

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1  
Faculté de Médecine



جامعة سعد دحلب البليدة - 1  
كلية الطب

Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en pharmacie

**Intitulé :**

**DIAGNOSTIQUE ETIOLOGIQUE DEVANT UN  
SYNDROME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE**

Présenté et soutenu publiquement le 20 – 07 – 2022 Par :

Saidi Nabila

Boukhari Ryma

Braik meryam

**Jury d'évaluation :**

Président du jury :	Pr BOUDJELLA .M.L	Professeur en immunologie
Examineur :	DERMOUCHE .I	Assistante en immunologie
Examineur :	SALAH .K	Assistante en immunologie
Encadreur :	Dr CHERGUELAINÉ. K	Maitre assistant en immunologie

**Année universitaire 2021 – 202**

# *Remerciement*

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH de nous avoir donné le courage et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons avant tout à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur Dr KHALED CHARGELAIN, de nous avoir proposé ce thème très intéressant et fort passionnant. Nous la remercions de nous avoir laissé prendre les initiatives tout en étant à l'écoute de nos questions. Merci pour son soutien, son aide et la confiance qu'elle nous accordé tout au long de ce travail.

Nos Sincères remerciements vont à Pr BOUDJALLA LOTFI d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance.

Ainsi qu'à Dr DERMOUCH IMEN d'avoir accepté de nous encadré .

Et aussi Dr SALHI KHADIDJA d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Enfin nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail A l'être le plus cher à mon cœur, à ma très chère maman, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites. Je te remercie pour l'éducation que tu m'as donnée, ton amour, tes conseils et tous les sacrifices que tu as faits pour moi.*

*Je te dédie ce travail témoignage de mon profond amour, puisse dieu t'accorder santé et bonheur, en espérant que tu sois toujours fière de moi. A la mémoire de mon père, que dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

*« A mes chères sœurs IKRAM et RANJA qui me soutiennent tout au long de ces années d'études. Je les remercie d'être toujours à mes côtés. A mon frère MOHAMMED qui m'ont toujours soutenu et encouragé. A mes neveux WASSIM et ABDEL BARI que dieu vous protège et j'espère que ce modeste travail va vous donner envie de bien étudier.*

## *NABILA*

# *Dédicaces*

*J'ai le grand plaisir de dédier ce mémoire de fin de l'étude à :*

- ❖ Ceux qui ont sacrifié leur noble existence pour me donner le courage et me guider vers la voie de la réussite.*
- ❖ Ma mère et mon père pour leur soutien et leur aide et pour m'avoir orienter vers le chemin du travail bien fait.*
- ❖ Mes chères frères : Abdelhadi, Abdelmalek, Mohammed*
- ❖ Ma petite sœur : Chaïma.*
- ❖ Mes grands-parents.*
- ❖ Toutes mes amies surtout : Amira, keltom, Arwa, Fatima, lina, Hadjer, Sihem, khadidja, Abla, khaira, Abir, Zeinel, Omaima, Manel.*
- ❖ Tous mes tantes et oncles.*
- ❖ A tous les étudiants de ma promotion surtout mes chère binômes Nabila et Rima.*
- ❖ Les ceux qui m'aiment et que j'aime.*

*Meryem*

## Résumé

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction primaire de cette réponse est d'éliminer l'agent agresseur du reste de l'organisme et de permettre, le plus rapidement possible, la réparation des tissus.

L'aspect négatif de cette réponse intervient quand cette dernière se pérennise et devient chronique. L'exploration biologique du syndrome inflammatoire repose sur des examens d'orientation qui comprennent la vitesse de sédimentation, l'hémogramme et l'électrophorèse des protéines sériques, ainsi que sur des examens spécifiques dont les protéines inflammatoires comme la CRP, l'haptoglobine, l'orosomucoïde, la transferrine.

L'électrophorèse capillaire permet la séparation des protéines sériques en fractions afin d'en étudier les modifications qualitatives et quantitatives. Elle présente cependant des limites car elle permet une séparation relativement grossière des protéines sériques en six fractions (albumine,  $\alpha$ 1-globulines,  $\alpha$ 2-globulines,  $\beta$ -globuline et les  $\gamma$ -globulines).

Dans cette présente étude, nous avons réalisé dans un premier temps des électrophorèses capillaires et des profils protéiques des sérums de patients présentant des résumés cliniques en faveur d'un état inflammatoire. Les protéinogrammes obtenus sont des profils en faveur d'une réaction inflammatoire.

Dans un second temps, nous avons effectué des dosages des différents marqueurs inflammatoires dont la CRP, l'haptoglobine, la ferritinémie, la fraction C4 du complément et l'albumine. Nous avons constaté que les patients ayant un profil pathologique présentent des taux élevés en CRP et haptoglobine, des concentrations légèrement élevées en fraction C4 et des taux bas en albumine.

Mots clés :

Inflammation , électrophorèse capillaire, protéines sériques, protéinogrammes.

## **Abstract**

The inflammatory response is a physiological process of defense of the organism against an aggression that leads to tissue damage. The primary function of this response is to eliminate the aggressor agent from the rest of the body and to allow tissue repair as quickly as possible. This response, known as acute inflammation, is a beneficial phenomenon for the body, which can thus regain its physiological integrity. The negative aspect of this response occurs when the latter is perpetuated and becomes chronic.

Biological exploration of the inflammatory syndrome is based on orientation examinations that include sedimentation rate, blood count and serum protein electrophoresis, as well as specific examinations including inflammatory proteins such as CRP, haptoglobin, Orosomucoide, transferrin. Capillary electrophoresis allows the separation of serum proteins into fractions in order to study their qualitative and quantitative changes. However, it has limitations because it allows a relatively rough separation of the serum proteins into six fractions (albumin,  $\alpha$ 1-globulins,  $\alpha$ 2-globulins,  $\beta$ 1-globulins,  $\beta$ 2-globulins and  $\gamma$ -globulins).

In this study, we first performed capillary electrophoresis of serum from patients with clinical abstracts in favor of an inflammatory state. Proteinograms obtained are profiles in favor of an inflammatory reaction.

In a second step, we carried out determinations of the various inflammatory markers including CRP, haptoglobin, iron, complement C4 fraction and albumin. We found that patients with a pathological profile had high CRP and haptoglobin levels, slightly elevated C4 concentrations, and low iron and albumin levels.

## **Keys words:**

inflammation, capillary electrophoresis, serums proteins, proteinograms.

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AIS** : Anti inflammatoires Stéroïdiens

**C3** : Complément 3

**C4**: Complément 4

**CRP**: Protéine C-Réactive

**COX**: Cyclo-oxygénase

**FR**: Facteur rhumatoïde

**HP**: Haptoglobine

**I g** : Immunoglobuline

**I L** :Interleukine

**ALB** : Albumine

**MICI**: Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

**P R**: Polyarthrite Rhumatoïde

**TNF**: Tumeur Necrosis Factor

**ISO** : organisation mondiale de la santé

**VIH** : virus d'immunodéficience humaine

**DT1** : diabète de type 1

**RCH** : rectocolite hémorragique

**MC** : maladie de Crohn

**ELISA** : enzyme linked immuno assay

**CAC** : centre anti cancer

**TOT** : transplantation d'organe et des tissus

**ANA** : les anticorps anti-nucléaires

**TS** : Temps de saignement

**TPO** : Thyropéroxydase

**ANTI CCP** : anti-peptides cycliques citrullines

**APL** : les anticorps anti-phospholipides

**HAPTO** : haptoglobine

## Liste des tableaux

**Tableau I** - Valeurs standards de la VS chez l'être humain .....

**TABLEAU II**- les cas pathologiques du profil électrophorétique .....

**Tableau III**- valeurs pathologiques du glycémie .....

**Tableau IV**: Valeurs normales des différentes fractions protéiques obtenues par le  
Capillarys™

(Sebia).....

.



A large orange graphic resembling a scroll, with a vertical strip on the left side and rounded corners. The text is centered on the main body of the scroll.

# **Table des matières**

Introduction.....	01.
I/Synthèse bibliographique	
1.1. Généralités.....	03
1.1.1. Syndrome inflammatoire.....	03
1.1.1.1. Définition.....	03
1.1.1.2. Etiologie de l'inflammation	
.....	03
1.1.1.3. Acteurs et déroulement de la réaction	
inflammatoire.....	03
1.1.1.4. Notion d'inflammation aiguë et	
chronique.....	04
1.1.1.5 Mécanismes de l'inflammation .....	05
1.1.1.5.1 La phase	
vasculaire.....	05
1.1.1.5.2 La phase cellulaire.....	05
1.1.1.5.3 La phase de résolution .....	08
1.1.1.6. Les protéines de l'inflammation .....	10
1.1.1.6.1. La protéine C-Réactive (CRP)	
.....	11
1.1.1.6.2. La Procalcitonimie(PCT).....	12
1.1.1.6.3.	
L'orosomucoide.....	12
1.1.1.6.4.	
L'haptoglobine.....	13

1.1.1.6.5.	
Ferritine.....	14
1.1.1.6.6. La	
transferrine.....	15
1.1.1.6.7. Fibrinogène.....	16
1.1.1.6.8. L'a-1 anti trypsine	
.....	17
1.1.1.6.9. Les composants de complément.....	17
1.1.1.6.10. Sérum amyloide a protéine (SAA)...	
.....	21
1.1.1.6.11. La céruléoplasmine .....	21
1.1.1.6.12. Les facteurs rhumatoide .....	22
1.1.1.7. Les médiateurs de l'inflammation .....	22
1.1.1.7.1. Facteurs de coagulation .....	22
1.1.1.7.2. Le système de KININES .....	22
1.1.1.7.3. Les dérivés de l'acide arachidonique .....	23
1.1.1.7.4. Le PAF – acéter.....	23
1.1.1.7.5. Les cytokines et chimiokines .....	23
1.2. Méthodes d'exploration biologique du syndrome inflammatoire chronique	
.....	27
1.2.1. La vitesse de sédimentation	
.....	27
1.2.2. L'électrophorèse des protéines sérique .....	27
1.2.3. L'héogramme .....	29
1.2.4. Profils protéique .....	30

1.3. Les méthodes pour diagnostic différentiel.....	31
1.3.1. Méthode immuno enzymatique ELISA .....	31
1.3.2. Immunofluorescence indirecte.....	32
1.3.3. Test d'agglutination .....	32
1.4. Pathologies inflammatoires et stratégie de diagnostic .....	33
1.4.1. Pathologies infectieuses chronique .....	33
1.4.2. Les maladies auto-immun .....	36
1.4.3. Les inflammations chroniques spécifiques d'organes .....	40
1.4.4. Les pathologies néoplasiques .....	44
1.5. Thérapeutique de l'inflammation .....	48
1.5.1. Les anti-inflammatoire conventionnels.....	48
1.5.2. Les anti-inflammatoire traditionnels .....	48
 II/ Etude expérimentale	
2.1. Matériel et méthodes .....	52
2.1.1. Matériel .....	52
2.1.1.1. Matériel biologique .....	52
2.1.1.2. Appareillage .....	53
2.1.1.3. Réactifs.....	53
2.1.2. Méthodes.....	54

2.1.2.1. L'électrophorèse des protéines sérique .....	54
2.1.2.2. La turbidimétrie.....	55
2.1.2.3. Immunofluorescence indirecte.....	56
2.1.2.4. L'agglutination.....	57
2.1.2.5. Technique ELISA .....	58
2.1.2.6. Dosage des protéines totales .....	59
2.1.2.7. Dosage de l'albumine .....	60
2.1.2.8. Dosage du C4.....	60
2.1.2.9. Outils statistiques.....	61
2.2. Résultats et discussion .....	64
2.2.1. Exemples de profil électrophorétique obtenus.....	64
2.2.2. Etude épidémiologique .....	68
2.2.2.1. Distribution selon l'âge et le sexe.....	68
2.2.2.2. Distribution selon le service .....	71
2.2.2.3. Répartition des états inflammatoires .....	72
2.2.2.4. Répartition selon les résultats de l'électrophorèse de protéine sérique .73	
2.2.2.5. Les affections le plus souvent évoquées .....	74
2.2.2.6. Les tests biologiques prescrits en deuxième intention devant un syndrome inflammatoire persistant .....	75
2.2.2.7. Les principaux tests auto immuns prescrit de l'enquête .....	76
2.2.3. Discussion générale .....	83

Conclusion .....87

Référence bibliographiques

Annexe

An orange scroll graphic with a vertical strip on the left side and a small circular detail at the top right corner. The word "Introduction" is centered on the scroll in a bold, black, serif font.

# **Introduction**

## Introduction

L'inflammation est un processus physiologique complexe, qui implique des centaines de médiateurs et différents types de tissus et de cellules et qui peut être initié par tout stimulus causant une lésion cellulaire. Souvent l'inflammation est une réponse à une infection. Cependant des agents chimiques, physiques, immunologiques et traumatiques peuvent également induire cette réaction.

Le but ultime de cette réaction est l'élimination de l'agent causal avec une destruction minimale des tissus hôtes et la réparation des dommages causés par le facteur initiateur. La réponse inflammatoire est un processus fortement contrôlé par de nombreux systèmes régulateurs. En général, elle protège l'organisme en participant à la réaction immunitaire naturelle, en favorisant la réponse immunitaire spécifique et la réparation des tissus lésés.

La durée de la réponse inflammatoire dépend de la réussite de la résolution et de la neutralisation de l'agent initiateur. L'inflammation aigue est un processus relativement court, et ses principales caractéristiques sont une exsudation des protéines plasmatiques et des fluides et la migration des leucocytes dans le compartiment extravasculaire.

Si la réponse aigue est incapable d'éliminer l'agent causal ou de réparer le tissu lésé, un processus chronique, dans lequel la destruction et la réparation des tissus se produisent pendant la poursuite de la réaction inflammatoire, peut se développer, c'est l'inflammation chronique.

L'exploration du syndrome inflammatoire chronique repose sur des examens biologiques qui apportent des informations utiles pour le diagnostic (la vitesse de sédimentation, l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines sériques et les protéines de l'inflammation) et des examens réservés aux protocoles de recherches cliniques.

L'électrophorèse des protéines sériques peut être prescrite lorsque les symptômes que présentent le patient suggèrent une inflammation, une infection aigue ou chronique ou une maladie auto-immune, car elle donne une bonne estimation des différentes




fractions protéiques dans le sérum. Chaque fraction dans le profil regroupe un ensemble de protéines spécifiques (marqueurs), l'évaluation des taux de ces dernières, permet une détection efficace de certaines pathologies. Surtout dans certaines situations cliniques qui nécessitent d'évaluer rapidement les complications associées à l'inflammation par le dosage de plusieurs protéines en parallèle.

Le dosage plasmatique de ces marqueurs est réalisable en pratique clinique. Il aide à conforter un diagnostic de syndrome inflammatoire et permet surtout le «monitorage biologique» de la réponse inflammatoire. L'intérêt du dosage plasmatique d'un marqueur peut être fonction de l'étiologie, des circonstances de survenue, et de l'existence de certaines pathologies associées. La valeur pronostique d'un marqueur dépend directement de son aptitude à être un reflet de la réaction inflammatoire à tout moment de l'évolution.

L'objectif principal de cette présente étude est d'étudier le diagnostic étiologique chez des patients atteints des syndromes inflammatoires chronique .

En fin l'objectif secondaire de cette étude est de réaliser un dosage des marqueurs spécifiques de l'inflammation afin d'établir une corrélation entre les fractions protéiques et les marqueurs correspondant et d'expliquer la nécessité de ces dosages pour conforter le diagnostic du syndrome inflammatoire chronique.



# **Synthèse bibliographique**

## **I/ Synthèse bibliographique**

### **1.1.Généralités**

#### **1.1.1.Syndrome inflammatoire**

##### **1. .1.1.1– Définition**

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Ce processus comprend :

- **des phénomènes généraux** : exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état générale.
- **des phénomènes locaux** : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire, mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

##### **1.1.1. 2 - Etiologies de l'inflammation**

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- **infection** : contamination par des micro-organismes (bactéries, 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 dis immunitaire** : anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité.

On doit souligner que :

- l'agent pathogène peut être endogène ou exogène.
- les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation.

Une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection.

- un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte, en particulier selon l'état des défenses immunitaire.
- plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.

### 1.1.1.3 - Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire. Quel que soit son siège, et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, à l'organe où se déroule la

réaction inflammatoire, au terrain physiologique de l'hôte. Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel.

#### **1.1.1.4 - Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique**

##### **Inflammation aiguë :**

L'inflammation aiguë représente la 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.

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.

##### **Inflammation chronique :**

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

-On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques Lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë Récidive de façon répétée dans le même organe entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (ex : hépatite auto-immune).

#### **1.1.1.5-Mécanismes de l'inflammation**

L'inflammation peut être divisée en 3 grandes phases :

- une phase vasculaire immédiate
- une phase cellulaire
- Une phase de résolution et de réparation

La phase de latence est la phase qui s'écoule entre l'introduction de l'agent « étranger » et les manifestations de l'inflammation .Elle correspond la reconnaissance de l'agent étranger par des récepteurs .C'est la réaction agent étranger- récepteur qui induit l'activation initiale des systèmes plasmatiques et cellulaires.

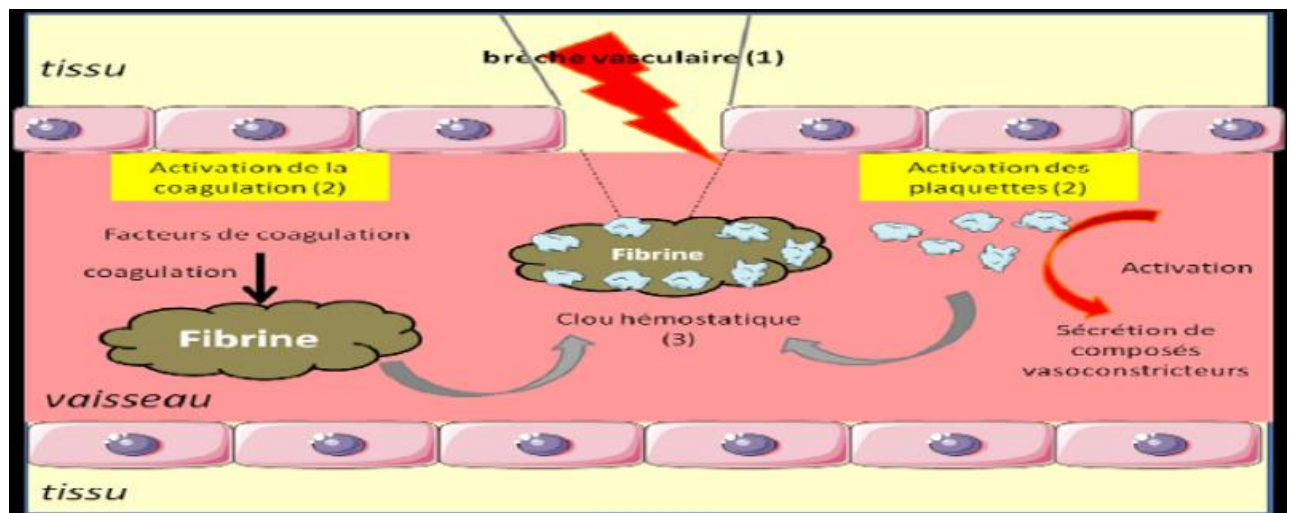
### **1.1.1.5.1- la phase vasculaire**

La phase vasculaire consiste en une vasoconstriction réflexe très brève suivie d'une vasodilatation durable avec ralentissement du flux sanguin et augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une fuite de liquide plasmatique et donc la formation d'œdèmes.

L'augmentation de la perméabilité entraîne aussi la diapédèse et la migration extravasculaire des leucocytes.

La vasoconstriction brève perturbe le mouvement de la lignée thrombocytaire dans la circulation sanguine et entraîne l'activation des plaquettes. Ce phénomène est déterminant car les plaquettes interviennent en colmatant les brèches spontanées ou provoquées. La plaquette ainsi activée est capable de synthétiser la thromboxane A<sub>2</sub> qui est douée de propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes (outre son rôle dans l'hémostase).

Cette phase vasculaire immédiate permet également d'isoler les microorganismes pathogènes , susceptibles de pénétrer dans l'organisme par la plaie . De plus, l'activation des facteurs de coagulation en présence de facteurs tissulaires aboutit à la formation de fibrine qui vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes



**Figure1 : Activation plaquettaire au cours de la phase vasculaire**

(Schwartz,2011)

Les phénomènes vasculaires dépendent de la libération de médiateurs tels que l’histamine, les prostaglandines et les anaphylatoxines C3a et C5a générées par l’activation du complément (MAC GLASHAN, 2003 ; MARKIEWSKI et LAMBRIS, 2007). La libération de ces médiateurs induit également une augmentation des fenêtrées intercellulaires permettant l’extravasation des protéines plasmatique et des cellules vers les tissus.

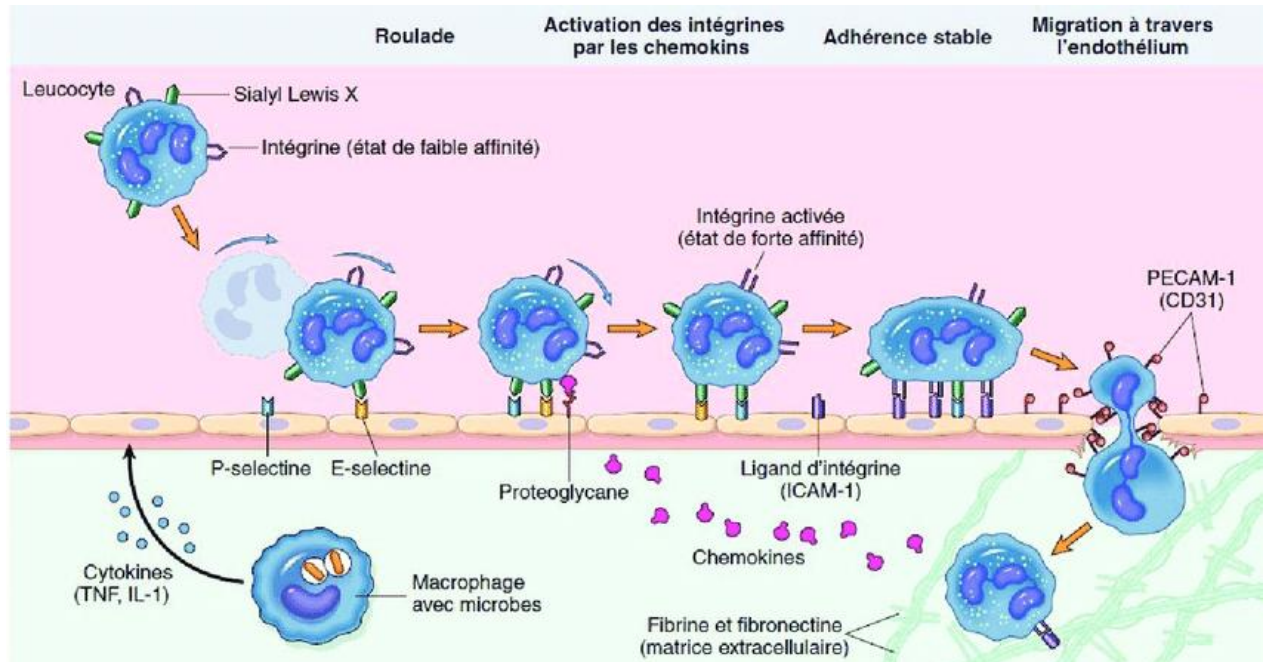
L’altération des parois vasculaires entraîne l’apparition de nouveaux récepteurs des cellules endothéliales comme ELAM -1 (Endothélial leucocyte adhésion Molécule -1) et ICAM-1( Intracellulaire Adhésion Molécules -1) , ce qui accentue les phénomènes d’extravasation et de margination des cellules vers les tissus lésés (figure 2) . Ce phénomène est amplifié sous l’effet de la sécrétion de chimiokines par les cellules des parois vasculaires altérées.

