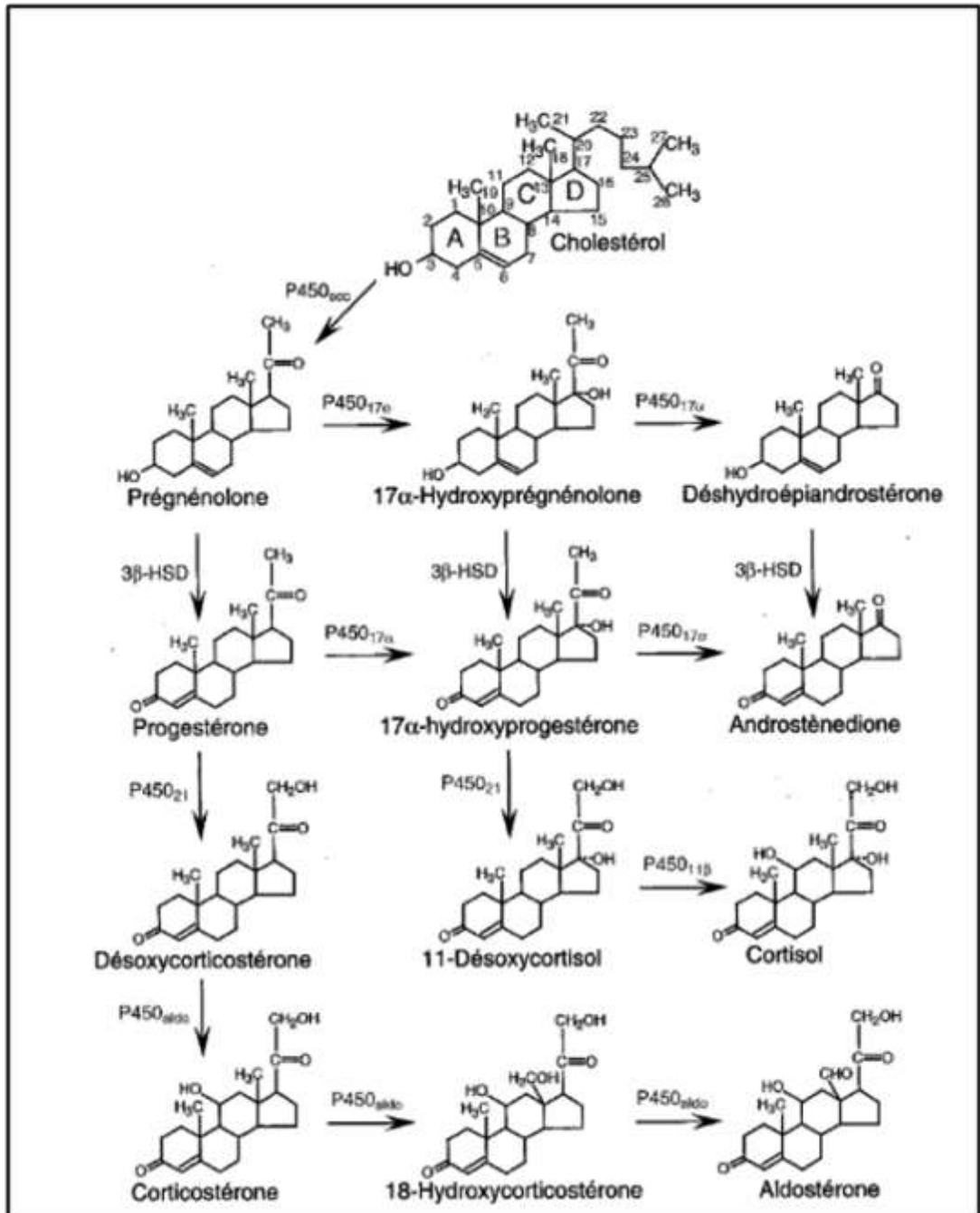


Figure 23 : Voies de biosynthèse des corticostéroïdes (Bracken M.B *et al.*, 1990).

Les voies de biosynthèse du cortisol sont données dans la figure (24).

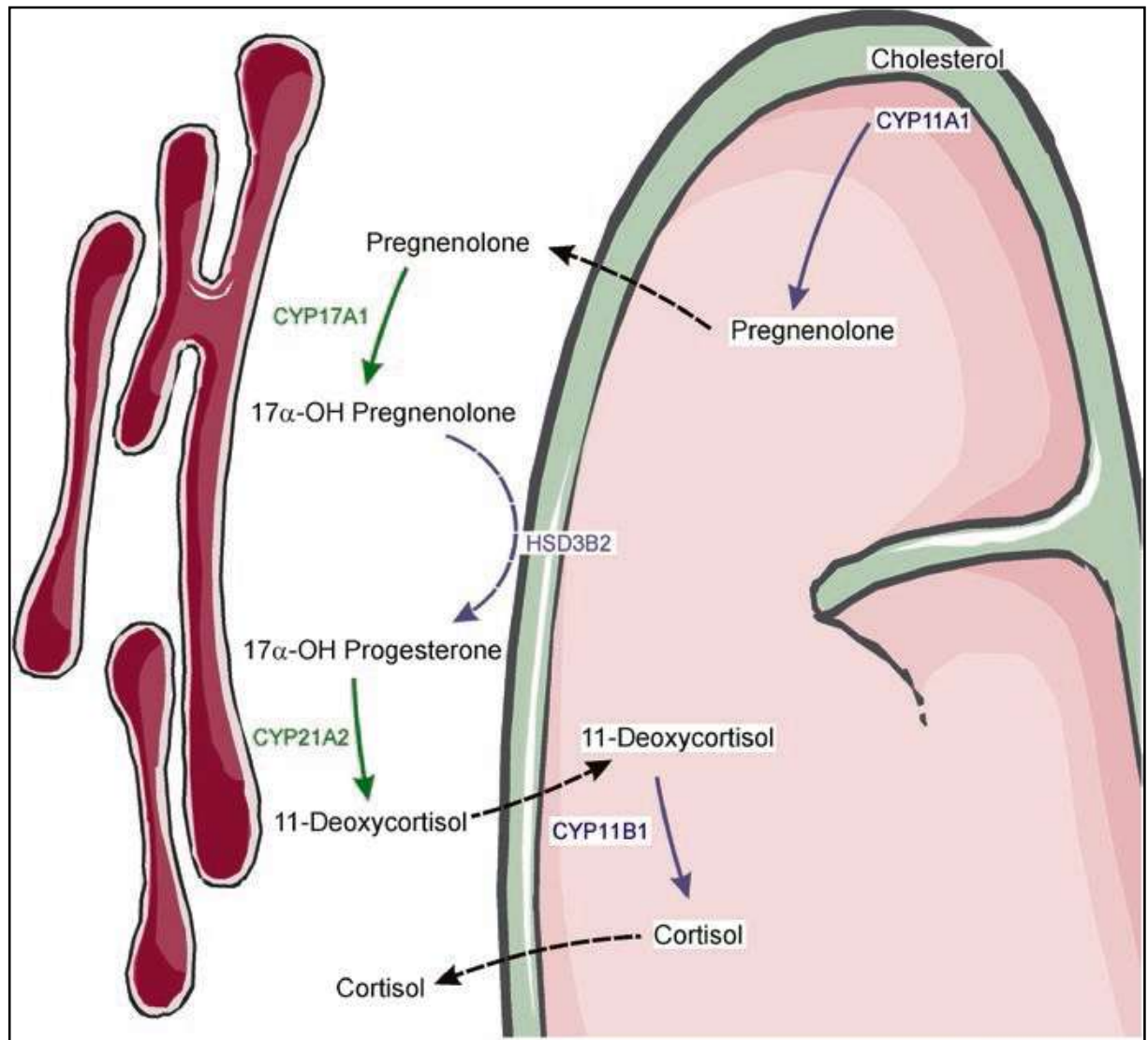


Figure 24 : Biosynthèse du cortisol à partir du cholestérol (Levine A.C., 2018).

9. TRANSPORT PLASMATIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES

Le cortisol suit les voies classiques de synthèse, de libération, de transport et d'action des hormones stéroïdes. Une fois synthétisé, il se diffuse hors des cellules surrénaliennes dans le plasma (Silverthorn D., 2007). Le cortisol circule dans le sang majoritairement sous forme liée : 80-85 % à une protéine de transport spécifique, la transcortine ou cortisol-binding-protein (CBG), environ 10 % aux protéines générales comme l'albumine, et minoritairement (5-10 %) sous forme libre qui constitue la forme hormonale biologiquement active (Yvonne F *et al.*, 2009). Il est important de souligner que les corticoïdes exogènes ont le même mode de transport plasmatique. Ainsi le taux des protéines porteuses et l'affinité des molécules administrées pour celles-ci joueront un rôle important dans la biodisponibilité des produits et dans la survenue ou non des effets secondaires. Ce système de transport limite les variations rapides de la

cortisolémie, agissant comme un système tampon, il limite le flux du cortisol actif vers les organes cibles et retarde le Métabolisme rapide de ces hormones (Faure A., 2006).

10.REGULATION DE LA SECRETION DES GLUCOCORTICOÏDES

10.1.L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien

La régulation de la synthèse de ces hormones se fait sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. En effet, la corticolibérine ou CRH (Corticotropin Releasing Hormone) synthétisée au niveau de l'hypothalamus, influence l'antéhypophyse sécrétant l'ACTH (Adreno-CorticoTrophine Hormone), appelée aussi corticotrophine (Bastian L., 2015). L'ACTH stimule la production de cortisol par les glandes surrénales en se fixant à son récepteur spécifique. Ce couplage active la voie de l'AMP cyclique au sein de ces cellules, ce qui aboutit à l'activation de la stéroïdogénèse avec comme produit final le cortisol. L'enzyme limitante de cette activation de la voie de l'AMP cyclique est la protéine kinase A (Guyton *et al.*, 2002).

Il existe un rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope en inhibant la production d'ACTH et celle de CRH (figure 25) (Hamitouche N., 2017).

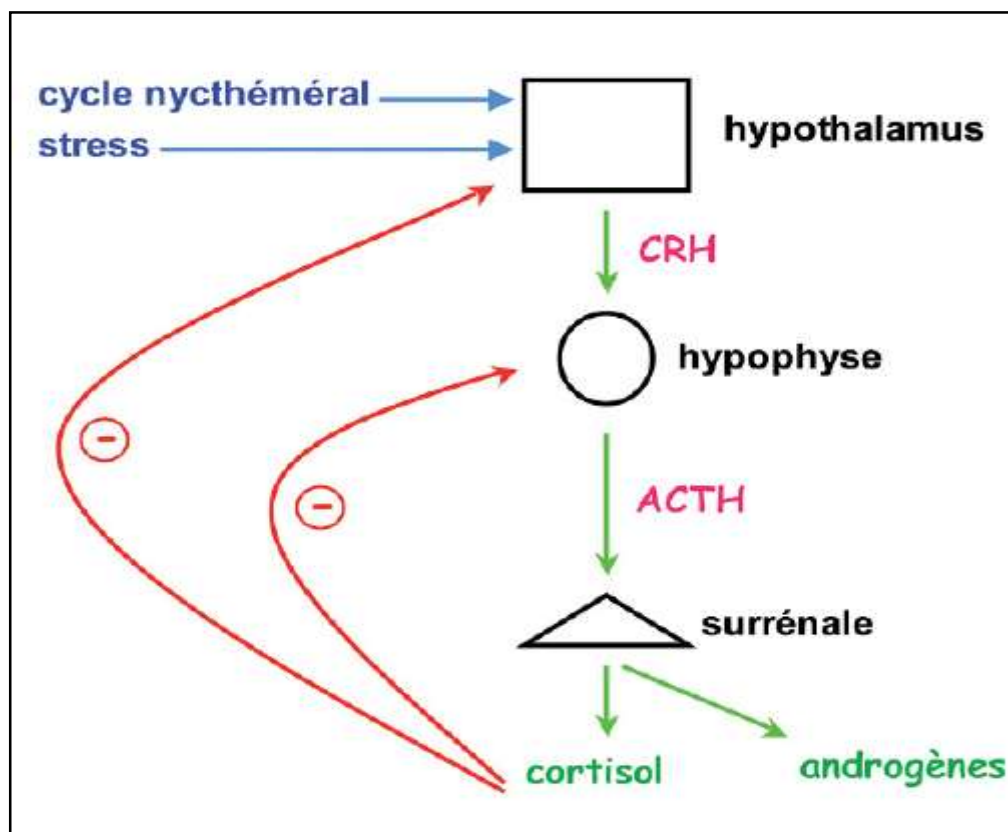


Figure 25 : Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (Yvonne F., 2009).

