

IMMUNOSUPPRESSION REVERSIBLE, MARQUEURS DU FOIE, DES REINS ET METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE CHEZ LE LAPIN SAIN

Reversible Immunosuppression, liver and kidney markers, calcium and phosphor in the healthy rabbit

Yapi Houphouet Félix*¹; Yapo Adou¹; Bidié Alain Dit Phillipe ¹, Ahiboh Hugues²; Yayo Eric ²; Hauhouot-Attounbre Marie-Laure ², Nguessan-Edjeme Angèle ², Monnet Dagui ², Djaman Allico Joseph ¹

1. Laboratoire de Pharmacodynamie-Biochimique, UFR Biosciences, Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire), 22 BP 1679 Abidjan 22 ; 2. Laboratoire Biochimie et biologie moléculaire, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire), BP V 34 Abidjan

***Correspondant principal** : Yapi Houphouet Félix Email : felhough@yahoo.fr; mobile : + 225 02 83 09 33 ; Tel fixe/ fax : +225 22 44 06 70, 22bp 1679 Abidjan 22.

RESUME

But : Le but de cette étude a été de déterminer la ou les doses de Methylprednisolone qui induit une immunodépression réversible dans un temps long sans perturber les marqueurs du foie, des reins et du métabolisme phosphocalcique chez le lapin sain.

Matériel et méthodes : Cette étude a été effectuée chez quinze lapins. Ils ont constitué cinq lots selon l'administration de Nacl et du Methylprednisolone. Lot control (Nacl 0, 9 %); Lot I (2,5mg/kg MP) ; Lot II (5mg/kg MP) ; Lot III (10mg/kg MP) et Lot IV(15 mg/kg MP). Les marqueurs biochimiques ont été dosés par des méthodes chimique et enzymatique.

Résultats : Les résultats ont montré une immunodépression pendant 7 jours avec les doses de 10 et 15 mg/kg de MP (P<0,05). Les perturbations biochimiques ont été observées avec 15 mg/kg où le calcium a été abaissé à J15 et la TGO augmentée à J3 par rapport à J0 (P<0,05).

Conclusion : Cette étude a montré que les doses qui induisent une longue immunodépression (7 jours) sont 10 et 15 mg/kg de MP. Elle suggère que la dose qui ne perturbe pas les paramètres biochimiques induisant une immunodépression longue réversible est 10 mg /kg de MP.

Mots clés : Immunosuppression, Methylprednisolone, Lapin, marqueurs du foie et des reins, Côte d'Ivoire

Abstract : **Aim**: The aim of this study was to determine one or several doses of Methylprednisolone (MP) who leads a long time of immunosuppression without disrupting phosphor and calcium ,liver and kidney markers at the healthy rabbit.

Material and methods: This study was made to fifteen rabbit. Five (5) batches were constituted according to Nacl and Methylprednisolone administered dose by body weight. Control batch (Nacl 0,9 %); batch I (2,5mg / kg MP); batch II (5mg / kg MP); batch III (10mg / kg MP) and batch IV (15 mg / kg MP). Biochemical parameters were measured by chemical and enzymatic methods.

Results: The results of this study showed an immunosuppression during seven days with 10 and 15 mg / kg of MP doses (P < 0.05). The biochemical disturbances were only observed with 15 mg / kg dose where calcium was lowered to day15 and TGO increased to day3 according to day0 (P < 0.05).

Conclusion: This study showed that the doses which lead a long time of immunosuppression (7 days) are 10 and 15 mg / kg of MP, then the dose which does not disrupt the biochemical parameters is 10 mg / kg of MP.

Key words : Immunosuppression, Methylprednisolone, Liver and kidney markers, Rabbit, Côte d'Ivoire

INTRODUCTION

Le traitement des maladies inflammatoires et des rejets de greffe nécessitent l'utilisation des glucocorticoïdes qui ont pour rôles principaux l'inhibition de l'inflammation et la baisse de l'immunité [1]. Parmi les glucocorticoïdes connus, il y a la Methylprednisolone (MP) qui est souvent utilisée dans le traitement des maladies inflammatoires et des rejets de greffe [2].