### **1.1.1.5.2. La phase cellulaire**

L’étape initiale de la phase cellulaire consiste en une margination des cellules de la circulation sanguine vers le site de l’agression. Dès le début des phénomènes vasculaires , les polynucléaires neutrophiles (PN) et les monocytes quittent la partie centrale du flux sanguin pour gagner la paroi des vaisseaux , c’est la « margination » ,

et y adhèrent ,c'est « l'adhérence » Les neutrophiles ainsi marginaux visibles le long des cellules endothéliales de la zone lésée vont traverser la paroi (diapédèse) sous l'effet des chimiokines (IL8 ,MCP1,IP-10) et vont tenter de nettoyer la zone lésée (AYMERIC et LEFRANC ,2009) . La première étape implique la fixation réversible des leucocytes à l'endothélium et leur ligand présent sur les leucocytes : l'antigène sialyl-Lewis (figure 2). Cette interaction ne permet pas l'ancrage stable du leucocyte qui va simplement rouler à la surface de l'endothélium.

La fixation stable nécessite des interactions plus fortes qui mettent en jeu le couple ICAM-1 sur l'endothélium et LFA-1 sur le leucocyte . Cette interaction bloque le leucocyte et permet sa migration à travers l'endothélium (figure 2) .La migration dépend de la concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site de l'infection .Au niveau des tissus infectés, les PN peuvent éliminer de nombreux pathogènes par phagocytose . Cette dernière peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques des structures présentes à la surface de la bactérie, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément.



**Figure 2 : mécanismes d'adhérence des leucocytes à l'endothélium vasculaire (GOODRUM ,2005)**

### 1.1.1.5.3-La phase de résolution



Cette phase dépend du degré des lésions tissulaires .En effet, dans les conditions les plus favorables , les agents agresseurs sont éliminés par les PN et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages . Ces derniers vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles même. Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu .Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intracellulaire, comme le collagène, la fibronectine, la laminine pour permettre la reconstruction des tissus (ORTEGA-GOMEZ et al,2013) .

### **1.1.1.6.Les protéines de l'inflammation**

#### **1.1.1.6.1- La protéine C -réactive (CRP)**

La CRP est un polypeptide non glycosylé de 120 kDa constitué de 5 sous unités identiques (protomères) reliées entre elles par les liaisons non covalentes .Chaque sous unité est composé de 206 acides aminés et de deux sites : un site de reconnaissance et un site effecteur (CHANDRASHEKARA ,2014) . Cette protéine a été découverte pour la première fois par Till et Francis en 1930 dans le sérum des patients atteints de pneumo cocciques ) .RAMAMOORTHY et al 2012

La CRP est synthétisé par les hépatocytes sous l'action de cytokines pro inflammatoires en particulier IL6 et il est classé parmi les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sur la base de l'augmentation de sa concentration durant l'infection et l'inflammation.

#### **- Role biologique**

Le rôle physiologique de la CRP réside dans ses propriétés anti-infectueuse et anti-inflammatoire. En effet de par sa conformation, elle reconnaît la phosphocoline à la surface de nombreuses bactéries, elle active également la voie classique du complément et facilite la phagocytose par les polynucléaires grâce à l'opsonisation (DUPUY et al, 2003 ; CHANDRASHEKARA , 2014) . Elle neutralise les cytokines et les radicaux libres ce qui lui confère un rôle anti inflammatoire et elle a aussi une activité pro-coagulante par surexpression du facteur tissulaire des monocytes (CHANDRASHEKARA , 2014).

### **-Variations physiologiques**

Chez le sujet sain la concentration plasmatique de la CRP est habituellement inférieure à 6mg/l. En cas d'inflammation cette protéine augmente dans les 6-9 premières heures, pour atteindre un pic après 24-72 heures. La concentration de cette protéine diminue rapidement après résolution du syndrome inflammatoire, avec une demie -vie de 24 heures. Sa concentration sérique ne connaît pas de variations avec l'âge ni le sexe, mais elle est élevée durant la grossesse, après prise d'œstrogène et après inhalation de fumée de cigarette.

La concentration sérique de la CRP augmente dans les rhumatismes inflammatoires ( polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthropathies ) et dans les maladies systémiques ( Lupus érythémateux, vascularites ..... ) dans les maladies d'Horton , la CRP peut atteindre une valeur de 100 mg/l (CEBRA , 2007 ; BENEYTOUT et al , 2011) .

Cette protéine constitue un marqueur biochimique précoce des maladies infectieuses, en effet sa concentration augmente fortement en cas d'infections bactériennes. Elle est utilisée dans le dépistage d'une infection de fin de grossesse, d'une infection néonatale et des infections post-opératoires.

#### **1.1.1.6.2- la procalcitonine ( PCT)**

La PCT est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation, elle est une pro-hormone, précurseur de la calcitonine qui est une hormone produite par les cellules C de la glande thyroïdienne , en réponse à des stimulations hormonales

La PCT est un polypeptide de 116 acides aminés et d'environ 12.6 kDa. Elle est composée de 3 peptides distincts dont la calcitonine, la kata calcitonine et l' amino-calcitonine constituant la partie bioactive (BECKER et al,2010) . Elle est produite de façon physiologique dans les cellules C thyroïdiennes en réponse à un stimulus hormonal chez le sujet sain, par ailleurs, elle peut être synthétisée par d'autres cellules notamment les hépatocytes et ceci en réponse à des stimuli pro inflammatoires et en particulier sous l'effet des substances bactériennes, sa production est en effet très spécifique de l'origine bactérienne du syndrome inflammatoire. (WOLFF et JULY – GUILLOU ,2011)

### **-Rôles biologiques**

Permis le rôle de précurseur de la calcitonine , la PCT joue un rôle physiologique dans le sepsis (RHEE ,2017 ;TRAN et al,2016) , elle exerce un effet chimio attractant sur les leucocytes et module la synthèse du monoxyde d'azote par les cellules endothéliales et elle intervient également dans l'augmentation de l'expression des marqueurs de surface des neutrophiles et des lymphocytes ( CD 16 , CD 14 respectivement )(BECKER et al,2010) .

### **-Variations physiologiques**

La PCT n'est pas détectable dans les premières heures de l'infection, elle le devient vers la quatrième heure ce qui en fait d'elle le marqueur le plus précoce de la phase aiguë de l'inflammation. Elle est sécrétée précocement lors des états septiques, en 3 à 4 heures puis son taux s'élève rapidement jusqu'à atteindre un plateau vers la sixième heure et reste ainsi pendant au moins 24 heures. Sa demi-vie d'élimination est de 22 à 35 heures.

Chez les sujets sains, la concentration plasmatique de PCT est inférieure à 0.05ug/l , chez les patients septiques en situation de sepsis sévère ou de choc septique cette concentration peut augmenter jusqu'à 1000 µg /l .

#### **1.1.1.6.3- L'orosomucoïde**

L'orosomucoïde ou a1 glycoprotéine acide est une protéine glycosylée de 44 kDa et très acide ; Elle est composée de 183 acides aminés et de cinq oligosaccharides

N-liés. Les cinq chaînes de glucides représentent environ 40 % de la masse totale et rendent cette protéine très soluble et lui confèrent des propriétés acides (pH = 2.8 - 3.8) avec une charge négative nette au pH physiologique (TAGUCHI et al ,2013 ; LUO et al ,2015).

Elle est principalement synthétisée dans le foie sous l'action des cytokines pro inflammatoires et secrétée dans la circulation sanguine, par ailleurs d'autres organes, y compris le cœur, l'estomac et les poumons, peuvent également synthétiser cette protéine.

### **-Rôles biologiques**

Les rôles biologiques de l'orosomucoïde sont mal connus, cependant selon des études *in vivo* et *in vitro*, cette protéine intervient dans la défense anti infectieuse, inhibe la prolifération lymphocytaires, diminue la phagocytose des polynucléaires et l'agrégation plaquettaire et de son caractère acide, elle se lie fortement aux molécules basiques notamment à certains médicaments et la médiation du métabolisme des sphingolipides (HOCHEPIED et al ,2003 ; TAGUCHI et al ,2011)

#### **1.1.1.6.4-l'haptoglobine (Hp)**

L'H p est une  $\alpha_2$  glycoprotéine formée de deux chaînes B identiques et de deux chaînes  $\alpha$  différentes ( $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ) lui conférant un polymorphisme génétique (GALICIA et CEUPPENS, 2011 ; VANUYTSEL et al, 2013) ; on distingue 3 phénotypes : Hp1-1 (85 k Da), H p 1-2 (120) et H p 2-2 (170 k Da) . Cette glycoprotéine est synthétisée par le foie ainsi que par d'autres cellules telles que les neutrophiles et les monocytes

### **-Rôles biologiques**

L'H p est une protéine qui se lie à l'hémoglobine empêchant ainsi la perte de fer et la destruction rénale .en effet, elle fixe l'hémoglobine libre pour former des complexes H p-H b.

Ces derniers sont rapidement éliminés et dégradés par les macrophages via le récepteur de surface cellulaire CD163 (NIELSEN et al,2013). Elle agit également comme antioxydant, possède une activité antibactérienne et un rôle immuno modulateur (QUAYE , 2008)

## - Variations physiopathologiques

La concentration sérique normale d'H p est de 0.3 g/l. Elle augmente 3 à 4 jours après le début de la réaction inflammatoire. Sa demi-vie est de 3 à 6 jours et le retour à la valeur normale s'effectue entre 10 et 15 jours. Elle est une protéine majeure de l'inflammation ; sa concentration sérique peut être multipliée par un facteur de 2 à 4. Elle permet avec la CRP, soit de confirmer soit d'infirmer un syndrome inflammatoire lorsque la VS a été déjà pratiquée (BENEYTOUT et al, 2011). Sa concentration sérique est abaissée en cas d'insuffisance hépatique et d'hémolyses intravasculaires.

### 1.1.1.6.5- La ferritine

La ferritine est une macromolécule formée d'un assemblage de 24 sous unités de types H et L (H =heavy; L = light) , la sous unité H est impliqué dans le transport du fer , alors que la sous unité L est responsable du stockage à long terme du fer dans le foie et la rate ( BERTINI et al,2012). Cette macromolécule est présente dans les monocytes –macrophages du foie , de la moelle osseuse et de la rate , elle est également retrouvée dans le cytoplasme des hépatocytes, des leucocytes, des hématies et dans les cellules de divers organes notamment le rein, le cœur , le poumon et le placenta . La ferritine est connue sous le nom d'Apo-ferritine

### -Rôles biologiques :

En plus de son rôle dans le stockage du fer , la ferritine joue aussi un rôle dans les macrophages ou elle recycle le fer à partir des vieux globules rouges et le transfère à l'Apo ferritine . Elle est également une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, sa production augmente en cas d'activation macrophagique (KELL et PRETORIUS, 2014)

### -variations physiopathologiques

La concentration normale en ferritine se situe entre 20 et 200 µg/l chez l'homme et entre 30 et 300 µg/l chez la femme. Elle est basse à la puberté et varie selon l'âge et le sexe. (BENRYTOUT et al, 2011). La concentration sérique en

ferritine baisse en cas de carence en fer et augmente dans les anomalies de l'érythropoïèse, les syndromes inflammatoires, la cirrhose et l'hyperthyroïdie.

### **1.1.1.6.6- la transferrine**

La transferrine ou sidérophiline est une glycoprotéine sérique d'environ 80 kDa, migrant avec les b 1- globuline ou électrophorèse. Elle présente un polymorphisme génétique se traduisant par l'existence d'une vingtaine d'iso transferrines.

La synthèse de la transferrine a lieu essentiellement dans les hépatocytes et les macrophages des organes lymphoïdes. Le taux de synthèse dans l'hépatocyte est inversement proportionnel à la quantité de fer présente dans la cellule. Ainsi, une diminution des réserves en fer entraîne une augmentation de la transferrine alors qu'une surcharge martiale la diminue (CERBA ,2007)

#### **- Rôles biologiques**

Le rôle physiologique de la transferrine est le transport du fer .Elle intervient dans le métabolisme martial à plusieurs niveaux :

- Elle assure assure le transfert du fer des macrophages médullaire aux érythroblastes pour les besoins de l'érythropoïèse. En effet, seul le fer lié à la transferrine peut être fixé par les érythroblastes du fait de la présence des récepteurs membranaires de la transferrine à la surface (MOURA ,et al,2015)
- Elle transport également le fer du plasma vers l'hépatocyte pour sa mise en réserve et le capte des réserves ( foie ,cellules du système réticulo-endothélial)
- Elle joue un rôle capitale dans la régulation de l'absorption intestinale du fer.

#### **-Variation physiopathologique**

La concentration sérique normale de la transferrine est de 2 à 3g /l et sa demi-vie est de 8 jours .Cette concentration baisse dans le cas du syndrome inflammatoire (3 à 4 jours après le début de la réaction inflammatoire), mais également en cas de

dénutrition, d'insuffisance hépatocellulaire et de fuite protéique (atteinte glomérulaire, brûlures)

Elle augmente en cas de carence en fer, d'hépatite virale et pendant la grossesse sous l'influence des œstrogènes. l'intérêt du dosage de cette protéine réside dans le diagnostic des carences en fer qui peuvent accompagner un syndrome inflammatoire ( CERBA ,2007 ;BENEYTOUT et al 2011)

### **1.1.1.6.7- Le fibrinogène**

Le fibrinogène est un glycoprotéine soluble hexamérique de 360 kDa , composée de trois paires de chaînes peptidiques homologues, dites alpha, bêta et gamma , liées entre elles par des ponts disulfures (ARBUSTINI ,et al ,2013). Cette glycoprotéine est synthétisée au niveau hépatique, elle est un facteur de coagulation, protéine de plasma sanguin qui se transforme en fibrine lors de la coagulation

#### **-Rôles biologiques**

Le fibrinogène est un acteur majeur dans la formation de thrombus, il est clivé par la thrombine pour former la fibrine, qui est le composant le plus abondant du caillot sanguin.

Il intervient également dans l'inflammation , comme facteur pro inflammatoire des maladies auto-immunes et inflammatoire telles que la polyarthrite rhumatoïde , la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires intestinales en interférant avec les réponses immuno inflammatoires en se liant aux cellules immunitaires par les interactions ligand-récepteur (DAVALOS et AKASSOGLU , 2012), stimule l'angiogenèse dans les tumeurs et favorise la prolifération des fibroblastes.

#### **-Variations physiopathologique**

La valeur de référence du fibrinogène est de 2 à 4g/l et sa demi vie est de 120 heures.

La concentration plasmatique du fibrinogène augmente au cours des syndromes inflammatoires et des cancers, au cours des syndromes néphrotiques, chez les patients infectés par le VIH et chez les sujets tabagiques

Son élévation est également associée à l'angor, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires. La concentration du fibrinogène baisse en cas d'insuffisance hépatocellulaire et en cas des syndromes des défibrination : coagulation intra vasculaire disséminée ou fibrinolyse primitive ou thérapeutique (CERBA, 2007)

### **1.1.1.6.8- L' $\alpha$ 1-antitrypsine**

L' $\alpha$  1 antitrypsine appelé aussi  $\alpha$  1-protéase ou encore  $\alpha$  1-anti protéinase inhibiteur, est une glycoprotéine uni peptidique de 52 kDa , composant trois chaînes d'oligosaccharides ( LUISSIER et WILSON ,2016). Sa biosynthèse est hépatique et elle constitue 80 % des  $\alpha$  1-globulines des protéinogramme normal, à côté de l'orosomucoïde. elle est retrouvée dans la plupart des liquides biologiques du fait de sa faible taille, et en particulier dans les liquides bronchiques

#### **-Rôles biologiques**

L' $\alpha$  1 antitrypsine est inhibiteur puissant des enzymes protéolytiques , elle inactive seulement les serines protéases (famille des serpins) dont l'élastase leucocytaire de façon prédominante, la trypsine, la thrombine, la plasmine et la chymotrypsine . La molécule de m'  $\alpha$ 1 antitrypsine forme avec la molécule de protéase un complexe qui est détruit par les macrophages ; Cette action protège les tissus, en particulier pulmonaires, de l'action des protéases leucocytaires ou bactériennes.

Elle est également une protéine de la réaction inflammatoire aigüe dont le taux sérique double ou triple au cours de cette réaction, présentant ainsi une fonction anticoagulant. Elle est impliquée également dans la phase de restauration cellulaire post inflammatoire sous forme des complexes avec les IgA sécrétoires, protégeant ainsi les fibres élastiques néoformées de la protéolyse

#### **-Variations physiopathologique**

La concentration sérique de l' $\alpha$  1 antitrypsine augmente dans les rhumatismes, les infections, les processus de nécrose tissulaire, de tumeurs malignes et de traumatisme. Elle est aussi augmentée, physiologiquement au cours de la grossesse,



après administration de médicaments ( contraceptifs oraux, stéroïdes ). Une perte protéique importante d'origine rénale ou intestinale, un mécanisme d'hyperconsommation locale au niveau du foyer inflammatoire, la maladie des membranes hyalines chez l'enfant entraînent une diminution des taux sériques d' $\alpha$ 1 antitrypsine (CERBA, 2007)

### **- L' $\alpha$ 2-macroglobuline**

L' $\alpha$  2-macroglobuline est une glycoprotéine relativement abondante dans le sérum de 720 kDa environ, constituée de quatre sous-unités identiques reliées par des ponts disulfures (REHMAN et al, 2011), Elle est synthétisée en majeure partie par le foie, mais les macrophages, les fibroblastes et certaines cellules tumorales peuvent aussi la synthétiser et la sécréter.

### **-Rôles biologiques**

L' $\alpha$  2 macro globuline inhibe l'activité protéolytique de nombreuses protéases, comme la trypsine et la plasmine (CHEN et al, 2014) .une molécule d' $\alpha$  2-macroglobuline comporte deux cavités pouvant lier une ou deux molécules de protéases. Cette liaison induit un changement de conformation de l' $\alpha$  2-macroglobuline, provoquant une inhibition de l'activité protéasique et faisant apparaître à sa surface un récepteur reconnu par le système réticulo-endothélial qui assure l'élimination du complexe (WRONG et DESSEN, 2014). Elle inhibe aussi l'activité de protéases issues de cellules tumorales, réduisant la progression des métastases.

Présente à concentration élevée chez le nouveau-né et l'enfant, elle exerce un rôle anticoagulant en complexant l'a-thrombine, mais elle possède aussi une activité pro coagulant en inhibant la protéine C activée, une protéine anticoagulante. A côté de son rôle d'inhibiteur de protéases, l' $\alpha$  2 macroglobuline sert de protéine de transport pour de nombreux facteurs de croissance et hormones, ce qui suggère un rôle de l' $\alpha$ 2-macroglobuline dans la distribution et la clairance des cytokines et des facteurs de croissance ( CERBA ;2007)

### **-Variations physiopathologiques**

Les valeurs usuelles sont de 1.3 à 3g/l .On observe une augmentation de l'α 2-macroglobuline dans le syndrome néphrotique, par augmentation de synthèse, dans la fibrose hépatique, chez le diabétique, étant un marqueur précoce et spécifique des complications vasculaires de la microcirculation, dans le syndrome inflammatoire et dans certains cancers (CERBA, 2007).Une diminution en général très modérée est retrouvée dans les pneumopathies aiguës, les pleurésies, la lithiase biliaire ou rénale, l'infarctus du myocarde, les ulcères gastroduodénaux et les gastrites. Une diminution marquée d'α 2-macroglobuline (<0.5g/l) est associée à la présence des métastases osseuses de patients souffrants de cancer de la prostate

### **1.1.1.6.9-les composants du complément**

Les protéines du complément sont synthétisées par l'hépatocyte et les macrophages. Dans la réaction inflammatoire, on observe une augmentation des concentrations sériques des protéines du complément et de leur activité fonctionnelle ; cela peut être mis en évidence par le complément hémolytique (CH50) qui est un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle de la voie classique et de la voie finale commune ( CERBA, 2007)

- **La fraction C3**

Le C3 est le constituant majeur du système du complément, système impliqué dans la défense anti-infectieuse, dans la clairance des complexes immuns, dans l'inflammation et dans la régulation de la réponse immunitaire spécifique. C'est une b- globuline formée de deux chaînes polypeptidiques, a (100 kDa) et b (75kDa). Il est synthétisé par les hépatocytes (90%) et les macrophages

L'activation du C3 par hydrolyse spontanée ou par clivage par une C3 convertase, est l'étape clé du processus d'activation du complément. La C3 convertase peut être générée par la voie classique ou par la voie alterne

### **-Rôles biologiques**

Les C3 convertase de la voie classique et de la voie alterne induisent dans le plasma le clivage de C3 en fragments doués d'activités biologiques différentes :

-libération dans la phase fluide d'un fragment de 10 kDa (C3a), qui a les propriétés d'anaphylatoxines . Ce fragment possède de nombreuses cibles : muscles lisses, mastocytes, macrophages, monocytes, polynucléaires et l'endothélium vasculaire

La liaison de C3a à sa cible provoque la dégranulation des basophiles et mastocytes, une libération d'histamine ; une augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation avec augmentation du flux sanguin et une contraction des muscles lisses c'est la réaction inflammatoire

-la C3b active à son tour la séquence terminale lytique de C5 à C9. Ce fragment peut se fixer par liaison covalente à l'antigène ou à la surface activatrice (opsonisation), et aussi se lier à plusieurs récepteurs du complément (CR1, 2 , 3, 4, 5) répartis sur toutes les cellules impliquées dans la réponse immunitaire notamment les polynucléaires, les monocytes, les lymphocytes B et T. Ainsi, lorsque des complexes immuns sont opsonisés par le C3b, la liaison du CR1 des érythrocytes permet la solubilisation des complexes, et leur clairance par le système mono phagocytaire ( foie, rate)

### -Variations physiopathologiques

Les valeurs usuelles de la fraction C3 vont de 0.9 à 1.8g/l . Cette fraction du complément est la plus abondante du sérum, Elle augmente dans le syndrome inflammatoire, la cirrhose biliaire primitive . Elle baisse lors de l'activation du complément, en cas de polyarthrite à un stade avancé, de lupus érythémateux systémique et d'anémie hémolytique

#### • **La fraction C4**

La fraction C4 du complément est une protéine d'environ 200 kDa, qui participe à l'activation de la voie classique du complément par reconnaissance d'anticorps complexés à leur antigène

La concentration sérique du C4 est augmentée lors de maladies infectieuses systémiques, lors d'états inflammatoires chroniques non infectueux (principalement dans les formes chronique de la polyarthrite rhumatoïde) et physiologiques (grossesse).

