

ANNEE: 2017

THESE N°: 23

LES BIOMARQUEURS ACTUELS
DE L'INFLAMMATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Issam OUHRICH

Né le 01 Février 1988 à Tiddas

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Inflammation – protéines de l'inflammation – CRP – Interleukines –
Calprotectine fécale.

JURY

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENTE

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie

Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Saïd
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENCHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Je dédie cette thèse à...

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

La mémoire de mon Père Ouhrich Mohamed

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma très chère mère Zohra Zoubir

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher frère Tarik

Mon cher frère qui m'est le père et le frère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon très cher frère Sami

Mon cher petit frère Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A ma très chère sœur Loubna

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je
porte pour toi.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et
de réussite.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon

Affection

A mes chères ami(e)s

Abdsamad nounou, yassine ouhaga, tarik sabbar, fouad bouziane

Mounir, Aziz, Azdin, Hajar, Asmae, Doha,.....

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager

Les gens et diminuer leurs souffrances.



Remerciements

A

Notre maitre et présidente de thèse

Madame le professeur JABOUIRIK Fatima

Professeur de Pédiatrie

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect.*

A

Notre maitre et Directeur de thèse

Madame le professeur TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

*Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir
accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée
du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.*

*Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout
le long de ce travail.*

*Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et
votre optimisme infaillible*

*Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la
correction de ma thèse.*

*Je vous prie de trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma
profonde reconnaissance et de mon immense respect.*

A

Notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur ELHAMZAOUI Sakina

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très
aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux,

A

Notre maitre et juge de thèse

Madame le Professeur NAZIH Mona

Professeur en Hématologie

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury
de notre thèse.*

*Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et
professionnelles.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

A

Notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur SEKHSOKH Yessine

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu juger ce travail. Nous vous prions,
cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute
considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère
respect.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

AMI	: Infarctus du myocarde aigue
BASDAI	: Bath ankylosing spondylitis disease activity index
CAI2	: Colitis Activity > Index
CDAI	: Crohn Disease Activity Index
CF	: Calprotectine fécale
CRP	: Protéine C-réactive
DAS 28	: Disease activity score sur 28 articulations
E-CFA	: Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis
EGF	: Epidermal growth factor
FGF	: Fibroblast growth factor
IL	: Interleukine
Lp-PLA2	: Lipoprotéine phospholipase A2
LT (B4)	: Leucotriènes (B4)
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NCFA	: Neutrophil chemiotactic factor of anaphylaxis
PAF-AH	: Platelet activating factor acetyl hydrolase
PCT	: Procalcitonine
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RCH	: Rectocolite hémorragique
SAA	: Sérum amyloïde A

SA	: Spondylarthrite ankylosante
SPT	: Syndrome post-thrombotique
TC(M)	: Traumatisme crânienne (mineur)
TFI	: Troubles fonctionnels intestinaux
TNF-α	: Tumor necrosis factor α
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VPM	: Volume plaquettaire moyen
VS	: Vitesse de sédimentation

Liste des figures

Figure 1: Activation du facteur XII et des kinines	6
Figure 2: Activation du complément et son rôle dans la réponse inflammatoire.....	7
Figure 3: Modifications vasculaires (phase d'initiation)	8
Figure 4: Migration (diapédèse) des PNN	9
Figure 5: Migration trans-endothéliale des leucocytes	10
Figure 6: Récapitulatif de différentes étapes de l'inflammation	13
Figure 7: Synthèse et actions des médiateurs lipidiques	17
Figure 8: Les cytokines anti et pro-inflammatoires	21
Figure 9: Mécanisme d'action de la Lp-PLA2.....	54
Figure 10: Origine et cibles cellulaires de l'IL-6	58
Figure 11: Rôle de l'IL6 dans la biosynthèse des protéines de la réaction inflammatoire chez l'homme	59
Figure 12: Effets locaux de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde.....	62
Figure 13: Effets systémiques de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde.....	62

Liste des tableaux

Tableau I: Sources et effets biologiques majeurs de quelques cytokines impliqués dans la réponse inflammatoire	22
Tableau II: Formule de Miller	29
Tableau III: Valeur de VS en fonction de l'âge et le sexe	29
Tableau IV: Facteurs influençant la vitesse de sédimentation.....	31
Tableau V: Variations pathologiques de transferrine	47
Tableau VI: Étude de la Lp-PLA2 dans les études de prévention primaire et secondaire d'événements coronaires	55
Tableau VII: Les effets intra et extracellulaires des protéines S100	70
Tableau VIII: Expression des protéines S100 dans les rhumatismes Inflammatoires	72
Tableau IX: Apport diagnostique de la protéine S100-β pour le traumatisme Crânien mineur ou modéré : résultats de l'étude de Biberthaler et al. (2006)	80
Tableau X: Situations modifiant le dosage de CF	82



Sommaire

Introduction	1
Partie I: Physiopathologie de l'inflammation	3
1. Historique :	4
2. L'inflammation : Rappel physiopathologique.....	4
2.1. Les phases de l'inflammation	5
2.1.1. La phase d'initiation :	5
2.1.2. La phase de généralisation :	9
2.1.3. La phase de résolution :	12
2.2. Les médiateurs de l'inflammation :	14
2.2.1. La composante cellulaire.....	14
a. Les granulocytes ou polynucléaires :	14
b. Les monocytes et les macrophages :	15
c. Les lymphocytes :	15
d. Les mastocytes et les basophiles :	16
e. Les cellules endothéliales vasculaires :	16
2.2.2. Les médiateurs solubles de l'inflammation.....	16
a. Les médiateurs lipidiques de l'inflammation :	16
b. Les cytokines et chimiokines ou médiateurs néoformés:	18
c. Les médiateurs préformés :	23
3. Principales étiologies de l'inflammation :	24
3.1. Pathologies infectieuses:	24
3.2. Pathologies systémiques :	24
3.3. Pathologies néoplasiques :	24
3.4. Autres causes :	25
Partie II: Les marqueurs biologiques de l'inflammation	26
1. Critères d'un bon marqueur biologique de l'inflammation :	27
2. Vitesse de sédimentation :	28
2.1. Historique :	28
2.2. Principe :	28
2.3. Valeur et facteurs influents sur la VS :	29
3. Protéines de l'inflammation :	32
3.1. Protéine C-réactive (CRP) :	33
3.1.1. Synthèse -métabolisme :	33

3.1.2. Fonctions biologiques :	34
3.1.3. Etape préanalytique :	35
3.1.4. Techniques de dosage :	35
3.1.5. Variations physiologiques :	36
3.1.6. Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe :	36
3.1.7. Variations pathologiques et intérêt clinique :	37
3.2. Procalcitonine :	43
3.2.1. Variations physiologiques de la PCT :	43
3.2.2. Variations pathologiques de la PCT :	43
3.2.3. Applications cliniques du dosage de la PCT :	44
3.2.4. Conclusion :	45
3.3. Transferrine :	46
3.3.1. Demi-vie et variations physiologiques :	46
3.3.2. Variations pathologiques :	46
3.4. Ferritine :	47
3.4.1. Fonctions :	47
3.5. Orosomucoïde :	49
3.5.1. Variations pathologique :	49
3.6. Haptoglobine :	50
3.6.1. Indication de dosage :	50
3.6.2. Méthode de dosage :	50
3.6.3. Valeurs de référence :	51
3.6.4. Variations physiopathologiques :	51
3.7. Fraction du complément C'3 :	52
3.8. Lipoprotéine phospholipase A2 (Lp-plA2) :	53
3.8.1. Biologie et modes d'action de la Lp-PLA2 :	53
3.8.2. Méthode de mesure :	54
3.8.3. Lp-PLA2 et risque d'événements coronaires :	54
3.8.4. Lp-PLA2 et risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) :	56
3.8.5. Perspectives dans l'insuffisance cardiaque :	56
3.8.6. Conclusion :	56
3.9. L'interleukine 6 (IL-6) :	57
3.9.1. Structure et fonctions de l'interleukine-6 :	57

3.9.2. L'interleukine-6 en pathologie :.....	60
3.10. Volume plaquettaire moyen (VPM) :.....	65
3.11. Protéines S100 :.....	69
3.11.1.Protéines S100A8/S100A9/S100A12 :	71
3.11.2.La protéine S100A12 : Un nouveau marqueur sérique de la pathologie inflammatoire de l'intestin.....	73
3.11.3.Protéine S100 β :.....	76
3.12. La Calprotectine fécale et MICI :.....	81
3.12.1.La calprotectine fécale (CF) :.....	81
3.12.2.Dosage et variations :.....	81
3.12.3.Indications :.....	82
Partie III : Perspectives.....	86
1. Identifier des marqueurs biochimiques plus sensibles et plus spécifiques de l'inflammation aiguë proprement dite :	87
2. Identifier des marqueurs de la phase de réparation :.....	88
3. Marqueurs biologiques présents dans d'autres milieux biologiques.....	89
Conclusion.....	92
Résumés	
Références	



La réaction inflammatoire constitue une ligne de défense de l'organisme, non spécifique, dirigée contre des agressions qui sont infectieuses le plus souvent, mais aussi traumatiques, tumorales et auto-immunes. Cette réaction se pérennise quand l'organisme n'arrive plus à contrôler celle-ci, ou lorsqu'il y a une défaillance des mécanismes de rétrocontrôle.

De nombreuses molécules voient leur concentration varier au cours de l'inflammation aiguë ou chronique mais le nombre de vrais marqueurs, en particulier biochimiques est limité. Le marqueur idéal de l'inflammation n'existe pas.

Dans ce chapitre, l'accent sera mis sur la réaction inflammatoire (RI) essentiellement aiguë qui fera l'objet d'un bref rappel sur son déroulement dans le temps (phases d'initiation, d'amplification, de résolution et de réparation). Ensuite, les principaux marqueurs biochimiques de l'inflammation seront étudiés en fonction de leurs différentes significations dans les principales pathologies inflammatoires tout en sachant que le marqueur idéal de l'inflammation n'existe pas. A la fin de cette mise au point, des biomarqueurs ouvrant de nouvelles perspectives en matière de diagnostic ou de suivi seront passés en revue.



*Partie I: Physiopathologie
de l'inflammation*

1. Historique :

Les descriptions des manifestations cliniques locales de la réaction inflammatoire remontent au temps de l'Antiquité grecque.

Ainsi, Giovanni Maria Scavini, dans son "*Précis historique de la doctrine de l'inflammation depuis Hippocrate jusqu'à nos jours*" publié en 1811 à Turin cite Hippocrate (460 – 370 av. J.-C.) : « (il) a observé l'inflammation dans tous les organes où elle a coutume de se manifester ; il en a connu les formes diverses, ainsi que les circonstances qui en favorisent le développement».

Il cite aussi Gallien (131 – 201 ap. J.-C.) : « Tous les auteurs tant anciens que modernes sont convenus de donner le nom général d'inflammation au gonflement plus ou moins étendu de quelques parties du corps vivant, accompagné de chaleur, de rougeur, de tension, d'une douleur ordinairement pulsative, et très souvent de la fièvre». La description de l'inflammation *Rubor, Calor, Tumor, Dolor*, encore en usage aujourd'hui, est-elle attribuée à Celse, médecin romain du Ier siècle av. J.-C.

2. L'inflammation : Rappel physiopathologique

La majorité des auteurs définissent la réaction inflammatoire (RI), qui peut être locale ou générale, comme un des modes de réponse de l'organisme à une agression, qu'elle soit infectieuse, immunologique, tumorale, physique, chimique ou traumatique [1].

À la grande variété de ces agressions qu'ils peuvent subir, les tissus répondent presque toujours par l'inflammation. Le but de cette réaction est de détruire (ou de contenir) l'agent responsable du dommage, d'initier les processus de réparation et de rendre au tissu lésé sa fonction initiale. On distingue arbitrairement l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique, mais ces deux processus constituent habituellement un continuum. De nombreuses agressions tissulaires déclenchent une réaction inflammatoire aiguë, mais certaines lésions peuvent provoquer d'emblée une réaction inflammatoire chronique (ex : infections virales, réactions à corps étrangers, mycoses). Si une inflammation aiguë peut disparaître (résolution) ou aboutir à une cicatrisation, elle peut aussi évoluer vers une inflammation chronique et il est fréquent d'observer la coexistence des deux processus [2].

La RI peut être locale avec par exemple au niveau d'une plaie, une vasodilatation et un afflux local de cellules inflammatoires mais aussi systémique avec des signes généraux comme la fièvre et la synthèse par les cellules hépatiques des protéines de la phase aigüe [1].

Selon son intensité, cette réaction se traduit au niveau clinique par des signes locaux qualifiés de signes cardinaux : œdème, rougeur, douleur et chaleur, plus ou moins accompagné de phénomènes généraux tels la fièvre, un amaigrissement, une asthénie, une anorexie, une fonte musculaire, et une insomnie [1,3].

La réponse inflammatoire dépend aussi la virulence de l'agent infectieux, de l'état général du patient, c'est-à-dire de son âge, de son état nutritionnel, et de son état de stress [4].

2.1. Les phases de l'inflammation

Le phénomène inflammatoire se décompose en trois phases principales : l'initiation, la généralisation et la résolution ou réparation [1,2].

- phase d'initiation : fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui mis en jeu des effecteurs primaires.
- phase d'amplification : réaction inflammatoire amplifiée par mobilisation et activation d'autres effecteurs.
- phase de réparation : tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

2.1.1. La phase d'initiation :

La phase d'initiation implique la mise en jeu d'effecteurs variés (cellules, médiateurs) qui dépendent de la nature du facteur déclenchant. Ainsi il peut s'agir de facteurs exogènes (virus ou bactéries, plaie, brûlure...) ou endogènes (réaction d'hypersensibilité, lésion d'ischémie...). Ces facteurs entraînent par conséquent une vasoconstriction extrêmement brève, de quelque secondes, de type reflexe sous l'effet du système nerveux sympathique. Cette vasoconstriction va perturber le mouvement thrombocytaire dans la circulation sanguine et entraîner par conséquent l'activation des plaquettes [5], ces derniers interviennent de deux manières en colmatant d'abord la brèche et en synthétisant de la thromboxane A2 qui est douée de propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes. Cette phase vasculaire

immédiate a pour fonction d'isoler le micro-organisme pathogène susceptible de pénétrer dans l'organisme par la plaie [5].

L'activation du facteur XII (par les LPS bactériennes, plasmine, collagène,...) déclenche deux cascades (figure 1) :

- la cascade de la coagulation qui aboutit à la formation de fibrine en premier temps consolidant le clou hémostatique formé par agrégation plaquettaire, et attirant les PNN par chimiotactisme.
- La cascade des kinines aboutissant à la formation de la bradykinine, un puissant vaso-actif augmentant la perméabilité vasculaire et activant le complément par action avec la plasmine. La bradykinine est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels.