10.2.Rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes

Les Glucocorticoïdes inhibent la sécrétion d'ACTH en agissant d'une part, de manière directe et indirecte, sur les neurones à CRH en diminuant les niveaux d'ARN messagers du CRH et la libération de CRH, et d'autre part, de manière directe, sur les cellules corticotropes (Jacobson L et Sapolsky R., 1991). L'ACTH exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant la sécrétion de CRH (rétrocontrôle court) (Benchekroun G., 2005).

10.3.Rythme nyctéméral

L'ACTH est sécrétée par des bouffées irrégulières durant toute la journée et le cortisol plasmatique répond généralement à ces fluctuations par des changements dans le même sens (Ganong F. W., 2005), il s'agit d'un rythme nyctéméral. La durée du cycle est d'environ 24 heures il est appelé cycle circadien (Baldomir E., 2008). Les pics sont plus fréquents tôt le matin et environ 75% de la sécrétion quotidienne du cortisol a lieu entre 4 et 10 heures. Les bouffées sont moins fréquentes le soir (Ganong F.W., 2005). La sécrétion quotidienne de cortisol est, dans les conditions basales, de 15 à 20 mg/j chez l'adulte. Elle est maximale vers 6-8 heures du matin et minimale vers minuit (Oliver C., 2009). La production moyenne de cortisol est de 55 μ mol/j chez l'homme et de 44 μ mol/j chez la femme (Baldomir E., 2008).

La courbe illustrée par la figure (26) représente le rythme circadien du cortisol.

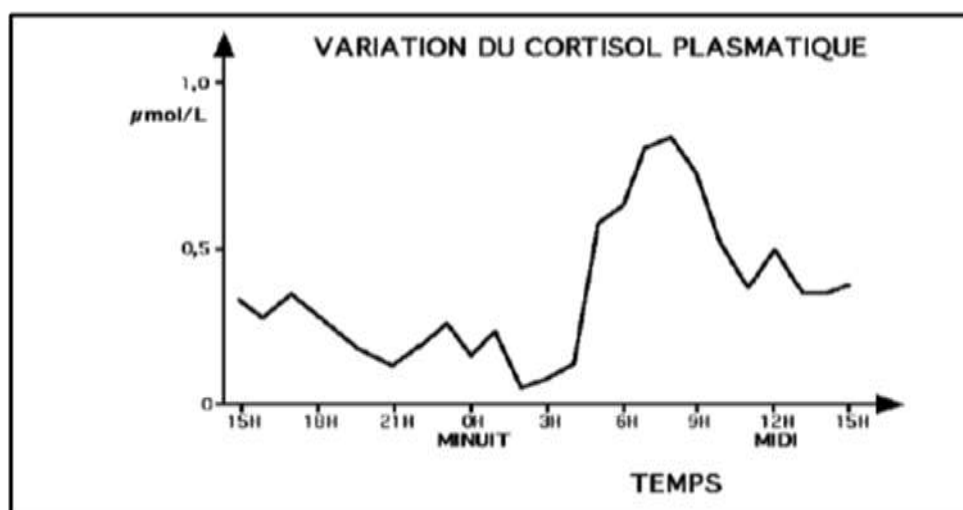


Figure 26 : Rythme circadien du cortisol (Lechat P., 2006).

10.4.Autres facteurs influençant la sécrétion des glucocorticoïdes

Divers stimuli tels que le stress, l'exercice, l'hypoglycémie et l'hémorragie peuvent conduire à l'augmentation de la sécrétion de la CRH et par conséquent à la libération de l'ACTH (Kraouchi D., 2011). Tous ces stimuli peuvent déborder les mécanismes normaux de rétrocontrôle négatif, entraînant une élévation marquée des concentrations plasmatiques des glucocorticoïdes. Cette

sécrétion est d'importance vitale pour maintenir l'homéostasie dans ces situations de stress (Munck A *et al*, 1984).

Contrairement aux premiers facteurs qui peuvent augmenter la sécrétion du cortisol, il existe d'autres facteurs qui peuvent diminuer la sécrétion de cette hormone par exemple prise de glucocorticoïdes de synthèse. En effet ces derniers exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope. Ils inhibent la sécrétion d'ACTH et en aval celles du cortisol et des androgènes surrénaliens (principalement la déhydroépiandrostérone ou DHEA). Si ces effets se prolongent (en général plus de 4 semaines), il s'en suit une atrophie ± durable du cortex surrénalien et le risque d'une insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal du traitement (Maiter D., 2017).

CHAPITRE VI : Glucocorticothérapie et ses effets sur les glucocorticoïdes

Dans la pratique, le terme corticostéroïdes est généralement utilisé pour désigner l'effet glucocorticoïde. Depuis leur découverte, les corticostéroïdes ont été utilisés dans presque tous les domaines de la médecine et presque par toutes les voies d'administration. Les corticostéroïdes font partie des classes de médicaments les plus prescrits dans le monde, avec un marché mondial estimé à plus de 10 milliards USD par an (Hodgens A et Sharman T., 2021). On estime ainsi que dans la population générale, environ 1% des individus sont traités par glucocorticoïdes. A titre d'exemple, en 2015, plus de 77.000.000 doses journalières standard (DDD) de corticostéroïdes avaient été prescrites en Belgique pour un montant total de 26.338.000 euros (3). Cette classe médicamenteuse occupait le 14^{ème} rang en termes de DDD et le 31^{ème} rang en termes de dépenses publiques (Maiter D., 2017). Au Royaume-Uni il a été estimé qu'un pour cent de la population adulte totale reçoit des glucocorticoïdes par voie orale à tout moment (Hodgens A et Sharman T., 2021).

1. INDICATIONS DES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes sont un groupe de médicaments structurellement et pharmacologiquement similaires à l'hormone endogène le cortisol, avec divers effets : anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, antiprolifératifs et vasoconstricteurs. Leurs actions sont utilisées médicalement pour le traitement de diverses affections. La liste des indications des glucocorticoïdes est extrêmement longue (Yasir M *et al.*, 2021). En effet les domaines cliniques concernés par la corticothérapie n'ont cessé, depuis plus de soixante-dix ans, de se développer. Nous avons classé et mentionné ci-dessous les indications les plus importantes et à large spectre :

- **Thérapie de substitution** : Lors d'insuffisance corticosurrénale (maladie d'Addison) et d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS),
- **Traitement symptomatique systémique** :
 - ✓ **Aiguë** : Réactions allergiques et choc anaphylactique (effets vasoconstricteurs), Asthme (effets bronchodilatateurs), traitement antiémétique (par exemple : nausées dues à la chimiothérapie), œdème pulmonaire d'origine toxique, exacerbation aiguë de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le vitiligo, l'uvéïte, la polyarthrite rhumatoïde, le LED (Lupus Erythémateux Disséminé), etc. exacerbation aiguë d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), Œdème cérébral : recommande uniquement dans des conditions spécifiques comme une pression intracrânienne élevée due à un néoplasme ou à une infection du système nerveux central (SNC) ; généralement évité en cas de lésion cérébrale modérée à grave.

- ✓ **Chronique** : Maladies chroniques et inflammatoires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie intestinale inflammatoire), maladies rhumatismales (sarcoïdose, syndrome de Sjögren, LED), ophtalmopathie de Basedow, traitement symptomatique local : uvéite antérieure, dermatoses répondant aux corticostéroïdes, ténosynovite et arthrose ou arthrite juvénile idiopathique (Yasir M *et al.*, 2021).
- **Prophylactique** : Greffe d'organe (pour prévenir le rejet dû à leur action immunosuppressive), accouchement prématuré (pour permettre la maturité pulmonaire du fœtus).

Cette liste étant loin d'être exhaustive.

2. CONTRE INDICATIONS

Les contre-indications aux corticostéroïdes sont essentiellement les suivants (Hodgens A et Sharman T., 2021) :

- L'hypersensibilité à l'un des composants de la formulation,
- L'administration simultanée de vaccins vivants-atténués (en cas d'utilisation de doses immunosuppressives),
- Les infections fongiques systémiques,
- L'ostéoporose,
- L'hyperglycémie non contrôlée,
- Le diabète sucré,
- Les infections articulaires,
- L'hypertension non contrôlée,
- La varicelle,
- La kératite herpétique et la kératite mycosique (Fel A *et al.*, 2012),
- Le glaucome non contrôlé (Fel A *et al.*, 2012).
- Les autres contre-indications relatives sont l'ulcère gastroduodéal, l'insuffisance cardiaque congestive et les infections virales ou bactériennes non contrôlées par des anti-infectieux,

3. EFFETS INDESIRABLES

Il est aujourd'hui bien connu que les glucocorticoïdes produisent un nombre important d'effets indésirables au niveau de nombreux organes (Deng J *et al.*, 2019). Ceux-ci sont d'autant plus sévères que les glucocorticoïdes sont utilisés de manière prolongée et à dose forte. Ces effets secondaires sont liés aux propriétés pharmacologiques de cette classe de molécules, notamment

les propriétés métaboliques et immunosuppressives (Guillot B., 2013). Les enfants peuvent être encore plus sensibles à ces effets que les adultes (Deng J *et al.*, 2019). Ces effets secondaires sont semblables aux manifestations de l'hypercorticisme (Pillon F., 2011) :

- **L'intolérance au glucose et diabète sucré** : Les glucocorticoïdes peuvent induire l'apparition d'un diabète sucré, ou aggraver plus ou moins sévèrement un diabète préexistant (Pillon F., 2011). Les « gluco »-corticoïdes ont une action protectrice sur les fonctions gluco-dépendantes du système nerveux central et du cœur. La fonction de synthèse glucidique est préservée aux dépens des utilisations périphériques. Les acides aminés et les protéines sont mobilisés à partir des muscles squelettiques, des os et de la peau pour concourir à la formation de glucose et à son stockage sous forme de glycogène hépatique. Tous ces facteurs concourent à l'élévation de la glycémie expliquant la possibilité d'un diabète cortico-induit et la décompensation d'un diabète bien équilibré chez le diabétique traité voire d'un diabète gestationnel qui est plus fréquent chez les femmes traitées par corticoïdes pendant la grossesse (Le Jeune C., 2012).
- **La rétention hydrosodée** : liée à l'activité minéralocorticoïde résiduelle. Elle est proportionnelle à la dose administrée, plus ou moins importante selon les individus et le produit administré. Elle s'accompagne d'une hypokaliémie au cours des traitements prolongés (Pillon F., 2011).
- **L'obésité facio-tronculaire** : Les glucocorticoïdes déterminent une prise de poids en augmentant l'appétit et une obésité particulière par sa répartition (tronc, face, cou) (Pillon F., 2011). La redistribution de la graisse et la libération des triglycérides à partir du tissu adipeux est à l'origine d'une obésité faciotronculaire aspect classique de « buffalo neck » au cours du syndrome de Cushing avec faciès lunaire et un comblement des creux sus-claviculaires. Biologiquement, il existe une augmentation des triglycérides, une augmentation des LDL et une diminution des HDL majorant ainsi le profil athérogène des corticoïdes. Les corticoïdes ont une action permissive sur d'autres agents lipolytiques (hormone de croissance, agonistes b) (Le Jeune C., 2012).
- **Ulcération digestive** : Depuis le début de son utilisation, la corticothérapie a pendant longtemps été considérée comme un médicament pro-ulcérogène (de Chambrun P.M *et al.*, 2013). Effet Le risque d'ulcère gastroduodéal est augmenté par la corticothérapie, même si la toxicité digestive des corticoïdes est bien inférieure à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'association des corticoïdes et des AINS augmentant le risque, elle n'a pas lieu d'être (Pillon F., 2011).