Une diminution du taux de C4 ou une absence totale de C4 se rencontrent en cas de maladie à complexes immuns, de lupus érythémateux disséminé, de thyroïdie auto-immune et de dermatomyosite juvénile. Les infections telles que les méningites bactériennes et virales, ainsi que les infections à streptocoques, staphylocoques, et les pneumonies, s'accompagnent également d'une diminution du taux de C4.

Le dosage du C4 permet une plus grande différenciation lorsque le taux de C3 est diminué.

Si la concentration en C4 est normale, il existe avec certaine probabilité une activation de la voie alterne. Le dosage de C4 est principalement utilisé pour le suivi d'états qui sont accompagnés d'une hypo complémentémie .

#### **1.1.1.6.10-Serum amyloïde A protéine (SAA)**

La protéine SAA est une protéine de 104 acides aminés et de 12.5 Da. Elle est une protéine de la phase aigue de l'inflammation, synthétisée par les hépatocytes sous l'action de cytokines notamment l'IL1. Dans la circulation sanguine, cette protéine est associée aux lipoprotéines de haute densité (HDL) sous forme d'une apolipoprotéine

Au site inflammatoire, les macrophages accumulent du cholestérol provenant des débris des membranes cellulaires, cette apolipoprotéine participe à l'évacuation et au catabolisme du cholestérol de ces macrophages, en contribuant à la formation, à partir des HDL circulantes, d'HDL3 dites inflammatoires, captés au niveau du foie (POITOU et al, 2008). Chez le sujet sain, les valeurs usuelles son habituellement <15 mg/l. On observe une élévation précoce du taux de la SAA lors de la réaction inflammatoire, et son amplitude peut être très importante (1000\*)

#### **1.1.1.6.11- La Céruléoplasmine**

La céruléoplasmine est une glycoprotéine de 135 kDa, migrant dans la zone de  $\alpha_2$  globulines. Elle est synthétisée dans les microsomes du foie en deux étapes : élaboration de l'apocéruléoplasmine . puis incorporation des atomes de cuivres et formation de l'enzyme active. Cette –ci transporte 6 atomes de cuivres, ce qui lui confère une couleur bleue foncé. Elle est liée à 80 % du cuivre plasmatique ( LINDER ,2016)

Les rôles physiologiques de la céruléoplasmine sont multiples : transporteur du cuivre, synthèse du collagène, agent antioxydant et relation avec le métabolisme du fer (le fer<sup>++</sup> est oxydé par la céruléoplasmine) (MAHJAN et al 2011 ; LINDER, 2016). Chez l'adulte, les valeurs usuelles de la céruléoplasmine sont de 0.2 à 0.6 g/l. Il existe des variations en fonction de l'âge. A la naissance, les taux sont environ deux fois plus faibles, le taux adulte étant atteint à l'âge de 3 à 6 mois

Une augmentation de la céruléoplasmine est observée dans les infections aiguës ou chroniques, les syndromes inflammatoires associés à des affections rhumatismales ou dermatologiques et au cours de la grossesse et lors de la prise de l'estrogène (contraceptif oral, traitement hormonal substitutif de la ménopause). Une diminution de la céruléoplasmine est observée dans les états de dénutrition sévère, les néphropathies et les hépatites chroniques

### **1.1.1.6.12- Les facteurs rhumatoïdes**

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont auto-anticorps dirigés contre le fragment cristallisable (FC) des immunoglobulines (Ig) G humaines et animales. Ils sont classiquement de type IgM. Ceux-ci sont des FR agglutinants détectables par les tests d'agglutination classiques (test de Waaler-Rose) ou par des tests immunologiques (néphélogéométrie, dosage immuno-enzymatique), mais il en existe des FR non agglutinants de type IgA et IgG, détectables uniquement par les tests immunologiques (CERBA, 2007)

Les FR sont présents au cours de nombreuses pathologies rhumatologiques et infectieuses. Ils sont très utilisés pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (GERDHARD, 2014). En faible quantité, ils facilitent l'élimination des complexes immuns et participent à la première ligne de défense anti-infectieuse. Au cours des maladies auto-immunes, ils empêchent la capture des complexes immuns par les récepteurs glomérulaires, ce qui diminue le risque d'atteinte rénale. Dans la PR, ils favorisent l'inflammation en activant le complément (SONG et KANG, 2010)

### **1.1.1.7- les médiateurs de l'inflammation**

#### **1.1.1.7.1- Facteurs de coagulations**

L'activation du facteur XII par des éléments figurés ou solides (collagène), des composés biologiques (LPS des bactéries, plasmine) et immunologiques (complexes immuns) déclenche la coagulation et aboutit à la formation de fibrine qui vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation plaquettaire. La fibrine ainsi formée est un puissant agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles mais elle intervient aussi dans la perméabilité vasculaire en agissant sur le système kinine (BATTEUX et al, 2003)

### **1.1.1.7.2-le système de kinines**

Les kininogènes, précurseurs inactifs des kinines donnent naissance sous l'effet des kallikreines à de nombreux petits peptides vaso-actifs qui augmentent la chaleur et la douleur. Ces peptides sont rapidement détruits sous l'effet des kininases. La bradykinine produit emblématique de cette famille est un nanopeptide qui augmente la perméabilité vasculaire, elle est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément ce qui amplifie la réaction inflammatoire (BATTEUX et al 2003)

### **1.1.1.7.3- Les dérivés de l'acide arachidonique**

La bradykinine potentialise l'effet des prostaglandines et stimule la phospholipase A2, cette dernière favorise la formation de l'acide arachidonique des phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclooxygénase à la l'érythème, la douleur et la fièvre, et par la voie de la 5-lipoxygénase aux leucotréines qui ont une forte activité chimiotactique et chimiocénétique sur le PN

### **1.1.1.7.4- Le PAF –acéter**

Le PAF-acéter (platelet activating factor) est un médiateur produit au cours de l'activation plaquettaire. C'est un phospholipide membranaire produit aussi par les monocytes, les macrophages et les cellules endothéliales, il est le plus puissant des agrégants plaquettaires connus, il a aussi une action chimiotactique sur les PN, active les phagocytes et agit sur les fibroblastes et fibres musculaire.

### **1.1.1.7.5- Les cytokines et chimiokines**

Une des fonctions de la réponse innée est le recrutement sur le site infectieux d'un grand nombre de cellules phagocytaires et de molécules effectrices . Ce recrutement est assuré par la sécrétion de cytokines par les cellules de l'immunité innée. Les cytokines produites en réponse à une infection sont l'IL1, l'IL6, l'IL 8, l'IL 12 et le TNF. Elles exercent des actions locales et systémiques

Les cytokines pro inflammatoires ( l' IL1 , l'IL 6 et TNF) jouent un rôle primordial dans la régulation des cellules phagocytaires et sont susceptibles d'intervenir lors de chacune des étapes qui gouvernent la fonction pro inflammatoire de ces cellules . Elles interviennent en particulier dans les phénomènes d'adhérence à l'endothélium , de déplacement orienté vers le site de l'agression et de phagocytose

Les chimiokines sont des petits peptides synthétisés par les phagocytes qui ont la propriété d'être chimiotactique pour les leucocytes. Elles permettent le recrutement des monocytes et des polynucléaires du sang vers le site infectieux. Certaines chimiokines comme MCP -1, l'IL8 ou IP-10 interviennent aussi dans la réponse inflammatoire en attirant des PN

Ces trois chimiokines sont produites par les cellules endothéliales agressées (BATTEAUX et al 2003).

### **- les molécules d'adhérence**

Les mécanismes de la diapédèse des leucocytes reposent sur l'expression de plusieurs types de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales vasculaires et des leucocytes (LEY 2003 ; HERTER et ZARBOCK 2013)

- Les sélectines ( L , E et P) sont responsables d'une interaction cellulaire transitoire entraînant le roulement des leucocytes sur la paroi ,vasculaire
- Les  $\beta$ 2 intégrines leucocytaires activées par un ensemble de molécule pro-adhérent ( agents chimiotactiques , chimiokines) assurent une adhérence de forte affinité des leucocytes en interagissant avec leurs contre-récepteurs

endothéliaux ICAM-1 et VCAM-1 dont l'expression est sous le contrôle de cytokines inflammatoires

- La migration trans-endothéliale dirigée selon un gradient chimiotactique, paraît alors dépendre des molécules PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule) exprimées à la surface des leucocytes et au niveau des jonctions endothéliales
- Enfin, la rétention tissulaire des leucocytes est assurée par interaction de leurs intégrines (principalement  $\beta 1$ ) avec protéines de la matrice extracellulaire ou avec des cellules résidentes des tissus.

## **1.2 Méthodes d'exploration biologique du syndrome inflammatoire**

### **1.2.1. La vitesse de sédimentation**

La vitesse de sédimentation ou VS reste un examen très utilisé. C'est un examen biologique simple pour détecter un syndrome inflammatoire mais dont il faut bien en connaître les limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut parfois rassurer à tort.

De plus, il faut savoir que les cas d'une VS augmentée isolée ne sont pas rares (20%) !

En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser une électrophorèse des protéines sériques pour éliminer une dys globulinémie mono ou poly clonale.

### **Mesure de la vitesse de sédimentation**

Cette analyse consiste à mesurer, en millimètres, la hauteur de la colonne de sédiments constitués par les éléments du sang et les protéines sériques, lorsque le sang est mis dans un étroit tube appelé tube de Wintergreen, dressé à la verticale.

Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en "rouleaux" qui



sédimentent plus vite que les hématies isolées. La première lecture de résultats se fait au bout d'une heure ; la deuxième au bout de deux heures et la troisième après vingt quatre heures. Bien que classiques, les mesures de la VS à la deuxième et vingt quatrième heure sont inutiles car elles n'apportent pas plus de renseignement qu'une mesure à la première heure. Les valeurs standards de la VS sont données dans le tableau I.

Tableau I - Valeurs standards de la VS chez l'être humain

	Homme	Femme
Jeune	<15	<20
Agé	<20	<25

La VS de la deuxième heure est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 20 mm.

### **Augmentation non pathologiques de la VS**

- la mesure de la VS n'est pas pratiquée pendant la grossesse car à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, elle est régulièrement élevée et des valeurs de 40-50 mm sont habituelles.
- La prise de médicaments tels les œstro-progestatifs, l'héparine... accélèrent la VS.
- Une erreur technique comme l'utilisation d'un tube non vertical ou non immobile, une température ambiante trop élevée, un prélèvement mal anti-coagulé peuvent fausser les résultats
- Au-delà de 50 ans la VS croit avec l'âge, surtout chez les femmes ménopausées.
- Une anémie sévère entraîne une multiplication par 2 voire 3 de la VS.

### **Accélération pathologiques de la VS**

Une accélération de la VS indique un état inflammatoire sans préjuger de sa nature ; elle peut être d'origine :

- infectieuse, qui est la cause la plus fréquente. Après guérison d'une infection grave, la VS peut rester accélérée pendant plusieurs mois mais elle doit diminuer régulièrement.
- Tumorale
- Métabolique (crise de goutte)
- Non spécifique : maladies auto-immunes, sarcoïdose

### **VS faussement basse**

Ici, la VS reste basse alors qu'il y a un syndrome inflammatoire. On retrouve cette situation dans les cas suivants :

- une polyglobulie : par un phénomène électrostatique, les globules rouges se repoussent

quand l'hématocrite croît, ce qui fait chuter la VS

- une hyperleucocytose
- un syndrome d'hyperviscosité
- des hémoglobinopathies
- un déficit de certaines protéines sériques : hypofibrinémie, hypohaptoglobulinémie...
- une prise de médicaments tels des anti- inflammatoires stéroïdiens (pas les anti-inflammatoires non stéroïdiens)

En conclusion, la mesure de la vitesse de sédimentation est un examen non spécifique : si l'on rencontre des valeurs pathologiques, il faut approfondir en effectuant d'autres analyses et en étudiant la numération de la formule sanguine.

## **1.2.2.L'électrophorèse des protéines sériques**

### **Principe**

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biochimique simple, disponible, et peu coûteux.

C'est une technique physicochimique qui sépare des constituants ionisés dans un champ électrique, elle permet l'analyse et la séparation des protéines sériques en plusieurs fractions selon leurs propriétés physiques, Essentiellement selon la taille et la charge électrique de ces molécules, elle donne une appréciation quantitative mais aussi qualitative sur les différentes fractions des protéines plasmatiques

### **Intérêt de l'électrophorèse des protéines sériques dans le diagnostic biologique du syndrome inflammatoire**

L'électrophorèse permet d'objectiver des anomalies propres à chaque groupe de protéines sériques ce qui nous permet de parler de dysprotéinémie c'est -à-dire une anomalie quantitative portant sur un ou plusieurs groupe de protéines et pouvant s'accompagner ou non d'une hypo protéinémie.

Elle permet une séparation très fine des différentes fractions protéiques, et elle est très facile à mettre en ouvre. Elle permet aussi de traiter simultanément plusieurs échantillons.

### **Protidogramme normal**

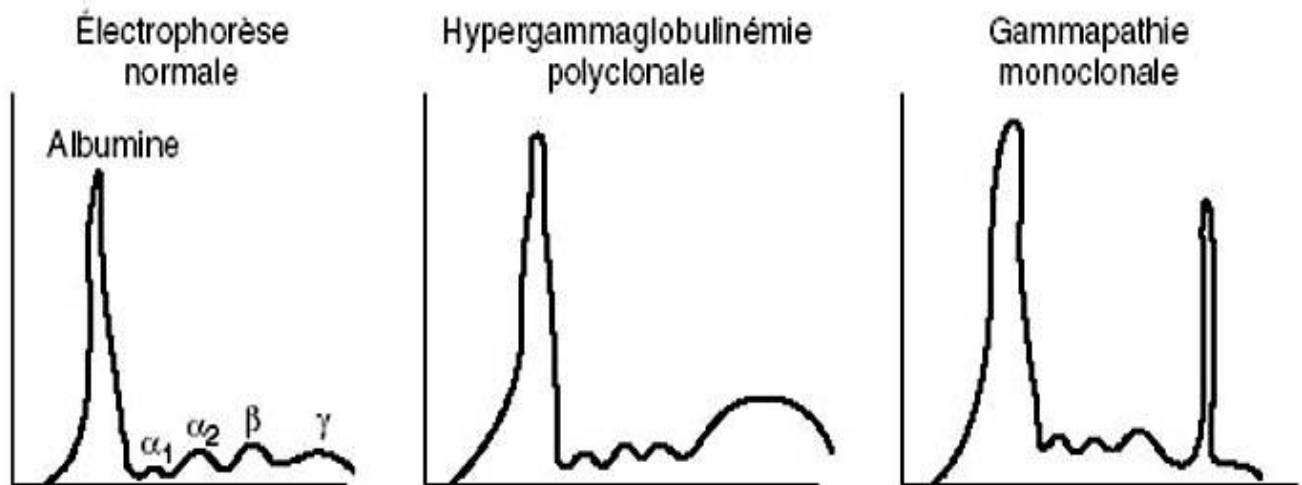
Le profil électrophorétique normal permet d'individualiser cinq fractions de l'anode vers la cathode :

- L'albumine : 33 à 50 g par litre
- Les a1 globulines : 1,5 à 4 g par litre, qui comprennent l' $\alpha$ 1 antitrypsine, l'orosomucoïde et l' $\alpha$ 1 anti chymotrypsine.
- L'a2 globulines : 6 à 10 g par litre, qui comprennent notamment l'alpha 2 macroglobuline, l'haptoglobine, la céruléoplasmine.
- Les b2 globulines : 6 à 13 g par litre, qui comprennent notamment la transferrine, le composant C3 du complément.
- Les g globulines : 7.5 à 16 g par litre, qui comprennent les immunoglobulines.
- **Facteurs de variation du profil électrophorétique**

- La modification d'une ou plusieurs fractions électrophorétiques est le plus souvent le reflet d'un processus pathologique.

**-TABLEAU 1. Cas pathologiques**

	<b>Albumine</b>	<b><math>\alpha 1</math></b>	<b><math>\alpha 2</math></b>	<b>B</b>	<b><math>\gamma</math></b>
<b>Profil inflammatoire</b> – aigue – chronique (maladies infectieuses, néoplasiques, allergiques)	N ou diminuée  N ou diminuée	Augmenté  e	N ou diminuée	N  N ou diminuée	N  N ou diminuée
<b>Cirrhose</b>	Diminuée	N ou diminuée	N ou diminuée	N ou augmentée	N ou augmentée
<b>Hypoprotidémie</b> - profil exsudatif - malnutrition	Diminuée	N ou augmenté  e	N ou augmentée  N ou augmentée	N ou augmentée  N ou augmentée	N ou diminuée  N ou augmentée
<b>Syndrome néphrotique</b>	Diminuée	Diminuée	augmentée	N ou augmentée	Diminuée



**Fig1.**Électrophorèse des protéines sériques

### 1.2.3.L'hémogramme

L'hémogramme ou la numération et formule sanguine est un examen hématologique qui consiste en l'analyse des éléments figurés du sang. Au cours du syndrome inflammatoire, l'hémogramme peut s'accompagner de certaines anomalies (BATTEUX et al, 2003), dont on peut citer:

- l'hyper plaquettose qui est fréquente en cas d'inflammation chronique, pouvant parfois atteindre jusqu'à 700 000 éléments par  $\text{mm}^3$ ;

- l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est plutôt un marqueur d'infection notamment à pyogènes mais peut aussi se voir au cours de certaines maladies inflammatoires: Poly arthrite rhumatoïde, vascularites;

- l'anémie inflammatoire se voit au cours des inflammations prolongées, après 3 à 4 semaines d'évolution. C'est une anémie normochrome et microcytaire, a régénérative et à ferritine sérique élevé.

## **1.2.4.Profiles protéiques**

### **Définition**

Le profil protéique (PP) regroupe l'étude simultanée et corrélée de protéines sélectionnées en raison de leur implication dans les grandes fonctions de l'organisme et des significations pathologiques de leurs variations.

Les résultats sont exprimés en pourcentages des valeurs normalisées en fonction de l'âge et du sexe et représentés sous forme de graphique : le profil protéique.

Le concept de profil protéique proposé par P. Giraud et permet de simplifier l'interprétation en visualisant les variations relatives des protéines les unes par rapport aux autres. Il permet aussi de relier entre elles des protéines participant au même processus physiopathologique mais ayant des cinétiques d'évolution différentes, et d'apprécier les amplitudes des perturbations de chaque protéine dosée.

### **-Bio pathologies et indications du dosage**

En fonction de l'aide pratique à apporter au clinicien qui est recherchée, il faut distinguer le PP d'orientation (aide au diagnostic) des PP « ciblés » (suivi de pathologie).

#### **▪ LE PROFIL PROTEIQUE D'ORIENTATION**

Ce profil regroupe 8 protéines : les I g G , I g A, et I g M (immunoglobulines qui sont impliquées dans la réponse immunitaire humorale), la fraction C3 du complément, l'orosomucoïde et l'haptoglobine (protéines « positives » de l'inflammation), la transferrine et l'albumine (protéines « négatives » de l'inflammation et marqueurs de l'état nutritionnel). Ce profil permet l'orientation diagnostique lorsque la clinique est

peu caractéristique : fièvres prolongées, fatigue au long cours, pathologie dysimmunitaire, altération de l'état général, perte de poids, etc

L'électrophorèse des protéines sériques est en général associée au profil protéique afin de mettre en évidence la présence d'une éventuelle dys globulinémie.

## ▪ **LES PROFILS PROTEIQUES CIBLES**

Composés d'un nombre plus réduit de protéines, ces profils permettent d'étudier et de suivre l'évolution de protéines participant à des processus pathologiques plus particuliers (profil protéique immunitaire, inflammatoire, hémolytique, ect ..)

### **1. Methodes de dosages**

Immunochimie : immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie.

### **2. Valeurs de reference**

Les résultats sont exprimés en pourcentages des valeurs normalisées en fonction de l'âge et du sexe être présentés sous forme de graphique .

## **1.3.Des méthodes pour diagnostique différentiel**

### **1.3.1.Méthode immuno-enzymatique ELISA**

#### ▪ **Principe**

L'addition d'anticorps spécifiques à une suspension d'éléments portant les antigènes correspondants provoque l'agglutination des éléments. Il est ainsi possible de détecter la présence d'anticorps déterminés dans un sérum quand on dispose des antigènes correspondants ou, inversement, d'identifier un antigène avec des sérums-tests adéquats. La réaction d'agglutination est aisément mise en évidence en ajoutant à des antigènes placés sur une lame porte-objet des sérums

contenant des anticorps. La liaison des anticorps aux antigènes donne lieu à la formation de complexes immuns insolubles se présentant comme des agrégats visibles à l'œil nu en raison de l'existence de plusieurs sites de fixation de l'antigène sur chaque molécule d'immunoglobuline. C'est le même principe qui est mis en œuvre dans la détermination des groupes sanguins des systèmes ABO et rhésus où l'on utilise des anticorps monoclonaux anti-A, anti-B et anti-Rh pour détecter la présence des marqueurs correspondants sur les globules rouges. C'est également le même principe qui est mis en œuvre dans le sérodiagnostic de différentes maladies infectieuses (syphilis, typhoïde, brucellose) et dans certains tests de grossesse.