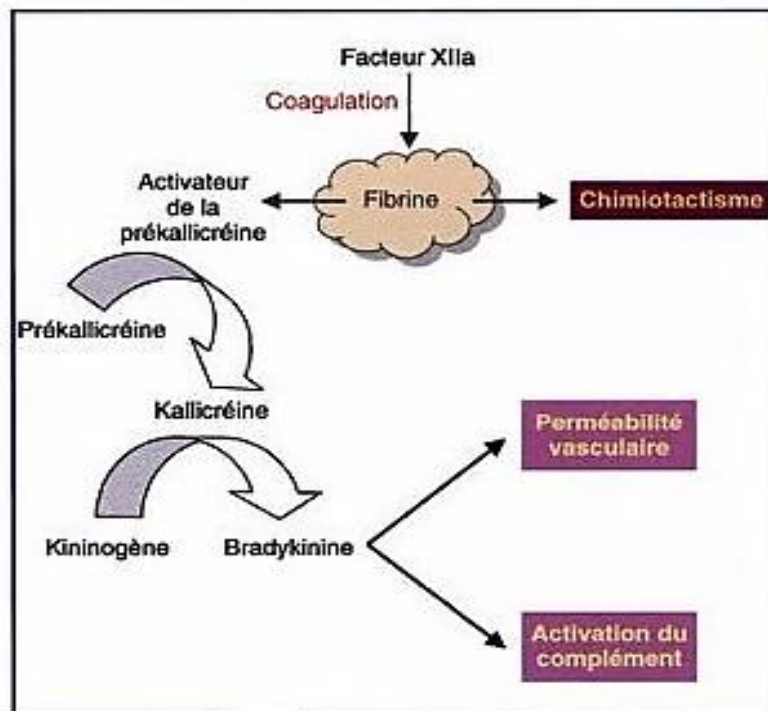


Figure 1: Activation du facteur XII et des kinines [5]

A ce stade, toutefois, la réaction inflammatoire peut s'arrêter sous l'effet des kininases qui détruisent la bradykinine. Si ces kininases restent sans effet, une troisième cascade intervient alors, c'est celle du complément.

La voie du complément peut être activée soit par la voie classique (complexe Ag-AC) soit par la voie alterne (endotoxines bactériennes) et permet ainsi :

- Lyse cellulaire, qui conjuguée au phénomène d'opsonisation accélère la phagocytose par les macrophages.
- Augmentation des cellules présentant au niveau du foyer inflammatoire à savoir :
 - Plaquettes sécrétant la sérotonine, PAF-acether à action chimiotactique (pour les PNN) et agrégante plaquettaire.
 - PNN libérant les leucotriènes (LTB₄, LTC₃ et LTD₄) qui vont exercer une activité chimiotactique pour d'autres cellules et augmenter la perméabilité vasculaire.
 - Les mastocytes sécrétant l'histamine, E-CFA et NCFA chimiotactiques respectivement pour les éosinophiles et PNN [7].

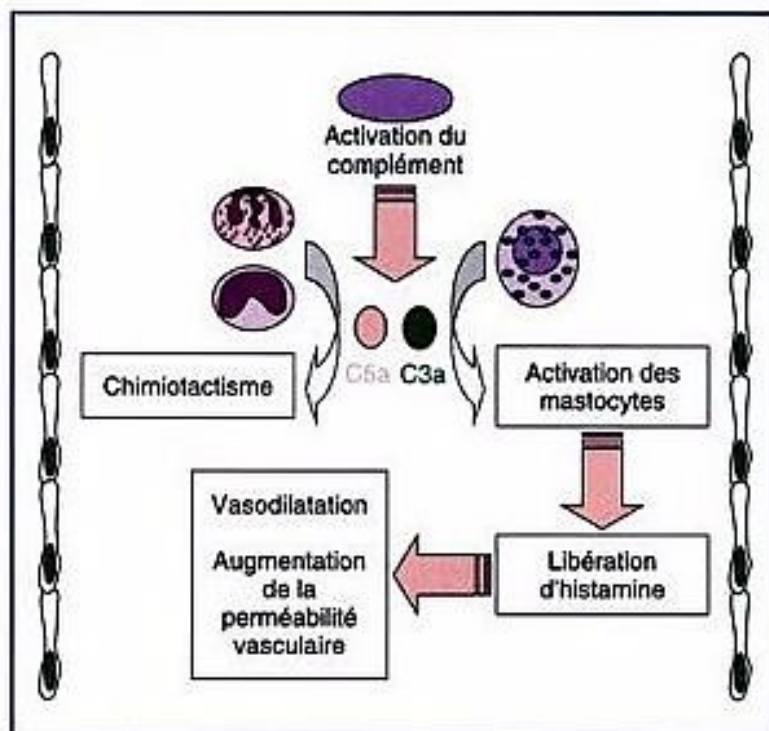


Figure 2: Activation du complément et son rôle dans la réponse inflammatoire [5]

Tous ces médiateurs vont entraîner une vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire avec augmentation du débit sanguin local et extravasation des protéines plasmatique et des cellules vers les tissus. L'augmentation du débit microcirculatoire explique partiellement l'apparition de chaleur et de rougeur. L'exsudation plasmatique induit un œdème plasmatique par distension des tissus et provoque une hyperpression sur les terminaisons nerveuses locales. Ainsi s'explique les sensations de tuméfaction et de douleur.

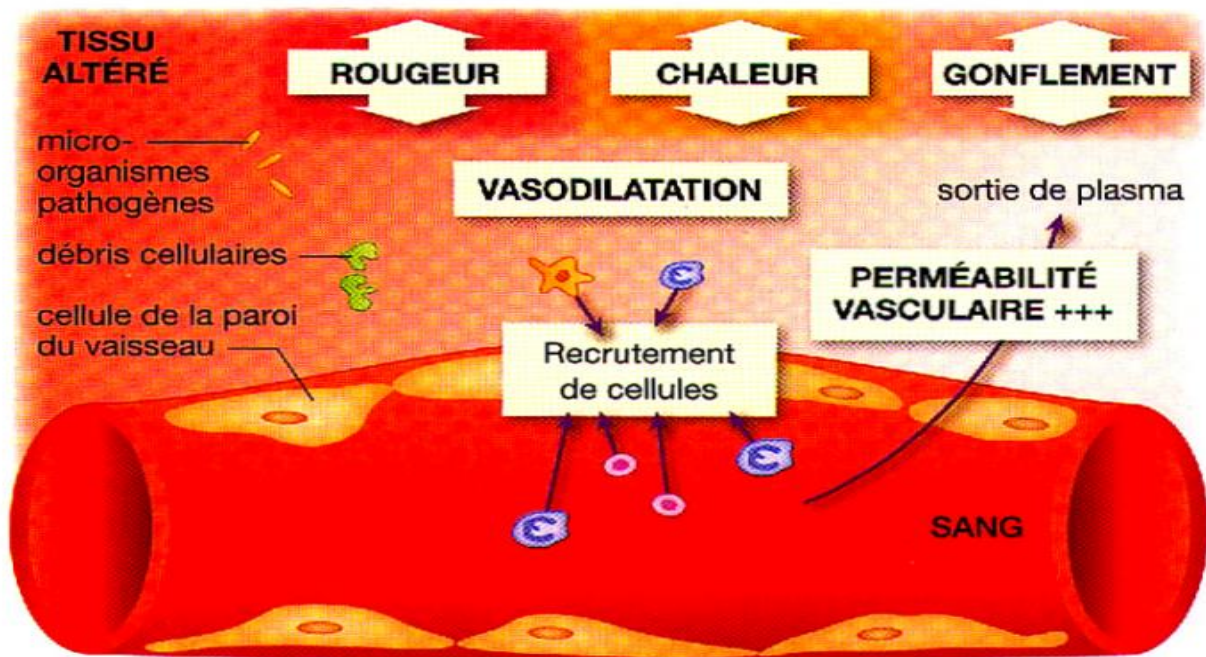


Figure 3: Modifications vasculaires (phase d'initiation) [3]

L'altération des parois vasculaires entraîne par conséquent la libération de cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , CXCL8) et l'apparition de nouveaux récepteurs des cellules endothéliales comme VCAM-1 et ICAM-1 qui vont accélérer les phénomènes d'extravasation vers le tissu lésé [5-7].

2.1.2. La phase de généralisation :

L'augmentation de la perméabilité vasculaire, la présence de plusieurs substances chimiotactiques attirent un grand nombre de cellules au niveau du foyer inflammatoire telles que les polynucléaires, les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes.

Les différentes cellules parvenues au foyer inflammatoire vont, avec les médiateurs, attiser le foyer inflammatoire plutôt que de l'éteindre.

L'étape initiale de la phase cellulaire consiste en une margination des cellules de la circulation vers le site d'agression dans 30 à 60 minutes qui suivent cette agression. Les neutrophiles marginés visibles le long des cellules endothéliales de la zone agressée, vont traverser la paroi (diapédèse) grâce à l'effet chimiotactique de molécules appelées chimiokines (IL-8, MCP1, IP10), et vont tenter de nettoyer la zone lésée (figure 4).

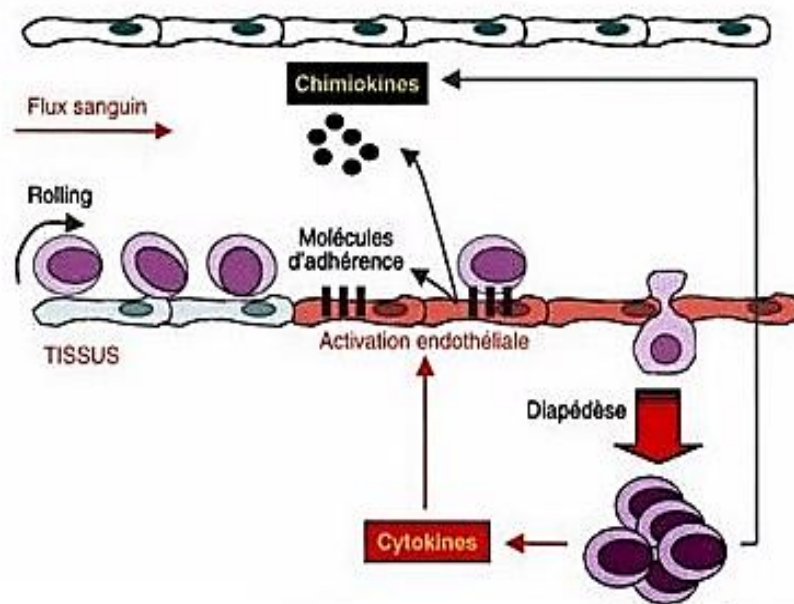


Figure 4: Migration (diapédèse) des PNN [5]

La première étape implique la fixation réversible des leucocytes à l'endothélium par des interactions entre les selectines de l'endothélium et leur ligand présent sur les leucocytes. Cette interaction ne permet pas un ancrage stable du leucocyte qui va simplement rouler à la surface de l'endothélium (phénomène de "Rolling"). La fixation stable nécessite des interactions plus fortes qui mettent en jeu le couple ICAM-1 sur l'endothélium et son ligand LFA1 sur le leucocyte (phénomène de "Flattening"). L'interaction de ces deux molécules bloque le leucocyte et permet sa migration à travers l'endothélium [7] (figure 5). La migration du leucocyte dans le tissu conjonctif dépend du gradient de concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site de l'infection. Au niveau des tissus infectés, les polynucléaires neutrophiles peuvent éliminer de nombreux pathogènes par phagocytose. Cette phagocytose peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de structures présentes à la surface de la bactérie, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément.

Les neutrophiles, après ingestion de corps étranger, produisent des métabolites toxiques de l'oxygène, du monoxyde d'azote, des protéases (élastase, collagénase), des phospholipases, ainsi que des peptides antibactériens capables d'éliminer des bactéries Gram+ ou Gram-, des levures, voire certains virus enveloppés.

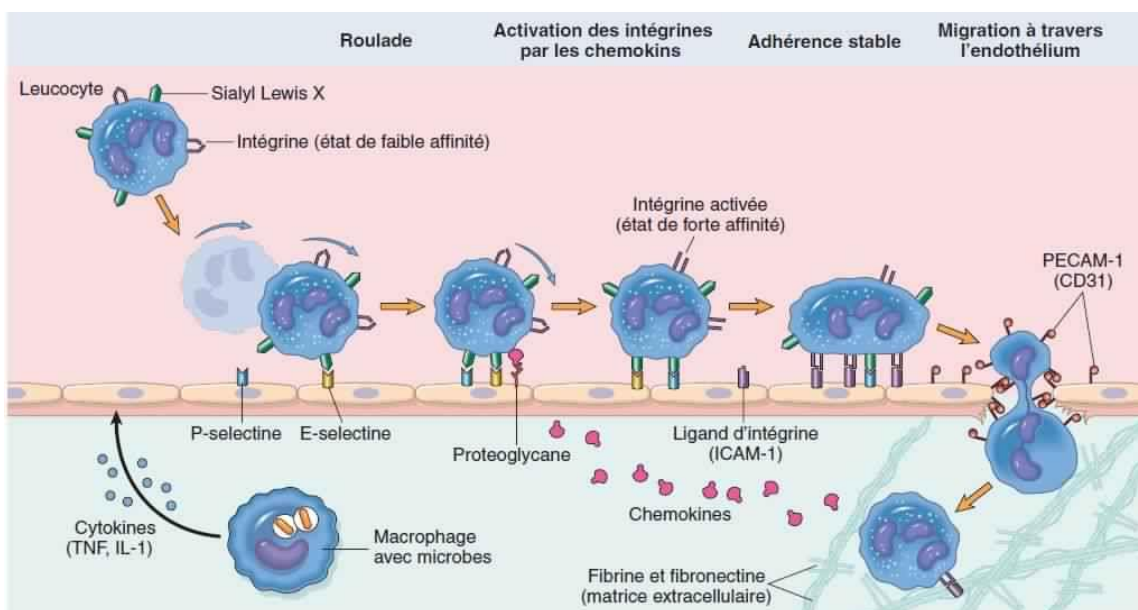


Figure 5: Migration trans-endothéliale des leucocytes [2]

Les neutrophiles contribuent ainsi à l'évacuation de ces corps étrangers et permettent un nettoyage optimisé de la zone enflammée, contribuant aussi à limiter le phénomène inflammatoire local. La réaction inflammatoire pourrait s'arrêter là. Si les neutrophiles ne suffisent pas pour détruire l'agresseur, les macrophages, attirés par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les neutrophiles, vont arriver sur le site (2-4 h plus tard), phagocyter les neutrophiles sénescents et tout autre corps étranger, et produire des cytokines, des radicaux activés de l'oxygène (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène...) [5].

L'anion superoxyde paraît être l'un des facteurs d'extension et de dissémination de l'inflammation les plus actifs. De surcroît il exerce un effet chimiotactique sur les polynucléaires, il dégrade les fibrilles de collagène, ce qui entraîne l'extension des phénomènes inflammatoires : c'est un puissant agent microbicide et cytolytique.