Par ailleurs, plusieurs travaux ont montré que la dose de MP utilisée dans l'induction de l'immunosuppression qui est au moins de 20 mg/kg de poids corporel chez les sujets sains comme malades, entraîne dans le sang une augmentation significative des lipides, des glucides [3 ,4], des marqueurs du foie [5], des reins [6] ainsi qu'une perturbation d'échange

d'ions du milieu intra cellulaire vers le milieu extra cellulaire . Toutes ces augmentations et perturbations biologiques pourraient entraîner la survenue de différentes pathologies telles que les dyslipidémies, le diabète, les maladies du cœur, les hépatites et bien d'autres. Au regard de toutes ces observations faites ci-dessus, nous avons cherché à savoir si l'utilisation de faible dose de MP (MP inférieure à 20mg/kg de poids corporel) pouvait induire une immunodépression sans influencer les marqueurs du foie (Transaminases TGP, TGO), des reins (Urée, créatinine), et du métabolisme phosphocalcique (Mg, Calcium, phosphore) chez un sujet sain.

Enfin, cette étude a été faite dans l'optique de proposer un model animal immunodéprimé sans perturbations de marqueurs biologiques

qui pourrait servir à l'évaluation d'activité de plantes ou de substances supposées immunogènes.

L'objectif de notre étude a été de déterminer la ou les doses de MP qui induit une immunodépression réversible dans un temps relativement long sans perturber les marqueurs du foie, des reins et du métabolisme phosphocalcique chez le lapin sain.

MATERIEL ET METHODES

1. Matériel

1.1 Immunodépresseur Pharmacologique

L'immunodépresseur utilisé est la Méthylprednisolone (MP) hémisuccinate (solu-médrol) provenant du Laboratoire Pharamacia® (France). Il est utilisé comme anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) dans les rejets de greffe [7].

1.2 Animal de laboratoire

Pour cette étude, quinze (15) lapins de l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (Leporidae), âgés de 3 mois et dont le poids moyen est de 1,5 ± 0,3kg, ont été utilisés. Ces animaux ont été acclimatés (T° ambiante 25°C) à l'animalerie de l'unité de formation et de recherche (UFR) de Biosciences (Université de Cocody). Ils proviennent d'un élevage situé à Bingerville (Sud-est Abidjan). Ils avaient accès à l'eau et à la nourriture (granulés provenant d'Ivograins®) à Abidjan-Côte d'Ivoire. La souffrance des animaux a été minimisée selon les termes du **Guide for care and use of laboratory animals (National academy of sciences, 1996)** [8]. Les animaux ont été repartis en cinq lots de trois lapins.

2. Méthodes

2.1. Administration de Méthylprednisolone (MP) hémisuccinate (solu-médrol) :

L'administration de Méthylprednisolone (MP) hémisuccinate chez tous les lapins a été faite par voie intra péritonéale en une seule dose.

Le lot contrôle (C) a été celui qui a reçu en une seule dose l'injection du NaCl 0,9% par voie intra péritonéale. Les autres lapins ont reçu différentes doses de la MP par poids corporel (PC). Ainsi, les doses de 2,5 ; 5 ; 10 et 15mg/kg de PC administrées à ces lots de lapin ont constitué respectivement les Lot I, Lot II, Lot III et Lot IV.

2.2 Mode de prélèvement et dosage des paramètres biologiques :

-Mode de prélèvement

Le sang a été prélevé le matin au niveau de la veine marginale de l'oreille du lapin le premier jour (J0) sans l'administration du NaCl et des différentes doses de MP hémisuccinate. Après l'administration du NaCl et des doses de MP hémisuccinate, des prélèvements ont été effectués successivement le troisième jour (J3), le sixième jour (J6), le neuvième jour (J9), le douzième jour (J12) et le quinzième jour (J15).