### **1.3.2.Immunofluorescence indirecte**

#### **Principe**

L'IFI utilise généralement des coupes de foie de rat ou des cellules tumorales humaines HEP-2 qui sont incubées avec le sérum des patients. Les A c éventuellement liés sont révélés par un deuxième A c anti-immunoglobuline (I g) humaine marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les lames sont ensuite étudiées en microscopie optique à fluorescence et l'on définit des images de fluorescence .Par exemple une fluorescence nucléaire homogène ou mouchetée, une fluorescence des mitochondries ou des centromères.

Cette technique permet par exemple de détecter des A c antinucléaires mais non d'identifier quelle structure nucléaire est reconnue par les A c (ADN ou histones). Pour avoir des renseignements plus précis en IFI, des cultures de cellules transfectées avec le gène d'une protéine connue ou des cultures d'un parasite flagellé de la mouche (*Crithidialuciliae*)riche en ADN double brin (d b) peuvent être utilisées .

### **1.3.3.Test d'agglutination**

#### **Principe :**

L'addition d'anticorps spécifiques à une suspension d'éléments portant les antigènes correspondants provoque l'agglutination des éléments. Il est ainsi possible



de détecter la présence d'anticorps déterminés dans un sérum quand on dispose des antigènes correspondants ou, inversement, d'identifier un antigène avec des sérums-tests adéquats.

La réaction d'agglutination est aisément mise en évidence en ajoutant à des antigènes placés sur une lame porte-objet des sérums contenant des anticorps. La liaison des anticorps aux antigènes donne lieu à la formation de complexes immuns insolubles se présentant comme des agrégats visibles à l'œil nu en raison de l'existence de plusieurs sites de fixation de l'antigène sur chaque molécule d'immunoglobuline.

C'est le même principe qui est mis en œuvre dans la détermination des groupes sanguins des systèmes ABO et rhésus où l'on utilise des anticorps monoclonaux anti-A, anti-B et anti-Rh pour détecter la présence des marqueurs correspondants sur les globules rouges. C'est également le même principe qui est mis en œuvre dans le sérodiagnostic de différentes maladies infectieuses (syphilis, typhoïde, brucellose) et dans certains tests de grossesse.

## **1.4. Pathologies inflammatoires et stratégie de diagnostic**

### **1.4.1. Pathologies infectieuses chroniques**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'infection chronique comme une affection de longue durée (de 6 mois ou plus), qui en règle générale, évolue lentement et qu'il n'y a pas de tendance à la guérison. sont dues à des micro-organismes, tels que les bactéries, les virus (l'hépatite B VIH, tuberculose ....).

#### **✓ Tuberculose :**

#### **Définition**

La tuberculose est une maladie infectieuse provoquée dans la plupart des cas par un

micro-organisme nommé *Mycobacterium tuberculosis*. Ce micro-organisme pénètre habituellement dans le corps humain par inhalation dans les poumons. À partir de la localisation pulmonaire initiale, il diffuse à d'autres parties du corps via le système sanguin, le système lymphatique, les voies aériennes ou par propagation directe à d'autres organes.

- La tuberculose pulmonaire, c.-à-d., la tuberculose qui touche les poumons, est la forme la plus fréquente de la maladie et concerne plus de 80 % des cas. Cette forme est contagieuse.
- La tuberculose extra-pulmonaire atteint des organes autres que les poumons, le plus souvent la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les os et les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux et l'abdomen. La tuberculose peut en fait toucher n'importe quel organe et se répandre dans tout le corps. Cette forme n'est généralement pas contagieuse.

## **le développement de la tuberculose**

Le développement de la tuberculose se fait en deux étapes. La première survient quand une personne est exposée aux bacilles d'un patient atteint d'une forme contagieuse de tuberculose et qu'elle est infectée (infection tuberculeuse).† Lors de la seconde étape, la personne atteinte d'infection tuberculeuse développe divers signes et symptômes indicateurs de la maladie (tuberculose active ).

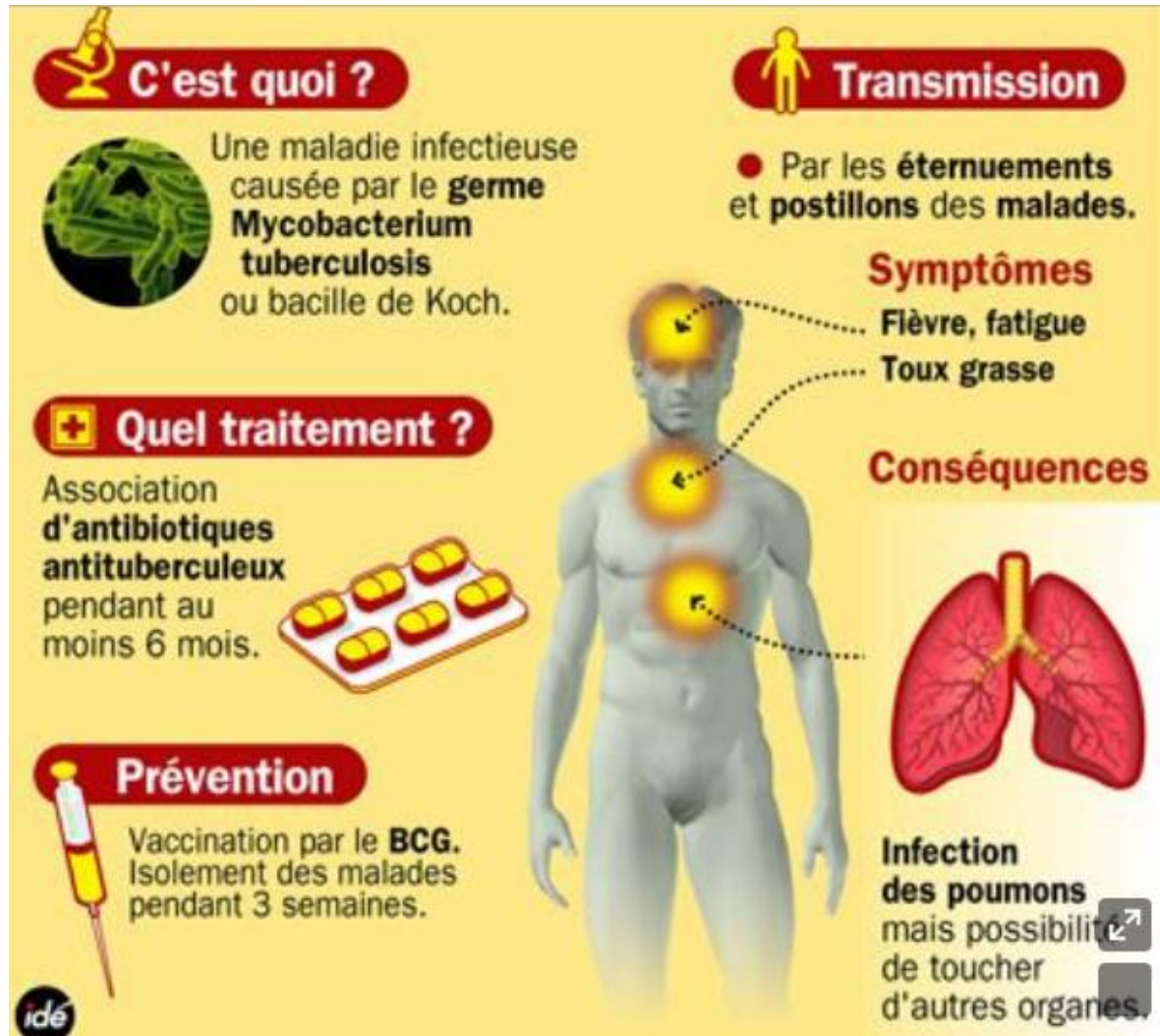
## **Symptômes**

Les symptômes les plus fréquents de tuberculose pulmonaire sont :

- une toux persistant depuis au moins deux semaines.;
- des expectorations parfois striées de sang (hémoptysie), des difficultés respiratoires et des douleurs thoraciques ;
- une perte d'appétit et de poids, un sentiment de malaise général et de fatigue, des sueurs nocturnes et une fièvre.

Les symptômes de tuberculose extra-pulmonaire varient en fonction de l'organe touché. Des douleurs thoraciques dues à une pleurésie tuberculeuse, une inflammation

des ganglions lymphatiques et une importante déformation angulaire de la colonne vertébrale comptent parmi les signes et symptômes de tuberculose extra-pulmonaire.



**Figure 1 :** infection de tuberculose

## **Diagnostic de Tuberculose :**

Toute personne consultant pour une suspicion de tuberculose doit faire l'objet d'un test moléculaire rapide et/ou d'un examen microscopique des expectorations avant toute initiation de traitement.

Certains tests moléculaires rapides (par exemple, XPERT® MTB/RIF ; CEPHIED,

Sunnyvale, CA, États-Unis) permettent de détecter un très grand nombre de cas de tuberculose confirmée bactériologiquement. Un nombre encore plus important de cas de tuberculose peut être détecté par culture. Les tests moléculaires rapides ont aussi l'avantage d'être des outils diagnostiques fiables pour la tuberculose résistante à la rifampicine. Parmi tous les tests diagnostiques, la culture reste le plus précis. Elle permet d'établir un diagnostic définitif de tuberculose récidivante, puisqu'elle ne rend pas des résultats de faux positifs dus à l'excrétion tardive de bacilles tuberculeux morts.

## **Traitement de Tuberculose :**

Le traitement anti tuberculeux consiste à prendre 3 à 6 mois au minimum, plusieurs antibiotiques en même temps parmi les suivants : isoniazide, rifampicine, pirazinamide, et éthambutol

### **1-4-2-Les maladies auto- immun :**

#### **✓ Diabète :**

##### **Introduction :**

Le diabète de type 1 (ou diabète insulino-dépendant) touche plus souvent l'enfant, l'adolescent voire le jeune adulte. Le diabète de type 1 survient lorsque le pancréas ne produit plus assez ou, plus du tout, d'insuline. Cette anomalie est liée à un fonctionnement anormal du système immunitaire qui détruit les cellules du pancréas chargées de produire l'hormone.

##### **Epidémiologie:**

Dans le monde, le diabète sucré de type 1 représente Environ 10% des cas de diabète, dont la moitié se déclare avant l'âge de 20 ans.

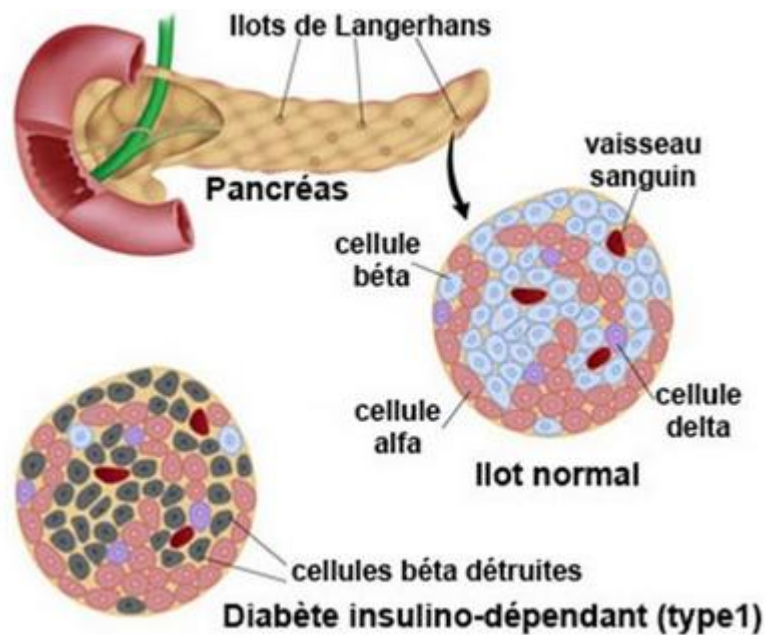
##### **Physiopathologie :**

Le diabète sucré de type 1 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie résultant de la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  pancréatiques productrices d'insuline. Ce processus a pour conséquence une insulino-pénie

progressive qui se manifeste par une hyperglycémie permanente lorsque plus de 2/3 des cellules  $\beta$  sont détruites.

Le diabète sucré de type 1 est une maladie qui survient à tout âge, bien qu'il soit plus souvent diagnostiqué durant l'enfance, l'adolescence ou chez les jeunes adultes.

Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications touchant le cœur, les vaisseaux, les reins, les yeux et les nerfs.



**Figure 3 :** la physiopathologie de diabète type 1.

## **Les symptômes du diabète de type 1 :**

Urines abondantes et fréquentes, sensation de soif anormale, amaigrissement malgré un appétit stable, fatigue, troubles de la vision, douleurs abdominales, infections sont les principaux symptômes du diabète de type 1. Un examen biologique révèle également des glycémies à jeun et postprandiale trop élevées.

En présence de certains de ces symptômes, dont l'apparition peut être brutale et rapide, un dépistage est conseillé

## **Diagnostique :**

Le diabète est défini chez l'adulte et chez l'enfant selon (OMS/ ADA) Par :

-2 Glycémies plasmatique après au moins huit heures de jeûne, supérieure à 1,26 g/L(soit 7 m mol /l).

-Ou Glycémie plasmatique postprandiale supérieure à 2 g/L (soit 11,1 m mol/l) à n'importe quel moment de la journée associée à des signes cliniques d'hyperglycémie (cette deuxième situation est la plus fréquente dans le cas de découverte de DT1 dans le contexte de carence insulinaire) .

-Ou Glycémie plasmatique à T120 d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (charge en glucose de 1,75 g/kg avec un maximum de 75 g) supérieure à 2 g/L (soit 11,1 m mol/l).

-Ou HbA1c supérieure ou égale à 6,5 %.En pratique clinique, une deuxième mesure glycémique doit être effectuée pour confirmer le diagnostic de diabète

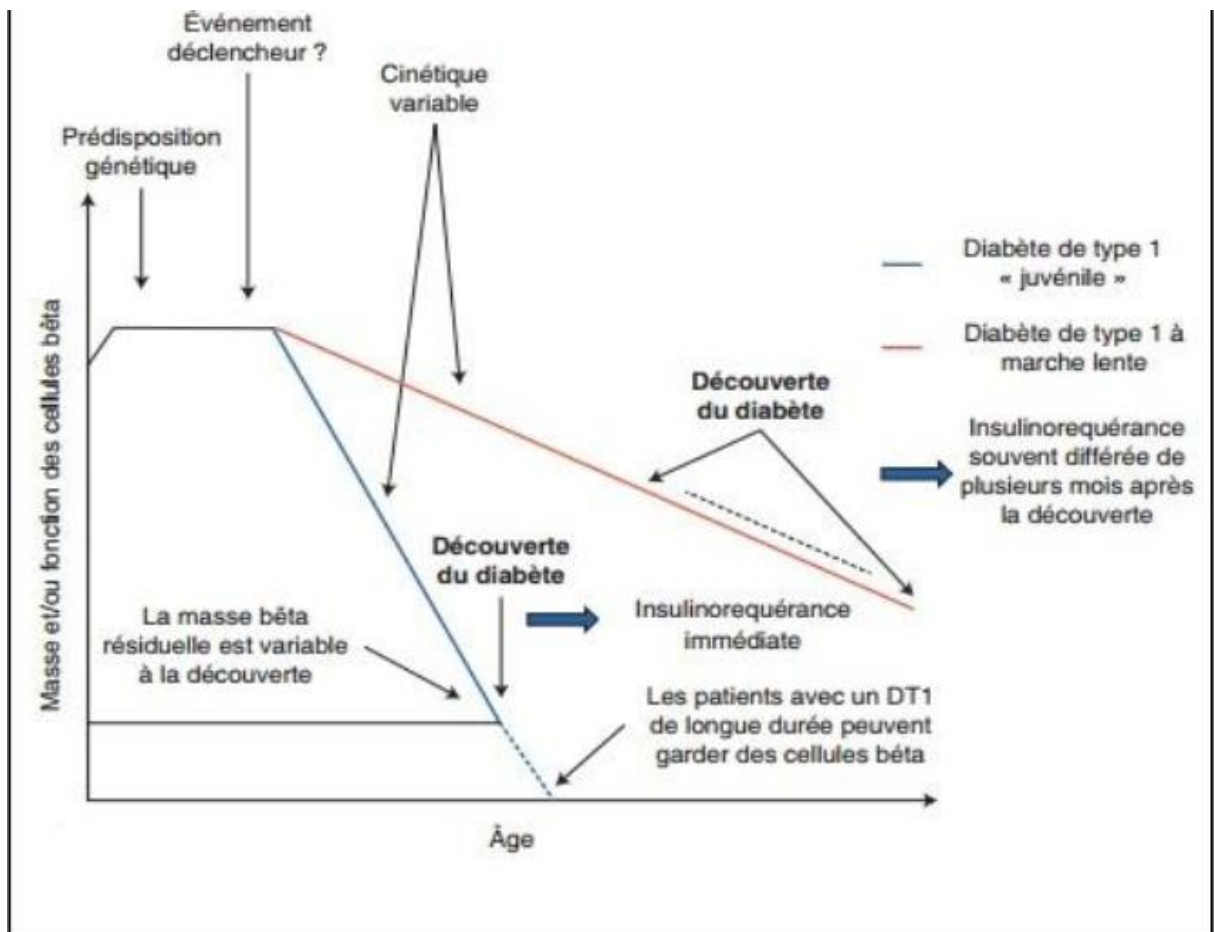


Figure 1 : Histoire naturelle du DT1

Un simple bilan sanguin de la glycémie permet de poser de façon précoce un diagnostic du diabète.

- Pour rappel, la glycémie oscille entre 0,50 et 1,50 g/l chez un sujet sain

### Le diagnostic du diabète de type 1

C'est souvent la présence de symptômes qui suscite le dépistage, puis le diagnostic, du diabète de type 1. Ce dernier est établi quand

- la glycémie dépasse les 2 g/l en présence de symptômes et à toute heure de la journée
- et/ou si elle est supérieure à 1,26 g/l deux fois en l'absence de symptômes

Une fois ce premier diagnostic fait, le médecin traitant ou le diabétologue prescrit un bilan initial plus complet : bilan sanguin détaillé avec dosage de l'hémoglobine glyquée, bilan rénal, bilan ophtalmologique, et éventuellement d'autres examens selon la situation du patient.

Glycémie à jeun	7 mmol/L et plus
Glycémie à tout moment de la journée	11,1 mmol/L et plus Avec les <b>symptômes</b> du diabète

Le bilan immunologique en l'occurrence, le dosage des anticorps n'est indiqué que dans certaines situations où le typage du diabète est difficile

#### Traitement :

Celle-ci doit être administrée « artificiellement » au quotidien par une injection sous cutanée d'insuline (via une seringue, un stylo ou une pompe). Il s'agit d'un traitement d'insulinothérapie

### 1.4.3. Les inflammations chroniques spécifiques d'organes

La maladie de CROHN et la rectocolite hémorragique sont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin les plus fréquentes dans les pays occidentaux. La morbidité de ces deux maladies est importante

## ▪ **Maladies inflammatoires chroniques intestinales**

### **Définition**

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent la maladie de CROHN et la rectocolite hémorragique. Ses dernières se caractérisent par une inflammation de la paroi digestive. Dans la maladie de CROHN, cette inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus. Dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du côlon

## ✓ **La maladie de CROHN**

### **Définition**

La maladie de CROHN (MC) est une maladie chronique de tube digestif d'origine inconnue et conséquence d'une interaction entre l'environnement et un terrain génétique.

La MC est essentiellement une maladie des pays développés. La MC débute le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte avec une distribution égale dans les deux sexes. Les symptômes sont variables et dépendent de la localisation et de l'étendue de l'atteinte, de sa sévérité et de l'existence ou non d'atteintes extradiigestives

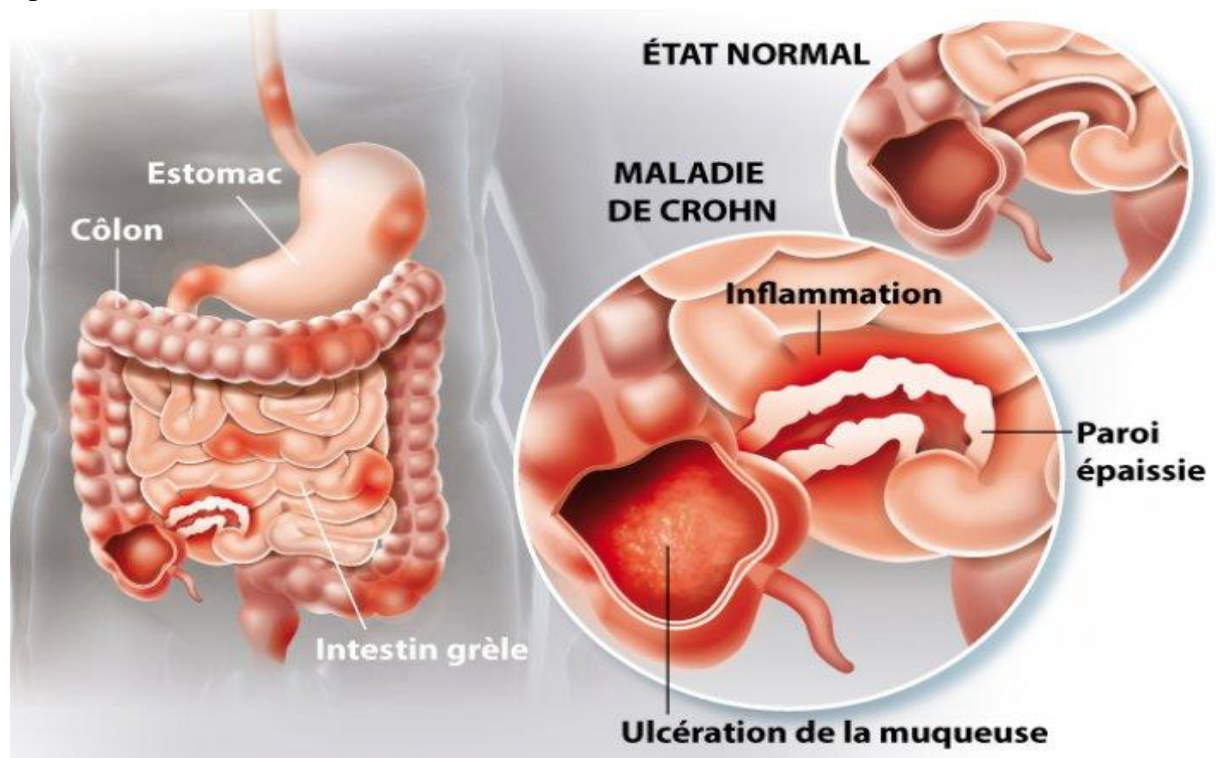
### **symptomatologie:**

La maladie de CROHN débute par une inflammation et des abcès cryptiques, qui se transforment en petits ulcères focaux aphthoïdes. Ces lésions muqueuses peuvent évoluer en ulcérations longitudinales et transversales profondes avec un œdème muqueux entre les ulcérations, donnant à l'intestin un aspect pavimenteux caractéristique, elle a comme manifestation digestive : les douleurs abdominales, de diarrhées chroniques (durant plus de six semaines), de manifestations anales ou périanales (fissures, abcès, fistules), voire de perception d'une masse abdominale. Ces



signes sont souvent associés à des manifestations générales à type de fièvre, perte de poids et altération de l'état général. Ou extra digestive : Elles peuvent être articulaires (arthralgies, arthrites), cutanéomuqueuses (érythème noueux, ulcérations buccales) et oculaires (uvéïtes)

La maladie de CROHN est suspectée devant des douleurs abdominales récidivantes sous forme de crampes associées à une diarrhée, en particulier s'il existe des cas familiaux de cette affection ou des antécédents de lésions périanales. D'autres arguments facilitent le diagnostic, notamment une inflammation articulaire, oculaire ou cutanée ou, chez l'enfant, un retard de croissance. Une palpation abdominale peut mettre en évidence une masse ou une défense dans la partie basse de l'abdomen, le plus souvent à droite



**Figure 1 :** maladie de CROHN

### **Etiologie :**

La maladie de CROHN a été récemment mise en avant par la découverte en 2001 d'un gène impliqué dans sa pathogénèse, le gène CARD15 codant pour la protéine NOD2. Cette découverte majeure a joué un rôle important dans la mise en

évidence du rôle fondamental joué par l'immunité innée (ou acquise) dans les défenses immunitaires du tube digestif et a abouti à la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques. Dans la MC, une activation anormale de l'immunité cellulaire de l'intestin et une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes de la flore commensale sont observées. Outre les facteurs génétiques, des facteurs environnementaux jouent clairement un rôle dans la MC.