Les médiateurs ou cytokines sécrétés pérennisent la phase aiguë, activent et recrutent d'autres cellules. Par exemple, CCL3 attire les lymphocytes T CD8, les cellules dendritiques, les cellules NK, les éosinophiles et plus faiblement les basophiles; l'IL-12 active les lymphocytes NK et oriente la différenciation des LT CD4.

L'ensemble des cellules recrutées interagissent pour optimiser leur efficacité dans la réponse antimicrobienne et orienter l'immunité adaptative vers la voie la plus adaptée à la nature de l'agression. Ainsi, les lymphocytes NK synthétisent de l'IFN- γ qui augmente l'efficacité de la phagocytose, active la maturation des cellules dendritiques et favorise le développement d'une immunité adaptative cellulaire: en cas d'infection par des pathogènes intracellulaires, ils lysent les cellules infectées.

L'IL-1, IL-6 et le TNF- α agissent également au niveau des tissus impliqués dans la production des cellules et des molécules de l'immunité. L'action de ces 3 cytokines sur les hépatocytes se traduit par une augmentation de la synthèse des protéines de la phase aiguë, à savoir des lectines dont la CRP pour laquelle le taux sérique est multiplié par 1000, des facteurs du complément et du fibrinogène.

L'IL-6 et le TNF- α agissent sur les cellules stromales de la moelle osseuse qui répondent par l'augmentation de la production des CSF de la lignée myéloïde; le taux de synthèse des neutrophiles et des monocytes est accru [7].

L'inflammation est dite chronique lorsqu'elle perdure plusieurs jours sans entrer dans la phase de résolution. À ce stade, un aspect important de la réponse aiguë est la modification du tonus vasculaire par dilation et augmentation de l'espace intercellulaire caractérisé par l'œdème et de rougeurs sous l'effet des radicaux libres de l'oxygène, l'oxyde d'azote (NO) et de nombreux métabolites de l'acide arachidonique [6].

2.1.3. La phase de résolution :

La première réaction à l'agression est clairement locale et circonscrite.

Les phases successives concernent la résolution. C'est un processus complexe dont les mécanismes moléculaires sont encore mal compris. Néanmoins, la résolution est à l'origine des phases précoces de la réparation. On observe une apoptose rapide des neutrophiles avec une disparition des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (IL-1, d'IL-6, d'IL-8 et TNF) et a contrario- d'autres médiateurs lipidiques anti-inflammatoires (IL-4, l'IL-10, et IL-13). Cette commutation s'exercerait par dégradation ou perte d'expression des enzymes de synthèse des médiateurs pro-inflammatoires. Les cellules apoptotiques engendrent des signaux comme le TGF-3 (tumor growth factor) et stimulent la production de l'inhibiteur naturel de l'IL-1, l'IL1Ra (IL-1 récepteur antagoniste). Des animaux, dont le gène codant l'IL1Ra est invalidé, présentent une prédisposition à l'inflammation. Ces signaux pourraient être à l'origine de l'induction d'enzymes détruisant les prostaglandines pro-inflammatoires, comme la prostaglandine déshydrogénase.

Par ailleurs, les acides gras polyinsaturés de la famille n-3 comme les eicosapentaénoïque (EPA), le docosahexaénoïque (DHA) qui sont très abondants dans les huiles de poisson, peuvent être convertis en une famille de médiateurs naturels, ou résolvines (Rv : résolution phase interaction products) et protectin D1 (PD 1) engendrés dans le tissu nerveux.

Dans les expériences d'ischémie/reperfusion, ces médiateurs réduisent le nombre de leucocytes et bloquent l'activation des macrophages. Ils limitent la transmigration et le recrutement des leucocytes. De même, le traitement de cellules musculaires lisses par ces acides gras conduit à une diminution, voire un arrêt de la transition phénotypique qui survient rapidement dans un contexte inflammatoire [6].

Un certain nombre de maladies, telles que l'arthrite, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer et le cancer, sont en partie au moins la conséquence d'un déficit des processus de résolution. L'un des agonistes de la résolution, bien caractérisé dans le cas de fibrose cystiques, est le lipoxine (LTXA4) dérivé de l'acide arachidonique. Il contribue à limiter l'accès des neutrophiles au site de l'inflammation en réduisant la perméabilité vasculaire [8].

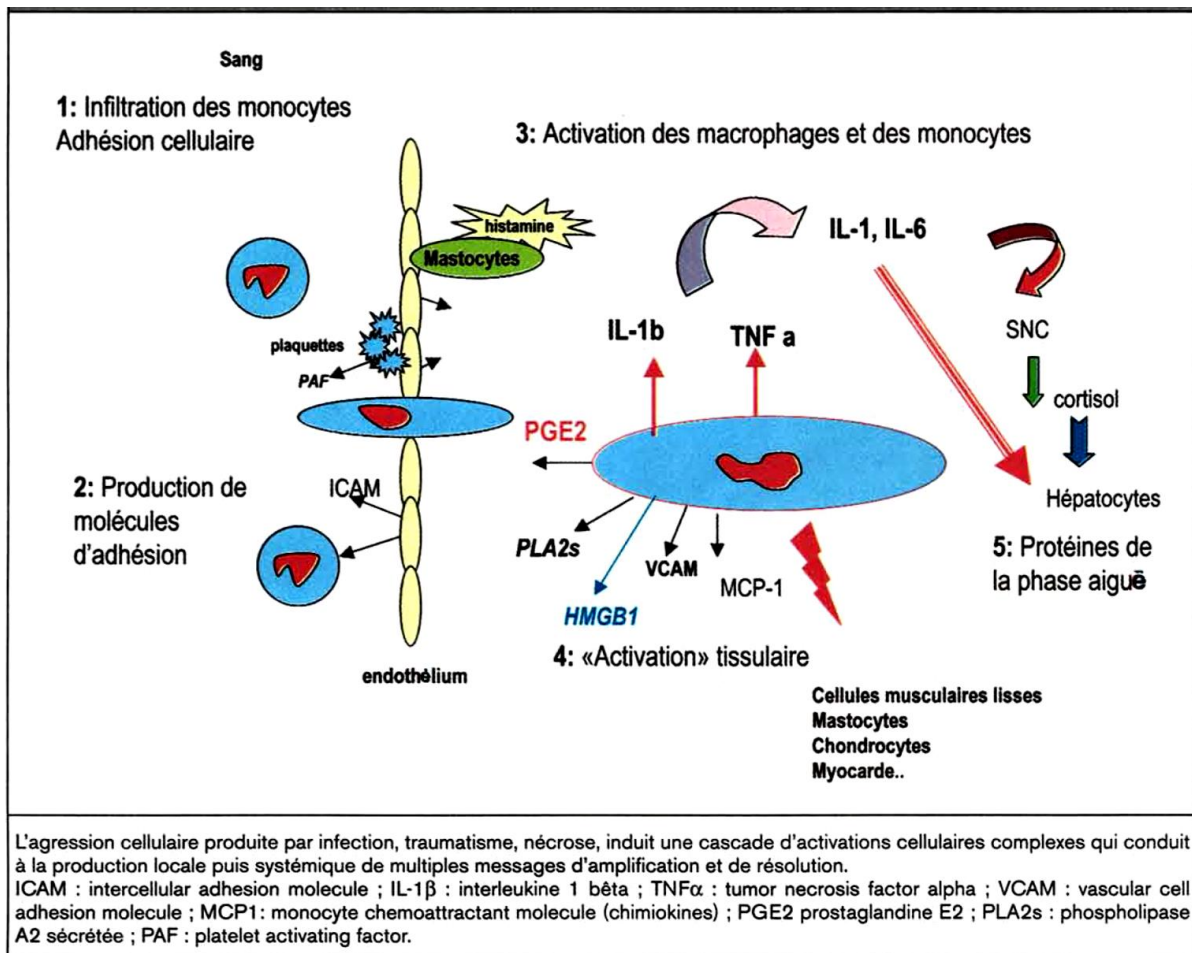


Figure 6: Récapitulatif de différentes étapes de l'inflammation [6]

2.2. Les médiateurs de l'inflammation :

L'inflammation est un processus de défense complexe orchestré par de nombreux médiateurs dont des cellules et cytokines. Cette partie introduit les principaux acteurs cellulaires et moléculaires, dont le rôle dans la pathogénie des maladies inflammatoires est connu.

2.2.1. La composante cellulaire

A l'exception des cellules endothéliales, toutes les cellules participant à la réponse inflammatoire et immunitaire ont pour origine des cellules souches de la moelle épinière. Ces dernières se différencient au niveau médullaire sous l'effet de cytokines et de facteurs de croissance particuliers avant d'être libérées dans la circulation générale.

a. Les granulocytes ou polynucléaires :

Les granulocytes sont les cellules les plus nombreuses dans le sang périphérique. Ils regroupent les polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles et basophiles. En raison de leur caractère particulier, les caractéristiques des basophiles seront abordées dans un paragraphe commun avec les mastocytes.

Les **PPN** jouent essentiellement deux rôles : (1) la phagocytose des éléments étrangers et (2) la dégranulation. Les PPN sont également capables de synthétiser un grand nombre de médiateurs inflammatoires lipidiques (leucotriènes LT et prostaglandines PG), et cytokiniques (les interleukines IL-1 β et IL-6 ou le TNF- α). Ce sont les premières cellules à intervenir au site d'agression, ce sont des cellules pivots de l'inflammation aiguë [9].

Les **éosinophiles** résident essentiellement au niveau tissulaire. Ils libèrent différents médiateurs inflammatoires comme le PAF et les LT B₄, une grande variété de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) ainsi que des chimiokines comme l'IL-8. Au niveau pathologique, les éosinophiles ont été impliqués dans les lésions tissulaires liées à l'asthme allergique [10].

b. Les monocytes et les macrophages :

Les monocytes représentent 2 à 10 % des leucocytes. Ce sont des cellules jeunes qui possèdent toutes les activités migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et sécrétoires nécessaires à leur fonction. A terme, ils migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires multifonctionnels.

Les monocytes et macrophages sont des cellules phagocytaires. Ils libèrent des espèces réactives de l'oxygène, des enzymes hydrolytiques ou des protéases qui contribuent à la destruction d'éléments étrangers. Ils interviennent particulièrement dans l'amplification de l'inflammation par une libération massive de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), de facteurs chimiotactiques (IL-8), de prostaglandines ou de leucotriènes (essentiellement PGE2 et LTB4) qui contribuent au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires. Par une libération plus tardive de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, ils contribuent à rétablir l'homéostasie au niveau du foyer inflammatoire.

Les monocytes sont considérés comme les cellules pivots de l'inflammation chronique. Ils jouent un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire [10].

c. Les lymphocytes :

Il existe deux populations de lymphocytes (LB et LT) dont les rôles sont fondamentalement différents. Les LB sont essentiellement impliquées dans la synthèse d'anticorps et dans l'immunité spécifique.

Les précurseurs des LT donnent naissance à des lymphocytes CD4 (régulateurs) et CD8 (cytotoxiques ou suppresseurs). Les lymphocytes CD8 exercent des fonctions cytotoxiques qui leur permettent d'éliminer les cellules infectées par les pathogènes intracellulaires. Ils libèrent essentiellement de l'IFN- γ et du TNF- α . Leur implication dans les maladies inflammatoires est mal connue, et semble a priori mineur.

Les lymphocytes CD4 jouent en revanche un rôle régulateur majeur dans la réponse immunitaire et inflammatoire par la libération de cytokines spécifiques. Différentes sous populations de LT ont été identifiées : les cellules *T helper precursors* (Thp) qui se

différencient, selon l'environnement cytokiniques, en cellules de type Th1 avec un profil de sécrétion pro-inflammatoire (IL-2, IFN- γ , TNF- α), Th2 avec un profil anti-inflammatoire (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) ou Th3 (encore appelées Tr1 ou lymphocytes T régulateur), libérant du TGF- β et de l'IL-10.

Les cellules Th1 et Th2 produisent des cytokines qui inhibent mutuellement l'activité et la prolifération de l'autre type cellulaire, définissant une « balance Th1/Th2 ».

Au niveau pathologique, un déséquilibre orienté vers un type cellulaire Th1 ou Th2 a été mis en évidence dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques. La balance lymphocytaire pourrait constituer l'une des cibles d'intervention thérapeutique [10].

d. Les mastocytes et les basophiles :

Les polynucléaires basophiles partagent par bien des aspects certaines des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des éosinophiles.

Les mastocytes et les basophiles sont impliqués dans l'initiation du phénomène inflammatoire et le recrutement des cellules immunes. Plus tardivement, ils constituent également une source de cytokines : les mastocytes libèrent des cytokines pro-inflammatoires tandis que les basophiles sécrètent essentiellement des cytokines régulatrices (IL-4 et IL-13) [10].

A l'heure actuelle, il semble que les mastocytes et les basophiles jouent essentiellement un rôle dans l'entretien et la formation de lésions dans l'asthme.

e. Les cellules endothéliales vasculaires :

L'intégralité de l'appareil cardiovasculaire est tapissée d'une monocouche de cellules endothéliales (l'endothélium), régulant l'ensemble des étapes impliquées dans le transport transendothélial des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire.

2.2.2. Les médiateurs solubles de l'inflammation

a. Les médiateurs lipidiques de l'inflammation :

Sous ce terme sont regroupés tous les produits terminaux du métabolisme de l'acide arachidonique, principalement les PG, les LT et le PAF-acether. Cette voie métabolique est

essentiellement catalysée par la PLA2 de type IV, une enzyme permettant la libération de l'acide arachidonique à partir des lipides membranaires.

Deux voies enzymatiques principales divergent ensuite pour conduire, à partir de l'acide arachidonique, à la formation de médiateurs lipidiques de l'inflammation biologiquement actifs : la voie des cyclooxygénases (COX) et celles des lipoxygénases (figure 7).

Ces médiateurs sont actifs sur un grand nombre de cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ce sont de puissants facteurs spasmogènes (broncho-contraction) et vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire) qui favorisent, en outre, la sécrétion de mucus, notamment dans l'asthme. Ils agissent aussi comme des facteurs chimiotactiques capables de préactiver les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs [11].