-Dosage des marqueurs de l'immunité cellulaire

Le sang total recueilli dans les tubes à EDTA a permis de doser les marqueurs de l'immunité cellulaire (Globules blancs (GB), Lymphocytes et polynucléaires neutrophiles) sur un semi automate (XT-20001-1-System® ; Allemagne).

-Dosage des marqueurs du foie, des reins et du métabolisme phosphocalcique

Après la centrifugation (3500 tours/mn) pendant cinq (5) minutes du sang total, le sérum obtenu a permis de doser les transaminases : ALT (alanine amino transférase) ou TGP, AST (aspartate aminotransférase) ou TGO (méthode enzymatique), l'Urée (méthode enzymatique), créatinine (méthode de Jaffé utilisant l'acide picrique en milieu alcalin), protéine totale (méthode de Gornall utilisant le réactif de Biuret), du Magnésium ou Mg (méthode de Gindler utilisant le réactif Calmagite), du Calcium (méthode Briggs utilisant le réactif O-crésolptaléine en milieu alcalin) et du phosphore (méthode de Daly utilisant le réactif molybdate d'ammonium en milieu acide). Tous les paramètres biochimiques ont été dosés par l'automate Kenza Max BioChemistry, Biolabo®, France.

2.3. **Analyse statistique :** L'analyse des variances (ANOVA) selon le **test de Dunnett** (test non paramétrique) a été utilisée pour la comparaison des valeurs moyennes des paramètres biologiques des différents lots constitués. La différence est considérée significative entre deux moyennes si $P < 0,05$.

RESULTATS

1. Marqueurs de l'immunité (Tableau I)

L'analyse des résultats de cette étude a montré une augmentation significative des taux moyens des globules blancs à J3 par rapport à J0 seulement chez le contrôle ($P < 0,05$). Par ailleurs, il a été observé par rapport à J0 une augmentation significative des taux moyens des lymphocytes chez le contrôle puis une baisse de ces derniers chez les lots ayant reçu les doses de 10 et 15 mg/kg de PC de MP à J3 ($P < 0,05$). L'analyse des valeurs moyennes des polynucléaires neutrophiles a montré que ces valeurs augmentent de façon significative à J3 avec la dose de 2,5mg/kg de PC de MP par rapport à J0 ($P < 0,05$). Avec la dose de 15mg/kg, les globules blancs ont été diminués aux jours 9 et 12 ($P < 0,05$). Il a été observé sur 7(jours), une diminution significative des lymphocytes avec les concentrations de 10 et 15mg/kg.

2 Paramètres biochimiques (Tableau II-IX)

Ici, les doses variant de 2,5 à 10 mg/kg de poids corporel (Tableaux I-IX) de MP n'ont pas modifié significativement les marqueurs du foie (TGP, TGO), des reins (Urée, créatinine, protéine totale) et du métabolisme

phosphocalcique (Mg, Calcium, phosphore) malgré la baisse de l'immunité cellulaire observée ($P>0,05$). Cependant, une diminution significative du calcium sérique a été constatée (**Tableau II**) au jour quinze (15) avec la concentration de 15mg/kg de poids corporel ($p<0,05$). De même, l'un des marqueurs du foie en occurrence la TGO ou AST (**Tableau IX**) a subi une augmentation significative seulement à jour 3 avec la même concentration de 15mg/kg de poids corporel ($p<0,05$). Après le jour 3, les concentrations de TGO ou AST ont tendance à atteindre les valeurs de J0 ($P>0,05$).

Les autres marqueurs (Tableaux III, IV, V, IV, VII et VIII) notamment la TGP, l'Urée, la créatinine, la protéine totale, le Mg, et le phosphore n'ont pas subi de perturbation avec l'utilisation de 15mg/kg de poids corporel de MP ($P>0,05$).