- **L'amyotrophie et la myopathie cortisonique** : fréquent dans les traitements prolongés, dépendant de la dose administrée. Les patients sous glucocorticoïdes doivent adopter un régime hypercaloroprotidique (Pillon F., 2011). Le catabolisme azoté est parallèle à la synthèse glucidique. Plusieurs tissus sont touchés par ce catabolisme dont les muscles qui sont ainsi fragilisés (Le Jeune C., 2012).
- **Infections** : Le risque infectieux associé aux corticoïdes est connu de longue date et largement documenté au sein de différentes populations de patients (maladies systémiques, greffes d'organes solides, hémopathies malignes, etc.). Cet effet, lié aux propriétés immunosuppressives des corticoïdes, sensibilise le patient à de nombreux agents infectieux qu'ils soient bactériens (germes classiques et mycobactéries dont la tuberculose), viraux (primo-infection ou réactivation virale notamment du virus de l'hépatite B), fongiques et parasitaires (anguillulose). Le risque est proportionnel à l'immunodépression et donc à la dose du traitement (de Chambrun P.M *et al.*, 2013).
- **Effets secondaires cutanés** : qu'ils soient utilisés par voie systémique, topique ou par inhalation, les glucocorticoïdes sont à l'origine de nombreux effets secondaires cutanés. Ceux-ci sont d'autant plus sévères que les glucocorticoïdes sont utilisés de manière prolongée et à dose forte. Ces effets sont liés aux propriétés pharmacologiques de cette classe de molécules, notamment les propriétés métaboliques et immunosuppressives. Les effets secondaires liés aux propriétés métaboliques sont dominés par l'atrophie cutanée qui se manifeste par une peau fine, des saignements au moindre traumatisme et une fragilité pouvant aboutir à des érosions superficielles multiples. Les autres complications d'origine métabolique sont essentiellement les vergetures, l'acné, très monomorphe et papulopustuleuse, l'hyperpilosité et les retards de cicatrisation. Les effets immunosuppresseurs sont dominés par une tendance aux infections, qu'elles soient mycosiques (dermatophyties), parasitaires (gale norvégienne en particulier), bactériennes ou virales (notamment par les virus du groupe herpès). Les glucocorticoïdes favorisent l'émergence d'infections opportunistes. Enfin, l'allergie aux corticoïdes est de plus en plus fréquente, de diagnostic souvent difficile et s'observe essentiellement avec l'utilisation par voie locale (Guillot B., 2013).
- **Effets secondaires oculaires** : Les plus fréquents par voie systémique sont principalement la cataracte sous capsulaire postérieure, le glaucome (Fel A *et al.*, 2012). La corticothérapie peut également aggraver un glaucome préexistant que ce soit aigu ou chronique (Pillon F., 2011). Il n'existe aucun moyen de prévention de la cataracte cortico-induite. Le risque de chacune de ces deux complications est variable (cataracte 11 à 15 % ;

glaucome 12,8 %), et dépend de la dose, de la durée de l'administration et du terrain (Fel A *et al.*, 2012). De ce fait, un contrôle ophtalmologique peut être indiqué avant l'institution d'un traitement prolongé (Pillon F., 2011).

- **Troubles psychiatriques** : Les corticostéroïdes peuvent induire une série de troubles psychiatriques comme la psychose, l'agitation, l'insomnie, l'irritabilité, l'hypomanie, l'anxiété et la labilité de l'humeur. De courtes cures de corticostéroïdes peuvent produire une euphorie chez de nombreux individus et évoluer vers des symptômes dépressifs en cas de cures prolongées. La psychose n'est généralement observée qu'avec des doses élevées (plus de 20 mg de prednisone/jour ou équivalent) pendant des périodes prolongées. Ces caractéristiques psychotiques peuvent nécessiter un traitement antipsychotique si elles persistent (Hodgens A et Sharman T., 2021).

- **Retard de croissance** : Il s'agit d'une conséquence redoutable de la corticothérapie prolongée de l'enfant. Spécifique de l'enfant et de l'adolescent, le retard de croissance relève d'un mécanisme multifactoriel (Pillon F., 2011).

• **Effets indésirables cardiovasculaires** : L'utilisation des corticostéroïdes est associée à l'hypertension, à l'hyperglycémie, à l'obésité et à des preuves contradictoires concernant l'hyperlipidémie (l'impact de la corticothérapie sur le métabolisme lipidique est plus discuté). L'activité minéralocorticoïde, qui varie selon le corticostéroïde, entraîne la rétention d'eau libre et de sodium avec excrétion de potassium. Des études ont montré que l'utilisation de corticostéroïdes est associée à des taux plus élevés d'événements cardiovasculaires, de fibrillation et de flutter auriculaires d'apparition récente, d'insuffisance cardiaque et de cardiopathie ischémique (de Chambrun P.M *et al.*, 2013).

- **Suppression de l'axe corticotrope** : Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope. Ils inhibent la sécrétion d'ACTH et en aval celles du cortisol et des androgènes surrénaliens (principalement la dehydroepiandrosterone ou DHEA). Si ces effets se prolongent (en général plus de 4 semaines), il s'en suit une atrophie durable du cortex surrénalien et le risque d'une insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal du traitement (Maiter D., 2017).

- **Effets secondaires osseux** : Les corticoïdes entraînent une perte osseuse de 4 à 10 % par an dans les traitements prolongés. Ils augmentent la résorption osseuse et diminuent l'action des ostéoblastes. Ils s'opposent à l'absorption intestinale du calcium et diminuent sa réabsorption tubulaire. Ils diminuent également la transformation de la vitamine D en composé actif, ce qui est à l'origine d'une hyperparathyroïdie réactionnelle venant aggraver la déminéralisation osseuse. Par ailleurs, les corticoïdes augmentent le catabolisme azoté et

diminuent la trame collagène. L'os trabéculaire est le plus sensible. L'importance de l'ostéoporose qui en résulte dépendra du capital osseux en début de traitement (sont particulièrement à risque les personnes âgées et les femmes ménopausées), de la durée et de la posologie (> 7,5 mg/j pendant plus de trois mois) et enfin de l'existence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose associés (Le Jeune C., 2012). Les glucocorticoïdes peuvent aussi induire mais d'une façon très rare l'ostéonécrose aseptique qui intéresse en premier lieu la tête fémorale, mais également la tête humérale et les condyles tibiaux (Pillon F., 2011).

- **Troubles rénaux** : Calculs rénaux par précipitation des ions calcium ou phosphate (Chennoufi. A., 2020) ;
- **Anaphylaxie** : L'existence de réactions allergiques après administration de corticoïdes (par voie générale ou locale) paraît aujourd'hui bien démontrée. En effet ont été décrits : rash, urticaire, hyperéosinophilie et surtout choc anaphylactique (ou anaphylactoïde). Ce dernier survient plus souvent chez l'asthmatique, en général après une injection intraveineuse, pour la majorité des corticoïdes disponibles, mais, curieusement, avec une susceptibilité individuelle pour un stéroïde donné. La positivité des patch-tests dans quelques observations privilégiées confirmerait bien plus souvent la responsabilité du corticoïde et non celle du véhicule.

4. EFFETS DES GLUCOCORTICOÏDES SUR L'ACTIVITE DE LA THYROÏDE

Les glucocorticoïdes exercent des effets marqués sur la thyroïde, avec une diminution de T3 et T4 entraînant une diminution de la sensibilité de la thyroïde à la TSH, ce qui peut à long terme engendrer un état proche de l'hypothyroïdie (Thierry M., 2013).

Selon Davies P.H et Franklyn J.A (1991), la corticothérapie systémique entraîne des modifications mineures du statut de la fonction thyroïdienne, notamment des réductions des concentrations circulantes de T4 et T3 totales et libres, ainsi qu'une augmentation de la T3 inverse. Cependant, les valeurs sont rarement en dehors de la plage de référence en raison de la corticothérapie seule.

La fonction des cellules thyroïdiennes peut être régulée par les glucocorticoïdes via des changements dans les concentrations des bio-régulateurs pivots : l'hormone thyroïdienne, la TSH, l'iode et la thyroglobuline. Les mécanismes et les effets de ces interactions appellent à des études complémentaires. Les thyrocytes expriment des récepteurs aux glucocorticoïdes,

alpha (GR-alpha) et bêta (GR-beta), qui semblent jouer un rôle important dans la différenciation des cellules thyroïdiennes puisque les cellules de l'adénome thyroïdien ont montré une diminution du GR-alpha et une augmentation du GR-beta (Zang X *et al.*, 2006).

L'excès des corticoïdes quelque soit leur origine endogène ou exogène est capable de perturber la fonction thyroïdienne dans le sens d'une hypothyroïdie fonctionnelle : diminution des taux plasmatiques des HT et de la TSH (Wurtz R., 2002). En effet, il a été démontré que de fortes doses de corticostéroïdes inhibent à la fois la synthèse des hormones thyroïdiennes et la conversion périphérique de la T4 en T3 (Sato T *et al.*, 2016).

Ces effets peuvent s'exercer à plusieurs niveaux :

- La synthèse ou la libération de TSH (Godouet-Getti B et Loeber D., 2007),
- Métabolisme périphérique des hormones T4 et T3 (Nève P., 2019),
- Transport des T3 et T4 dans le sérum (Gulikers K.P., 2002; Daminet S et Ferguson D.C., 2003),
- Action protéolytique des lysosomes thyroïdiens sur la thyroglobuline (Nève P., 2019),
- Absorption de l'iode par la thyroïde (Davies P.H et Franklyn J.A., 1991).