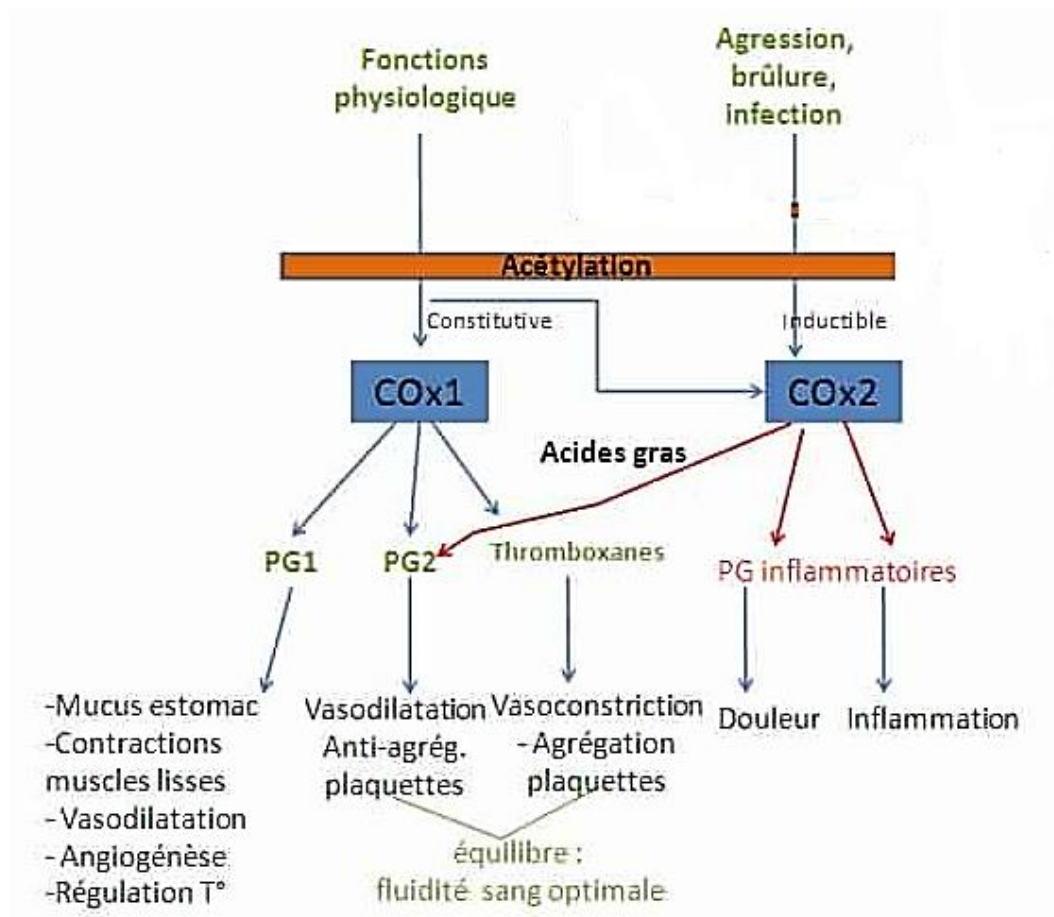


Figure 7: Synthèse et actions des médiateurs lipidiques [32]

b. Les cytokines et chimiokines ou médiateurs néoformés:

Elles ont un rôle dans chacune des étapes de la réaction inflammatoire. Les cellules inflammatoires sont à la fois des émetteurs et des récepteurs de signaux dépendants des chémokines et des cytokines.

Elles sont capables d'agir à proximité du foyer d'induction (réaction locale et action autocrine) ou à distance (fièvre, réactions systémiques...et action paracrine) et peuvent avoir un rôle quant à la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires.

Les cytokines peuvent avoir un effet pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire. Certaines favorisent la réaction inflammatoire : il s'agit surtout de l'IL-1, l'IL-6 et du TNF α . Après une agression, de nombreux signes clinico-biologiques sont la conséquence des effets des cytokines sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur le foie (production des protéines de l'inflammation), sur la moelle osseuse (hyperleucocytose), sur les vaisseaux (margination, diapédèse), sur le muscle (cachexie), sur la production accrue de protéases. Seuls le TNF- α et les interleukines IL-1 β , IL-6 et IL-8, jouent vraisemblablement un rôle majeur dans la plupart des maladies inflammatoires et seront abordés ici.

• Le Tumor Necrosis Factor (TNF)

Le TNF existe sous deux isoformes, α et β . Le TNF- β (ou lymphotoxine), essentiellement sécrété par les LT activés, est l'isoforme le moins actif. Nous n'envisagerons ici que la description du TNF- α dont l'implication dans les maladies inflammatoires est certaine.

Le TNF- α est une protéine soluble non glycosylée, sécrété par une grande variété de cellules, essentiellement les monocytes et les macrophages, les PNN et dans une moindre mesure les lymphocytes T, les mastocytes et les fibroblastes [12]. Les effets qui résultent de la fixation du TNF- α sur ces récepteurs sont relativement pléiotropes. En effet, le TNF- α induit la prolifération des lymphocytes, augmente le recrutement et l'activité phagocytaire des PNN ainsi que le métabolisme oxydatif par la libération d'espèces réactives de l'oxygène.

In vivo, il est capable de stimuler la synthèse de diverses protéines comme certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α), la NO synthase inducible (iNOS) ou les métalloprotéases. En induisant l'expression de la COX, il stimule également la synthèse des médiateurs lipidiques de l'inflammation [12].

Le rôle du TNF- α dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques est maintenant clairement établi : outre sa présence à des taux anormalement élevés sur les sites inflammatoires des patients atteints de la maladie de Crohn (MC) ou de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sa neutralisation spécifique par des agents chimiques ou biologiques s'est révélée être particulièrement efficace dans le traitement de ces maladies chez l'Homme, y compris chez des patients réfractaires aux thérapies plus classiques.

- **Interleukine 1 (IL-1) :**

La synthèse d'IL1 peut être induite par une grande variété d'autres cytokines (incluant l'IL-1 elle-même) comme le TNF- α , l'IFN- γ et les endotoxines bactériennes. L'IL-1 est essentiellement libéré par les mononucléaires phagocytaires stimulés, les PNN, et dans une moindre mesure, par de nombreuses autres cellules comme les cellules endothéliales, les lymphocytes B et T, les fibroblastes ou encore les ostéoclastes [13].

Les isoformes α et β sont sensiblement équivalents sur le plan fonctionnel, mais l'IL-1 β reste la forme prédominante chez l'Homme. Ils exercent leur activité en se liant à deux récepteurs membranaires appartenant à la superfamille des immunoglobulines, IL1-R1 et IL1-R2. L'activation d'IL1-R1 implique des effets biologiques semblables à ceux des récepteurs au TNF.

L'IL1- β est une cytokine relativement pléiotrope, au même titre que le TNF- α , et leurs spectres d'activités se recoupent largement. L'IL1- β est capable, entre autres, de stimuler les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T [13].

Le rôle de l'IL-1 dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques est soupçonné depuis sa découverte à des concentrations anormalement élevées dans les fluides synoviaux de patients atteints de PR [14] ou dans des explants intestinaux de patients atteints de MC [15, 16].

- **Interleukine 6 (IL-6) :**

L'IL-6, protéine de 185 acides aminés, est synthétisée par une grande variété de cellules parmi lesquelles les phagocytes mononucléaires représentent la source la plus importante. Les lymphocytes T, les fibroblastes, les neutrophiles, les mastocytes et les éosinophiles peuvent également la synthétiser. La libération d'IL-6 est principalement induite par les endotoxines bactériennes, le TNF- α et l'IL-1 β . L'IL-6 peut également induire ou inhiber sa propre synthèse en fonction des types cellulaires considérés [17].

L'IL-6 agit en se fixant à un récepteur spécifique (IL-6R), et est impliquée dans la prolifération des LT. En revanche, l'IL-6 possède par bien des aspects des propriétés anti-inflammatoires. Au niveau systémique, il induit la synthèse des glucocorticoïdes (GC) endogènes. Enfin, certains des effets de l'IL-6 impliquent une inhibition de la production du TNF- α , sous la forme d'un rétrocontrôle négatif afin de limiter la réponse inflammatoire aiguë [18]. Des travaux ont mis en évidence le rôle pro-inflammatoire de l'IL-6 en démontrant l'effet protecteur de sa délétion ou de la neutralisation de son récepteur dans des modèles animaux d'arthrite induite [19, 20].

- **Interleukine 8 (IL-8) :**

L'IL-8 est un membre de la famille des chimiokines, ensemble de cytokines impliquées dans le recrutement des cellules immunes sur le site inflammatoire par chimiotactisme.

C'est une protéine essentiellement libérée par les monocytes, les lymphocytes T, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les chondrocytes. L'IL-8 exerce son activité en se liant à des récepteurs couplés aux protéines G, essentiellement CXCR1 et CXCR2. Ses effets incluent une augmentation du chimiotactisme, l'expression de molécules d'adhésion, la dégranulation et l'augmentation du métabolisme oxydatif des PNN [20].

L'IL-8 est exprimée à des taux anormalement élevés sur les sites inflammatoires au cours de la MC [20,21] et de la PR [21].

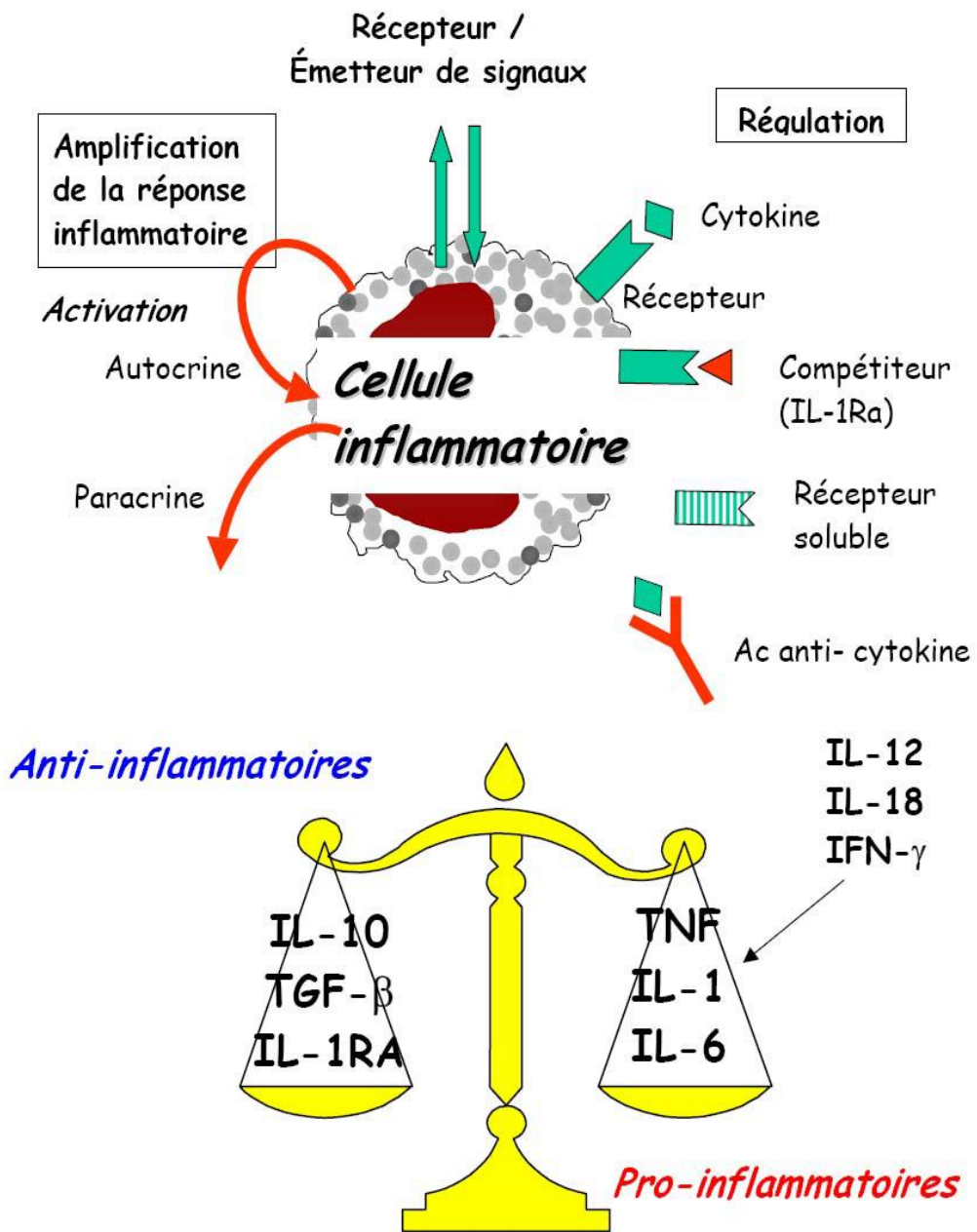


Figure 8: Les cytokines anti et pro-inflammatoires [32]

- **Autres cytokines**

Il existe un très grand nombre de cytokines intervenant dans la régulation des processus inflammatoires. Le tableau (I) en présente quelques-unes parmi les plus importantes. Dans la mesure où la plupart des cytokines exercent des activités variées selon le type cellulaire considéré, seuls les effets biologiques particuliers intervenant dans la réponse inflammatoire sont mentionnés.

Tableau I: Sources et effets biologiques majeurs de quelques cytokines impliqués dans la réponse inflammatoire [13].

Cytokine	Sources cellulaires majeures	Effets biologiques majeurs dans l'inflammation
INF- γ	Lymphocytes Th1, B.	Activation des macrophages, prolifération des lymphocytes B, inhibition de la prolifération des lymphocytes Th2
IL-2	Lymphocytes Th1.	Prolifération des lymphocytes T, libération de TNF- α , IL-1 β et IFN- γ par les leucocytes.
IL-4	Lymphocytes Th2.	Inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes/macrophages. Stimulation de la prolifération des lymphocytes T.
IL-10	Lymphocytes Th2, Monocytes, macrophages	Inhibition de la libération des cytokines par les lymphocytes Th1, activité anti-inflammatoire générale.
IL-12	Monocytes, macrophages, Lymphocytes B.	Libération d'IL-2 et d'IFN- γ par les lymphocytes Th1
IL-13	Lymphocytes T CD8.	Régulation de l'activité des monocytes et macrophages, inhibition de la libération des cytokines inflammatoires
IL-15	Monocytes, macrophages.	Prolifération des lymphocytes T
IL-17	Lymphocytes Th1.	Production de métalloprotéases par les macrophages, Libération d'IL-6, IL-8 et PGE2 par les fibroblastes
IL-18	Monocytes, macrophages.	Croissance, différenciation et activation des lymphocytes Th1, libération d'IL-8 par les fibroblastes synoviaux.

c. Les médiateurs préformés :

Ces médiateurs peuvent être libérés en totalité après l'exocytose des granules des leucocytes. On retrouve :

- **Les amines vasoactives** : elles sont surtout impliquées dans la phase d'initiation. Parmi elles on distingue :
 - ✓ Les acteurs du système de la coagulation comme la thrombine et la plasmine qui activent d'une part le complément et conduisent à la production d'anaphylatoxines C3a et C5a et d'autre part le système des kinines conduisant à la production de bradykinine vasodilatatrice.
 - ✓ Les médiateurs de l'inflammation tels les leucotriènes, les prostaglandines, thromboxanes et histamine.
 - ✓ Le monoxyde d'azote.

Ces molécules induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

La vasodilatation induit localement une baisse de la vitesse de circulation du sang d'où le terme « rubor » de Celsius. De plus, l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne une fuite de liquide proche du plasma (exsudat) du sang vers les tissus d'où le terme « tumor » de Celsius : apparition de l'œdème.