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons utilisée la concentration de MP en dessous de 20mg/kg de poids corporel en vue d'induire une immunosuppression réversible relativement longue sans perturber significativement les marqueurs du foie, des reins et du métabolisme phosphocalcique chez le lapin.

Les résultats obtenus au cours de cette étude ont montré que 10 et 15mg/kg de PC de MP induisent une immunosuppression réversible sur sept (7) jours (J3 à J9). L'augmentation de TGO ou AST au jour 3 qui se normalise par la suite avec 15mg/kg de MP, semblent suggérer que cette dose unique ne perturbe pas sur une longue période les marqueurs du foie. En revanche, la baisse du calcium au jour 15 laisse supposer que l'effet du MP sur le métabolisme du calcium est tardif. On remarque que la concentration du calcium après l'administration de MP (après J3) commence déjà à diminuer même si cela n'est pas significatif.

La diminution du calcium selon les travaux de Buttgereit et al.[11] pourrait être attribuée à l'inhibition de la pompe Ca^{2+} -ATPase qui régule la sécrétion du Ca^{2+} par la Méthylprednisolone..

L'augmentation des taux moyens des lymphocytes et des Globules blancs qui augmentent à J3 dans le lot contrôle pourrait être due selon Ramadori et al., [9] à l'inflammation locale due à l'aiguille d'injection, Car les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles sont mobilisées au niveau du foyer inflammatoire. Ces derniers à travers, la sécrétion des cytokines (l'interleukine IL-17) [10] réduisent l'inflammation. Les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes au niveau du lot I qui respectivement augmentent et baissent avec la dose de 2,5mg/kg de poids corporel laisse supposer

que cette dose ne donne seulement que l'immunodépression contrairement aux autres doses (5, 10, 15 mg/kg de poids corporel) où les propriétés immunosuppressive et anti-inflammatoire sont observées.

Toutes ces observations semblent suggérer que la dose de 10 mg/kg de MP serait mieux indiquée pour induire une immunosuppression réversible sur une longue période (7 jours) pour une étude expérimentale sans modification significative des marqueurs du foie (TGP, TGO), des reins (Urée, créatinine, protéine totale) et du métabolisme phosphocalcique (Mg, Calcium, phosphore)

CONCLUSION

L'étude expérimentale réalisée, a permis de montrer que les concentrations en dessous de 20mg/ml de PC qui induisent une immunodépression réversible pendant sept (7) jours sont 10 et 15mg/ml de PC. Cependant, cette étude suggère que la dose de MP qui ne perturbe pas les marqueurs du foie (TGP, TGO) des reins (Urée, créatinine, protéine totale) et du métabolisme phosphocalcique (Mg, Calcium, phosphore), reste la concentration de 10mg/kg de PC. Enfin, la dose de 10mg/ml de PC pourrait être utilisée comme dose pour l'évaluation de substances ou plantes supposées immunogènes chez l'animal sain sans modifications des marqueurs du foie, des reins et du métabolisme phosphocalcique. En revanche, la dose de 15mg/kg de PC pourrait avoir une influence négative sur l'ossification, la coagulation et l'action de nombreuses hormones [12].

RÉFÉRENCES

1. Richter M B, Woo P, Panayi G S, Trull A, Unger A, Shepherd P. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. Clin Exp Immunol 1983; 53:51-59.
2. Cheng-You D, Er-Kan X. Protective effect of glucocorticoid-free immunosuppressive regimen in allogenic islet transplantation. Hepatobiliary Pancreat. Dis Int 2006; 5 (1):43-47.
3. Jin J Y, Jusko WJ. Pharmacodynamics of glucose regulation by methylprednisolone. I. Adrenalectomized rats. Biopharm Drug Dispo 2009; 30 (1):21-34.
4. Dessein PH, Joffe B I, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 31 (5): 867-74.
5. Torisu M, Yokoyama T, Amemiya H et al. Immunosuppression, liver injury and hepatitis in renal hepatic and cardiac homograft recipients: With particular reference to the Australia antigen. Ann Surg 1971; 174(4): 620-637.
6. Slotman GJ, Fisher CJ Jr, Bone RC, Clemmer TP, Metz CA. Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic

shock. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med, 1993; 21(2):191-5.