## **Traitement**

Le traitement repose sur l'acide 5-aminosalicylique, les corticostéroïdes, les immunomodulateurs, les anticytokines, certains antibiotiques et souvent la chirurgie

Dans le traitement de la maladie de CROHN, un bon régime alimentaire est aussi important que les médicaments

### **14.4. Les pathologies néoplasiques ( tumeur )**

Les maladies de hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens s'accompagnent souvent d'un syndrome inflammatoire. Environ un cancer sur 2 est associé à un syndrome inflammatoire biologique, il s'agit surtout du cancer du poumon et du rein et des cancers digestifs.

- **Tumeur**

#### **Définition**

Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme ») désigne actuellement une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.

- **Le cancer du poumon :**

#### **Définition :**

Le cancer du poumon est aussi appelé cancer bronchique. Il atteint les cellules des bronches ou les cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires



## **Etiologie :**

Le tabagisme est le principal facteur de risque de cancer du poumon. La consommation quotidienne de tabac sous toutes ses formes (cigarette, tabac à rouler, cigare, pipe...) est responsable d'environ 8 cancers du poumon sur 10. Le nombre d'années d'exposition est plus important que la quantité de tabac fumée par jour aussi le tabagisme passif, c'est-à-dire le fait d'être exposé à la fumée de cigarette sans fumer, augmenterait de 30 % le risque de développer un cancer pulmonaire.

Plus rarement, c'est une exposition professionnelle à des produits toxiques comme l'amiante, l'arsenic, le cobalt, le nickel, ou le chrome par exemple, qui est en cause. Ces cancers du poumon non liés au tabac représentent environ 15 % des cas. Le risque de cancer pulmonaire est démultiplié en cas d'exposition professionnelle à ces substances et de tabagisme associé.

## **Les symptômes :**

Les symptômes du cancer du poumon sont multiples et de nature différente selon qu'il soit lié ou non au tabagisme :

- Des symptômes respiratoires sont présents dans la moitié des cas (toux persistante, essoufflement, douleur thoracique, crachats striés de sang, infections pulmonaires fréquentes) ;
- Des signes généraux comme une fatigue anormale, une perte d'appétit ou un amaigrissement

-D'autres signes moins fréquents comme une modification de la voix, des sifflements à la respiration ou une difficulté à avaler.

Si ces symptômes sont persistants, ils doivent amener à consulter immédiatement un médecin.

## **Diagnostic du cancer de poumon**

Lorsque le médecin suspecte la présence d'un cancer du poumon, il peut avoir recours à divers examens complémentaires : Des prises de sang, Une radiographie des poumons, un scanner du thorax et de l'abdomen, Une fibroscopie des bronches, Une biopsie du poumon, Une médiastinoscopie , Une thoraçoscopie, D'autres analyses sont parfois effectuées sur les cellules cancéreuses prélevées dans les biopsies , la mesure de leur vitesse de prolifération, la recherche de l'activation d'un gène, des examens complémentaires (scintigraphie osseuse, par exemple ) peuvent être réalisés pour rechercher une extension du cancer à d'autres organes

## **Les traitements systémiques des tumeurs**

La chimiothérapie consiste à administrer un ou plusieurs médicaments toxiques pour les cellules cancéreuses , Pour traiter le cancer du poumon, les principales molécules utilisées sont les sels de platine (cis platine, carbo platine), la vinorelbine , l'étoposide , la gemcitabine , le pemetrexed et les taxanes (docétaxel, paclitaxel) par perfusion intraveineuse, parfois par voie orale (comprimés de vinorelbine ou d'étoposide)

Les thérapies ciblées sont des traitements Utilisées pour des cancers du poumon avec des métastases ( L'erlotinib, l'afatinib, l'osimertinib et le gefitinib)

L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique en plein essor qui consiste à utiliser les défenses naturelles du patient pour lutter contre la tumeur par une injection intra-veineuse en hospitalisation de jour le plus souvent. Des résultats d'études comparant la chimiothérapie seule à l'immunothérapie seule commencent à démontrer une meilleure efficacité de l'immunothérapie pour des molécules comme le nivolumab, l'atezolizumab ou le pembrolizumab.

## **\_ Stratégie de diagnostic d'un syndrome inflammatoire en générale :**

L'affirmation du diagnostic inflammatoire ou d'infection nécessite la réalisation d'examen complémentaire, notamment un bilan biologique. Ce dernier permet, d'une part de confirmer le syndrome inflammatoire, d'une autre part d'évaluer l'importance la réaction inflammatoire.

Les conséquences biologiques de la réaction inflammatoire résultent de l'action des cytokines et s'observe par différents examens sanguins. Les analyses portent plus précisément sur l'identification des marqueurs et la mise en évidence de l'agent infectieux.

Les examens demandés reposent en premier lieu sur la recherche de marqueurs biologiques sanguins non spécifiques, spécifiques et d'autres examens non spécifiques également modifiés lors d'un processus inflammatoire et leur dosage conjoint comportent parfois une valeur d'orientation diagnostique.

Dès qu'une maladie inflammatoire chronique auto-immune est suspectée, des recherches d'auto-anticorps spécifiques sont réalisées, ces derniers sont les témoins de phénomènes d'auto-immunité physiologiques et surtout pathologiques (TOUSSIROT, 2011).

### **1 .5.Thérapeutiques de l'inflammation**

Le mécanisme de défense de l'organisme peut parfois évoluer de façon anormale et déclencher des maladies inflammatoires auxquelles on oppose des médicaments dits anti-inflammatoires, qui peuvent être conventionnels ou traditionnels.

#### **1.5.1. Les anti-inflammatoires conventionnels**

Les anti-inflammatoires sont nombreux et appartiennent à des familles de médicaments différents puisqu'on y trouve des analgésiques, des corticoïdes, des antihistaminiques. Ils sont subdivisés en deux catégories :

-les anti-inflammatoires non stéroïdiens,

-les anti-inflammatoires stéroïdiens.

## **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules qui appartiennent à des familles chimiques de structures hétérogènes et qui n'ont pas de structure chimique stéroïdienne. Ils sont avant tout analgésiques mais aussi antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils agissent sur la phase initiale de l'inflammation en inhibant par action sur la cyclooxygénase, la synthèse des prostaglandines et par action sur la lipooxygénase la formation de superoxydes. Ils ont également la capacité de stabiliser la membrane lysosomiale empêchant ainsi la libération des composés proinflammatoires et d'inhiber l'élaboration des kinines.

Les AINS présentent comme effet indésirable un risque d'ulcère d'estomac par inhibition de la synthèse des autres prostaglandines qui protègent la muqueuse gastrique. Gastralgies, ulcérations gastroduodénales et saignements digestifs sont attribués essentiellement à l'inhibition des COX-1. Les AINS inhibant sélectivement la COX-2 ont une action anti-inflammatoire et antalgique à peu près identique à celle des AINS non sélectifs mais entraînent moins de troubles digestifs. On distingue sur le plan biochimique plusieurs familles d'AINS : les dérivés salicylés, les pyrazolés, les propioniques, les oxicam, les indoliques, les fénamates

## **Les anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les AIS de référence (les glucocorticoïdes) sont représentés par la cortisone et l'hydrocortisone. Dans leurs tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent sur des récepteurs intracellulaires dont l'activation aboutit à la régulation de gènes spécifiques

Ces AIS agissent sur de nombreux métabolismes de l'organisme. Ils inhibent la production de prostaglandines et de leucotréines par blocage de la phospholipase A2. Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine, protéine de 40 kDa qui inhibe directement la phospholipase A2. Ils réduisent également la

perméabilité cellulaire et la production d'autres médiateurs inflammatoires tels que l'histamine et la sérotonine

### **1.5.2. Les anti-inflammatoires traditionnels**

L'incorporation et l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des réactions inflammatoires, en particulier le rhumatisme, sont des pratiques communes dans la médecine traditionnelle. Le nombre de composés phytochimiques est très vaste et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés présentent des propriétés anti-inflammatoires et sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipooxygénase et par d'autres mécanismes.

Des études menées *in vivo* et *in vitro* ont démontré que les polyphénols de certaines plantes pouvaient agir sur le métabolisme de l'acide arachidonique), ils exercent leur effet anti-inflammatoire en agissant *in vivo* et *in vitro* sur l'activation du facteur de transcription NF-KB . Il a également été démontré que les flavonoïdes comme la LUTEOLINE et l'apigénine inhibent la production des cytokines telles qu'IL4, IL5, que la quercétine inhibe la production de TNF $\alpha$  par les macrophages et que la kaempférol inhibe la production de TNF $\alpha$ , de l'IL 1 $\beta$  et de l'IL6 dans les mastocytes

Les principales plantes anti-inflammatoires et antalgiques inscrites à la Pharmacopée sont le saule (*Salix sp.*), la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*), le cassis (*Ribes nigrum*), l'ortie (*Urtica urens*, *U. dioica*), le frêne (*Fraxinus excelsior*), l'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et le curcuma (*Curcuma longa*)

# **Etude expérimentale**



## **OBJECTIF :**

**Principale :** déterminer les stratégies diagnostiques les mieux adaptées au diagnostic et étiologie devant un syndrome inflammatoire chronique.

### **Secondaire:**

1. disposer de tests d'orientation destinés au mieux pour la sélection les procédures diagnostiques décisives devant un syndrome inflammatoire chronique.
2. Essayer de trouver les critères de bon pronostic et les critères de mauvais pronostic devant un syndrome inflammatoire chronique

## **2.1. Matériel et méthode**

### **2.1.1. Matériel :**

#### **2.1.1.1. Matériel biologique :**

##### **Population de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétro-prospective s'étalant sur une période de 3 mois portant sur un travail allant du juin 2021 jusqu'au aout 2021. des patients suspectés d'être atteints d'un syndrome inflammatoire chronique colligés au laboratoire d'immunologie d'unité hospitalo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA dans le cadre de diagnostic ou suivi de la maladie. Cette étude a concerné 161 patients, résidants dans la wilaya de BLIDA.

## **Recrutement :**

Le recrutement des patients s'est fait selon un mode prospectif, auprès de la consultation de divers services, qui reçoit les patients de BLIDA ville et des différentes communes de la wilaya.

Les données sont obtenues par notification passive sur des registre préétablies.

### **2.1.1.2. Appareillage**

- centrifugeuse JOUAN de type CR3 i multifonction.
  - Microscope à fluorescence type JENAMED 2 marque Carl Zeiss.
  - Lecteur ELISA à micro plaques de type MRXE marque DYNEX BIOSCIENCE
  - Appareil turbidimétrie (PROSPEC).
  - Automate SAS1plus.
  - Réfrigérateur qui permet de conserver les sérums et les réactifs. -
- Micropipettes : 10 µL, 100 µL, 1000 µL

### **2.1.1.3. Réactif**

- NOVA Lite Hep-2
- QUANTA Lite ANA ELISA, QUANTA Lite Histone ELISA, QUANTA Lite ENA Profil EIA, QUANTA Lite DSDNA SC ELISA , AESKUELISA NUCLEO-H .
- Réactif pour dosage turbidimétrie des protéines inflammatoires précitées :  
Antisérums ( Anti -IGG , Anti -IGM , Anti -IGA , Anti-C3 , Anti-C4 , Anti-Transferrine , Anti-Albumine , Anti- $\alpha$ 2 Macroglobuline , Anti-Haptoglobine , Anti-Orosomucoide .

## **2.1.2. Méthodes:**

### **2.1.2.1. L'électrophorèse des protéines sériques :**

#### **Principe :**

L'électrophorèse est une technique séparative. Elle est utilisée le plus souvent dans un but analytique mais également parfois pour purifier des molécules solubles. Le principe consiste à soumettre un mélange de molécules à un champ électrique ce qui entraîne la migration des molécules chargées. En fonction de différents paramètres (charge, masse, forme, nature du support, conditions physico-chimiques) la vitesse de migration va être variable, ce qui permet la séparation des différentes molécules. A partir de ce principe général, il existe plusieurs variantes de cette technique adaptées à différentes situations.

L'électrophorèse des protéines sériques a été réalisée sur automate de migration SAS-1 plus, grâce à une conception compacte, à la large gamme d'analyses qu'il supporte et à un grand nombre de caractéristiques uniques qui rendent son utilisation simple et optimisent ses performances, le SAS1plus est l'analyseur idéal pour les laboratoires pratiquant moins de 50 analyses de protéines sériques par semaine. Totalement autonome, le SAS-1plus est conçu pour être simple, fiable et précis. L'échantillon est automatiquement déposé sur le gel à l'aide d'applicateurs échantillons brevetés assurant aucune perte de protéine. Il peut être associé à toute la gamme SAS pour permettre toutes les étapes de l'électrophorèse, depuis le traitement de l'échantillon jusqu'à l'analyse.



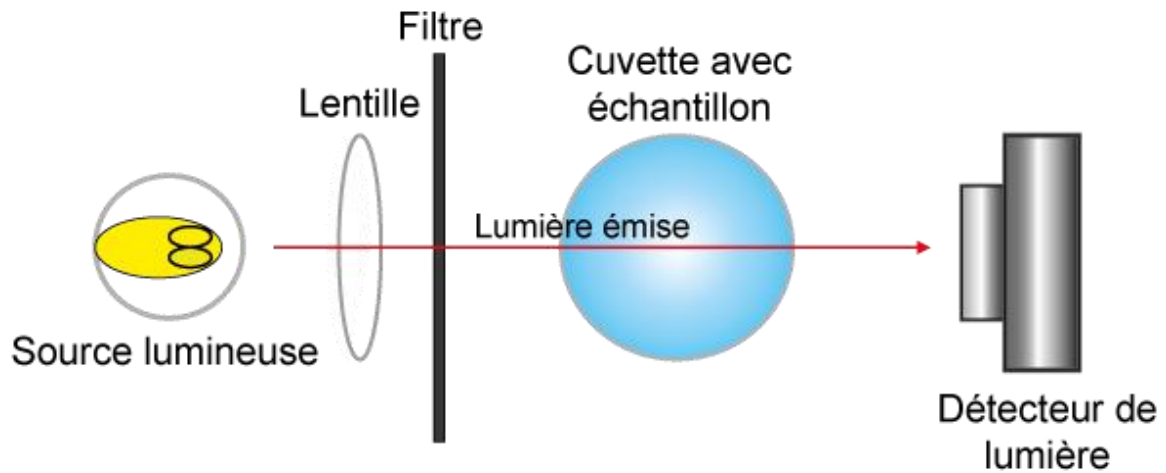
**Figure : Automate de migration SAS-1 plus**

### **2.1.2.2. La turbidimétrie :**

#### **Principe :**

La turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Elle fait partie de la photométrie des milieux troubles. Elle est déterminée grâce à un système optique, en général un spectrophotomètre classique, qui mesure la diminution, due à

l'absorbance, de l'intensité d'un rayon lumineux de longueur d'onde connue traversant la suspension. La turbidimétrie est utilisée en complément à la néphélogétrie qui se base plutôt sur la diminution de l'intensité par diffusion de la lumière.



**Figure :** principe de la turbidimétrie

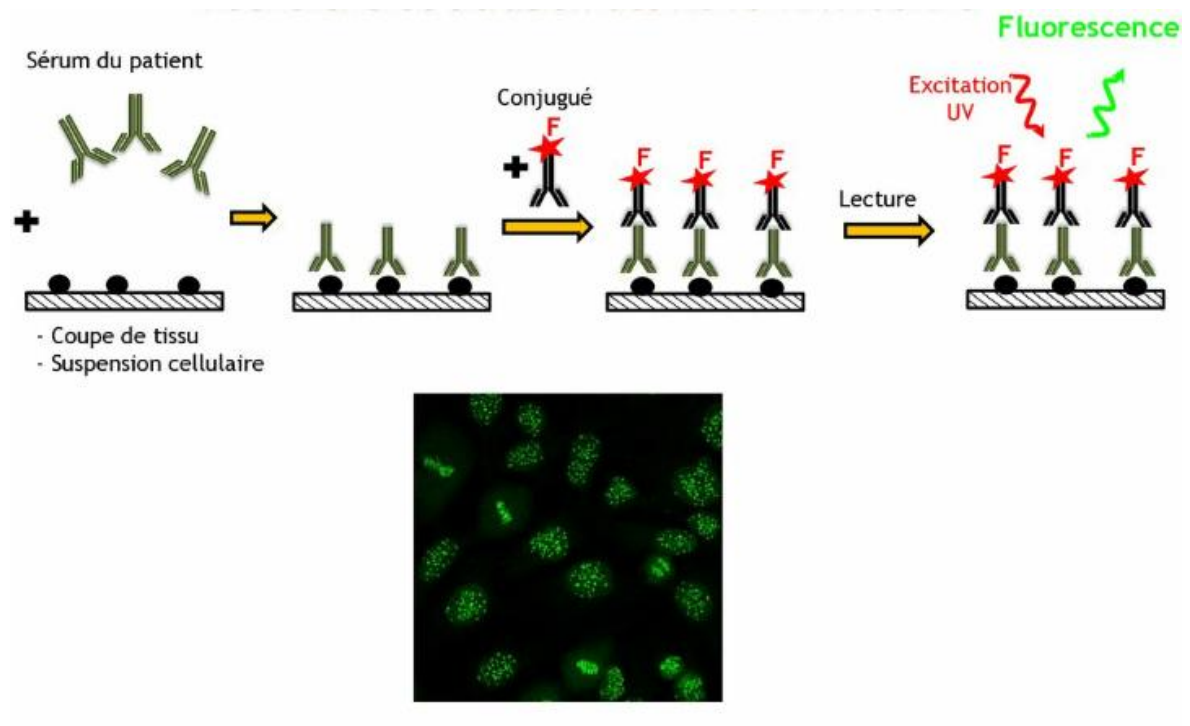
### **2.1.2.3. Immunofluorescence indirecte :**

#### **Principe :**

L'IFI utilise généralement des coupes de foie de rat ou des cellules tumorales humaines HEP-2 qui sont incubées avec le sérum des patients. Les AC éventuellement liés sont révélés par un deuxième AC anti-immunoglobuline (IG) humaine marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les lames sont ensuite étudiées en microscopie

optique à fluorescence et l'on définit des images de fluorescence. Par exemple une fluorescence nucléaire homogène ou mouchetée, une fluorescence des mitochondries ou des centromères.

Cette technique permet par exemple de détecter des AC antinucléaires mais non d'identifier quelle structure nucléaire est reconnue par les AC (ADN ou histones). Pour avoir des renseignements plus précis en IFI, des cultures de cellules transfectées avec le gène d'une protéine connue ou des cultures d'un parasite flagellé de la mouche (*Crithidia luciliae*) riche en ADN double brin (d b) peuvent être utilisées .



**Figure :** Techniques d'immunofluorescence indirecte

#### **2.1.2.4.L'agglutination :**

L'agglutination immunologique est un phénomène caractérisé par la réunion en amas de particules à la suite d'une réaction d'antigène -anticorps. La suspension de particules, d'abord homogène, devient alors le siège d'agrégats visible à l'œil nu ou au faible grossissement d'un microscope ordinaire.

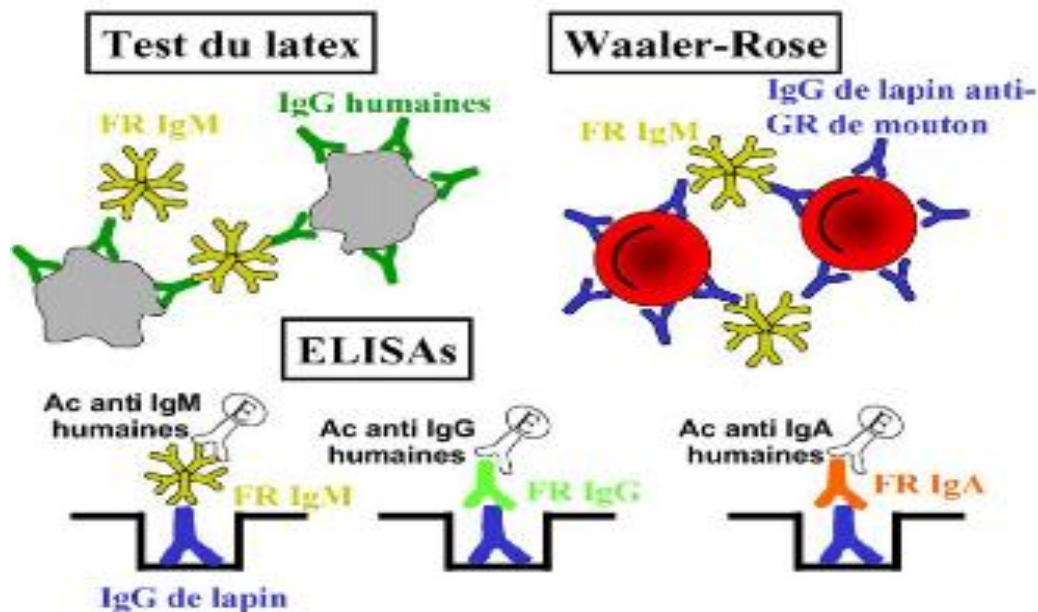
Le phénomène d'agglutination nécessite des particules de taille comprise entre quelque dixième à quelques dizaines de microns ( globule rouge , globule blanc, plaquettes ,microorganismes, particules de latex ect ).