Les effets anti-thyroïdiens dus aux glucocorticoïdes varient selon les espèces. Compte tenu de la complexité de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, les altérations des concentrations des hormones thyroïdiennes induites par les glucocorticoïdes peuvent être complexes (Gulikers K.P., 2002, Daminet S et Ferguson D.C., 2003). Ces effets dépendent de la dose, de la durée du traitement, de la voie d'administration, et du type de glucocorticoïdes de synthèse utilisé (Daminet S et Ferguson D.C., 2003).

a- Action sur la synthèse ou la libération de TSH

Les glucocorticoïdes à des doses physiologiques et pharmacologiques suppriment le niveau de TSH sérique chez les sujets euthyroïdiens et hypothyroïdiens par un effet sur l'hypophyse sans altération du niveau de thyroxine sérique. L'hypercortisolisme induit une hypothyroïdie centrale en abaissant la TSH sérique et un faible taux de cortisol augmente le niveau de TSH sérique conduisant à une hypothyroïdie primaire sub-clinique. Il existe également d'autres théories proposées concernant la régulation de l'axe thyroïdien par le cortisol. L'hypothyroïdie pourrait être une adaptation de l'organisme à l'état d'hypocortisolisme, c'est-à-dire une résistance à la TSH au niveau de la thyroïde et une diminution de la T3 et de ses

récepteurs nucléaires en périphérie. Ainsi, des mécanismes non auto-immuns contribuent également à l'hypothyroïdie associée à la maladie d'Addison (Sahoo J.P *et al.*, 2016).

La TSH, de par sa fonction de stimulation de l'hormonogénèse thyroïdienne et en tant que cible du rétrocontrôle hormonal, est soumise à de nombreuses interférences médicamenteuses. Une action directe d'un traitement sur l'hypothalamus et/ou l'hypophyse peut induire une variation de ses taux circulants. C'est le cas des glucocorticoïdes, qui peuvent être responsables d'une diminution de la sécrétion de TSH mais qui reste généralement infra-clinique et transitoire (Godouet-Getti B et Loeber D., 2007).

La synthèse de la TSH est déterminée par l'équilibre entre la régulation positive de la TRH et la régulation négative de la triiodothyronine (T3), en outre, la somatostatine et la dopamine exercent également un contrôle inhibiteur (figure 27). Les glucocorticoïdes diminuent la TSH sérique chez l'animal et l'homme. L'administration d'une forte dose de dexaméthasone a non seulement supprimé la TSH mais a également diminué la réponse de la TSH à l'administration de TRH (Re R.N *et al.*, 1976) ; l'effet suppressif de la dexaméthasone sur la TSH diminue chez les personnes âgées (Iovino M *et al.*, 1991). Par contre l'administration d'une dose unique d'hydrocortisone (500 mg) augmente à la fois la production de TSH et sa stimulation par la TRH (Rubello D *et al.*, 1992) ; seul un hypocorticisme à long terme (maladie de Cushing) peut être à l'origine d'une baisse du taux de TSH. La récupération la plus précoce (jusqu'aux valeurs de contrôle) du rythme diurne de la TSH par rapport à celle du cortisol suggère que le rythme de la TSH n'est pas sous le contrôle direct du cortisol circulant (Azukizawa M *et al.*, 1979). Chez les rats adrénalectomisés, le taux de TSH diminue dans le sérum mais pas dans l'hypophyse (Fang V et Shian L., 1981). L'administration de dexaméthasone à des rats hypothyroïdiens a diminué la TSH sérique ; la dexaméthasone a augmenté la diminution de la TSH induite par la T3 (Ahlquist J *et al.*, 1989).

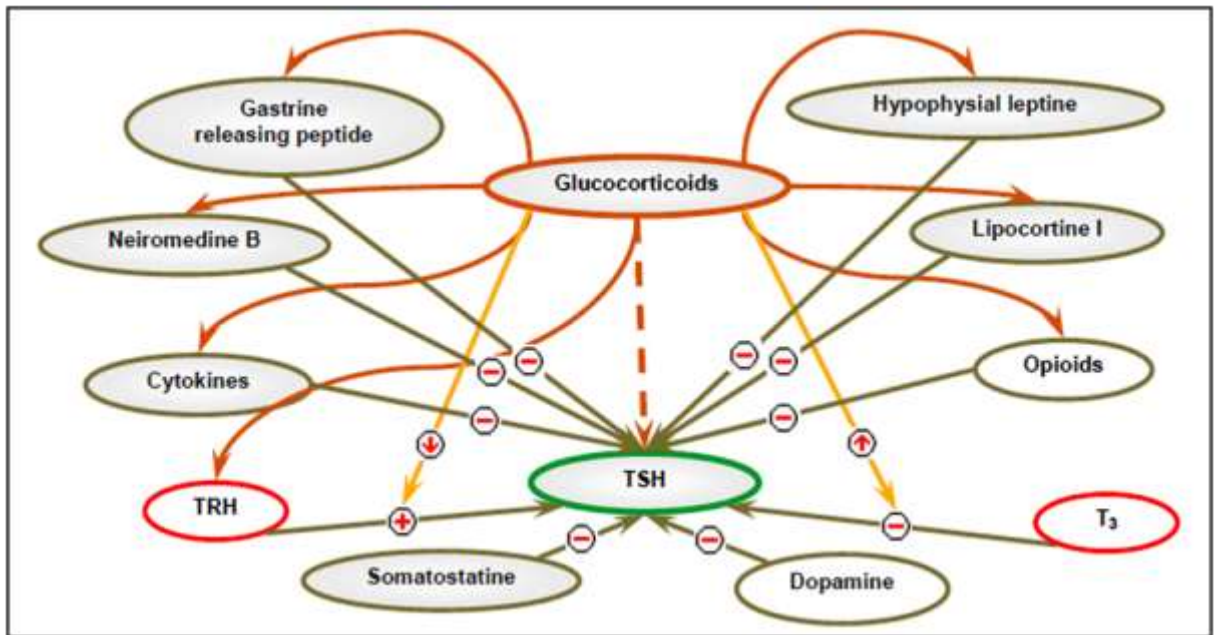


Figure 27 : Effets des glucocorticoïdes sur la TSH. (+) : effet stimulant ; (-) : effet inhibiteur ; (↓) : diminution de l'effet stimulant ; (↑) : augmentation de l'effet inhibiteur (Kakucska I *et al.*, 1995).

Généralement, les glucocorticoïdes exogènes à un niveau supraphysiologique, réduisent la sécrétion de TSH. Leur mécanisme supresseur reste encore inconnu ; cet effet supresseur sur la TSH est exercé à un niveau supra-hypophysaire. Une inhibition de la sécrétion hypothalamique du TRH et donc de la TSH par les glucocorticoïdes exogène était supportée par plusieurs études. Cependant l'effet de cette suppression est décrit sur un mode aigu, une élévation du taux de TSH a été constatée après administration chronique de glucocorticoïdes. Une bonne connaissance de la cinétique de la TSH sous glucocorticoïdes, spécialement l'hydrocortisone dans notre pratique permet de poser le diagnostic d'hypothyroïdie au cours d'une prescription de glucocorticoïdes (Elbahi M *et al.*, 2016).

b- Métabolisme des hormones T4 et T3

Les corticoïdes inhibent la production des hormones thyroïdiennes via l'inhibition de la conversion de la T4 en T3 (Chabre O., 2015). Au niveau des cellules ciblent, les glucocorticoïdes inhibent la 5'-désiodase qui permettent la formation de 60% du pool circulant de T3 à partir de T4, ils entraînent aussi une augmentation de la rT3 biologiquement inactive (Gulikers K.P, 2002, Wurtz R, 2002 ; Courouge C, 2004).

Selon Davies P.H et Franklyn J.A (1991), les corticostéroïdes inhibent la 5'-désiodation ce qui explique l'augmentation des concentrations de T3 inverse.

Il est bien connu que beaucoup moins de T3 est sécrétée par la glande thyroïde. En effet, le site principal de production de T3 se trouve en dehors du tissu thyroïdien ; la production de T3 est réalisée par la conversion de T4 en T3 catalysée par une enzyme ubiquitaire, la T4-5'-dédiiodinase. Une autre enzyme, la T4-5-dédiiodinase produit la reverse-T3, qui n'a aucune activité hormonale. Un grand nombre de facteurs peuvent interférer sur l'activité de la 5'-dédiiodinase. C'est ainsi que les ingestions d'hydrates de carbone représentent le déterminant majeur de l'activité de la 5'-dédiiodinase. Par contre, cette activité est déprimée par le jeûne, par la survenue de maladies aiguës et par la prise de certains médicaments comme les corticoïdes...etc. (Nève P., 2019).

c- Transport des T3 et T4 dans le sérum

Après leurs sécrétions par la glande thyroïde, et une fois dans le sang, les hormones thyroïdiennes se lient à des protéines transporteuses : en ordre principal, la TBG (thyroxin-binding globulin), la TBPA (thyroxine binding prealbumin) et l'albumine. La concentration plasmatique de ces transporteurs principalement produits par le foie est particulièrement sensible à des altérations de l'état de santé qu'elles soient inflammatoires, néoplasiques, ou à la prise de contraceptifs ou d'autres hormones (Nève P., 2019).

Les corticostéroïdes entraînent une réduction de la concentration sérique de TBG, tandis que les concentrations de TBPA augmentent réciproquement, changements qui contribuent ensemble aux effets mineurs des corticostéroïdes sur les concentrations totales d'hormones thyroïdiennes (Davies P.H et Franklyn J.A., 1991).

En plus de leurs effets déjà mentionnés, les glucocorticoïdes diminuent également la liaison de la T4 au TBG, augmentent la liaison au TBPA et peuvent altérer le transfert des hormones thyroïdiennes du plasma vers divers tissus. L'altération de la liaison des hormones est représentée par une augmentation de la fraction libre de la T4 ; si cette valeur augmente, cela suggère un déplacement de la thyroxine du pool total vers le pool libre par une liaison réduite (Gulikers K.P., 2002).

Selon Criqui A.J.A (2006), les substances qui affectent le transport des hormones thyroïdiennes peuvent agir en augmentant ou en diminuant la concentration plasmatique en TBG. Dans le cas des glucocorticoïdes, l'altération du transport plasmatique de la T4 et de la T3 s'effectue en réduisant le taux plasmatique du TBG par la liaison avec cette dernière. Il y a, dans ce cas, diminution de la capacité maximale de liaison de la TBG. Cependant, le taux

de T4 libre demeure dans la plage des valeurs normales, de sorte que le patient demeure euthyroïdien (Stockigt J.R., 2001).

L'utilisation excessive de corticostéroïdes diminue la synthèse des protéines hépatiques dont le TBG (Hershman J.M., 2020).

d- Action protéolytique des lysosomes thyroïdiens sur la thyroglobuline

Les corticoïdes inhibent l'action protéolytique des lysosomes thyroïdiens sur la thyroglobuline (Nève P., 2019).

e- Absorption de l'iode par la thyroïde

En plus de ces effets sur la sécrétion de TSH, des études ont montré que les corticostéroïdes peuvent réduire l'absorption d'iode par la thyroïde, peut-être en augmentant l'élimination urinaire de l'iode (Davies P.H et Franklyn J.A., 1991).

4.1. Effets des glucocorticoïdes sur la fonction thyroïdienne

L'excès des corticoïdes quelque soit leur origine endogène ou exogène est capable de perturber la fonction thyroïdienne dans le sens d'une hypothyroïdie fonctionnelle : diminution des taux Plasmatiques des HT et de la TSH (Wurtz R., 2002).