7. Hiroshi G, Kirk T B, Hiroshi K, Mayumi T, Lowell L T, Kasumi A. Effect of high-concentration of methylprednisolone on tourniquet ischemia. *Can. J. Anesth*, 1988; **35** (5): 484-8.

8. National Academy Sciences. Guide for care and use of laboratory animals. Institute of Laboratory Animals Resources commission on life sciences (National research council), National Academy Press, Washington, D.C, 1996;134p.

9. Ramadori G, Moriconi F, Malik I , Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation damage and repair. *J Physiol Pharmacol*, 2008; **59** (1): 107-117

10.Caldwell CC, Tschoep J, Lentsch A B. Lymphocytes function during hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Leukoc Biol* , 2007; 457-464.

11. Buttgerit F, Krauss S, Brand MD. Méthylprednisolone inhibits uptake of Ca²⁺ and na⁺ ions into concanavalin A-stimulated thymocytes. *Biochem J*, 1997, 326:329-332.

12. Houillier P. Hypercalcémie avec le traitement. *Rev Prat*, 2002 ;52 :1473-1480).

Tableau I : Concentration et temps d'action de la MP sur les marqueurs de l'immunité cellulaire chez le lapin

Dose de Methylprednisolone (MP)	Marqueurs de l'immunité cellulaire	Temps d'action de la MP					
		J0	J3	J6	J9	J12	J15
NaCl 0,9% (C)	Globules Blancs (10 ³ /µl)	3,90±0,32	*4,63±,40	3,83±0,59	3,97±0,57	3,87±0,31	4,00±0,26
	Lymphocytes(10 ³ /µl)	1,77±0,29	*2,93±0,68	1,87±0,35	2,00±0,36	1,83±0,15	1,90±0,26
	Neutrophiles(10 ³ /µl)	1,68±0,85	1,34±0,68	1,69±0,40	1,66±0,20	1,69±0,34	1,70±0,43
2,5mg/kg MP (Lot I)	Globules Blancs (10 ³ /µl)	5,16±0,56	5,86±0,53	**3,23±0,31	*4,15±0,25	4,50±0,56	5,35±0,48
	Lymphocytes(10 ³ /µl)	3,21±0,68	2,35±0,95	**1,68±0,22	2,82±0,26	3,22±0,21	3,96±0,61
	Neutrophiles(10 ³ /µl)	1,66±0,55	3,10±0,49*	1,25±0,16	1,13±0,33	1,10±0,41	1,03±0,23
5mg/kg MP (Lot II)	Globules Blancs (10 ³ /µl)	5,62±0,65	6,65±0,52	6,90±1,74	5,57±3,65	6,08±1,89	7,25±1,68
	Lymphocytes(10 ³ /µl)	3,52±0,76	3,38±0,82	*2,01±0,70	2,35±0,80	2,71±0,39	3,70±0,16
	Neutrophiles(10 ³ /µl)	1,74±0,49	3,62±0,90	3,95±0,82	2,70±2,40	2,93±1,36	3,15±1,62
10mg/kg MP (Lot III)	Globules Blancs (10 ³ /µl)	6,20±1,53	7,91±1,46	5,50±0,82	4,50±0,52	5,22±0,75	5,80±0,75
	Lymphocytes(10 ³ /µl)	3,52±0,22	*2,81±0,34	**1,99±0,38	**2,30±0,49	2,99±,68	3,60±0,40
	Neutrophiles(10 ³ /µl)	2,12±1,30	4,50±1,20	3,19±1,01	1,89±0,30	1,89±0,69	1,89±0,69
15mg/kg MP (Lot IV)	Globules Blancs (10 ³ /µl)	6,44±0,40	6,98 ±0,30	6,48±2,05	*5,46±0,32	*5,60±0,38	7,01±1,46
	Lymphocytes(10 ³ /µl)	3,68±0,30	**2,76±0,26	*2,59±0,57	*2,80±0,63	3,10±0,86	3,70±0,75
	Neutrophiles(10 ³ /µl)	2,31±0,03	3,87±0,64	3,49±1,15	2,05±0,91	1,35±1,27	2,82±1,19