-Technique d'agglutination indirecte ou passives :

Techniques d'agglutination passives elles sont utilisables qu'après fixation de l'antigène sur une particule qui va servir de support pour la réaction d'agglutination. On utilise pour cela des hématies résistantes comme les globules rouges d'homme .de mouton ou de dinde .La fixation de l'antigène peut se faire spontanément ou par un procédé physicochimique.

#### **•Exemple de techniques :**

-Test du latex et Waaler-Rose pour la recherche du facteur Rhumatoïde (FR) : tout d'abord , des IGG humaine sont fixées des particules de latex (test de latex) , et des IgG de lapin sont fixées sur des hématies de mouton (test de Waaler-Rose) . Ces supports sont mis à réagir avec le sérum du patient .S'il contient (le sérum du patient) le FR, les particules du latex s'agglutinent sous forme d'agrégats (test du latex) , et les hématies sensibilisée s'agglutinent sous forme d'un tapis au fond des puits des microplaques en V (test de Waaler-Rose)



**Figure. 2 :** Le test du latex et la réaction de Waaler-Rose mettent en évidence des facteurs rhumatoïdes agglutinant des IgG d’homme dans le premier cas, des IgG de lapin dans le second.

### 2.1.2.5. Technique ELISA :

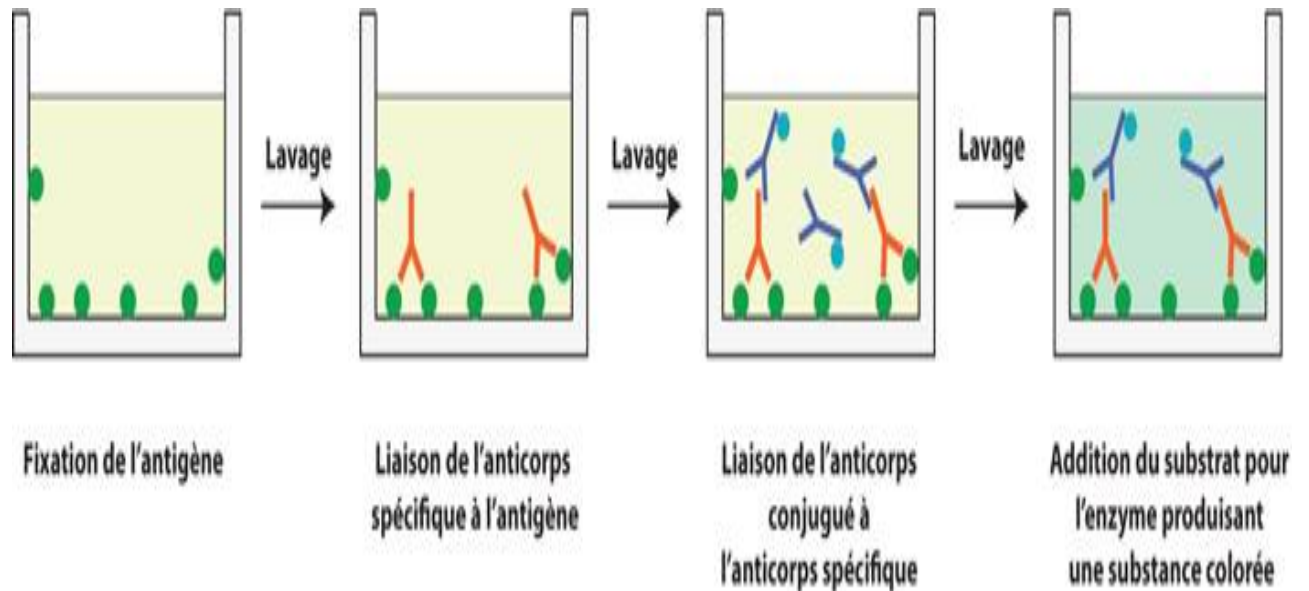
La technique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène –anticorps grâce à une réaction colorée produite par l’action sur un substrat d’une enzyme préalablement fixée à l’anticorps

#### Principe du test :

L’antigène F-actin extrait de thymus de veau est purifié et fixé sur les puits d’une plaque de microtitration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les contrôles pré-dilués et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits. une étape d’incubation permet la liaison entre les anticorps F-Actin IGA présents dans le sérum et l’antigène immobilisé dans les puits. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IGA humaine et alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps du patient. Après une étape d’incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L’activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l’addition d’un substrat chromogène suivie d’une étape de mesure de l’intensité de la coloration ainsi



développée. Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits échantillon et celle des puits contrôle

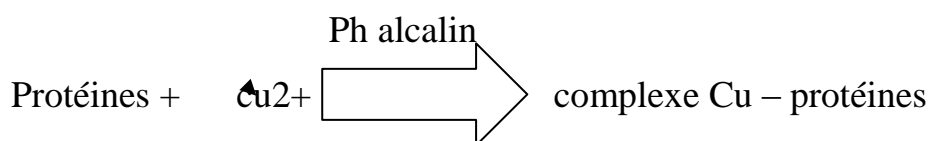


**Figure 1** : protocole de la technique ELISA indirecte

### 2.1.2.6. Dosage des protéines totales

Le dosage des protéines totales est réalisé sur l'autoanalyseur SELECTRA (système ouvert) et en se basant sur la méthode de Biuret. Le principe de cette méthode est le suivant :

Les ions cuivriques réagissent en solution alcalines avec les liaisons peptidiques des protéines et forment un complexe de couleur pourpre.



L'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration des protéines. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

### **2.1.2.7. Dosage de l'albumine**

Le dosage de l'albumine a été effectué sur l'autoanalyseur SELECTRA  
Le principe de cette méthode est le suivant:

A un pH de 4,1, l'albumine présente un caractère suffisamment cationique pour se combiner avec le vert de bromocrésol (BCG : bromocresol green) sous forme d'anion pour former un complexe bleu-vert.

Albumine + BCG pH 4,1 complexe albumine-BCG

L'intensité de la coloration bleu-vert est développée est directement proportionnelle à la concentration en albumine et est mesurée par photométrie. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

### **2.1.2.8. Dosage du C4**

Le dosage du C4 a été réalisé sur l'automate SPA plus , le principe de cette méthode repose sur la formation d'un précipité par le C4 humain en présence d'un antisérum spécifique, qui est mesurée par turbidimétrie à 340 nm.

# **Résultats et discussion**

## 2.2. Résultats et discussion :

### 2.2.1. Exemples de Profils électrophorétiques obtenus

Un profil électrophorétique est une représentation des résultats des dosages de plusieurs protéines. Ces résultats sont exprimés en g/l et/ou en pourcentage. Ce profil permet de suivre l'évolution d'une maladie avec un profil ciblé et d'orienter le diagnostic d'une infection avec un profil élargi d'orientation par dosages de plusieurs fractions. La répartition de ces fractions apporte de nombreux renseignements qui aident au diagnostic des différentes pathologies notamment le syndrome inflammatoire.

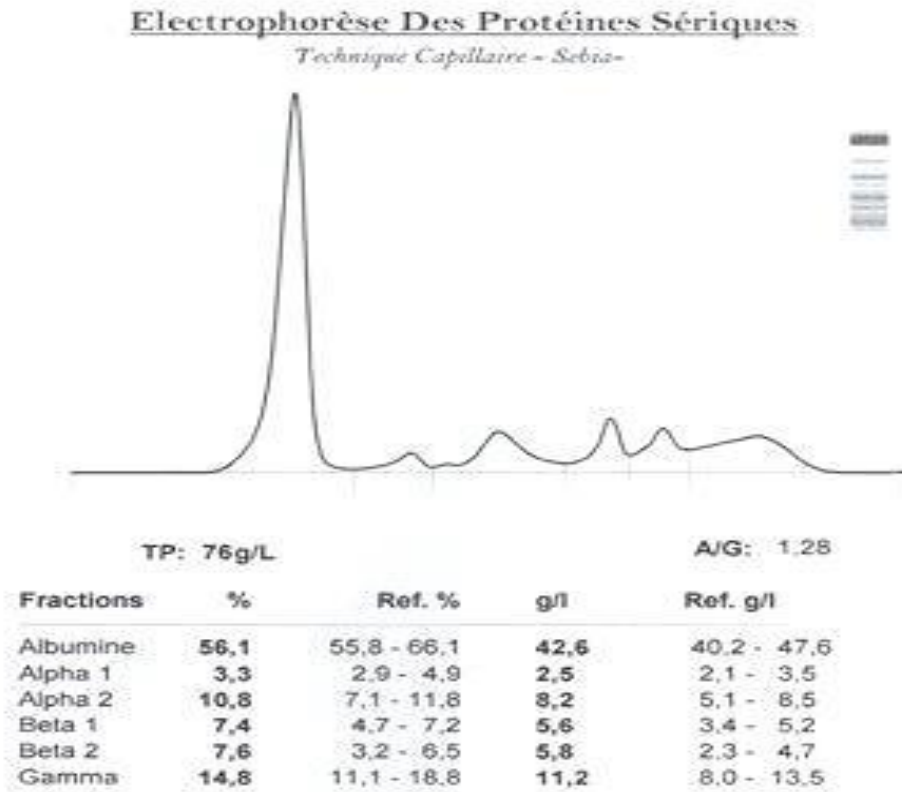
#### ● Profil électrophorétique normal



La représentation graphique d'un profil électrophorétique normal est représentée dans la figure 3 et les valeurs normales des différentes fractions sont résumées dans le tableau II.

**Figure 3** : Profil électrophorétique d'allure normale.

## ● Profils protéiques pathologiques



**Figure 4** : Profil électrophorétique sans anomalies majeures

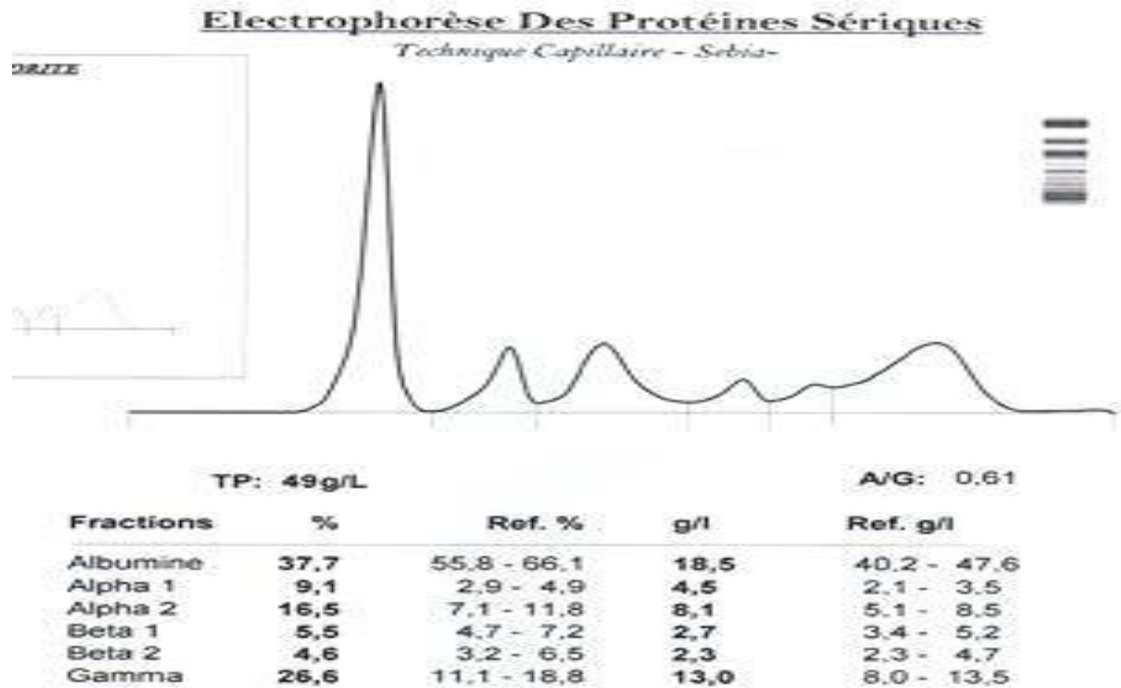
**Electrophorèse Des Protéines Sériques**  
*Technique Capillaire - Sebia-*



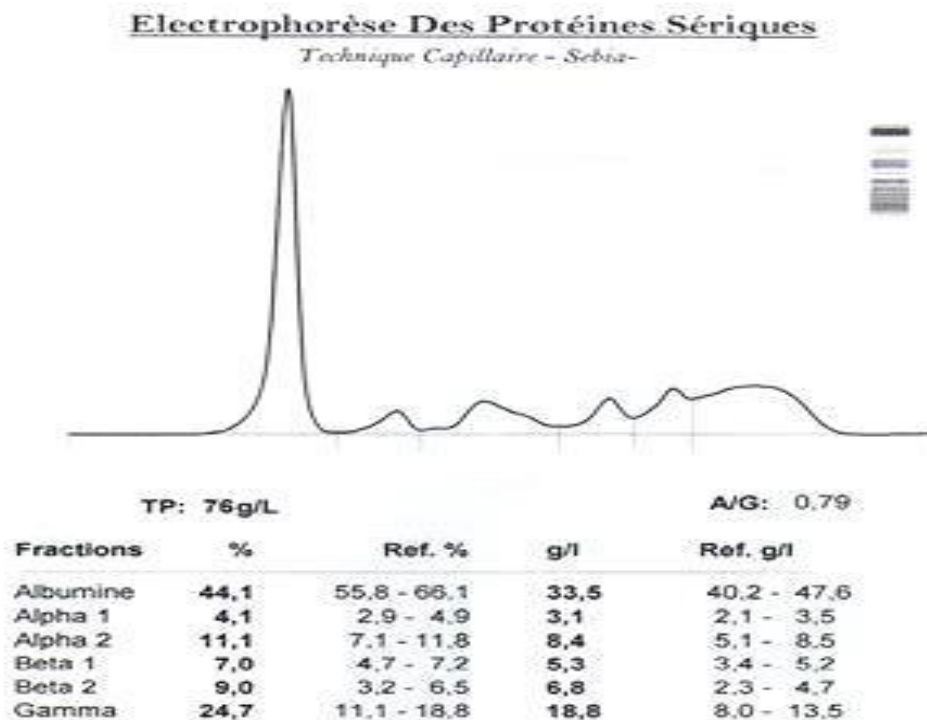
TP: 67g/L A/G: 0.62

Fractions	%	Ref. %	g/l	Ref. g/l
Albumine	38,2	55,8 - 66,1	25,6	40,2 - 47,6
Alpha 1	9,0	2,9 - 4,9	6,0	2,1 - 3,5
Alpha 2	18,1	7,1 - 11,8	12,1	5,1 - 8,5
Beta 1	7,5	4,7 - 7,2	5,0	3,4 - 5,2
Beta 2	8,5	3,2 - 6,5	5,7	2,3 - 4,7
Gamma	18,7	11,1 - 18,8	12,5	8,0 - 13,5

**Figure 5** : Profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire aigue.



**Figure 6** : Profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire chronique évolutive

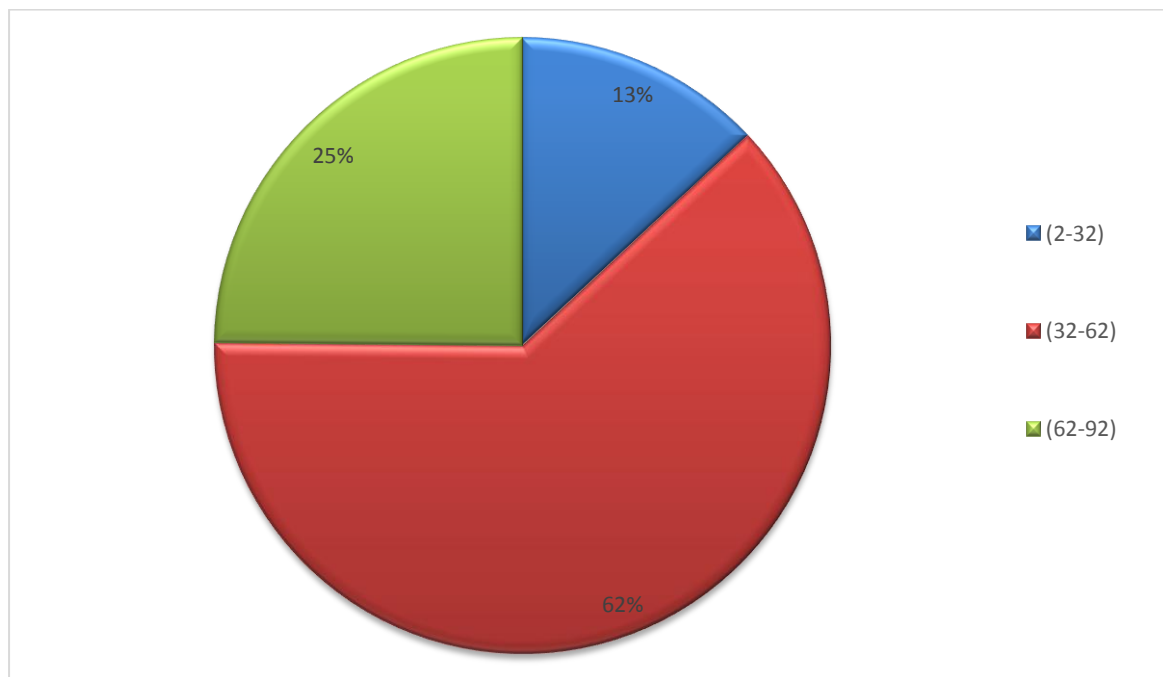


**Figure 7** : Profil électrophorétique en faveur d'une hyper gamma globulinémie polyclonale

## 2.2.2. Etude épidémiologique

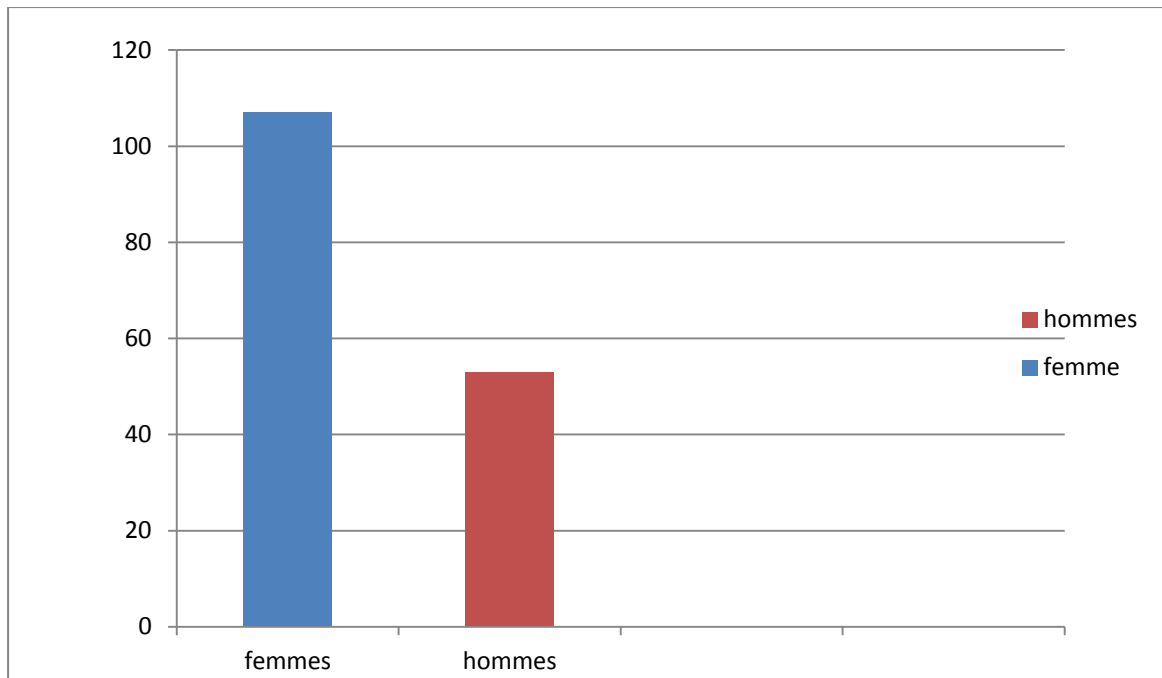
### 2.2.2.1. Distribution selon l'âge et le sexe

L'âge moyen de nos patients est de 49 ans, avec des valeurs extrêmes de 2 et 92 ans . Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 32 et 62 ans. La fréquence la plus basse est constatée dans la tranche d'âge allant de 2 à 32 ans



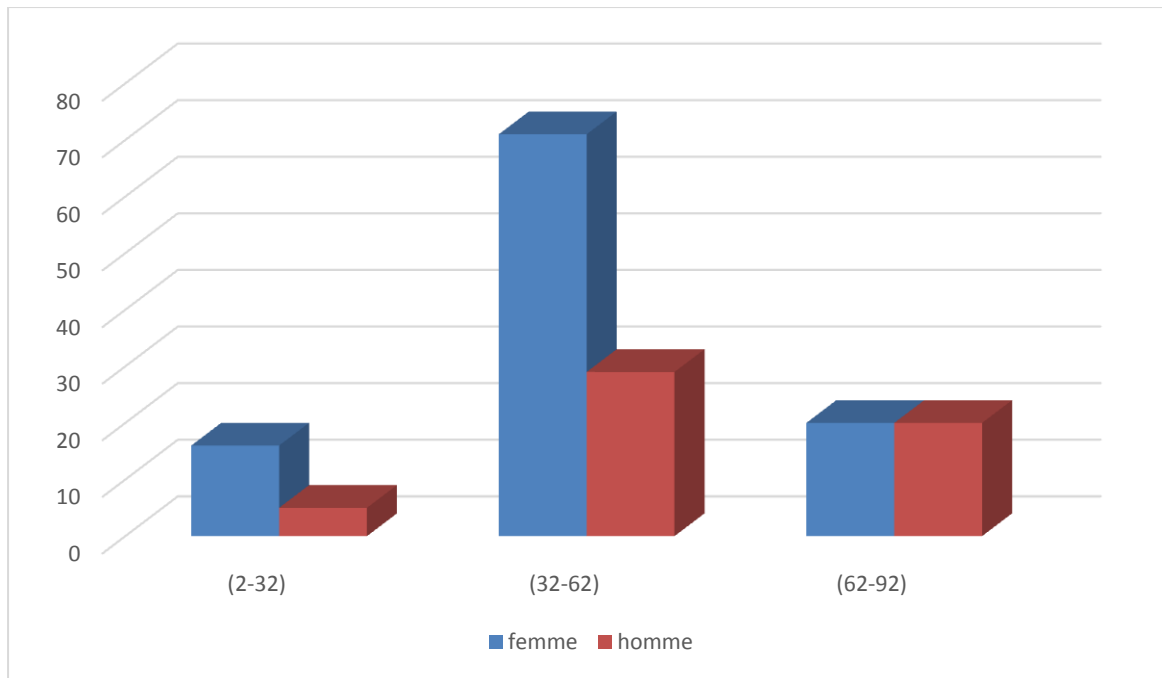
**Figure 8** : Répartition des états inflammatoires selon les tranches d'âge.