Des études effectuées sur l'homme, les rats et les chiens ont montré que les glucocorticoïdes Endogènes ou exogènes peuvent altérer la fonction thyroïdienne en inhibant directement l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et également en influençant le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes. Ces effets anti-thyroïdiens dus aux GC varient selon les espèces.

Compte tenu de la complexité de l'axe hypothalamo- hypophyso -thyroïdien, les altérations des concentrations des hormones Thyroïdiennes induites par les glucocorticoïdes peuvent être complexes (Gulikers K.P., 2002; Daminet S et Ferguson D.C., 2003).. Ces effets dépendent de la dose, de la durée du traitement, de la voie d'administration, et du type de glucocorticoïdes de synthèse utilisé (Daminet S et Ferguson D.C., 2003).

4.2. Effets des glucocorticoïdes sur les taux de TRH et de TSH

La synthèse de la TSH est déterminée par l'équilibre entre la régulation positive et la régulation négative de la TRH et de la triiodothyronine (T3) respectivement en outre, la somatostatine et la dopamine exercent également un contrôle inhibiteur (figure 28).

Les glucocorticoïdes diminuent la TSH sérique chez l'animal et l'homme. . L'administration d'une forte dose de dexaméthasone a non seulement supprimé la TSH mais a également

diminué la réponse de la TSH à l'administration de TRH (Degreef H et Dooms-Goossens A., 1993) ; l'effet suppressif de la dexaméthasone sur la TSH a diminué chez les personnes âgées (Hadzija BW, Ambrose WW., 1996).

L'administration d'une dose unique d'hydrocortisone (500 mg) a augmenté à la fois la production de TSH et la stimulation par la TRH et la stimulation par la TRH ; seul l'hypocorticisme à long terme (maladie de Cushing) peut être une cause de diminution du niveau de TSH (stein-Streilein J, Streilein ., JW ., 2002) .

Le rétablissement plus rapide (jusqu'aux valeurs de contrôle) du diurne de la TSH que celui du cortisol suggère que le rythme de la TSH n'est pas sous le contrôle direct du cortisol circulant (Lapalus P *et al* .,1986).

Chez les rats adrénalectomisés, le niveau de TSH a diminué dans le sérum mais pas dans l'hypophyse (Ferguson VM, Spalton DJ .,1991)

Les glucocorticoïdes diminuent les concentrations de TSH chez l'homme et l'animal. L'administration de dexaméthasone à des rats hypothyroïdiens a diminué la TSH sérique ; la dexaméthasone a augmenté une diminution de la TSH induite par la T3.

Cependant, on n'a pas constaté de changements dans les concentrations d'ARNm de la sous-unité β et de la TSH hypophysaire n'ont pas été observées.

Kakucska I. et al. Ont obtenu des résultats plus clairs sur les effets des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-pituitaire-thyroïdien (Chambless SL et Trocme S., 2004)

Dans les noyaux hypothalamiques paraventriculaires des rats adrénalectomisés, une augmentation de l'ARNm de l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH) S'est produite parallèlement à l'augmentation (68,3 %) de l'ARNm de la pro-TRH. Au contraire, l'administration de corticostérone ou de dexaméthasone a provoqué une diminution marquée de l'ARNm de la CRH et de la pro-TRH. et de l'ARNm de la pro-TRH de 43,2 et 73,3 %, respectivement. Des changements non significatifs de l'ARNm de la pro-TRH ont été observés dans l'hypothalamus latéral.

Les mécanismes de la diminution de la sécrétion de TRH/TSH induite par le stress impliquent peut-être les glucocorticoïdes, les cytokines et les opioïdes. Récemment, un nouveau mécanisme de régulation, impliquant la neuroméline B hypophysaire, le peptide de libération de la gastrine et la leptine hypophysaire, agissant comme des inhibiteurs locaux de la libération de la TSH (Comstock TL et al .,2011).

Des études in vitro ont montré que la lipocortine-1 (LC1) est un médiateur de la suppression de la sécrétion de TSH par l'hypophyse antérieure induite par les glucocorticoïdes dans l'antéhypophyse. Le traitement des cellules de l'hypophyse antérieure avec 0,1 μ M Dexaméthasone a augmenté de manière significative la quantité de LC1, associée à la surface externe des cellules hypophysaires et a diminué le contenu intracellulaire de LC1. L'action inhibitrice de la dexaméthasone a été considérablement sensiblement inversée par un anticorps monoclonal spécifique anti-LC1 (Pavesio CE, DeCory HH., 2008) L'effet inhibiteur de la dexaméthasone a été utilisé pour la surveillance de l'hypothyroïdie subclinique chez les patients obèses.

L'administration de TRH après la dexaméthasone a augmenté le niveau de TSH seulement chez les patients hypothyroïdiens mais pas chez les patients euthyroïdiens (Manab S., 1984)

4.3. Effets des glucocorticoïdes sur l'iode

Inhibition de la 5-désiodase : au niveau des cellules ciblent, les glucocorticoïdes inhibent la 5- désiodase qui permettent la formation de 60% du pool circulant de T3 à partir de T4, ils entraînent aussi une augmentation de la rT3 biologiquement inactive (Gulikers K.P., 2002 ; Wurtz R., 2002 ; Courouge C., 2004).

CONCLUSION

CONCLUSION

L'utilisation des glucocorticoïdes est largement répandue en médecine clinique avec des effets souvent remarquables. La glucocorticothérapie a totalement bouleversé le traitement des maladies allergiques ou de l'immunité, les rejets de greffe, de nombreuses affections dermatologiques, respiratoires, digestives, oculaires, etc. Elle est aujourd'hui utilisée dans tous les domaines thérapeutiques. Néanmoins, leur utilisation, surtout si elle est prolongée ou à dose élevée, expose à la survenue de nombreux effets secondaires dont des effets secondaires thyroïdiens qui sont dominés par l'inhibition de la production des hormones thyroïdiennes via l'inhibition de la synthèse ou de la libération de TSH, l'inhibition de la conversion de T4 en T3 suite à une diminution de l'activité de la 5'-déiodinase, l'altération du transport plasmatique de la T4 et de la T3 (le taux de T4 libre demeure dans la plage des valeurs normales, de sorte que le patient demeure euthyroïdien) en réduisant le taux plasmatique du TBG et inhibition de l'action protéolytique des lysosomes thyroïdiens sur la thyroglobuline. A coté à ces effets précédents, des études ont montré que les corticostéroïdes peuvent réduire l'absorption d'iode par la thyroïde, peut-être en augmentant l'élimination urinaire de cet oligoélément. Tous ces effets peuvent à long terme engendrer un état proche de l'hypothyroïdie.

La prévention de ces effets repose sur une prescription raisonnée des glucocorticoïdes, une surveillance clinique rigoureuse, notamment pour dépister toute complication possible, et une éducation des patients soumis à des traitements au long cours pour des maladies chroniques : respect des doses et des horaires de prise, éviction des facteurs favorisant comme les facteurs stressogènes chroniques surtout, déficit d'apports corporels en iode, conseils diététiques et adhérence aux surveillances médicales mises en place et à la prise des traitements adjuvants.

La prescription d'une glucocorticothérapie doit être une décision murement réfléchie par le prescripteur. Ce dernier devra évaluer la supériorité de l'utilisation d'un glucocorticoïde malgré les risques d'effets indésirables par rapport aux complications de la pathologie elle-même si le traitement n'est pas instauré. La recherche de la dose minimale efficace sera la première ligne de défense face aux risques de complications liés à la corticothérapie. Lors de la prescription initiale, le prescripteur devra évaluer les risques inhérents à la corticothérapie au cas par cas. L'instauration des mesures adjuvantes se fera dès la première consultation. Le suivi de la tolérance de la corticothérapie est essentiel pendant la durée du traitement. La prescription de la glucocorticothérapie ne doit s'effectuer qu'en cas de très grande nécessité et si le prescripteur n'a que ce choix, surtout avec le développement de nouvelles molécules comme les anti-TNF α et les anti-IL6 ce qui a permis de diminuer les prescriptions de la corticothérapie.

CONCLUSION

Des études ultérieures approfondies seraient souhaitables afin de pouvoir enlever l'ambiguïté encerclant les mécanismes de ces effets des glucocorticoïdes sur l'activité de la glande thyroïde.

Actuellement des recherches se poursuivent dans le but de mieux connaître les modes d'action des glucocorticoïdes. Ainsi on peut espérer de cette meilleure connaissance l'apparition de dérivés nouveaux, ayant une action plus sélective, et qui permettraient de conserver les effets bénéfiques des glucocorticoïdes tout en minimisant leurs effets indésirables.

Enfin, soixante-dix ans plus tard, pour le Public, et comme François Chast a dit la corticothérapie se résume au seul nom de son tout premier représentant : la cortisone. Dès que le mot est prononcé, les tenaces clichés poursuivent leur implacable œuvre de simplification. La cortisone conserve l'image d'un médicament à deux visages, celui d'un bienfait : le malade peut enfin ranger ses cannes, mais aussi celui d'un inexorable méfait : le malade « gonfle » aussi longtemps que se poursuit le traitement.

Liste des références

(Anonyme 01) : La réaction inflammatoire .les inflammations. 2012., collège français des pathologistes .NP :52. Disponible :

http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf

(page consultée le 10/5/2021).

(Anonyme 02) : l'inflammation et les mécanismes de préparation tissulaires.,2017 : NP :65 disponible :

<http://www.usamvcluj.ro/fiziopatologie/images/franceza/curs/Cours%2010%20-%20Physiopathologie%20I%20-%202016-2017.pdf>(page consultée le 29/5/2021).

Abbaoui A et Bou djenidjena W., 2010. Effets indésirables des anti-Inflammatoires et pharmacovigilance chez le cheval et le chien. Mémoire pour obtenir le diplôme de docteur vétérinaire n° :10-127, institut des sciences vétérinaires el khroub. P : 62.

Abdallah A., 2009. Thyroïde & parathyroïdes. Polycopié de 2^{ème} année médecine, Département de médecine, Faculté de médecine, laboratoire d'anatomie médico-chirurgicale, Université Badji Mokhtar-Annaba. NP : 05. Disponible sur :https://www.cours-examens.org/images/Etudes_superieures/Sciences_medicales/Annaba/anatomie_2_annee/thyroid e%20Poly.pdf (Page consultée le 05-06-2021).

Ahlquist J, Franklyn J, Ramsden D et Sheppard M., 1989. The influence of dexamethasone on serum thyrotrophin and thyrotrophin synthesis in the rat. Mol. Cell Endocrinol, 64: 55-61, 1989.

Allanic H., 2017. Représentations et déterminants de prescription de la corticothérapie orale de courte durée chez les médecins généralistes marseillais. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine .université Aix Marseille .faculté de médecine de Marseille .NP :107.

Ackermann M.R., 2017. Chapter 3: Inflammation and Healing. In pathologic basis of veterinary disease. Sixth edition. Editions Elsevier. NP: 1835.

Ahlquist J, Franklyn J, Ramsden D et Sheppard M., 1989. The influence of dexamethasone on serum thyrotrophin and thyrotrophin synthesis in the rat. Mol. Cell Endocrinol, 64: 55-61, 1989.

Armstrong M, Asuka E et Fingeret A., 2021. Physiology, Thyroid Function. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/> (Page consultée le 07-06-2021).

Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E et de León E.L., 2018. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 7: 160-188, 2018.