J = jour ; * =p<0,05 . **=p<0,05

Tableau II : Variation journalière de la concentration sérique de Calcium selon les doses de Méthylprednisolone

	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	95,80±6,28	114,4±31,1	116,5±13,4	124,6±3,97	94,79±6,98	107,9±2,50
Lot I (2,5 mg/kg PC)	145,5±9,32	130,8±16,2	123,0±13,8	118,8±10,2	118,7±10,0	118,8±5,39
Lot II (5 mg/kg PC)	145,3±52,79	142,7±7,29	109,6±35,5	122,7±6,55	112,9±6,89	112,7±14,1
Lot III (10 mg/kg PC)	149,2±24,51	160,7±18,3	125,9±13,4	136,5±1203	121,1±4,79	114,5±8,98
Lot IV (15 mg/kg PC)	158,1±12,76	140,3±39,3	129,9±35,4	1369±575	119,7±16,0	97,73±2,87

*= Concentration sérique de calcium basse par rapport à celle de Jo ($p < 0,05$) ; J= jour

Tableau III : Variation journalière de la concentration sérique du Magnésium selon les doses de Méthylprednisolone

	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	25,77±11,88	27,28±6,95	32,06±11,08	39,11±6,31	29,57±2,95	30,87±5,81
Lot I (2,5 mg/kg PC)	34,07±6,5	36,08±6,43	39,99±12,27	39,09±10,55	35,30±10,35	31,73±7,015
Lot II (5 mg/kg PC)	31,37±11,58	33,00±1,80	31,97±2,5	34,92±3,52	28,10±3,99	35,40±4,06
Lot III (10 mg/kg PC)	41,97±9,07	42,16±5,8	43,05±6,60	37,56±2,06	39,67±0,51	34,37±3,98
Lot IV (15 mg/kg PC)	33,83±9,41	33,50±10,48	28,73±1566	35,01±2,18	39,54±3,23	25,15±2,47

J= jour

Tableau IV : Variation journalière de la concentration sérique du Phosphore selon les doses de Méthylprednisolone

	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	106,7±32,52	69,57±11,83	92,80±53,87	136,0±29,69	74,82±4,85	97,44±41,92
Lot I (2,5 mg/kg PC)	126,3±18,77	104,0±7,07	101,5±4,95	112,5±23,33	85,7±10,25	99,50±28,99
Lot II (5 mg/kg PC)	94,37±38,41	64,10±10,61	88,30±9,73	109,9±8,85	79,39±6,65	107,8±35,3
Lot III (10 mg/kg PC)	165,2±33,90	105,1±74,63	95,83±63,51	106,0±12,94	102,6±15,61	86,64±11,68
Lot IV (15 mg/kg PC)	104,3±42,44	73,27±26,86	59,10±2,5	106,8±20,26	111,6±37,72	70,01±12,94

J= jour

Tableau V : Variation journalière de la concentration sérique de la Protéine totale selon les doses de Méthylprednisolone

	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	63,00±6,08	47,67±17,90	50,67±11,93	82,67±20,13	63,00±6,00	63,00±3,00
Lot I (2,5 mg/kg PC)	62,00±4,00	65,33±5,77	62,00±11,31	60,00±7,01	58,50±10,6	59,50±13,44
Lot II (5 mg/kg PC)	53,33±0,57	56,33±10,79	62,67±10,26	38,33±19,86	55,00±33,18	69,00±13,75
Lot III (10 mg/kg PC)	56,67±0,57	59,33±2,30	60,00±2,8	59,67±3,05	68,67±12,70	55,00±4,5
Lot IV (15 mg/kg PC)	55,00±1,73	73,33±17,62	61,00±6,55	58,00±5,19	70,67±10,07	60,00±3,00