Ce mécanisme permet avant tout de :

- ✓ recruter au niveau de la zone infectée les cellules adéquates.
- ✓ de diluer le foyer inflammatoire.
- ✓ de contenir ce foyer par la formation de fibrine et éviter ainsi sa dissémination.
- **Les protéases** : elles sont surtout impliquées dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire (phase vasculaire). Elles interagissent dans le système de la coagulation, le système contact, la fibrinolyse, l'activation du complément...
- **Les protéines des granules des polynucléaires** : les protéines cationiques sont surtout retrouvées dans les polynucléaires éosinophiles. Parmi elles on distingue: la MBP (major basic protein), l'ECP (protéine cationique de l'éosinophile)... Elles sont cytotoxiques et

activatrices, en effet, elles peuvent stimuler les cellules voisines et induire la libération d'autres médiateurs comme les médiateurs lipidiques, les cytokines, les chémokines...

3. Principales étiologies de l'inflammation :

Les causes de la réaction inflammatoire sont nombreuses et variées et déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

3.1. Pathologies infectieuses:

La plupart des infections (bactéries, virus, parasites, champignons) peuvent être responsables d'une inflammation. Les infections chroniques s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire comme la tuberculose sous toutes ses formes, l'endocardite subaiguë, les foyers infectieux pulmonaires, urinaires, digestifs, ORL, dentaires, gynécologiques, osseux ou hépatobiliaires [1].

3.2. Pathologies systémiques :

Elles sont pour la plupart accompagnées d'un syndrome inflammatoire :

- les vascularites comme la maladie de Horton ou la péri-artérite noueuse.
- les connectivites auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique et les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde.

Dans ces pathologies, la recherche des autoanticorps est courante mais actuellement n'existe pas de techniques standardisées et les résultats dépendent des techniques utilisées [1].

3.3. Pathologies néoplasiques :

La maladie de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens s'accompagnent souvent d'un syndrome inflammatoire. Environ un cancer sur deux est associé à un syndrome inflammatoire biologique, il s'agit surtout des cancers du poumon et du rein et des cancers digestifs [1].

3.4. Autres causes :

- maladies cardiovasculaires : thromboses veineuses profondes,
- maladies intestinales inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.
- Agression par agents physiques ou chimiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations, toxines, venins.

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 immunitaires.
- plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.



*Partie II: Les marqueurs
biologiques de l'inflammation*

1. Critères d'un bon marqueur biologique de l'inflammation :

La sémiologie clinique de l'inflammation est pauvre et ne donne pas une idée de la complexité des phénomènes. Elle comprend :

- ✓ des signes généraux peu spécifiques comme la fièvre ou l'anorexie ou l'asthénie;
- ✓ des signes locaux, ces fameux signes cardinaux de l'inflammation qui sont la rougeur, la chaleur, le gonflement, la douleur (une gencive enflammée est douloureuse, rouge et gonflée...) : signes locaux qui ne sont facilement observables que dans certains organes.

Il faut donc disposer de marqueurs susceptibles de compléter la clinique et de reconnaître rapidement un syndrome inflammatoire. Pour être valables, ces marqueurs doivent répondre à certains nombres de critères que la commission des protéines de la société Française de biologie clinique a défini [1, 22]:

- ✓ Ils doivent être la conséquence de la RI, donc dépendre de celle-ci.
- ✓ Ils doivent être indépendant de l'étiologie de la RI.
- ✓ Ils doivent présenter une cinétique rapide d'évolution.
- ✓ On doit observer une augmentation significative de ce marqueur en cas de RI modérée, proportionnelle au degré de l'inflammation.
- ✓ Enfin, son dosage doit être précis, rapide, standardisable et peu cher.

Le marqueur biochimique idéal, c'est-à-dire celui qui répondrait à l'ensemble de ces critères, n'existe pas [1]. Donc il est apparu nécessaire de recourir au dosage de plusieurs protéines pour détecter, suivre, et quantifier la réaction inflammatoire.

2. Vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation est encore fréquemment utilisée, en raison notamment de la simplicité de sa réalisation et de son faible coût [23]. Cet examen permet de détecter et suivre un éventuel état inflammatoire, quelle que soit l'étiologie. Ce chapitre présente une description de la méthode, résume les facteurs susceptibles de perturber l'interprétation de l'examen et précise dans quelles indications ce test sanguin a encore un sens aujourd'hui si l'on se base sur les données de la littérature.

2.1. Historique :

J. Hunter décrit, dans son traité publié en 1794, que la partie rouge du sang sédimente plus vite lors de certaines inflammations. Pour lui, cela est dû à « un sang plus lourd ». Néanmoins, la découverte de la vitesse de sédimentation (VS) est attribuée à R. Fahraeus (1868 -1888) qui en a décrit les premières anomalies, et à E. Biernacki qui a expliqué la méthode de mesure en 1894.

En 1921, Alf Westergren a publié une procédure standardisée pour l'établissement de la vitesse de sédimentation. En Suisse, la vitesse de sédimentation a été décrite pour la première fois par Hans Rothpletz [23], qui insistait surtout à l'époque sur son utilité dans l'évaluation des patients tuberculeux. Malgré diverses propositions d'adaptations, en particulier en 1935 par Maxwell Wintrobe, l'International Committee for Standardization in Hematology a recommandé en 1977 l'utilisation généralisée de la méthode modifiée selon Westergren [23].

2.2. Principe :

Ce test consiste à placer du sang anticoagulé dans un tube fin, gradué (tube de Westergren) et déposé verticalement. Les protéines de l'inflammation, chargées négativement, entraînent la formation de rouleaux de globules rouges. La distance parcourue par les globules rouges sédimentés dans ce tube est alors mesurée en millimètres après une heure du dépôt du sang dans le tube (seule donnée prise en compte en pratique : recommandation du comité de standardisation international en hématologie), puis à deux heures du début et à la 24ème heure mais sont inutiles car elles n'apportent pas plus de renseignements supplémentaires que la mesure à la 1ère heure [1, 24, 25].

NB : Si on a manqué la lecture de la valeur à une heure, il n'est pas possible d'homogénéiser à nouveau le sang et de recommencer la lecture [23].

2.3. Valeur et facteurs influents sur la VS :

La VS normale est plus élevée chez la femme que chez l'homme en raison d'une concentration d'hémoglobine plus élevée chez l'homme. La VS augmente également par l'augmentation de la concentration en fibrinogène. 80% de la valeur de la VS est liée à l'augmentation du fibrinogène [1]. Et comme le fibrinogène, la VS augmente 48 à 96h après le début de la réaction inflammatoire, sa cinétique est ainsi très lente.

La VS varie également en fonction de l'âge et elle est de plus en plus augmentée chez les individus âgés par rapport aux plus jeunes. La synthèse des différentes études sur la VS réalisées chez le sujet âgé a permis de fixer le seuil pathologique de la VS à la 1ère heure après 60 ans, à 20 mm/h chez l'homme et 30 mm/h chez la femme [26, 27].

La formule de Miller qui permet de calculer la VS en fonction de l'âge est encore souvent utilisée même si ne semble pas bien adaptée aux sujets très âgés [26].

Tableau II: Formule de Miller [26]

	Hommes	Femmes
Seuil pathologique de la VS (mm/h)	âge (années) / 2	(âge [années] + 10) / 2
VS : vitesse de sédimentation.		

Des valeurs limites normales (1^{ère} heure) de la VS selon l'âge et le sexe ont donc été fixées [1]:

Tableau III: Valeur de VS en fonction de l'âge et le sexe

	homme	femme
Avant 50 ans	15mm/h	20
Après 50 ans	20	30
Nouveau-né	0 à 2mm/h	

D'autres facteurs physiologiques et non physiologiques, inflammatoires ou non inflammatoires modifient la VS [1, 28]:

- la grossesse : au cours du troisième trimestre de grossesse. La VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1^{ère} heure, suite à une augmentation de la concentration plasmatique en fibrinogène, puis elle se normalise un mois après l'accouchement. Cette augmentation n'indique pas le développement d'une RI.
- la VS dépend de la variation de la synthèse de fibrinogène qui en cas de RI, augmente en 3 à 4 jours mais en cas d'insuffisance hépatique, la concentration sérique de fibrinogène diminue rapidement.
- l'anémie : si la concentration d'hémoglobine est faible, l'hématocrite est faible et provoque une sédimentation plus rapide que la normale des globules rouges. La VS est souvent de 40 à 50 mm à la 1^{ère} heure dans les anémies sévères; elle se normalise avec la normalisation de l'anémie [1,28]:
- les syndromes néphrotiques : au cours de ces pathologies les protéines de faibles poids moléculaire comme l'albumine ou l'orosomucoïde passent dans les urines, ce qui provoque une augmentation de la synthèse des protéines hépatiques qui augmentent la VS;
- l'hémodilution observée dans insuffisance cardiaque;
- l'insuffisance rénale chronique : elle augmente la VS sous l'effet de plusieurs facteurs comme l'anémie, l'augmentation de la concentration en fibrinogène ou l'hypocalcémie.
- les hypergammaglobulinémies monoclonales bénignes ou malignes (myélome) ou les hypergammaglobulinémies polyclonales (maladie auto-immunes, infections chroniques, hépatopathies chroniques ou pathologies ganglionnaires, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C: favorisent la formation de rouleaux globulaires et augmentent la VS.
- une forte hyperlipidémie avec augmentation soit de triglycérides soit du cholestérol peut induire une augmentation de la VS.
- obésité.
- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- cryoglobulinémie.

- l'artérite temporale (maladie de Horton).
- la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Des valeurs de VS basse peuvent aussi être observées et peuvent ne pas être synonyme de pathologie. Des valeurs basses peuvent être rencontrées chez les patients qui présentent une augmentation importante du nombre de leurs cellules sanguines (hyperleucocytose), ou dans certains cas des anomalies des protéines. Les pathologies qui s'accompagnent de modifications de la morphologie des globules rouges peuvent, elles aussi, se traduire par des VS particulièrement basses (drépanocytose).

Tableau IV: Facteurs influençant la vitesse de sédimentation [29]

Augmentation VS	Diminution VS
Âge	Cryoglobulinémie
Sexe féminin	Polyglobulie
Température élevée de la pièce	Forte hyperleucocytose > 50 000/mm ³
Maladies inflammatoires	Drépanocytose
Anémie	Insuffisance hépatocellulaire
Hypergammaglobulinémies	Hyperviscosité
Héparine et œstroprogestatifs	Hémoglobinopathie
Hyperlipoprotéïnémie	Hypofibrinogénémie
Obésité	Cachexie
Insuffisance rénale chronique	Corticoïdes
Syndrome néphrotique	Androgènes
Tube sale ou non vertical ou non immobile	Hypogammaglobulinémie
Anomalies d'anticoagulant	Alcalose
Prélèvement hémolysé	Mesure après plus de 2 heures de prélèvement
	Température basse de la pièce

Des médicaments peuvent aussi modifier la valeur de VS, certains l'augmentent (contraceptifs hormonaux, les dextrans...), tandis que d'autres la diminuent (cortisone, l'acide valproïque, les produits de contraste iodés, les AINS,...).

Il est généralement admis que la vitesse de sédimentation n'atteint pas, dans les infections aiguës, la valeur diagnostique des marqueurs «plus rapides» de l'inflammation, tels que la protéine C-réactive et la procalcitonine, en raison de la relative lenteur de la réaction en phase aiguë.

Les discussions se poursuivent néanmoins à propos du rôle de la vitesse de sédimentation dans le screening ou dans le contrôle de santé ou lors de symptomatologies floues, enfin de son utilisation dans les diagnostics clairs ou dans le cadre du suivi de l'évolution de certaines affections.

Des études ont été réalisées et ont montré que la vitesse de sédimentation ne se prête par conséquent pas au dépistage, car sa sensibilité et sa spécificité diagnostiques sont insuffisantes [30]. Une VS normale n'exclut pas une infection virale ou bactérienne précoce, une tumeur maligne, ou une maladie inflammatoire. Une vitesse de sédimentation légèrement ou modérément élevée n'est pas un indicateur fiable de l'existence d'une maladie quelconque [23].

Cependant la vitesse de sédimentation est retenue parmi les critères diagnostiques de la polymyalgie rhumatismale (PMR) selon Bird [31] et Chuang, de l'artérite à cellules géantes/artérite temporale de l'American College of Rheumatology [23] ainsi comme paramètre d'évaluation du degré d'activité de la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les autres maladies inflammatoires rhumatismales.

En conclusion une VS élevée n'est pas synonyme de réaction inflammatoire, de même qu'une VS normale n'écarte pas de façon certaine l'existence d'une réaction inflammatoire. La VS ne peut donc s'interpréter qu'en recourant à des dosages plus spécifiques : immunoglobulines et protéines de la réaction inflammatoire.

3. Protéines de l'inflammation :

Une protéine de l'inflammation est définie comme étant une protéine dont la concentration est modifiée d'au moins 25% en cas de réaction inflammatoire [24].

Ces protéines sont nombreuses. Elles regroupent des anti-protéases, des protéines de transport, des fractions du complément, des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse, et d'autres protéines jouant à différents niveaux.

La plupart de ces protéines voient leur taux augmenter en cas d'inflammation. Tel est le cas du fibrinogène, de la procalcitonine, du sérum amyloïde A (SAA), de l'orosomucoïde, l'alpha-antitrypsine, la ferritine, les fractions du complément, la céruloplasmine. Seules quelques-unes, dites protéines négatives, ont un taux qui diminue ; ce sont la transferrine, la préalbumine, la fibronectine et l'apoprotéine A1.

Elles sont classées selon leur cinétique, c'est-à-dire leur vitesse de modification dans le sang, et en fonction de leur amplitude de variation [32].

La plupart sont synthétisées par le foie, sous la principale influence de l'IL6.

3.1. Protéine C-réactive (CRP) :

La protéine C-réactive (*C-reactive protein*) représente l'archétype des protéines de l'inflammation aiguë chez l'homme [33, 34]: élévation rapide de sa concentration circulante après un stimulus inflammatoire, forte amplitude de variation et demi-vie courte. Ces caractéristiques démontrent l'intérêt clinique de cette protéine et expliquent le développement de son dosage dans l'exploration d'un syndrome inflammatoire [33].

3.1.1. Synthèse -métabolisme :

La CRP est essentiellement synthétisée par l'hépatocyte sous l'action de l'interleukine 6 (IL-6) qui active les facteurs de transcription STAT3 et C/EBP β [35]. Le rôle primordial de l'IL-6 dans la synthèse de la CRP est confirmé par la diminution très importante de la concentration de cette protéine chez les patients souffrant d'une réaction inflammatoire et traités par l'anticorps monoclonal tocilizumab dirigé contre le récepteur de l'IL-6 (gp80). L'IL-1 a une action synergique sur cette synthèse [36]. Les transcripts sont très instables, ce qui explique l'extinction rapide de la synthèse de la CRP dès que la transcription n'est plus activée par l'IL-6.