Assara N., 2017. le traitement chirurgical des hyperparathyroïdies primaires. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine n°83, université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie Rabat. NP :224.

Assouab O., 2020. Corrélation entre la classification échographique TIRADS et les cancers de la thyroïde (à propos de 101 cas). Thèse de docteur en médecine, faculté de médecine et de pharmacie Rabat, université Mohammed V de Rabat. NP: 160.

Azukizawa M, Mori S, Ohta H, Matsumura S, Yoshimoto H, Uozumi T, Miyai K et Kumahara Y., 1979. Effect of a single dose of glucocorticoid on the diurnal variations of TSH, thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine and cortisol in normal men. Endocrinol. Jpn, 26 : 719-723, 1979.

Baldomir E., 2011. Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance l'officine. Thèse de docteur en pharmacie. Faculté de pharmacie, Université de Limoges. NP : 150.

Bailey, J.M., Makheja, A.N., Pash, J., and Verma, M. (1988). Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 157: 1159 – 1163.

Bastian 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 docteur en pharmacie, université de LORRAINE , faculté de pharmacie .NP :131.

Baumann, H., Gauldie, J., 1994. The acute phase response. Immunology today 15, 74-80.

BENCHEKROUN G., 2005. Etude rétrospective concernant l'induction par le mitotane de chiens atteints de maladie de Cushing. Thèse soutenue en vue de l'obtention du grade de Docteur vétérinaire, École nationale vétérinaire d'Alfort. Faculté de médecine de CRÉTEIL. NP :86

Benlahouel S., 2015. Guide en pathologie vétérinaire générale et systémique, 200p ,Algérie, P: 80-81-82.

Benmessaoud Layti J., 2019.les localisations médiatisnales des adénomes parathyroïdiens .thèse pour l'obtention du doctorat en médecine n°160, université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie Rabat NP : 175

Bennis Kanar Z., 2010. Les complications de la corticothérapie systémique prolongée en médecine interne. Thèse du doctorat en médecine n° 69, université Cadi Ayyad. faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.NP :171

Ben Youssef S, Belguith J et Hadiji R., 2020. Les corticoïdes en médecine vétérinaire. Ecole nationale de médecine veterinaire Sidi Thabet. NP : 57.

Bergmann T.K, Barraclough K.A, Lee K.J et Staats C.E., 2012. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prednisolone and Prednisone in Solid Organ Transplantation. Clin Pharmacokinet, 51: 711-741, 2012.

Beroual K, Torche S et Bensegueni L., 2021. Cours: pharmacologie spéciale A3 : Chapitre 6: les anti-inflammatoires, Institut des sciences vétérinaires, Université de Constantine Mentouri 1. NP : 22. https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/Cours/Anti_inflm.pdf (Page consultée le 13-06-2021).

Bestandji A et Nabti S.,2017 . Les anti –inflammatoires en pratique vétérinaire. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire .université frères mentouri Constantine 1, institut des sciences vétérinaires .NP :74.

Benvenga S, Tuccari G, Ieni A et Vita R., 2018.Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. Encyclopedia of Endocrine Diseases, 1-10, 2018.

BiolaA., Pallardy M. « Mode d'action des glucocorticoïdes ». La presse médicale. 2000. Vol. 29, n°4, p. 215-223.

Blake DR, Bodamyali T, Stevens CR and Winyard PG (2000). Inflammation. In Free radicals and inflammation. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhäuser (Berlin), p: 11 .

Bouarab I., 2018.prescription de la corticothérapie chez les généralistes de la ville de Marrakech. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine .université Cadi Ayad, Faculté de médecine et de pharmacie .NP :165.

Boubekri N., 2020. Disponible sur <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/4-Cours%20Endocrinologie%20et%20r%C3%A9gulation%20des%20syst%C3%A8mes%20Chapitre%203%20M1%20TOXICOLOGIE%202020-2> (page consultée le 10/4/2021).

Bouhaoui N., 2016. L'éducation thérapeutique à la corticothérapie systémique. Etude réalisée chez 30 patients hospitalisés en médecine interne à Huriez au CHRU de Lille. Thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université de Lille 2. NP : 130.

BRACKEN M.B., M.J. SHEPARD, W.F. COLLINS, and T.R. et al. HOLFORD, "A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study," The New England Journal of Medicine, no. 322, pp. 1405-1411, 1990.

Briegel, J., Kellermann, W., Forst, H., Haller, M., Bittl, M., Hoffmann, G.E., et al.

(1994). Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. Clin. Investig. 72: 782 – 787.

Brion N., Guillevin L., Le Parc J.-M. La corticothérapie en pratique. Paris : Masson, 1998. 376 p.

Cailloux J., 2014. rôle du système générateur d'espèces réactives de l'oxygène NOX4-p22^{phox} dans la thyroïde humaine : implication dans la prolifération et la différenciation thyroïdienne.

Chabre O., 2005. Hyperthyroïdie (246) Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/endoc/246/leconimprim.pdf> (Consultée le 23-06-2021).

Chambless SL, Trocme S., 2004 .Development in Ocular Surgery. curr. opin.allergy clin. 4: 431-434.

Chen L, Deng H, Cui Hengmin, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X et Zhao L., 2017. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget, 9 (6) : 7204-7218, 2018.

Chennoufi A., 2020. Corticoïdes. Cours de 3^{ème} année pharmacie, Département de pharmacie Faculté de médecine, Université Ferhat Abbas Sétif, Année universitaire 2019/2020. NP : 07.

Chevalier-Ruggeri P et Zufferey P., 2016. Rhumatologie Infiltrations intra-articulaires en rhumatologie. Rev Med Suisse, 12 : 90-94, 2016.

Chosidow O et Lebrun-Vignes B., 2007. Corticothérapie par voie générale. Ann dermatol venereol, 134 : 942-948, 2007.

Cogny M., (1994). Corticothérapie. In : Elsevier, Paris. Encyclopédie vétérinaire. Pharmacotoxicologie, 5, 0200, 1-8.

Comstock TL, Paterno MR, Singh A, Erb T, Davis E ., 2011. Safety and Efficacy of Loteprednol etabonate Ophthalmic Ointment 0.5% for the Treatment of Inflammation and Pain following Cataract Surgery. clin ophthalmol. 5: 177–186.

Corbeau P., 2010. immunologie – Immunité innée, Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 11 pages.

Cornic F et Caroli F., 2006. Les troubles cognitifs induits par les traitements glucocorticoïdes. PSN, IV (17) : 11-19, 2006.

Courouge C., 2004. Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et le chat. Thèse de docteur vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon I. NP : 258.

Criqui A.J.A., 2006. Influence de la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques sur l'homéostasie de la fonction thyroïdienne. Thèse de docteur vétérinaire, école nationale vétérinaire de Toulouse, Université Paul-Sabatier de Toulouse. NP : 85.

Cummings D.M, Larijani G.E, Conner D.P., Ferguson R.K et Rocci M.L.Jr., 1990. Characterization of dexamethasone binding in normal and uremic human serum. The Annals of Pharmacotherapy, 24 : 229-231, 1990.

Czock D, Keller F, Rasche F.M et H'aussler U., 2005. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet, 44 (1) : 61-98, 2005.

Damiet S, Ferguson D.C., 2003. Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs. J Vet Intern Med. 17.463–472.

Dangoumau J., 2006. Pharmacologie générale. Département de pharmacologie, Université Victor Segalen - Bordeaux 2. NP : 547.

Davies P.H et Franklyn J.A., 1991. The effects of drugs on tests of thyroid function. Eur J Clin Pharmacol, 40: 439-451, 1991.

De Chambrun P.M, Wechsler B et Saadoun D., 2013. Corticothérapie. EMC - Traité de Médecine Akos, 8 (1) : 1-7, 2013.

Degreef H, Doooms-Goossens A ., 1993. The New Corticosteroids: are they Effective and Safe? dermatol.clin.11: 155-160.

Dejean C et Richard D., 2013. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. Revue de médecine interne, 34 (2) : 264-268, 2013.

Deng J, Chalhoub N.E, Sherwin C.M, Li C et Brunner H.I., 2019. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 49 (2) : 251–259, 2019.

DeRuiter J., 2001. Thyroid hormone tutorial: the thyroid and thyroid hormones. In: Endocrine Pharmacotherapy Module: Thyroid Section. NP : 16. http://webhome.auburn.edu/~deruija/endo_thyroidintro.pdf (Page consultée le 09-06-2021).

Dolbois C., 2017. Perturbateurs endocriniens et cancer de la thyroïde. Thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie, faculté des sciences pharmaceutiques, université Paul Sabatier Toulouse III. NP : 81.

Doumbia K., 2020. goitre bénin : aspect épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Toure. Thèse Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat), université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, faculté de médecine et d'odonto- stomatologie NP : 119.

Duquerroy C.,1998...incidence des médicaments sur la fonction thyroïdienne revue de la littérature .thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie n° 319 ,université de LIMOGES , faculté de pharmacie.

Elbahi M, El Mghari G et El Ansari., 2016. Effet des glucocorticoïdes sur la fonction thyroïdienne : illustration à partir d'un cas. SFE Bordeaux, 2016 / Annales d'Endocrinologie 77 : 372–412, 2016

Elhouari D., 2017. Traitement de l'insuffisance surrénale : A propos de 36 cas. Thèse de doctorat en pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie Rabat, université Mohammed V – Rabat. NP : 181

Elkarouti F., 2011.hyperthyroïdie et cancers thyroïdiens .thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine n° 94, Faculté de médecine et de pharmacie –Rabat- P :6).

Fang V et Shian L., 1981. Adrenal influence on pituitary secretion of thyrotropin and prolactin in rats. Endocrinology. 108: 1545-1551, 1981

Faure A., 2006. Les glucocorticoïdes en dermatologie canine mécanismes et aspect cliniques des effets secondaires cutanés .thèse de docteur vétérinaire. École nationale vétérinaire de Lyon. University CLAUDE BERNARD –Lyon NP : 193.

Fel A, Aslangul E et Le Jeune C., 2012. Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie. Presse Med, 41: 414-421, 2012.

Feldman-Billard S et Héron E., 2008. Tolérance systémique des corticoïdes en ophtalmologie : influence de la voie d'administration. J Fr. Ophtalmol, 31 (10) : 1026-1036, 2008.

Felice K., 2013. UE 3.9 Produits radiopharmaceutiques : pharmacocinétique. NP : 40. http://www.lyc-monnet-franconville.ac-versailles.fr/IMG/pdf/8_pharmacocinetiquevd.pdf (Page consultée le 10-05-2021).

Ferguson VM, Spalton DJ.,1991. Recovery of the Blood-Aqueous Barrier after Cataract Surgery. br. j. ophthalmol. 75: 106-110.

Foster D.W., Orth D.N., Kovac SWJ., Landsberg L.,Wilson J.Det Young .B.,1998.the arsenal cortex Williams yext book of Endocrinology .517-664.

Furman B.L., 2007. Thyroxine. In xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier. P 1-4.

Ganong FG., 2005.physiologie médicale, 2^{ème} édition .département de BOECK université rue des mines 39, B-1000 Bruxelles NP : 849.

Georgel A., 2008. Pénétration transcutanée des substances actives : application en dermocosmétologie. Sciences pharmaceutiques. Thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie, université Henri Poincare-Nancy 1. NP : 173.