J= jour

Tableau VI : Variation journalière de la concentration sérique de la Créatinine selon les doses de Méthylprednisolone

Groupes	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	12,7±1,53	12,33±4,73	10,33±2,08	10,67±7,51	11,40±1,73	12,10±0,01
Lot I (2,5 mg/kg PC)	7,50±6,36	13,5±2,12	17,50±3,54	12,50±3,54	13,5±2,13	12,8±2,6,
Lot II (5 mg/kg PC)	12,00±2,00	11,67±2,08	18,00±5,29	18,33±10,97	12,33±8,50	16,00±4,58
Lot III (10 mg/kg PC)	12,00±1,00	10,67±0,58	12±2,00	11,67±0,58	19,00±9,54	9,00±5,20
Lot IV (15 mg/kg PC)	13,00±2,65	14,33±3,21	15,67±2,52	12,00±1,00	13,67±2,31	15,00±0,00

J= jour

Tableau VII : Variation journalière de la concentration sérique de l'Urée selon les doses de Méthylprednisolone

Groupes	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	0,31±0,22	0,35±0,12	0,42±0,15	0,47±0,08	0,57±0,41	0,37±0,20
Lot I (2,5 mg/kg PC)	0,32±0,08	0,53±0,25	0,40±0,08	0,36±0,05	0,30±0,08	0,35±0,04
Lot II (5 mg/kg PC)	0,22±0,16	0,3±0,15	0,96±1,02	0,61±0,46	0,34±0,19	0,32±0,14
Lot III (10 mg/kg PC)	0,30±0,03	0,34±0,05	0,21±0,04	0,29±0,07	0,33±0,13	0,41±0,08
Lot IV (15 mg/kg PC)	0,45±0,23	0,28±0,05	0,50±0,14	0,37±0,08	0,33±0,05	0,49±0,03

J= jour

Tableau VIII : Variation journalière de la concentration sérique de TGP selon les doses de Méthylprednisolone

Groupes	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	61,69±16,91	70,98±34,60	69,57±17,90	105,84±26,22	86,92±21,76	74,19±19,54
Lot I (2,5 mg/kg PC)	63,99±18,63	80,33±16,94	81,04±2,01	79,5±3,6	67,71±22,19	68,5±21
Lot II (5 mg/kg PC)	64,37±8,35	73,79±32,08	58,55±8,09	64,26±31,39	53,27±51,06	38,63±24,67
Lot III (10 mg/kg PC)	51,33±19,09	73,58±30,57	81,73±22,49	91,46±48,69	108,83±32,16	63,08±32,17
Lot IV (15 mg/kg PC)	66,26±9,71	93,20±42,98	15,67±11,59	54,98±8,24	69,53±7,61	55,56±10,15

J= jour

Tableau IX : Variation journalière de la concentration sérique du TGO selon les doses de Méthylprednisolone

Groupes	J0	J3	J6	J9	J12	J15
Lot Control (C)	44,28±23,32	46,35±27,32	56,55±19,36	78,28±18,01	68,52±14,35	83,81±7,46
Lot I (2,5 mg/kg PC)	66,33±6,58	79,92±46,75	155,13±17,50	80,68±2,09	79,4±1,5	69±6,20
Lot II (5 mg/kg PC)	47,43±36,05	64,53±31,10	35,14±33,45	67,75±19,13	59,09±33,50	93,90±20,74
Lot III (10 mg/kg PC)	64,51±18,20	40,04±12,67	39,16±7,37	78,25±44,43	90,03±22,16	47,03±17,34
Lot IV (15 mg/kg PC)	27,51±21,37	87,72±45,47 *	63,31±10,84	42,53±1,44	60,45±3,34	57,12±21,23

*= Concentration sérique de calcium basse par rapport à celle de Jo (p<0,05); J= jour