Des sites de synthèse locale tels que les macrophages, les cellules musculaires lisses des plaques athéromateuses, les cellules épithéliales du tractus respiratoire, les adipocytes et les lymphocytes ont été rapportés [37] ; cette synthèse a peu d'impact sur les concentrations circulantes de la CRP.

La synthèse hépatique de la CRP débute rapidement après un stimulus inflammatoire avec des concentrations circulantes qui s'élèvent dès six à huit heures après ce stimulus, et un pic sanguin est observé à 48 heures environ [33]. La demi-vie de la CRP est de 19 heures et elle est constante dans toutes les situations physiopathologiques: ceci signifie que le seul facteur déterminant la concentration circulante de cette protéine est son taux de synthèse, lui-même en relation directe avec l'intensité du processus inflammatoire pathologique [33].

3.1.2. Fonctions biologiques :

La CRP est un constituant important de l'immunité innée. Elle représente le premier *pathogen recognition receptor* (PRR) grâce à sa capacité à reconnaître les agents pathogènes en se liant à des structures comme la phosphorylcholine présente à leur surface [33].

La CRP possède une affinité dépendante du calcium pour de nombreux autres ligands. Cette liaison initie l'activation de différents systèmes de défense de l'hôte.

Fixation à des ligands :

La phosphorylcholine représente le site de liaison de la CRP sur son ligand de référence: le polysaccharide C du pneumocoque. Chaque monomère de CRP possède un site de liaison pour la phosphorylcholine. Celle-ci n'est pas exposée par les cellules de l'organisme à l'état normal, et elle n'apparaît que sur les membranes cellulaires altérées de cellules lésées. Ceci est confirmé par la liaison de la CRP à des composants nucléaires tels que la chromatine, les histones, les small nuclear ribonucleoproteins (RNPs).

La CRP reconnaît également la phosphorylcholine au sein des low density lipoprotein (LDL) oxydées, ce qui expliquerait sa présence dans les lésions d'athérosclérose.

La liaison de ligands à la CRP permet sa reconnaissance par les récepteurs des immunoglobulines G (IgG), ce qui favorise la phagocytose des éléments bactériens ou cellulaires porteurs de ces ligands [33].

Activation du système du complément :

Une fois fixée à ses ligands, la CRP est capable d'activer le système du complément par la voie classique après liaison directe au C1q, comme le font les complexes immuns. Cette activation conduit à la formation des anaphylatoxines C3a et C4a, et des opsonines C4b et C3b. Cependant, contrairement aux IgG ou aux complexes immuns, l'activation du complément par la CRP ne semble pas affecter la C5 convertase et ne conduit pas efficacement à la génération du complexe d'attaque membranaire (C5-C9) et donc à la lyse bactérienne ou cellulaire [38]. Ceci serait dû à une affinité de la CRP pour le facteur H, un inhibiteur de la C5 convertase [39]. Les propriétés biologiques principales de la CRP présente au niveau des foyers inflammatoires sont donc :

- la liaison à des structures altérées ou étrangères soit endogènes (membranes lésées, chromatine exposée, débris cellulaires, LDL oxydées), soit exogènes (bactéries, parasites).
- Le déclenchement par cette liaison de différents mécanismes de défense de l'hôte : initiation de l'adhérence, activation du système complémentaire, stimulation de l'opsonisation et de l'activité des cellules phagocytaires.
- La réalisation d'un lien entre l'inflammation et la coagulation au cours des états septiques : la CRP crée un état prothrombotique en libérant le facteur tissulaire à partir des monocytes, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses.

3.1.3. Etape préanalytique :

La CRP peut être mesurée dans le sérum ou le plasma. Certains auteurs ont rapporté des valeurs de CRP de 12 à 16 % plus faibles sur des plasmas EDTA ou citratés comparativement au sérum [40]. Le sérum apparaît préférable car il est plus limpide. De même, un prélèvement à jeun est à privilégier car il diminue l'interférence des triglycérides sur les techniques d'immunodosages utilisant l'immunoprécipitation en milieu liquide.

La CRP peut être aussi quantifiée dans d'autres milieux biologiques que le sérum : liquides d'ascite, pleural ou synovial, liquide céphalorachidien. Ce dernier milieu nécessite l'utilisation de méthodes très sensibles.

Il n'y a pas de rythme circadien de la CRP contrairement à l'IL-6, son principal inducteur de synthèse [40,41]. La relative longue demi-vie de la CRP comparativement à celle très courte de l'IL-6 (de l'ordre de 30 minutes) gommerait donc les effets circadiens de cette cytokine.

3.1.4. Techniques de dosage :

La quantification de la CRP nécessite la mise en œuvre de techniques immunochimiques.

Techniques recommandées :

La CRP doit être impérativement mesurée par une technique rapide car sa demi-vie est brève et son dosage est souvent prescrit dans un contexte d'urgence. Il est recommandé

d'utiliser des techniques quantitatives d'immunoprécipitation en milieu liquide (immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie) du fait de leur rapidité d'exécution et de leur possibilité d'automatisation.

Des tests rapides ont été développés pour mesurer la CRP. D'autres techniques (Dima® CRP, Afinion® CRP, QuickRead® avec lecteur, NycoCard® CRP avec des anticorps monoclonaux liés à des particules d'or, etc.) ont également été proposées pour doser la CRP dans le sérum ou le sang total. Ces techniques peuvent rendre service au clinicien en situation d'urgence et si celui-ci est éloigné d'un laboratoire de biologie.

3.1.5. Variations physiologiques :

Différentes études ont montré une élévation d'un facteur 2 à 3 de la CRP chez les femmes sous oestroprogestatifs ou hormonothérapie substitutive [42]. Chez la femme enceinte, les valeurs de CRP sont légèrement augmentées sans qu'une relation avec l'âge gestationnel n'ait été démontrée [43]. Une activité physique régulière diminue les concentrations de CRP [44], mais un effort intense s'accompagne d'une élévation de la CRP comme l'a montré une étude réalisée chez les marathoniens [45]. Les concentrations de CRP sont plus élevées chez les fumeurs et ceci en relation avec le nombre de cigarettes consommées, ces valeurs restent très longtemps élevées après l'arrêt du tabac [46]. L'obésité entraîne une augmentation de la CRP en relation avec la sécrétion d'IL-6 à partir du tissu adipeux [47]. La consommation modérée d'alcool est associée à une diminution de la CRP par rapport à une abstinence totale d'alcool, ce qui témoigne d'un effet anti-inflammatoire de l'alcool qui diminue les concentrations d'IL-6 [48].

3.1.6. Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe :

Chez le nouveau-né, les concentrations de CRP sont indépendantes de celles de la mère. Cette protéine s'élève légèrement dans les 48 premières heures de vie (95e percentile à 5 mg/l à la naissance, 14 mg/l à 24 heures, et 9,7 mg/l à 48 heures) [49]. Il n'y a pas d'influence du sexe (si l'on considère les femmes qui ne sont pas sous hormonothérapie), mais celle de la race reste débattue [40].

La plupart des études ne montrent pas de variation significative de la CRP en fonction de l'âge [50], mais deux études rapportent une légère élévation de cette protéine avec l'âge [40]. Chez l'adulte, la distribution de la CRP est log-normale. Le 50e percentile se situe à 1,5 mg/l et le 90e percentile à 5 mg/l [40]. Aussi, la très grande majorité des concentrations de CRP observées chez des individus normaux se situe en dessous de la limite de quantification des méthodes de dosage « classique » non sensibilisé par immunoprécipitation en milieu liquide. Ainsi, pour certains sujets qui possèdent une valeur habituelle de CRP de 0,5 mg/l, une augmentation de cette protéine d'un facteur 10 (témoin d'un stimulus inflammatoire) correspond encore à une valeur située dans l'intervalle de référence.

3.1.7. Variations pathologiques et intérêt clinique :

Les propriétés de la CRP mentionnées précédemment permettent d'expliquer que la concentration circulante de la CRP est un excellent reflet du développement d'un processus inflammatoire/ infectieux ou d'une agression tissulaire.

Les diminutions de la CRP circulante rapportées sont rares car elles sont difficiles à détecter du fait de sa faible concentration physiologique, mais elles peuvent s'observer lors d'une réaction inflammatoire s'accompagnant d'une atteinte hépatique sévère qui empêche la synthèse de cette protéine ou lors d'administration de médicaments possédant une activité anti-inflammatoire [33].

Le dosage de la CRP s'est imposé en clinique [33]:

- comme test de dépistage d'une maladie organique.
- comme aide au diagnostic et au suivi d'une infection.
- comme marqueur de l'activité d'une maladie inflammatoire.
- marqueur prédictif du risque cardiovasculaire.
- Aide à l'interprétation du dosage d'autres protéines sériques.

✓ Pathologies infectieuses :

La CRP est actuellement le meilleur marqueur en termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive pour un diagnostic rapide et précoce des infections bactériennes ou fongiques en attendant la confirmation par les résultats microbiologiques [40].

L'intérêt de la CRP est supérieur à celui de la numération des leucocytes, de la vitesse de sédimentation et du dosage des cytokines (cinétique trop rapide, méthodes de dosage longues et onéreuses). Une concentration élevée de CRP (> 200 mg/l) doit faire rechercher une infection profonde ou généralisée (pneumopathie, pyélonéphrite, méningite, arthrite septique, péritonite, chorioamniotite, etc.), même en l'absence de signes cliniques évocateurs [40].

La CRP a connu un grand développement dans un contexte infectieux se rapportant aux situations cliniques suivantes :

Néonatalogie :

L'infection maternofoetale du nouveau-né est responsable de 12% de la mortalité périnatale et de 9 % de la mortalité néo-natale précoce. Dans les pays en voie de développement, elles sont responsables de 30 à 40 % de la mortalité néonatale globale [51]. Le diagnostic précoce reste difficile et le traitement est souvent débuté dès que le diagnostic est suspecté, la confirmation se faisant ultérieurement.

L'enfant peut déjà être infecté in utero ou la symptomatologie apparaît dans les premiers jours de vie. Cependant, les signes cliniques manquent de spécificité et peuvent être décalés par rapport au début de l'infection. C'est pourquoi les néonatalogistes s'intéressent, et ce depuis longtemps, aux marqueurs biologiques de l'IMF. Celle-ci doit être diagnostiquée précocement afin de ne pas retarder l'instauration de l'antibiothérapie. La conduite fait que de nombreux traitements antibiotiques sont entrepris sur une simple suspicion d'infection et sont donc, dans un pourcentage important de cas, administrés inutilement à des enfants non infectés. Ces antibiothérapies discutables représentent non seulement une dépense évitable mais peuvent participer à prolonger le séjour hospitalier du nouveau-né, à augmenter le risque d'infections nosocomiales et l'émergence de micro-organismes multirésistants. Des marqueurs précoces spécifiques et sensibles, avec une valeur prédictive négative élevée, seraient donc particulièrement appréciés en médecine néonatale. Le marqueur biologique optimal de l'infection bactérienne maternofoetale n'existe pas, actuellement, bien que l'apport de certaines cytokines semble très prometteur [52]. Le néonatalogiste utilisera principalement la numération formule sanguine et la protéine C-réactive (CRP) en répétant les dosages.

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de la CRP dans le diagnostic positif précoce des IMF, donc pour le début des antibiotiques ; toutefois très peu d'études ont rapporté le recours à la CRP sériée dans la détermination de la durée de l'antibiothérapie dans l'IMF.

Des études ont été faites (Équipe de recherche en santé et nutrition du couple mère-enfant, CRECET, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, université Mohammed V Souissi, Rabat, Maroc) afin d'évaluer l'intérêt de la CRP dans le diagnostic et la prise en charge des nouveau-nés dans un contexte infectieux, afin de limiter le nombre des hospitalisations pour suspicion d'IMF et de limiter la durée d'antibiothérapie et ont montré qu'en cas d'infection, les chiffres retenus comme pathologiques dépassent 10 à 15 mg/L et que le dosage de la CRP est peu utile pour le diagnostic précoce, par contre il prend tout son sens après la 24^e heure de vie, ce qui justifie une évaluation séquentielle au cours des 72 premières heures. De plus, son dosage répété jusqu'à sa normalisation pourrait permettre d'arrêter plus rapidement que prévu initialement une antibiothérapie [52]. Il est à noter que l'apparition de dosages ultra-sensibles de la CRP permettra peut-être d'améliorer sa sensibilité.

Dans le même sens, Philip et plus tard d'autres auteurs ont montré que le dosage sérié de CRP peut également être utile pour l'identification des nouveau-nés qui ne sont pas infectés. Une répétition de dosage de CRP 24 à 48 heures après le début du traitement antibiotique a été rapportée pour réaliser une valeur prédictive négative de 99 %, et par conséquent, identifier, dans la période néonatale précoce, les nouveau-nés non infectés [53-54]. D'autres études ont prouvé que la CRP était un outil clé dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'IMF, avec une sensibilité de 80 à 90 % [52].

D'après une étude faite par N. Aseri et al., la CRP de 24 heures de vie a permis de réduire l'hospitalisation chez 85 % des nouveau-nés et la CRP de 48 heures a permis de réduire le traitement de 15 % chez les nouveau-nés hospitalisés. Ainsi, la CRP a été proposée comme un paramètre clé de la décision de guidage de la durée de l'antibiothérapie [55].

Enfin, la CRP est l'examen biologique le plus largement disponible, le plus étudié et le plus utilisé pour une infection bactérienne néonatale. Malgré l'émergence continue de nouveaux marqueurs de l'infection, la CRP a l'avantage d'être bien caractérisé dans de nombreuses études, et la connaissance approfondie de ses propriétés et ses limitations la rend plus sûre par rapport à d'autres marqueurs plus récents.

Chez les sujets en phase postopératoire :

La CRP s'élève constamment en phase postchirurgicale avec un pic se situant à 48 à 72 heures. L'amplitude de variation (30 à 150 mg/l) est en règle générale corrélée à l'importance du traumatisme tissulaire. En cas de suites opératoires simples, la normalisation de la CRP est observée en sept à dix jours. En revanche, une CRP qui reste élevée (50 à 100 mg/l) après ce délai est évocatrice d'une complication infectieuse. Le dosage de la CRP en phase postopératoire est particulièrement utile dans la surveillance de patients à risque infectieux : immunodéprimés, polytraumatisés, patients cancéreux, patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique.

✓ **Pathologies inflammatoires/auto-immunes:**

La CRP est utilisée pour apprécier l'activité de la maladie et pour la surveillance thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie de Crohn, vascularites (maladie de Horton, granulomatose de Wegener) ou de maladies auto-inflammatoires (fièvre méditerranéenne familiale). Dans la PR, des valeurs de CRP élevées de manière persistante sont observées chez les patients avec un risque plus grand de détériorations articulaires et pour lesquels un traitement plus agressif doit être instauré. La CRP représente un marqueur objectif de l'efficacité des biothérapies (anticorps monoclonaux anti-*tumor necrosis factor* [TNF] ou antirécepteur de l'IL-6, plus spécialement). Dans le lupus systémique et la rectocolite hémorragique, la CRP est peu élevée (< 50 mg/l). Au cours de ces maladies qui ne s'accompagnent pas habituellement d'une augmentation de la CRP, en particulier chez un sujet fébrile atteint de lupus, une élévation soudaine et importante est très évocatrice d'une infection bactérienne intercurrente [40].