Godouet-Getti B et Loeber D., 2007. Interférences médicamenteuses et dosages hormonaux en endocrinologie. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (XI), 2 : 52-63, 2007.

Comstock TL, Paterno MR, Singh A, Erb T, Davis E ., 2011. Safety and Efficacy of Loteprednol etabonate Ophthalmic Ointment 0.5% for theTreatment of Inflammation and Pain following Cataract Surgery. clin ophthalmol. 5: 177–186.

Courouge C. 2004. Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et le Chat. Thèse soutenue en vue de l'obtention du grade de docteur vétérinaire. École Nationale vétérinaire d'Alfort.

Guedj N et Pierre B., 2015. Inflammation Chronique/fibrose, Université Paris Diderot. NP : 3.<http://moodle.sorbonne>

site.fr/pluginfile.php/2877/mod_resource/content/1/INFLAMMATION%20CHRONIQUE.pdf (Page consultée le 13-06-2021).

Guillemot D., 2006. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. NP : 232. <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-28769-usage-veterinaire-antibio.pdf> (Page consultée le 30-05-2021).

Guillot B., 2013. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. La Revue de médecine interne, 4487 : 1-5, 2013.

Gulikers K.P., 2002. Evaluation of the effects of clomipramine on the canine

hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Thèse soutenue en vue de l'obtention d'un master en sciences médicale vétérinaires. Université de Virginie .

Guyton AC, Hali JE, Lockhart A ., 2002 Précis de physiologie médicale traduction de Textbook of medical physiology (1996) 9ième ed. Philadelphia : WB Saunders; Les hormones de la corticosurénale, 922-937.

Hadzija BW, Ambrose WW., 1996. Comparison of Cosmetic and Physicochemical Properties of Six Topical Corticosteroid Creams. Cutis. 57 : S13-18.

Hamitouche N., 2017. Modélisation Pharmacocinétique / Pharmacodynamique de la Fludrocortisone par approche de population. Thèse de docteur de l'université de Rennes 1. Université de Rennes 1. NP : 137.

Hershman JM., 2020. Revue générale de la fonction thyroïdienne. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-fonction-thyro%C3%AFdienne> (Page consultée le 24-06-2021).

Hodgens A et Sharman T., 2021. Corticosteroids. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/> (Page consultée le 20-06-2021).

Honoré P.M, Jacobs R, De Waele E, De Regt J, Rose T, Van Gorp V, Joannes-Boyau O, Boer W et Spapen H.D., 2014. What Do We Know About Steroids Metabolism and 'PK/PD Approach' in AKI and CKD Especially While on RRT – Current Status in 2014. Blood Purif, 38: 154-157, 2014.

Houillier P., 2007. Physiologie des parathyroïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-011-C-10 : 1-13, 2008.

Iovino M, Steardo L et Monteleone P., 1991. Impaired sensitivity of the hypothalamopituitary-thyroid axis to the suppressant effect of dexamethasone in elderly subjects Psychopharmacology (Berl.), 1105: 481-484, 1991

Jacobson L et Sapolsky R., 1991 : The role of hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis , Endocr Rev, 12, 118-134.

Kakucska I, Qi Y, Lechan R (1995) Changes in adrenal status affect hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in parallel with corticotropin-releasing hormone. Endocrinology. 136: 2795-2802.

Karssen A.M et de Kloet E.R., 2007. Synthetic Glucocorticoids dans Encyclopedia of stress, Deuxième édition, tome 1. NP : 2900.

Khan Y.S et Farhana A., 2021. Histology, Thyroid Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/> (Page consultée le 07-06-2021).

Koibuchi N., 2018. Molecular Mechanisms of Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. Principles of Endocrinology and Hormone Action, Endocrinology, 73-81, 2018.

Kraouchi D., 2011. Effets de la corticothérapie sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques du cheval et du chien. Thèse pour l'obtention de doctorat des sciences vétérinaires université mentouri constantine. faculte des sciences de la nature et de la vie departement des sciences veterinaires.NP :90.

Kumar V, Abbas A.K et Aster J.C., 2018. Robbins basic pathology, Tenth edition. Editions Elsevier. NP: 908.

Labbé C., 2018. Les corticoïdes en chirurgie orale. Etude prospective sur 38 patients : effets des corticoïdes sur les suites postopératoires en chirurgie orale. Thèse de diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Faculté de chirurgie dentaire, université de Strasbourg. NP : 99.

Lacour B et Belon J.P., 2016. Physiologie humaine. Editions Elsevier Masson. NP : 497.

Laumesfeld M., 2008.traitement de la maladie d'addison par l'association acétate de désoxycorticostérone –prednisolone chez le chien .thèse pour l'obtention du doctorat vétérinaire , école nationale d'Alford , faculté de médecine de CRETEIL .NP :95.

- Lapalus P, Moulin G, Bayer V, Fredj-Reygrobellet D, Elena PP.,1986.** Effects of a New Anti-allergic Agent: Magnesium Salt of N-Acetyl-Aspartyl-Glutamic Acid on Experimental Allergic Inflammation of the Rabbit Eye. *Curr. Eye res.* 5: 517-522.
- Lechat P., 2006.** Pharmacologie : DCEM1. Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie. NP : 349. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf> (Page consultée le 10-05-2021).
- Lechat P., 2021.** Cours 5b : Utilisation de la voie percutanée d'administration des médicaments pharmacologie cutanée, formes galéniques. NP : 14. https://13bichat2017-2018.weebly.com/uploads/9/1/0/9/91095670/d1_ue10_cours_5b_utilisation_voie_percutane%C%81_roneo_.pdf (Page consultée le 21-05-2021).
- Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schienger J.L., Wémeau J.L., 2001.** La thyroïde : Des concepts à la pratique clinique. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. 2ème ED., 3, 11-14.
- Le Jeunne C., 2012.** Pharmacologie des glucocorticoïdes. *Presse Med*, 41: 370-377, 2012.
- Leung A, Pearce E.A et Braverman L.E., 2010.** Role of iodine in thyroid physiology. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 5 (4) : 593-602, 2010.
- Levine A.C., 2018. *Adrenal Disorders: Physiology, Pathophysiology and Treatment*. Alice C. Levine editors. NP: 336.
- Le rhun F., 2015.** Corticoïdes et grossesse : le point sur les pathologies chroniques concernées et le rôle du pharmacien d'officine. Thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie, UFR sciences pharmaceutiques et biologiques, université de nantes. NP : 75.
- Lordan R, Tsoupras A et Zabetakis I., 2019.** Chapter 2: Inflammation. In *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*. Editions Elsevier. NP: 324.
- Maiga M., 2018.** Prise en charge des goitres dans le service de chirurgie «A» du centre hospitalier universitaire du Point-G à Bamako. A propos de 409 cas. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, faculté de médecine et d'odonto- stomatologie NP : 128.
- Maiter D., 2017.** Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique. 14^{ème} Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie, Louvain Med 2017; 136 (3) : 163-169.
- Majdoub L., 2012.** les dysthyroidies chez l'enfant : la place de la chirurgie (à propos de 6 cas).thèse pour l'obtention du doctorat en médecine n°149, université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie Rabat NP : 176.

Makhloof H., 2006. Effets des glucocorticoïdes sur quelques paramètres biochimiques chez le cheval. Mémoire pour obtenir le diplôme de docteur vétérinaire n° :06-021, Institut des sciences vétérinaires El Khroub. 25 pages.

Mallem Y., 2014. Anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. École nationale vétérinaire d'Alfort,

Manabe S, Bucala R, Cerami A., 1984. Nonenzymatic Addition of Glucocorticoids to Lens Proteins in Steroid-Induced Cataracts. *J. clin. invest.* 74: 1803-1810.

Martineau, D. (2003). Pathologie du système endocrinien. Polycopié cours. Département de Microbiologie et de Pathologie. Faculté de Médecine Vétérinaire. Université de Montréal, 78p.

Martin C, Riou B et Vallet B., 2017. Physiologie humaine appliquée, 2^{ème} édition. Éditions Arnette. NP : 899.

Massart C, Guggenbuhl Pascal et Souberbielle J.C., 2012. Mode d'action des hormones calcitropes Mechanism of action of calcitropic hormones / *Revue du rhumatisme monographies*, 79 : 210–214, 2012.

Masson P., 2014. Désordres thyroïdiens et attitude de l'odontologiste. Thèse de diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, académie de Nancy – Metz, faculté d'odontologie, université de Lorraine. NP : 111.

MC Donald, R.K., Langston, V.C. (1995). Use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory agents. In : Ettinger, S.J., Feldman, E.C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat.* 4th ed, vol.1. Philadelphia, Pa : WB Saunders Co; 284-293.

Messalti A., 2015. Vascularisation et innervation de la thyroïde. EPH Kouba, Service ORL et CCF Pr YAHI. NP : 26. <https://fr.slideshare.net/AbdelhakMessalti/vascularisation-et-innervation-de-le-thyrode> (Page consultée le 07-06-2021).

Monassier L., 2005 Pharmacologie clinique. DCEM3, Les anti-inflammatoires stéroïdiens, Faculté de médecine de Strasbourg, 10 p. P:2-5.

Moussavou WJ.,2019.hyperparathyroïdie primitive à propos de trente deux cas expérience du service d'endocrinologie de l'hmimy .thèse pur l(obtention le diplôme du docteur en médecine n°370, université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie Rabat NP :229.

- Mukaida N, Zachariae C.C, Gusella G.L et Matsushima K., 1991.** Dexamethasone inhibits the induction of monocyte chemotactic-activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor. *J. Immunol*, 146 : 1212-1215, 1991.
- Muller A., 2021.** Anatomie et physiologie en fiches pour les étudiants en IFSI, 2^e édition. Éditions Elsevier Masson SAS. NP : 592.
- MUNCK A., GUYRE P.M., HOLBROOK N.J., 1984:** Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions, *Endocrinol Rev*, 5, 25-44.
- Muster D., 2005.** Médicaments de l'inflammation. EMC-Stomatologie, 1 : 21-29, 2005.
- Nguyen A., 2014.** Anatomie de la thyroïde et des parathyroïdes. NP : 12. <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/2.anat-thyroide.pdf> (Page consultée le 05-10-2021).
- Netter F.H., 2014.** Atlas d'anatomie humaine, 6^{ème} édition. Elsevier Saunders. NP: 624
- Nève P., 2019.** Pathologie de la glande thyroïde, dans Chapitre 4 : volume 2 Aspects cliniques. p 205-219. https://geriatrie.be/media/2019/04/vol02_chap04_fr.pdf (Page consultée le 23-06-2021).
- Oliver C., 2009.** Corticothérapie et fonction surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-0550 : 1-5, 2009.
- Pahwa R, Goyal A, Bansal P et Jialal I., 2021.** Chronic Inflammation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/> (Page consultée le 13-06-2021).
- Pavesio CE, DeCory HH .,2008.** Treatment of Ocular Inflammatory Conditions with Loteprednol etabonate. *br. j. ophthalmol.* 92 :455–459
- Pérez-Martin A., 2007.** Physiologie de la glande thyroïde. Département de Physiologie – Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes. NP: 09. http://194.167.35.92/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf (Page consultée le 04-06-2021).
- Pillon F., 2011.** Les corticoïdes. *Actualités pharmaceutiques*, 503 : 14-21, 2011.
- Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P; 2009 disponible sur :** http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno_1.pdf (page consultée le 5/6/2021).