**Figure 9 :la répartition selon le sexe**

Notre série a compris 107 femmes et 54 hommes, soit respectivement 66 % et 34 %, il y a une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.6

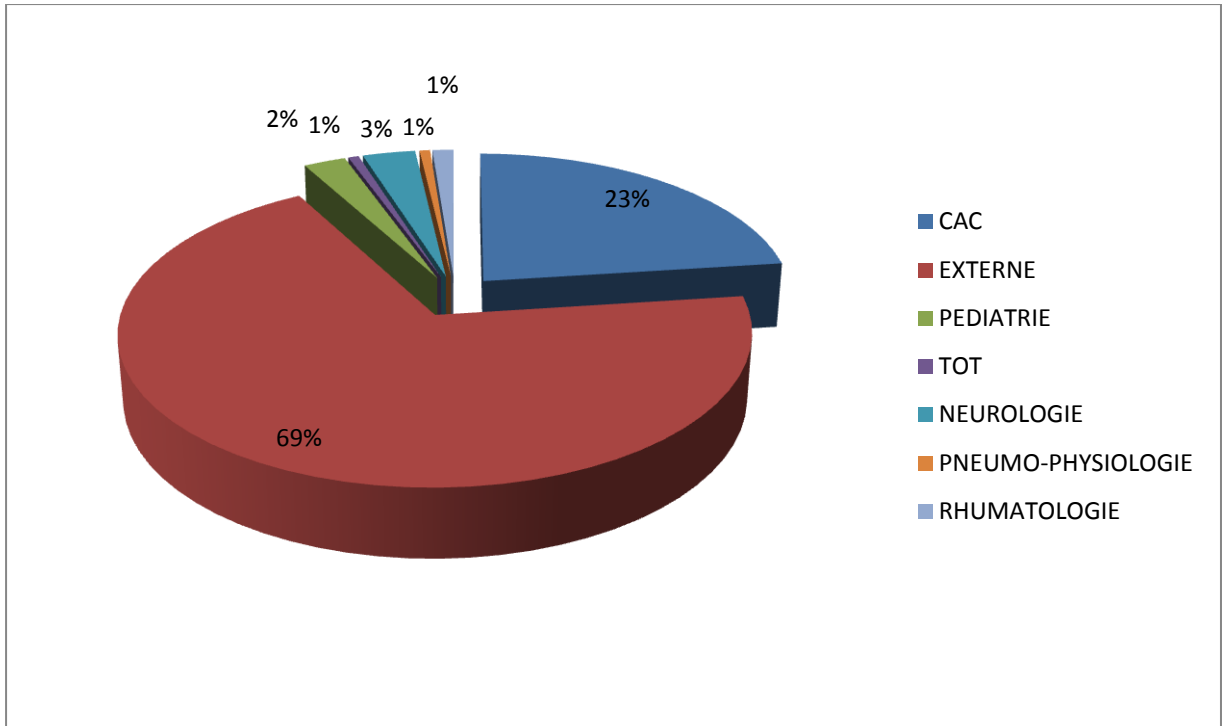


**Figure 10:** Répartition selon le sexe et les tranches d'âge.

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge fait apparaître un pic de fréquence entre 32 et 62 ans avec un pourcentage plus élevé chez les femmes. Il existe une prédominance féminine dans la plupart des tranches d'âges excepté celle comprise entre 62 et 92 ans, où on a noté une égalité des fréquences entre les deux sexes (figure10).

### 2.2.2.2. Distribution selon le service

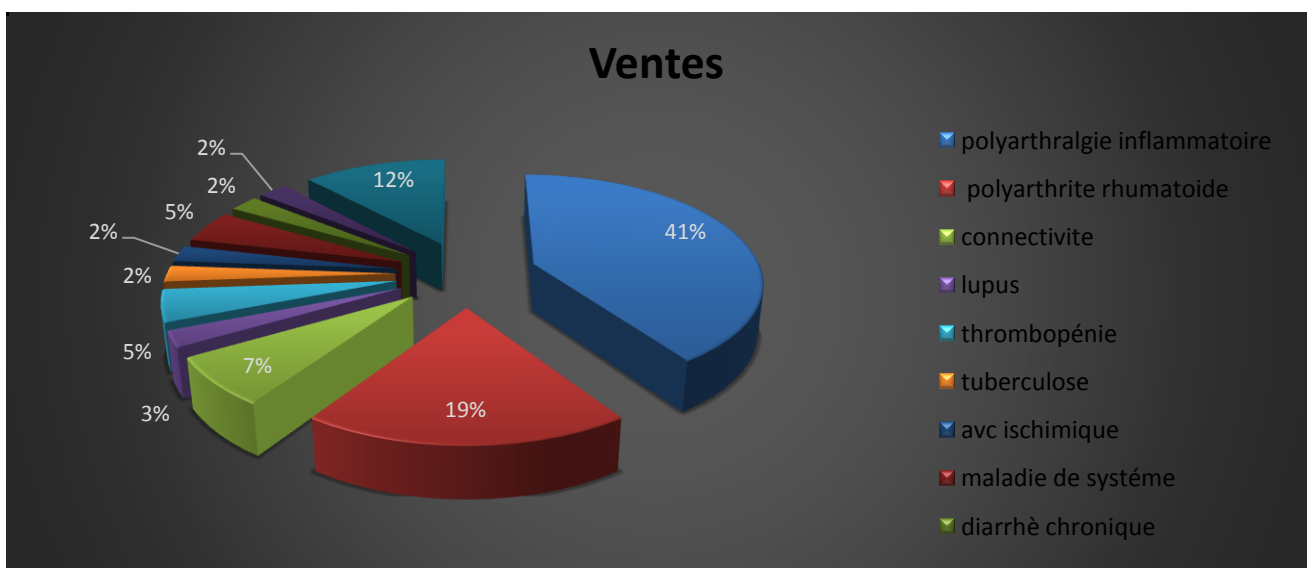
Notre série est constituée d'individus provenant de 7 services différents (Rhumatologie , neurologie ,pédiatrie , externe , centre anti cancer , transplantation d'organe et des tissus, pneumo-physiologie )



**Figure 11** : répartition selon le service

La fréquence la plus élevée est observée dans le service des externes avec un pourcentage de 69 % ; La fréquence la plus basse est constatée dans le service de pneumo-physiologie et le service de TOT avec un pourcentage de 1% (figure 10)

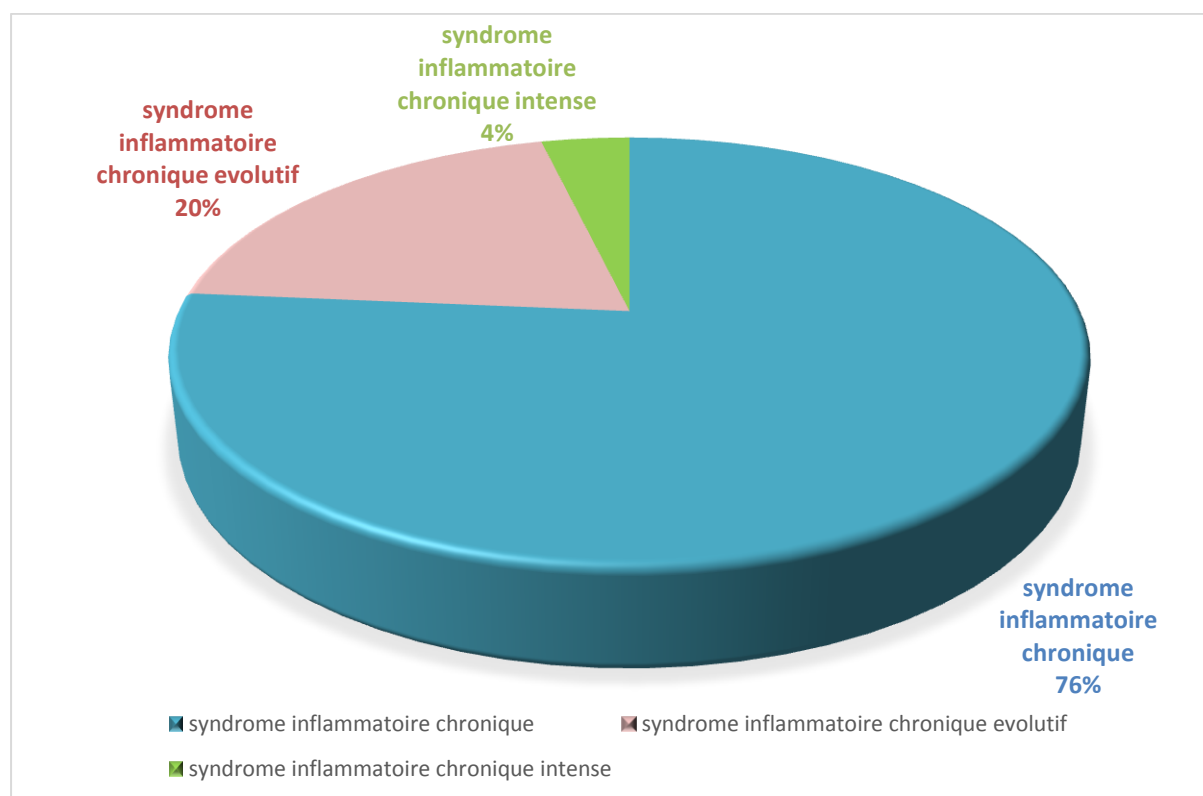
### 2.2.2.3. Répartition des états inflammatoires



**figure 11** : Répartition selon les états inflammatoires.

La répartition des états inflammatoires montre que la maladie inflammatoire la plus fréquente est la maladie de polyarthralgie inflammatoire avec un pourcentage de 40 % suivie de polyarthrite rhumatoïde avec 19 %, vascularite avec 12 %, connectivite avec 7%, maladie de système et thrombopénie avec 5 % et enfin lupus, tuberculose, diarrhée chronique, AVC ischémique, syndrome lymphoprolifératif avec 1 %. (figure11)

#### 2.2.2.4. Répartition selon les résultats de l'électrophorèse de protéine sérique

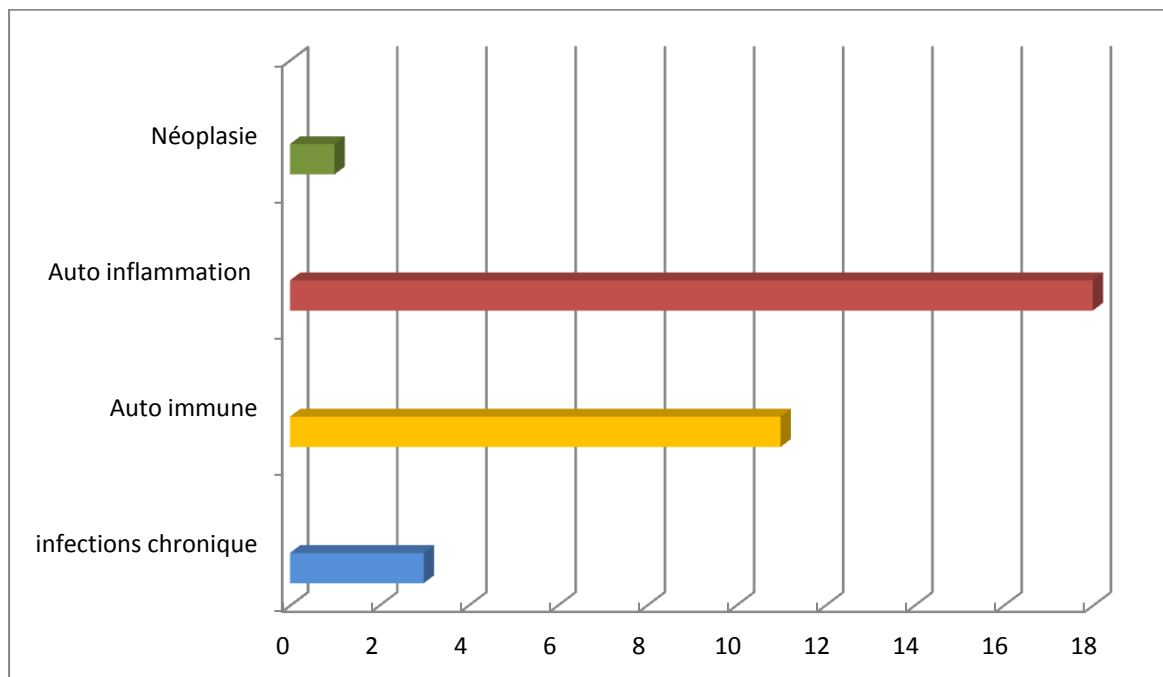


**Figure 12** : Répartition selon les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques

D'après la figure 12, on constate que 76% des profils obtenus par électrophorèse sont des profils en faveur d'un syndrome inflammatoire chronique, 20 % sont des profils en faveur d'un syndrome inflammatoire chronique évolutif et enfin 4 % sont des profils en faveur d'un syndrome inflammatoire chronique intense.

### 2.2.2.5.les affections le plus souvent évoquées :

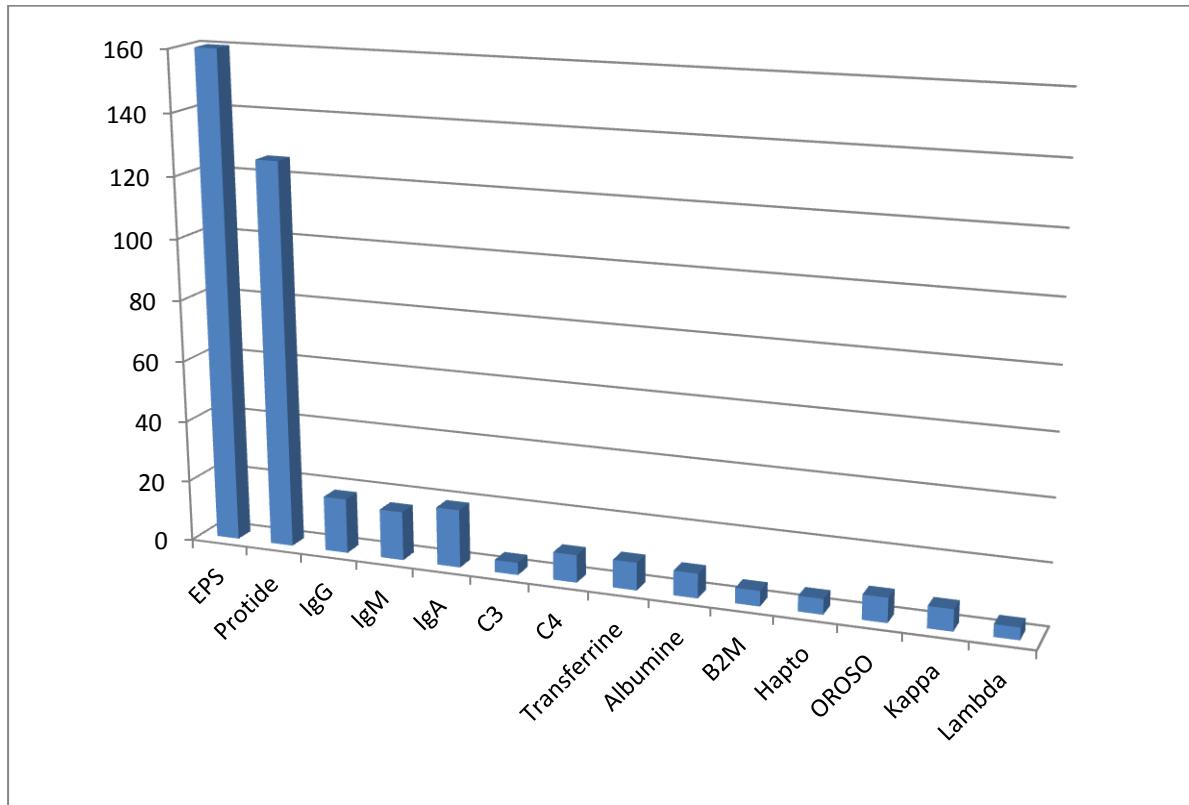
A la question, pour laquelle le questionnaire ne proposait aucune suggestion :  
quelles pathologies suspectez-vous chez un patient présentant un syndrome  
inflammatoire (figure 13)



**Figure 13 : Affections les plus souvent évoquées.**

Le plus fréquemment, ont évoqués en priorité une cause auto inflammatoire, puis une cause auto immune . Certaines causes, regroupés dans d'autres pathologies n'ont été que peu évoquées : les infections chronique, les néoplasies

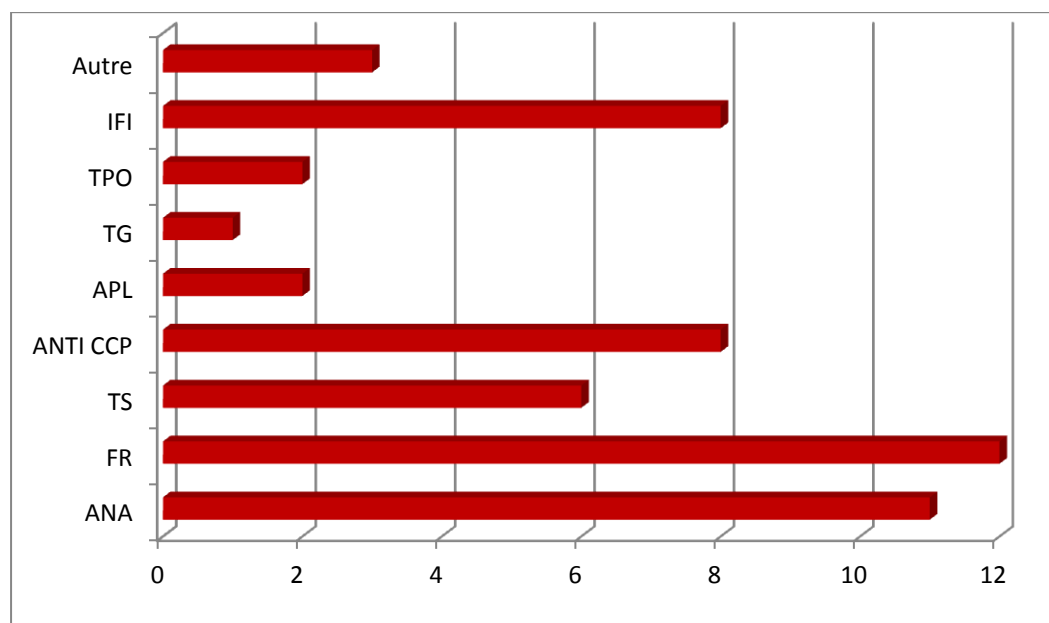
### 2.2.2.6. Les tests biologiques prescrits en deuxième intention devant un syndrome inflammatoire persistant :



**Figure 13 :** Tests biologiques le plus souvent prescrits en première intention devant un syndrome inflammatoire .

L'EPS et le taux de protide sont demandés par les médecins en première intention

### 1.2.2.7. les principaux tests auto immuns prescrits de l'enquête :



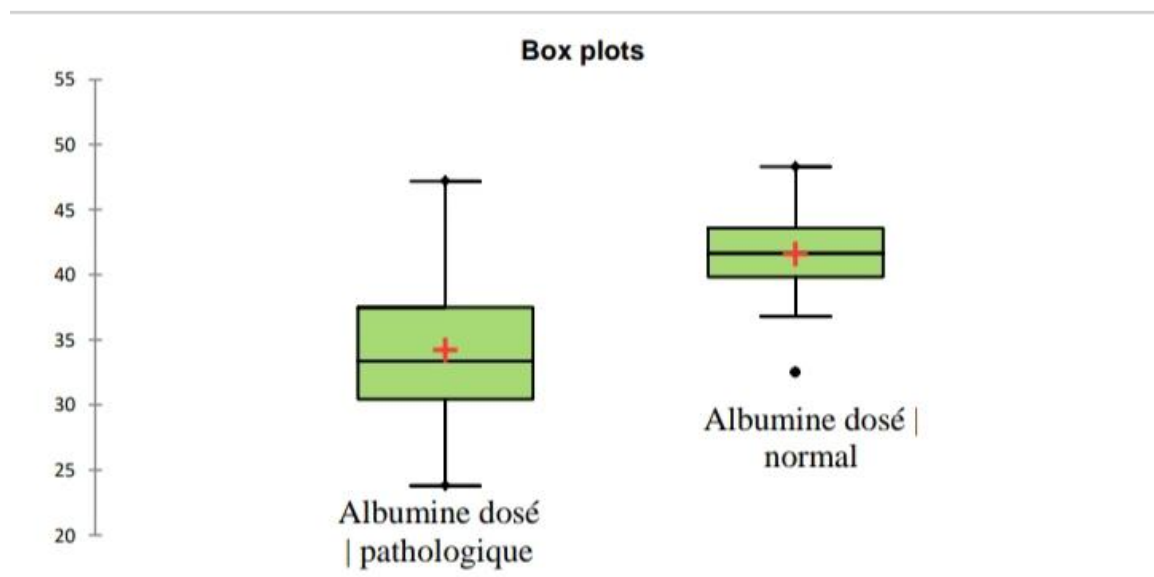
**Figure 14 : les principaux tests auto immuns prescrit par les médecins.**

La mesure de FR, ANA, IFI sont les tests auto-immuns les plus demandés dans les plus part des cas des inflammations persistants ( en deuxième intention ).