✓ **Marqueur prédictif du risque cardiovasculaire :**

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans les pays occidentaux. Cette pathologie est la conséquence de l'apparition et du développement des lésions d'athérosclérose. La compréhension de la physiopathologie de l'athérosclérose avec mise en évidence de la composante inflammatoire a ouvert une nouvelle voie d'évaluation du risque cardiovasculaire [56-58].

La valeur prédictive de la CRP et d'autres marqueurs de l'inflammation dans la survenue de premiers événements cardiovasculaires est au cœur d'un débat passionné depuis le début des années 2000. Dans les recommandations de l'American college of cardiology (ACC) et l'American heart association (AHA) en 2010, le dosage de la CRP est considéré légitime chez les sujets à risque intermédiaire [59].

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que des concentrations sériques de CRP augmentées sont associées à un risque d'accidents coronariens futurs [40]. Bien entendu, dans ces travaux il est impérieux d'utiliser des méthodes de dosage d'une grande sensibilité. Les seuils retenus pour un risque cardiovasculaire par les Centers for Disease Control (CDC) sont les suivants [40] :

- ✓ Inférieur à 1 mg/l : faible risque
- ✓ de 1 à 3 mg/l : risque intermédiaire
- ✓ Supérieur à 3 mg/l : risque élevé.

À titre d'exemple, il a été montré qu'une CRP supérieure à 2,1mg/l est associée à un risque d'infarctus du myocarde (multiplié par trois) et un risque d'accident vasculaire cérébral (multiplié par deux). La CRP est un facteur prédictif chez les patients atteints de maladies coronariennes aiguës : une CRP supérieure à 3,6 mg/l chez un patient souffrant d'angor instable est de mauvais pronostic avec un risque de survenue d'accidents coronariens multiplié par deux [56].

Les investigateurs du groupe Emerging risk factors collaboration ont analysé les données issues de 52 études prospectives incluant au total 246 669 participants sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Objectif : définir ce qu'ajoute le dosage de la CRP et du fibrinogène dans la prédiction du risque cardiovasculaire par rapport au recueil des seuls facteurs de risque traditionnels.

La prise en compte du HDL cholestérol dans un modèle prédictif incluant âge, sexe, statut tabagique, pression artérielle, diabète et cholestérol total permet d'augmenter l'index C (indiquant les performances d'un modèle prédictif) de 0,0050. Si l'on ajoute le dosage de la CRP ou du fibrinogène, cet index s'élève de façon significative respectivement de 0,0039 et de 0,0027, ce qui aboutit à une reclassification qui améliore respectivement de 1,52 et 0,83 %

la prédiction du risque à 10 ans pour les sujets à risque faible : < 10 %, intermédiaire : 10 % à 20 %, ou élevé : \geq 20 %. Ainsi, sur une population de 100 000 adultes de 40 ans et plus, 15 025 auraient été considérés à risque intermédiaire d'événement cardiovasculaire avec les facteurs de risque classiques [59].

Dans le même sens, une étude est faite sur une population de patients avec IDM revascularisé avec succès par angioplastie et considérée comme à faible risque et dont les objectifs étaient d'étudier la cinétique de l'élévation de la CRPus après IDM, et a montré qu'après un IDM reperfusé, la CRPus augmente tardivement, et de façon proportionnelle à la taille de la nécrose. La CRPus est corrélée avec les marqueurs pronostiques et pourrait constituer un marqueur pronostique dans une population homogène des IDM revascularisés, classiquement considérée comme une population à faible risque [60].

En conclusion, La valeur prédictive positive de la CRP est encore discutée. Ainsi, il n'est pas recommandé de doser systématiquement la CRP pour définir le risque. De nombreuses études sont encore à réaliser, en particulier des essais cliniques pour déterminer si des sujets sélectionnés sur un risque déterminé selon la CRP ont un bénéfice substantiel à être prise en charge [56].

Il peut être utile de doser la CRP lorsque le risque d'athérosclérose apparaît modéré. Une CRP élevée à deux reprises peut alors s'avérer utile pour engager une stratégie de prévention du risque. En revanche, le dosage de la CRP n'a aucun impact sur la prise en charge d'un patient à risque élevé [56].

3.2. Procalcitonine :

La procalcitonine est considérée comme le biomarqueur le plus utile d'inflammation systémique sévère, d'infection et du sepsis.

La procalcitonine, pro-hormone de la calcitonine (hormone), est l'un des biomarqueurs les plus sensibles pour faciliter le diagnostic du sepsis bactérien. Elle est synthétisée principalement par les cellules C de la thyroïde, et dans une moindre mesure dans le tissu neuroendocrinien d'autres organes tels que les poumons, le foie et les intestins, la procalcitonine est normalement présente dans le sang à de très faibles concentrations.

3.2.1. Variations physiologiques de la PCT :

Les valeurs de PCT dans une population de 500 donneurs de sang se situent à la limite de détection de la technique Kryptor (moyenne : 0,020 ng/ml ; valeur maximale : 0,070 ng/ml).

À la naissance indépendamment de l'âge gestationnel, les concentrations de PCT sont comprises entre 0,2 et 2,4 ng/ml (médiane à 1,0 ng/mL). Il existe une grande variabilité interindividuelle de la PCT et un pic à j1 avec des valeurs maximales au-dessus de 10 ng/ml. S'ensuit une décroissance jusqu'à j3-j4 [61].

3.2.2. Variations pathologiques de la PCT :

Marqueur performant des infections bactériennes, la PCT n'est cependant pas un marqueur « idéal » ; ainsi :

✓ certaines authentiques infections bactériennes (Pneumonies à germes atypiques, tuberculose...) ne s'accompagnent parfois pas d'élévation significative de PCT et apparaissent donc comme des « faux négatifs».

✓ de plus, des situations pathologiques différentes (Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, Premiers jours du polytraumatisé, Réactions de rejet du greffon...) peuvent s'accompagner d'élévations conséquentes de PCT et peuvent être considérées comme des « faux positifs » dans l'utilisation de la PCT à des fins de diagnostic.

La PCT est avant tout un marqueur des infections bactériennes sévères dans lesquelles sa concentration peut s'élever plus de 100000 fois. Dans les infections localisées, la concentration ne s'élève pas de façon significative. Par exemple, le dosage de PCT ne semble

pas performant dans le diagnostic d'appendicite non compliquée chez l'enfant. En outre, en raison de la décroissance rapide de la PCT après la mise en route d'une antibiothérapie efficace, des taux normaux peuvent être retrouvés avant la normalisation de l'état clinique.

Enfin, même si la PCT s'élève rapidement après le début de l'infection, elle n'est parfois détectable qu'au bout de trois à six heures. Un dosage durant ce laps de temps peut alors être négatif bien que l'infection puisse être documentée ultérieurement.

En dehors des infections bactériennes, la PCT est augmentée transitoirement (quelques jours) chez le polytraumatisé ou après intervention chirurgicale lourde chez le grand brûlé, chez l'insuffisant rénal dialysé par voie péritonéale, au cours d'accès palustres et au cours d'infections fongiques sévères. Sans oublier le cancer médullaire de la thyroïde et le cancer du poumon à petites cellules [62].

3.2.3. Applications cliniques du dosage de la PCT :

A la lecture de la littérature, les applications cliniques envisagées sont nombreuses. Nous ne relaterons ici que celles déjà en usage ou ayant suscité le plus grand nombre de travaux.

- **PCT en réanimation :**

Affirmer l'origine bactérienne d'un syndrome inflammatoire à réponse systémique (SIRS) ou détecter la complication infectieuse au sein d'un tableau inflammatoire sévère sont des problèmes cruciaux où le réanimateur manque parfois d'arguments pour une prise en charge adaptée précoce : la complexité du tableau clinique, le faible pouvoir discriminant des paramètres biologiques habituels et les délais des résultats des cultures bactériennes sont souvent peu contributifs.

Une récente méta-analyse basée sur la revue d'une trentaine d'études représentant près de 4000 patients admis en unités de soins intensifs, confirme l'intérêt du dosage de la PCT dans de telles situations [63].

Les seuils de PCT retenus diffèrent selon les équipes, généralement entre 0,5 et 5 ng/ml, prenant en compte les concentrations élevées « de base » de la PCT rencontrées dans les pathologies ou les chirurgies associées. La PCT semble aussi montrer un intérêt pour évaluer le pronostic et l'évolution des patients septiques.

Enfin, en raison de sa demi-vie d'environ 24 heures, la PCT peut être utilisée pour vérifier la réponse au traitement antibiotique institué et ainsi permettre de le reconsidérer et éventuellement d'en réduire la durée, comme cela est décrit dans le cadre de pneumonies acquises sous ventilation mécanique [64].

- Diagnostic différentiel des méningites :

Dans les cas de méningite bactérienne, la concentration sérique de PCT est un indicateur très utile pour différencier les méningites bactériennes de celles qui ne le sont pas. La PCT plasmatique permet de diagnostiquer une méningite bactérienne avec une sensibilité et une spécificité de 100 %, si le seuil décisionnel est placé à 0,2 ng/ml [62].

- Diagnostic des infections néonatales :

Le fait que chez le nouveau-né, les valeurs physiologiques de la PCT sont élevées et varient en fonction de l'âge en heures, complique l'utilisation de la PCT dans le diagnostic d'infections néonatales. Cependant, en utilisant le dosage à j0 avec un seuil de 2,5 ng/ml, une étude rapporte que la PCT a une valeur prédictive négative de 93 % et une valeur prédictive positive de 86 % supérieures à celles de la CRP (72 et 81 %) et du fibrinogène (84 et 80 %) [61].

Néanmoins, pour des raisons économiques et de praticabilité du dosage sensible de la PCT, l'auteur limite en routine l'utilisation de la PCT à l'expertise des concentrations douteuses de CRP, la stabilité in vitro de la PCT autorisant sa détermination différée sur le même échantillon que la CRP.

3.2.4. Conclusion :

Des travaux de recherche fondamentale en neurobiologie, la curiosité de biologistes spécialisés en cancérologie, la prise de risque d'une société commerciale innovante ainsi que des études cliniques systématiques ont contribué à l'émergence d'un nouvel outil pour le diagnostic, le pronostic et le suivi rationnel du traitement de l'infection bactérienne sévère.

Plus fondamentalement, l'étude des propriétés biologiques de la procalcitonine participe à une meilleure compréhension des mécanismes complexes de la réaction inflammatoire, prélude au développement de nouvelles thérapeutiques.

3.3. Transferrine :

La transferrine ou sidérophiline est une protéine sérique de type bêtaglobuline, de poids moléculaire 76 kDa, synthétisée par le foie; elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique porteuses de 2 sites de captation du fer, à raison de 2 atomes de fer par molécule de transferrine. La fonction de la transferrine est le transport du fer de l'intestin vers les réserves hépatiques et vers les réticulocytes. Elle est capable de limiter l'absorption intestinale du fer lorsque les besoins de l'organisme sont satisfaits, ou au contraire de capter le fer des réserves en cas de nécessité.

3.3.1. Demi-vie et variations physiologiques :

Il s'agit d'une protéine de transport du fer qui est synthétisée par le foie, Sa cinétique est lente : sa concentration sérique baisse 3 ou 4 jours après le début de la RI et sa demi-vie est de 8 jours. Sa concentration sérique est régulée par les concentrations en fer des tissus de l'organisme. La concentration sérique normale est de 2 à 3 g/l: elle augmente pendant la grossesse sous l'influence des œstrogènes [1].

3.3.2. Variations pathologiques :

Dans le syndrome inflammatoire, la concentration sérique de transferrine baisse comme celle de l'albumine, les deux protéines variant de façon très parallèle. La concentration sérique de transferrine baisse également en cas de dénutrition mais aussi dans l'insuffisance hépatocellulaire et en cas de fuite protéique (atteinte glomérulaire, brûlures). Elle augmente en cas de carence en fer, d'hépatite virale ou d'oestrogénothérapie.

L'intérêt de doser la transferrine réside dans le diagnostic des carences en fer qui peuvent accompagner un syndrome inflammatoire. Dans ces cas-là, la baisse de la concentration sérique de transferrine n'est pas parallèle à celle de l'albumine. Également dans le diagnostic et le suivi des affections cirrhotiques (associé au dosage des Immunoglobulines A : IgA) [1].

Tableau V: Variations pathologiques de transferrine

Diminution	augmentation
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Surcharge en fer, hémochromatoses primitives et secondaires ✓ Processus inflammatoires ✓ Infections chroniques ✓ Certains cancers ✓ Syndrome néphrotique, 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Carence en fer (anémie ferriprive) ✓ Hémorragie aigüe ✓ Grossesse

3.4. Ferritine :

Les ferritines sont des molécules ubiquitaires présentes dans toutes les cellules de l'organisme des mammifères. Elles représentent les principales protéines de stockage intracellulaire du fer soluble. Celui-ci peut alors être mobilisé en cas de besoin et rapidement mis à disposition de l'organisme. La concentration sérique de ferritine évolue parallèlement à la ferritine tissulaire et est un bon reflet de l'importance des réserves en fer de l'organisme. Sa durée de vie est de 50 à 70 heures. Dans les conditions physiologiques, elle n'est que partiellement saturée.

Les méthodes de dosage de la ferritine sont surtout fondées sur l'immuno-analyse de type « sandwich » ou la précipitation en milieu liquide [65].

3.4.1. Fonctions : [65]

✓ La ferritine joue un rôle de réserve intracellulaire de fer. Le foie constitue le réservoir le plus important de fer de l'organisme. La rate et la moelle osseuse sont également un lieu important de réserve. la ferritine est capable de mettre immédiatement à la disposition de l'organisme le fer nécessaire à ses besoins, contrairement à l'hémosidérine, qui représente une forme dégradée de ferritine circulante présente en cas de surcharge.

- ✓ La ferritine joue également un rôle régulateur dans l'absorption intestinale du fer.
- ✓ Enfin, la ferritine exerce des fonctions cytoprotectrices en séquestrant le fer en excès (intoxication, transfusions) qui peut être responsable de la production des radicaux libres par la réaction de Fenton.

3.4.2. Intérêt de dosage : [65]

C'est actuellement le meilleur marqueur de carence martiale. En effet l'hypoferritinémie est le signe le plus précoce de l'insuffisance d'apport en fer, bien avant la diminution du fer sérique ou le retentissement érythropoïétique. L'organisme puise dans ses réserves cellulaires. Si la carence n'est pas corrigée, les premiers signes apparaissent avec une baisse de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), alors que le volume globulaire moyen reste normal. Après traitement, la ferritine sérique est le dernier paramètre à se normaliser, ce qui marque la restauration d'un pool de réserve tissulaire en fer.