- Quetglas E.G, Armuzzi A, Wigge S, Fiorino G, Barnscheid L, Froelich M et Danese S., 2015.** Review article: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in inflammatory bowel disease treatment. *Eur J Clin Pharmacol*, DOI 10.1007/s00228-015-1862-7.
- Racadot A.,1991.** Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. *Immunoanal Biol Spéc*, 30, 27-32, 1990.
- Radomski, M.W., Palmer, R.M., and Moncada, S., 1990.** Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87: 10043 – 10047.
- Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli M.E, Busnardo B et Boscaro, M., 1992.** Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. *J. Endocrinol. Invest.* 15: 437-441, 1992.
- Raymondjean M., 2007.** Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue francophone des laboratoires*, 389 : 21-28, 2007.
- Raynaud P., 2008.** Anatomie pathologique et inflammation conception d'ensemble, faculté de médecine Montpellier-Nîmes, 5pages.
- Re N.R, Kourides I.A, Ridgway E.C, Weintraub B.D et Maloof F., 1976.** The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 43: 338-346, 1976.
- Rhen T et Cidlowski J.A., 2005.**
Disponible :https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Cracowski_DESC_2016_1.3.pdf
(page consultée le 18/6/2021).
- Richard D., Senon J-L et Roblot P., 1997.** Corticoïdes et corticothérapie, Hermann Ed, Paris. p : 418.
- Ritchie J.E et Balasubramanian S., 2011.** Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Journal of surgery.* 29 (9). 405-407.
- Rousselet MC, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet., 2005.** disponible sur <http://umvf.omsk-osma.ru> > disciplines > niveaumodule (page consultée le 28/5/2021).
- Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli M.E, Busnardo B et Boscaro, M., 1992.** Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. *J. Endocrinol. Invest.* 15: 437-441, 1992.
- Sahoo J.P, Selviambigapathy J, Kamalanathan S, Nagarajan K et Vivekanandan M., 2016.** Effect of steroid replacement on thyroid function and thyroid autoimmunity in Addison's disease with primary hypothyroidism. *Indian J Endocr Metab*, 20: 162-166, 2016.

Sallal A., 2008. Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique du gingembre .thèse pour l'obtention du diplôme de magister,université Farhat Abbas.NP :77.

Sarsat W *et al.*, 2000 .diponible sur/ www.medecine.ups_tlse.fr (page consultée le 31/5/2021).

Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S et Akamizu T., 2016. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocrine Journal, 63(12): 1025-1064, 2016.

Schlumberger M., 1986. L'iodure et la protection de la thyroïde contre l'irradiation par l'iode radioactif. Radioprotection. GEDIM, 21 (4) :277-300, 1986.

Sibilia J., 2003. Les corticoïdes : mécanismes d'action. Disponible sur <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6581.pdf> (page consultée le 18/6/2021).

Slimani O .,2011.effets d'un aliment à base de graine de colza sur les paramètres de reproduction de la lapine .mémoire pour l'obtention du diplôme de magister ,université Mouloud Mammeri de Tizi –ouzou,faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques .NP :98.

Si Ali A., 2015. La thyroïde. Service d'anatomie normale CHU Oran. NP : 48. <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato2an31-thyroide.pdf> (Page consultée le 05-06-2021).

-Silverthorn D., 2007.pathologie humaine , volume , 4^{ème} édition .pearson Education France 47bis , rue des vinaigriers 75010 Paris .NP :936.

Sissoko T., 2019. La thyroïdectomie : bilan de 5 ans d'activités au service d'orl et CCF du CHU Gabriel Toure. Thèse de docteur en médecine, Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako. NP : 115.

Stein-Streilein J, Streilein ., JW ., 2002 . Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID): Regulation, Biological Relevance and Implications for Therapy. int. rev. immunol. 21: 123-152

Stockigt J.R., 2001. Free thyroid hormone measurement : A critical appraisal. Endocrinology and metabolism clinics of north America, 30 (2): 265-289, 2001

Strina A., 2004.quelle est la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien .thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire n° 49, école nationale vétérinaire de Lyon, université CLAUDE-BERNARD NP : 148

Szefler S.J, Ebling W.F, Georgitis J.W, et Jusko W.J., 1986. Methylprednisolone versus prednisolone pharmacokinetics in relation to dose in adults. Eur J Clin Pharmacol, 30 : 323-329, 1986.

Tefali A., 2018. Morbidité de la chirurgie thyroïdienne. Mémoire du doctorat en médecine, Faculté de médecine Dr. b. Benzerdjeb – Tlemcen, Université Abou Bekr Belkaïd. NP : 139.

Thierry M., 2013. La place des glucocorticoïdes dans la prise en charge thérapeutique des urgences du chien et du chat. Etude des urgences cardio-vasculaires, respiratoires, neurologiques, hématologiques, métaboliques et endocriniennes. Thèse de docteur vétérinaire, Vetagro Sup Campus Vétérinaire de Lyon. Université Claude-Bernard - Lyon I. NP : 145.

Tréluyer J.M., 2000. Pharmacologie des corticoïdes chez l'enfant et l'adulte. Réanim Urgences, 9 : 639-645, 2000.

Vergnolle N., 2003. The Inflammatory Response. Drug development research, 59: 375–381, 2003.

Vlaeminck-Guillem V et Wémeau J.L., 2002. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie. Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition, VI (3) : 101-111, 2002.

Vlaeminck-Guillem V., 2011. Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10 : 1-16, 2011.

Vogt M, Derendorf H, Kramer J, Junginger H.E, Midha K.K, Shah V.P, Stavchansky S, Dressman J.B et Barends D.M., 2007. Commentary : Biowaiver monographs for Immediate release solid oral dosage forms: prednisone. Journal of pharmaceutical sciences, 96 (6) : 1480-1489, 2007.

Wagner JG and Roth RA (2000). Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. Pharmacol Rev. 52, 349-374.

Waugh A et Grant A., 2014. Anatomie et physiologie normales et pathologiques, 12^{ème} édition. Éditions Elsevier Masson. NP : 533.

Wechsler B et Chosidow O., 1997. Corticoïdes et corticothérapie. Editions John Libbey Eurotext. NP : 176.

Wurtz R., 2002. Glucocorticoïdes et hypothyroïdie canine. Thèse soutenue en vue de l'obtention d'un diplôme de Docteur vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Lyon.

Yasir M, Goyal A, Bansal P et Sonthalia S., 2021. Corticosteroid Adverse Effects. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/> (Page consultée le 20-06-2021).

Yvonne F *et al* .exploration biologique de la fonction corticotrope, revue francophone des laboratoires n° 416. , 2009. P :35-48.

Zang X, Li Y, Wang Z et Li P., 2006. Glucocorticoids receptor subunit gene expression in thyroid gland and adenomas. Acta Oncol. 45: 1073-1078, 2006.

Zenklusen C et Feldmeyer L., 2014. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés. Rev Med Suisse, 10 : 821-826, 2014.

Zerbato M. ,2010.intéret du dosage par microméthode de la protéine Créative au cabinet de pédiatrie. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université Henri Poincaré NANCY 1, faculté de pharmacie.NP :83.

Zetoune F.S ., 2014. Inflammatory disorders. Reference Module in Biomedical Research, 1-5, 2014.

Abstract

In this paper, we first studied generalities about the thyroid gland, starting with anatomical reminders about this gland, passing by physiological reminders about the activity of the latter to go to the pharmacology of glucocorticoids. A part of the pharmacology of these molecules was devoted to reminders on their mechanisms of action, their indications as well as the side effects of these drugs, on the thyroid gland but also on the other organs. It is clear from this review that the literature on the effects of glucocorticoids on the thyroid gland is currently limited and further studies are needed to better understand the problem. The effects on thyroid activity are generally dominated by inhibition of thyroid hormone production via inhibition of TSH synthesis or release, inhibition of T4 to T3 conversion via decreased 5'-deiodinase activity, alteration of T4 and T3 plasma transport by reducing the plasma level of TBG, inhibition of the proteolytic action of thyroid lysosomes on thyroglobulin and finally reduction of iodine absorption by the thyroid. All these effects together can lead to a state close to hypothyroidism in the long term.

KEYWORDS: Thyroid, Glucocorticoid therapy, Side effects, TSH.

ملخص

في هذه المقالة، درسنا أولاً العموميات حول الغدة الدرقية، بدءاً من التذكيرات التشريحية حول هذه الغدة، مروراً بالتذكيرات الفسيولوجية حول نشاط الأخير للذهاب إلى علم الأدوية من الجلوكوكورتيكويد. تم تخصيص جزء من علم العقاقير لهذه الجزيئات للتذكير بآليات عملها ، ومؤشراتها وكذلك الآثار الجانبية لهذه الأدوية ، على الغدة الدرقية ولكن أيضاً على الأعضاء الأخرى. يتضح من هذه الدراسة أن البيانات الببليوغرافية الموجودة فيما يتعلق بتأثيرات القشرانيات السكرية على الغدة الدرقية محدودة حالياً ، مما يتطلب مزيداً من الدراسات لفهم المشكلة بشكل أفضل. عادة ما يهيمن على التأثيرات على نشاط الغدة الدرقية تثبيط إنتاج هرمون الغدة الدرقية عن طريق تثبيط تخليق TSH أو إطلاقه ، وتثبيط تحويل T4 إلى T3 بعد انخفاض نشاط 5-deiodinase-'، وتغيير نقل البلازما لـ T4 و T3 عن طريق تقليل مستوى البلازما لـ TBG ، تثبيط عمل التحلل البروتيني للليزوزومات الغدة الدرقية على ثيروجلوبولين وأخيراً تقليل امتصاص اليود بواسطة الغدة الدرقية. كل هذه التأثيرات مجتمعة يمكن أن تؤدي إلى حالة قريبة من قصور الغدة الدرقية على المدى الطويل.

الكلمات المفتاحية: الغدة الدرقية، جلايكورتيكويد، أعراض جانبية، TSH.

Résumé

Dans cet écrit, nous avons étudié dans un premier temps des généralités sur la thyroïde, partant des rappels anatomiques sur cette glande, passant par des rappels physiologiques sur l'activité de cette dernière pour aller jusqu'à la pharmacologie des glucocorticoïdes. Une partie de la pharmacologie de ces molécules a été consacrée à des rappels sur leurs mécanismes d'action, leurs indications ainsi que les effets secondaires de ces médicaments, sur la glande thyroïde mais aussi sur les autres organes. Il ressort de cette étude que les données bibliographiques qui existent en ce qui concerne les effets des glucocorticoïdes sur la glande thyroïde demeurent à l'heure actuelle limitées, nécessitant de ce fait des études ultérieures pour mieux cerner le problème. Les effets exercés sur l'activité de la thyroïde sont généralement dominés par l'inhibition de la production des hormones thyroïdiennes via l'inhibition de la synthèse ou de la libération de TSH, l'inhibition de la conversion de T4 en T3 suite à une diminution de l'activité de la 5'-déiodinase, l'altération du transport plasmatique de la T4 et de la T3 en réduisant le taux plasmatique du TBG, l'inhibition de l'action protéolytique des lysosomes thyroïdiens sur la thyroglobuline et enfin la réduction l'absorption d'iode par la thyroïde. Tous ces effets réunis peuvent à long terme engendrer un état proche de l'hypothyroïdie.

MOTS CLES : Thyroïde, Glucocorticothérapie, Effets secondaires, TSH.