### 2.2.3. Etude des marqueurs biochimiques inflammatoires

Afin de comparer la distribution des variables de concentration d'un marqueur selon les deux profils pathologique et normal, on a fait appel aux box plots (la représentation sous forme de boite a moustache) qui permettent la visibilité de dispersion des diverses concentrations étudiés pour chaque profil. Les graphiques obtenues donnent une vision différente des données.

### 2.2.2.1. Albumine

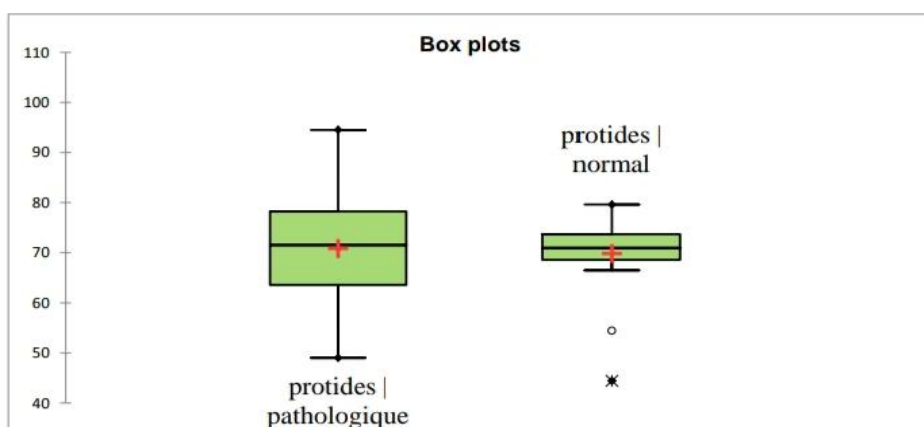


**Figure 15** : Box plots montrant les concentrations de l'albumine dosé par SELECTRA chez les patients ayant un profil pathologique et les patients ayant un profil normal

Les concentrations en albumine dosée par le SELECTRA chez les patients ayant un profil pathologique sont plus basses (moyenne : 34.2 ; max : 47.2 ; min 23.8) par rapport aux patients présentant un profil normal (moyenne 41.57 ; max : 48.3 ; min 32.5).



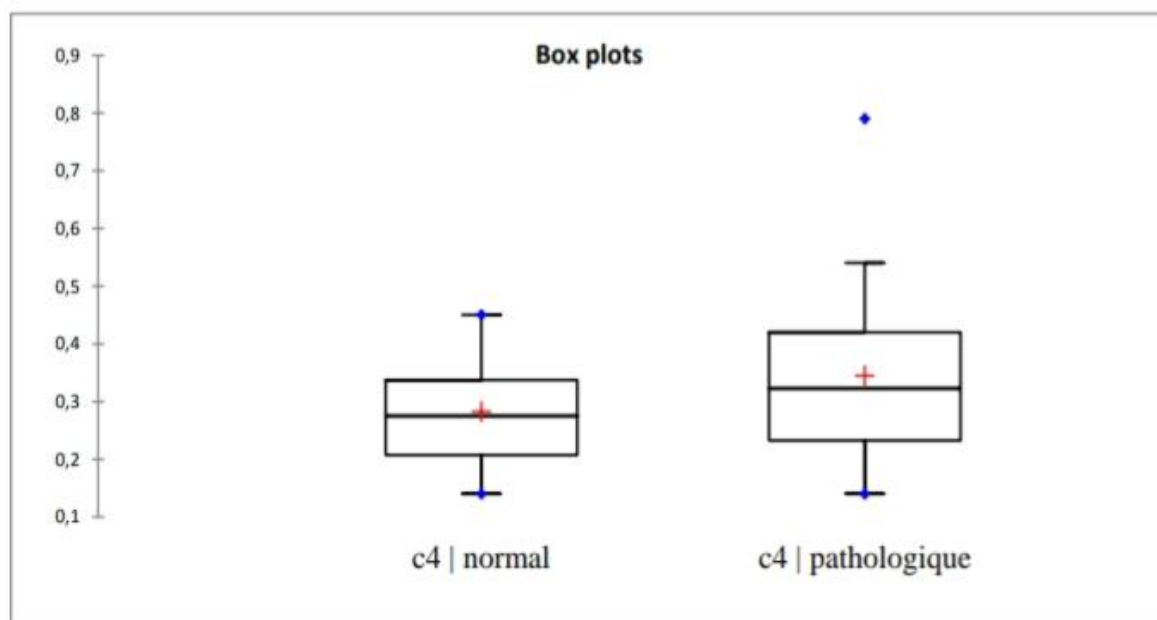
### 2.2.2.2. Taux de protides



**Figure 16** : Box plots montrant les taux de protides chez les patients ayant un profil pathologique et ceux présentant un profil normal

La (figure 16) montre une légère différence entre le taux de protides chez les patients ayant un profil pathologique (moyenne : 70.82 ; max : 94.5 ; min : 49) et les patients présentant un profil normal (moyenne : 69.83 ; max : 79.6 ; min : 44.4).

### 2.2.2.4. La fraction C4

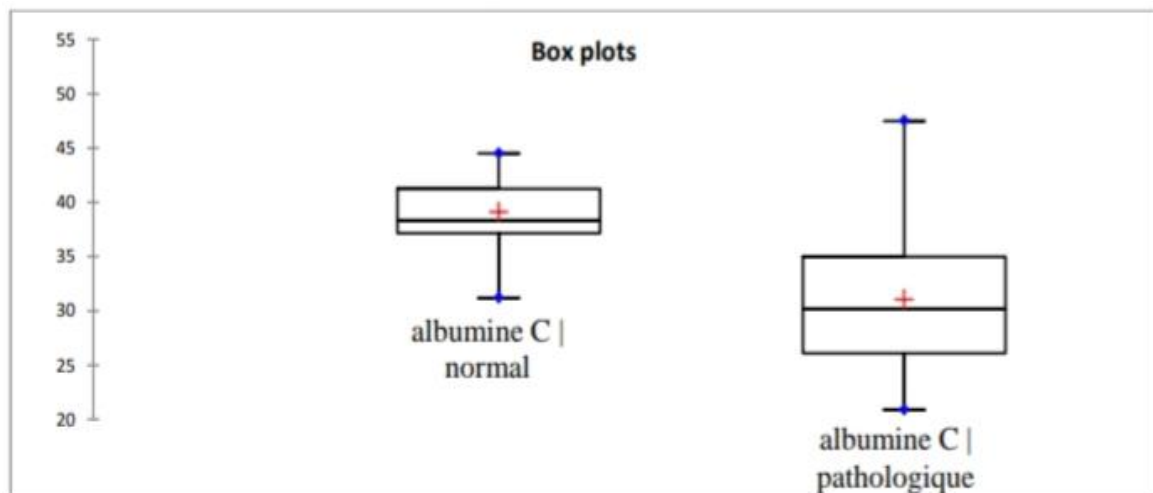


**Figure 18** : Box plots montrant les concentrations de la fraction C4 chez les patients présentant un profil pathologique et les patients ayant un profil normal.

Les concentrations sériques de la fraction C4 sont légèrement élevées chez les patients présentant un profil pathologique (moyenne : 0.35 ; max : 0.79 ; min : 0.14) par rapport aux patients ayant un profil normal.

### 2.2.2.5. Les différentes fractions protéiques

#### □ Albumine calculée par l' électrophorèse

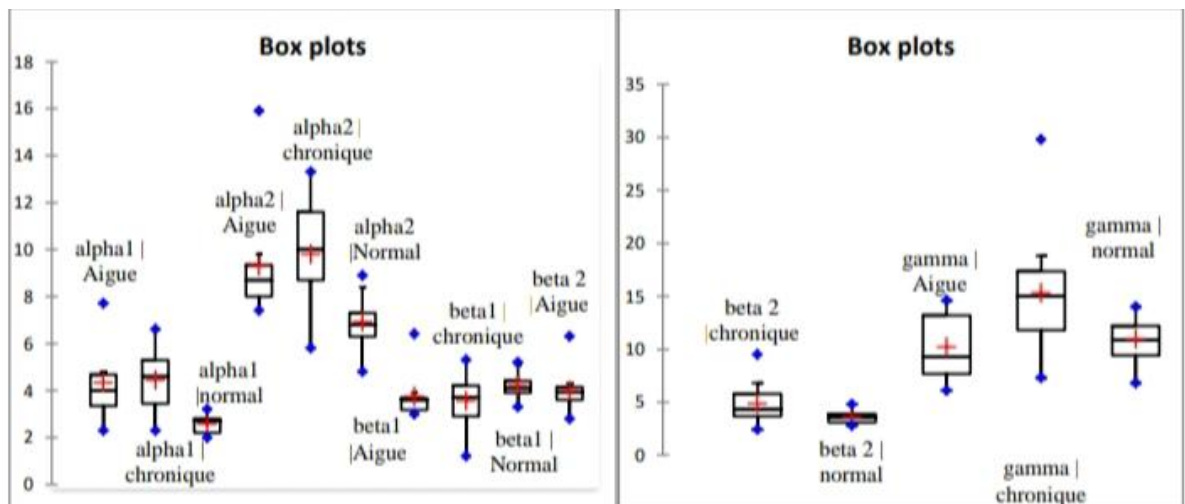


**Figure 19** : Box plots montrant les concentrations d'albumine calculée par l' électrophorèse chez les patients présentant un profil normal et ceux ayant un profil pathologique.

L'albumine est une protéine de grande taille (environ 69 kDa), elle est la plus abondante des protéines du sérum et elle représente 55,8 à 66,1 % soit 32 à 50 g /l. Nous avons constaté que les concentrations d'albumine estimée par l' électrophorèse

sont très basses chez les patients présentant un profil pathologique par rapport à ceux ayant un profil normal

## •Les globulines



**Figure 20** : Box plots montrant les concentrations des fractions alpha, beta et gamma globulines chez les patients ayant un profil en faveur d'une réaction inflammatoire aigue et chronique et ceux ayant un profil normal

La fraction  $\alpha 1$  globuline est une fraction très hétérogène présentant des rôles biologiques variables. Ces protéines sont principalement l'orosomucoïde, l'alpha 1 antitrypsine et l'alpha 1 anti chymotrypsine. Cette fraction représente 2,9 à 4,9 % des protéines sériques totales soit 1 à 4 g/l. L'électrophorèse capillaire a révélé une

augmentation de la concentration de la fraction  $\alpha_1$  globuline et cela pour tous les patients présentant un profil en faveur d'une réaction inflammatoire qu'elle soit aigue ou chronique (figure 20).

La fraction  $\alpha_2$  globuline est elle aussi composée d'un mélange hétérogène de protéines, dont les principales sont l'haptoglobine, la céruléoplasmine et l'alpha 2 macroglobuline. Cette fraction représente 7,1 à 11,8 % des protéines sériques totales soit 5 à 11 g/l. tous les patients ayant un profil faveur d'une réaction inflammatoire aigue et chronique présentent des concentrations élevées en cette fraction (figure 20).

La fraction  $\beta_1$  globuline est composée principalement de la transferrine et l'hémopexine, elle représente 4,7 à 7,2 % des protéines totales soit une concentration de 2,5 à 6 g/l. Nous avons constaté une diminution de cette fraction chez tous les patients présentant un profil pathologique inflammatoire aigue et chronique (figure 20).

La fraction  $\beta_2$  globuline est constituée principalement de la fraction C3 du complément et la CRP. Elle représente 3,2 à 6,5 % du total des protéines sériques soit une concentration de 3,5 à 7 g/l. Une augmentation de la concentration de cette fraction est observée chez les patients ayant un profil inflammatoire aigue et chronique (figure 20).

La fraction gamma est composée essentiellement des différentes immunoglobulines. Elle représente 11,1 à 18,8 % des protéines sériques totales soit une concentration de 8 à 16 g/l.

Nous avons constaté que les patients ayant un profil en faveur d'une réaction inflammatoire chronique présentent des concentrations élevées en gamma globulines, tandis que les patients présentant un profil en faveur d'une réaction inflammatoire aigue et ceux ayant un profil normal présentent des concentrations normales en cette fraction (figure 20).

### **2.2.5. Discussion générale**

Le syndrome inflammatoire chronique peut toucher les deux sexes et toutes les tranches d'âge. Dans notre étude, nous avons observé une prédominance féminine avec un sexe-ratio de 0,6.

L'augmentation de l'incidence chez les femmes semble être due à des différences physiologiques, notamment hormonales, en effet, les œstrogènes chez les femmes semblent augmenter la sécrétion de cytokines pro inflammatoires et la testostérone à un taux élevé chez l'homme favorisent la voie anti-inflammatoire (TINTORE et ARRAMBI DE, 2009; BAKHRU et SU, 2016). La tranche d'âge la plus touchée est la tranche comprise entre 30 et 50 ans.

Nos résultats concordent aussi avec ceux obtenus par DOSS-BENNANI dans son étude sur la maladie de Crohn, cet auteur a constaté que la tranche d'âge la plus touchée par la maladie est située entre 20 et 39 ans. L'étude épidémiologique a montré que les pathologies inflammatoires sont multidisciplinaires et les plus fréquentes sont la pathologie inflammatoire du système nerveux, les rhumatismes inflammatoires et les MICI.

D'après les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques, nous constatons que la majorité des cas sont au stade de la chronicité, ceci reviendrait à dire que le diagnostic clinique est très vaste et non spécifique, ce qui justifie l'importance du diagnostic biologique.

Le fractionnement des protéines sériques par l'électrophorèse montre que les patients atteints de pathologies inflammatoires présentent des taux élevés en fractions alpha (1 et 2) et gamma. et l'augmentation des différentes protéines de l'inflammation.

L'augmentation des  $\alpha$ -globulines est constatée chez les patients présentant une inflammation aiguë, mais également chez ceux ayant une inflammation chronique, par ailleurs, l'augmentation des  $\gamma$ -globulines n'est observée que chez les patients présentant une inflammation chronique, ceci est due à une production d'anticorps. Nous avons également constaté chez ces patients une diminution des  $\beta$ 1 et une augmentation des  $\beta$  2 globulines.

En parallèle, le dosage des différents marqueurs inflammatoires spécifiques chez les patients présentant un profil pathologique en électrophorèse une augmentation de certains marqueurs tels que l'Hp, celles-ci sont nommées protéines positives, et une diminution de l'albumine, une protéine négative de l'inflammation.

Protéine de réponse précoce par le biais de stimulation hépatique par l'IL6 (ARLET et al, 2009), elle pourrait expliquer les modifications de la régulation du métabolisme du fer lors des anémies chroniques inflammatoires avec ferritinémie normale voir augmentée. Dans les syndromes inflammatoires, le fer provenant de l'hémolyse physiologique est mal recyclé et reste piégé dans le système réticulo-histiocytaire, la concentration de la transferrine plasmatique diminue par exacerbation de son catabolisme, alors que sa biosynthèse est normale voir augmentée (ANDREWS, 2004). Au début l'anémie est normochrome, normocytaire légèrement hyposidémique puis elle évolue vers une anémie microcytaire et hyposidémique. La sidérémie et la capacité totale de fixation de la transferrine étant toutes deux abaissées.

Notre étude montre également que les patients ayant un profil électrophorétique inflammatoire présentent des concentrations élevées en Hp. Selon WANG et al (2001) et BENEYTOU et al (2011), l'Hp est une protéine majeure de l'inflammation: sa concentration sérique peut être multipliée par un facteur de 2 à 4.

Les taux de C3 et C4 sont fréquemment élevés lors de la réponse inflammatoire.

Nous avons également constaté chez ces patients une diminution du taux d'albumine. D'après BACH-NGOHOU et al(2005), cette hypoalbuminémie est liée à l'action des cytokines libérées au cours de l'inflammation, il s'agit notamment de l'IL6, IL1 et TNF $\alpha$  qui réorientent la synthèse hépatique de nombreuses protéines, favorisant celles de l'inflammation au détriment de l'albumine (par augmentation de la biodisponibilité des acides aminés pour la synthèse des protéines inflammatoires).

A partir du secteur intra vasculaire, l'albumine s'échange avec le compartiment interstitiel, sa distribution dans le secteur extravasculaire est de l'ordre de 60% (BALLMER, 2001). Dans les conditions physiologiques, 5%/heure de l'albumine intra vasculaire rejoignent le secteur extra vasculaire. Ce flux augmente grandement lors des syndromes inflammatoires notamment sous l'influence des cytokines pro inflammatoires (ISO-O et al, 1998) et participe à l'hypoalbuminémie. L'analyse des composante principale montre qu'il existe une forte corrélation positive et/ou négative entre les concentrations de la plupart des marqueurs de l'inflammation et les tracés électrophorétiques.

A large orange graphic resembling a scroll, with a vertical strip on the left side and rounded corners. The word "Conclusion" is centered on the main body of the scroll.

# Conclusion

## **Conclusion**

Le diagnostic des syndromes inflammatoires nécessite des investigations souvent longues, coûteuses et généralement répétées. Un moyen de réduire le cheminement diagnostique serait de disposer de tests d'orientation destinés au mieux pour la sélection des procédures diagnostiques décisives.

La conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire chronique est un sujet de préoccupation fréquent. L'analyse des causes des syndromes inflammatoires, l'évaluation du rendement diagnostique et l'estimation du coût des différents examens complémentaires sont nécessaires pour déterminer les stratégies diagnostiques les mieux adaptées. Il faut aussi tenir compte dans l'élaboration de ces stratégies diagnostiques, thème de notre étude.

L'intuition clinique, qui fait accorder beaucoup d'importance à l'existence d'une altération de l'état général, est confirmée par nos résultats. Notre travail démontre par ailleurs que la persistance d'un syndrome inflammatoire biologique ne paraît pas être en soit un critère de mauvais pronostic. Il semble donc licite, lorsqu'un diagnostic n'est pas établi malgré des explorations bien conduites, de préférer une surveillance clinique et biologique attentive et régulière à la réalisation de bilans exhaustifs répétés.



A large orange graphic resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip on the right, both with rounded ends. The text is centered on the horizontal strip.

# **Références bibliographiques**

## Les references :

- 1-La réaction inflammatoire collège français des pathologies 2011-2012
- 2-AYMERIC J. L. et LEFRANC G. (2009). Immunologie humaine. De Boeck superieur. Bruxelles, Belgique.
- 3-ORTEGA-GOMEZ A., PERRETI M. et SOEHNLEIN O. (2013). Résolution of inflammation : an integrated view. EMBO Molecular Medicine, 5(5) :661-674.
- 4-CHANDRASHEKARA S. (2014). C-Reactive Protein : An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. Internet Journal of Rhumatology and Clinical Immunology, 2(S1):SR3.
- 5-Thèse « Intérêt du dosage par micro méthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie » ,présentée par Mélina ZERBATO,pour obtenir : le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
- 6-TRIVIN F , et al , Nouvelles technique d'électrophorèses application aux protéines et a l' ADN , immuno- - analyse et biologie spécialisée 2003 , 18 :11- 22
- 7-KAZI-AOULT et OUKACI Cours de biochimie . Paris, PP 27
- 8-Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques , conduite à tenir . Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française , date de création 2010- 2011
- 9-SzymanowicsA ,Cartier B, Couaillac JP , Gibaud C , Poulin G , RivièreH, Le Crrer D .Proposition de commentaires interpretatifsprets a l'emploi pour l'electrophorese des proteinesseriques , Ann Biol Clin 2006, 64\4 :367 – 380
- 10-BATTEUX F., CHEREAU C. et WEILL B. (2003). Réaction inflammatoire, conduite à tenir : Aspects biologiques et cliniques ; in <<Immunopathologie et Réactions Inflammatoires>>ed. De Boeck supérieur,1 ère éd, Bruxelles, Belgique.
- 11-Précis de biopathologie analyses médicalesspécialisées, Biomnis 2013
- 12-E. Engvall et P. Perlman, « Enzyme-linkedimmunosorbentassay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G », Immunochemistry, vol. 8, pages 871-874, 1971.

- <http://www.crdp-montpellier.fr/ressources/RD/SVT/ELISA> (enzyme-linked immunosorbent assay) Maxence PFEIFFER (2014-2015)
- 13-<http://beaussier.mayans.free.fr>
- 14-CELLI J., RENY J. L., PERRIER A. et SAMII K. (2011). Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ?  
Revue Médicale Suisse, 7:2018-2023.
- 15- Diagnostic d'une maladie infectieuse Par Maria T. Vazquez-Pertejo, MD, FACP, Wellington Regional Medical Center Dernière révision totale juin 2020| Dernière modification du contenu juin 2020
- 16-<https://www.orkyn.fr/mon-traitement-suivi-domicile-diabete/quest-ce-que-diabete>
- 17-Figure de DT1 ; <https://www.docteurlic.com/maladie/diabete-insulino-dependant.aspx>
- 18-<http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
- 19-Fédération française des diabétiques, AFD[2]  
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/etudes/pdf/rapport-entred>.
- 20-areviewJ. Lamorila 2007
- 21-ABRAHAM C. et CHO J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. The New England Journal of Medicine, 361(21):2066-2078.
- 22-CERBA P. (2007). Guide d'analyses spécialisées. Elsevier, 5<sup>ème</sup> éd, ISBN 978242998370.
- 23-C, KupcinkasL, Geboes K, et al., European Crohn's and Colitis Organisation 2006
- 24-Aaron E. Walfish, MD, Mount Sinai Medical Center; Rafael Antonio ChingCompanioni, MD Dernière révision totale janv. 2022| Dernière modification du contenu janv. 2022
- 25-Genetic aspects of Crohn's disease: areview J. Lamorila,b, \*, J.-C. Deybacha,b 2007
- 26-Xavier Dray, Pr Philippe Marteau Département de pathologie digestive, hôpital Lariboisière, université Paris

27-Dr Xavier Dray, Pr Philippe Marteau, Département de pathologie digestive, hôpital Lariboisière, université Paris-7, 75010 Paris

28-[http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_7/site/html/2.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/2.html)

Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath)

29-Lundi 10 février 2020 <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon/causes.html>

30-NUHRICH, 2015

31-BASCHANT et TUCKERMANN, 2010

32-YOON et BAEK, 2005

33-SANTANGELO *et al*, 2007

34-GONZALEZ-GALLEGO *et al*, 2010

35-HEYMONET, 2013