Les hyperferritinémies sont fréquentes en pathologie et leurs étiologies sont nombreuses. Elles ne font pas toujours suite à des surcharges en fer, comme c'est le cas :

- ✓ Au cours d'un syndrome inflammatoire ou infectieux.
- ✓ Au cours des cytolyses hépatiques, des myolyses et de l'infarctus de myocarde.
- ✓ Au cours de certains cancers (sein, ovaires, poumons, testicules, leucémies, métastases osseuses et hépatiques) ou il peut être considéré comme un marqueur tumoral.
- ✓ Au cours des anémies inflammatoires, sidéroblastiques, hémolytiques, syndromes thalassémiques et des insuffisances médullaires.

Les hyperferritinémies par surcharge en fer peuvent être primitives (hémochromatose) ou secondaires (transfusion, ingestion excessive de fer, syndrome dysmétaboliques, érythropoïèse inefficace...).

Le dosage de la ferritine est indispensable dans la surveillance thérapeutique de l'hémochromatose et de la porphyrie cutanée, notamment pour l'indication et le suivi des cures de phlébotomies.

3.5. Orosomucoïde :

L'orosomucoïde ou α 1-glycoprotéine acide (AGP) est une glycoprotéine fortement glycosylée qui a une masse moléculaire comprise entre 41 et 43 kDa. Étant donné la forte proportion d'acides sialiques (12 % de la partie glucidique), l'orosomucoïde est chargé négativement (pH isoélectrique compris entre 2,7 et 3,2). Sa synthèse est principalement hépatique et sa demi-vie est de 3 à 6 jours. Elle peut être dosée dans les milieux biologiques (plasma/sérum et urines) par des méthodes immunochimiques utilisant des immunosérums. La concentration sérique normale de l'orosomucoïde est de 0,3 à 0,9 mg/ml et augmente avec l'âge [1, 66].

3.5.1. Variations pathologique :

L'orosomucoïde aurait un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, l'activation des polynucléaires neutrophiles et sur la stimulation de la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires. Cet effet varierait en fonction de la concentration sérique en orosomucoïde et du type cellulaire avec lequel cette protéine interagirait [1].

La concentration sérique en orosomucoïde augmente dans un délai de 2 à 4 jours après le début de la RI. Cette augmentation est parallèle à l'augmentation de la concentration sérique en haptoglobine en cas d'inflammation. Sa concentration sérique est élevée en cas d'insuffisance rénale mais elle est diminuée dans les syndromes inflammatoires par fuite urinaire protéique car sa masse moléculaire est faible. Enfin, sa concentration sérique est diminuée lors des traitements par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou corticoïdes. L'orosomucoïde est utilisé comme un marqueur d'évolution vers la chronicité avec des concentrations qui restent souvent élevées dans ce contexte physiopathologique.

3.6. Haptoglobine :

C'est une glycoprotéine plasmatique, synthétisée par le foie, appartenant au groupe des alfa globulines et de migration alpha 2 à l'électrophorèse. Sa structure biochimique associe une chaîne lourde beta (chaîne commune) à deux types de chaîne alpha (type 1 et 2), conférant à l'haptoglobine un polymorphisme génétique [1, 67].

Sa cinétique est d'évolution lente : son pic est atteint en 3 à 4 jours ; sa demi-vie est 3 à 5 jours ; elle se normalise en 10 à 15 jours [1].

Elle se combine fortement à l'hémoglobine libérée par la lyse érythrocytaire et forme un complexe haptoglobine-hémoglobine qui est éliminé rapidement. Ces complexes ont une demi-vie inférieure à 20 minutes [22], le catabolisme par le système réticuloendothélial (foie) permet le recyclage du fer et la protection du néphron des effets toxiques de l'hémoglobine pur. Après élimination du complexe, l'haptoglobine n'est pas recyclée dans la circulation. L'hémolyse physiologique consomme ainsi 1g de l'haptoglobine par jour.

3.6.1. Indication de dosage :

- ✓ Hémolyse : hémolyse physiologique et hyperhémolyse pathologique [67].
- ✓ Inflammation : l'haptoglobine est une protéine positive de l'inflammation. En l'absence d'hémolyse in vivo ou de déficit de synthèse hépatique, l'haptoglobine constitue un excellent marqueur d'un syndrome inflammatoire. Au cours de la réaction inflammatoire, l'augmentation de l'haptoglobine (12h après le début de RI) est corrélée à celle de l'orosomucoïde [22, 67,68].
- ✓ Insuffisance hépatique : l'haptoglobine est abaissée au même titre que l'ensemble des autres protéines de synthèse hépatique comme l'albumine, la préalbumine, la transferrine, l'orosomucoïde, les fractions du complément, les facteurs de la coagulation...il faut cependant rester prudent dans l'interprétation en raison d'un éventuel processus hémolytique associé.

3.6.2. Méthode de dosage :

- ✓ Immunoturbidimétrie, immunonéphlométrie.

3.6.3. Valeurs de référence :

Selon les laboratoires, les résultats du dosage sont exprimés en milligrammes par décilitre (mg/dl) ou en grammes par litre (g/l). Les niveaux de référence sont [69] :

- ✓ Chez le nouveau-né : 0 mg/dl (l'haptoglobine est normalement absente par immaturité hépatique puis augmente régulièrement jusqu'à l'âge adulte)
- ✓ Chez l'enfant et l'adulte : 30 à 200 mg/dl.

Le niveau d'haptoglobine s'élève très rapidement après la naissance atteignant le niveau adulte autour de 4 mois.

3.6.4. Variations physiopathologiques :

Diminution :

✓ Hémolyses intravasculaires : infectieuse (paludisme), immunologique (allo-immunisation), toxique ou médicamenteuse, mécanique (prothèse valvulaire cardiaque), hémoglobinopathie, anomalies de la membrane de l'érythrocyte [68].

L'haptoglobine est un paramètre très sensible en raison de son faible pool sérique. Ainsi 20ml de sang hémolysé peuvent entraîner une chute de la concentration de l'haptoglobine de 1g/l. les concentrations peuvent alors être effondrées. Les hémolyses extravasculaires ne modifient pas sensiblement les concentrations plasmatiques en haptoglobine.

Dans le cadre de la surveillance ou du diagnostic d'une hémolyse intravasculaire, il est important d'associer au dosage de l'haptoglobine celui de l'orosomucoïde. En effet en présence d'un processus inflammatoire contemporain d'un processus hémolytique, l'élévation induite par l'inflammation est inhibée par la consommation d'haptoglobine par l'hémolyse. La concentration peut alors être normale.

- ✓ insuffisance de synthèse hépatique : hépatopathies aiguës (virales, toxiques...), chroniques (éthylque, cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique active...).
- ✓ Malnutrition.
- ✓ syndrome néphrotique : fuite protéique.
- ✓ déficits congénitaux (3% des sujets de race noire).

Augmentation :

La seule cause d'augmentation de l'haptoglobine est l'inflammation (aigüe, subaigüe ou chronique). L'augmentation est représentative de la réaction inflammatoire et est corrélée à celle de l'orosomucoïde, en l'absence de facteurs confondants [68].

3.7. Fraction du complément C'3 :

Les protéines du complément sont synthétisées par l'hépatocyte et les macrophages. Dans la RI, on observe une augmentation de la concentration sérique des protéines du complément et de leur activité fonctionnelle. Cela peut être mis en évidence par une augmentation du taux de CH 50 qui est un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle de la voie classique et de la voie finale commune. L'activité fonctionnelle de chaque composant peut être mesurée individuellement par des tests hémolytiques.

La fraction C3 est située au niveau du tronc commun entre les deux voies d'activation, directe et alterne, c'est une protéine de l'inflammation, de cinétique lente comme l'haptoglobine ou l'orosomucoïde. La concentration sérique est de 0.15 à 2 g/l ; elle ne varie pas avec l'âge.

Cette fraction augmente dans le syndrome inflammatoire et la cirrhose biliaire primitive. Elle baisse lors de l'activation du complément en cas de polyarthrite rhumatoïde à un stade avancé, de lupus érythémateux systémique, d'anémie hémolytique, de certaines infections ou d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

L'intérêt de doser cette protéine vient du fait que lorsqu'elle diminue, cela indique la présence de complexes immuns circulants [1].

3.8. Lipoprotéine phospholipase A2 (Lp-plA2) :

L'inflammation a un rôle important dans le développement et l'instabilité de la plaque d'athérome, avec pour conséquence le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Plusieurs marqueurs connus de l'inflammation tels que la CRP-us, le fibrinogène, les molécules d'adhésion ont été évalués dans le pronostic cardio-vasculaire. Plus récemment, la lipoprotéine phospholipase A2 (Lp-PLA2), aussi connue sous le nom «platelet activating factor acetyl hydrolase» (PAF-AH), est apparue comme un nouveau biomarqueur de l'inflammation du vaisseau qui favorise le développement de l'athérosclérose et l'instabilité de la plaque [70].

3.8.1. Biologie et modes d'action de la Lp-PLA2 :

La Lp-PLA2 appartient à la famille des phospholipases A2. C'est une enzyme Ca^{2+} – indépendante, synthétisée par le macrophage et les cellules spumeuses, qui se distingue d'autres phospholipases Ca^{2+} – dépendantes de 14 kDa telles que la PLA2 sécrétée (s-PLA2). Dans la circulation, la Lp-PLA2 est fixée majoritairement (80 %) à la partie C-terminale de l'apoB100 des lipoprotéines de basse densité (LDL) [70]. Sous l'action de différents facteurs, les LDL sont oxydées (Ox-LDL) et activent la Lp-PLA2 dans l'intima de la paroi vasculaire artérielle. La Lp-PLA2 hydrolyse les phospholipides oxydés des ox- LDL et produit d'une part des acides gras (AG) libres oxydés et d'autre part de la lysophosphatidylcholine (lyso-PC) [71]. La lyso-PC a une action pro- inflammatoire, stimulant l'expression de molécules d'adhésion et la production de cytokines. Elle favorise l'adhésion et la pénétration des monocytes à travers l'endothélium. Les macrophages situés dans l'intima, phagocytent les LDL oxydés et les AG oxydés et se transforment en cellules spumeuses, à l'origine du développement de la plaque d'athérome en particulier du corps lipidique [70,71] (figure 9).

La production de Lp-PLA2 *in vivo* au contact de la plaque d'athérome a été mise en évidence par Lavi et al. chez des patients coronariens qui avaient une étude IVUS du réseau coronaire [72]. Un prélèvement sanguin réalisé à l'ostium des coronaires et simultanément dans le sinus coronaire a permis de montrer qu'au contact de la plaque d'athérome il existait une production de Lp-PLA2 et de Lyso-PC [70].

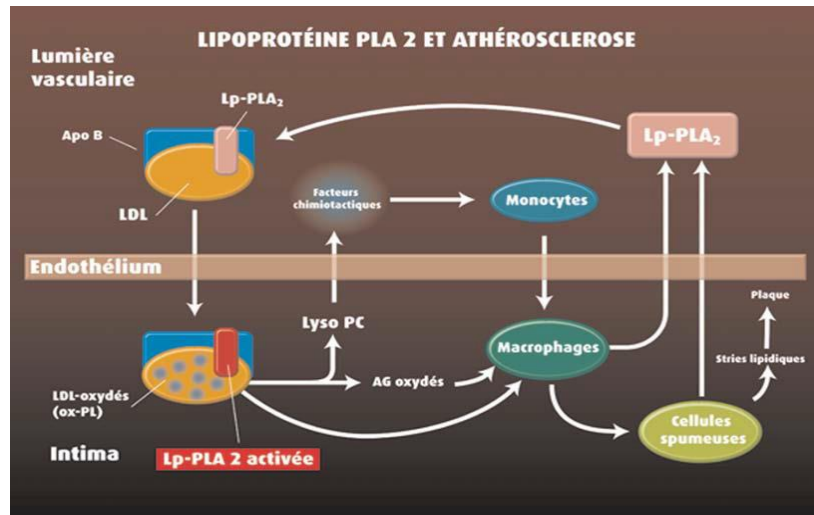


Figure 9: Mécanisme d'action de la Lp-PLA2 [70]

3.8.2. Méthode de mesure :

La Lp-PLA2 peut être dosée en mesurant soit son activité enzymatique soit sa concentration massique. Au sein de l'UF de biochimie des maladies métaboliques du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, le dosage de la masse de Lp-PLA2 est réalisé par un test immunoturbidimétrique [70]. Les conditions pré-analytiques doivent être rigoureuses, avec un prélèvement conservé à 4°C et centrifugé précocement pour recueil du sérum. La mesure est effectuée sur sérum soit précocement, soit le dosage est réalisé en série après conservation immédiate du sérum à -80°C.

Des valeurs usuelles ont été établies, au sein du laboratoire, sur une population de 60 sujets sains normo-lipidémiques indemnes de traitement : âge moyen $44,5 \pm 17,4$ ans (extrêmes : 20-59 ans) ; 52 % d'hommes. La concentration moyenne de la Lp-PLA2 est de $164,6 \pm 42,2$ µg/L (67-206) ; chez l'homme, les valeurs sont plus élevées que chez la femme, sans toutefois que la différence soit significative (respectivement $167,1 \pm 41,2$ µg/L vs $162,1 \pm 43,7$ µg/L) [70].

3.8.3. Lp-PLA2 et risque d'événements coronaires :

La Lp-PLA2 n'est pas un marqueur de la phase aiguë d'un événement cardiovasculaire. Il s'agit d'un marqueur de risque de complications cardiovasculaires, aussi bien dans les études de prévention primaire que de prévention secondaire.

Plusieurs études de prévention primaire ont montré l'intérêt de la Lp-PLA2 [73,74] (tableau VI). Ainsi, l'étude WOSCOPS a mis en évidence qu'une élévation de la Lp-PLA2 était un biomarqueur potentiel de risque d'événements cardio-vasculaires, indépendamment des autres facteurs de risque et de la CRPus. A partir du 2e quartile de la concentration de Lp-PLA2, le risque de complication cardiovasculaire est doublé [73].

Dans les études de prévention secondaires, il existe une bonne valeur prédictive de la Lp-PLA2 pour identifier les patients à haut risque de récives d'événements cardiovasculaires, que ce soit chez les coronariens stables [75] (études PEACE), après un syndrome coronaire aigu [70] (PROVE-IT et KAROLA), ou chez les coronariens angiographiquement documentés (tableau 6). Dans l'étude KAROLA portant sur 1051 patients âgés de 30 à 70 ans ayant fait un syndrome coronaire aigu, la concentration de Lp-PLA2 est corrélée au risque de récive d'événements cardiovasculaires après contrôle des facteurs de risque coronaires, de la sévérité de l'atteinte coronaire, du traitement par statines et de la concentration de NT-proBNP.

Tableau VI: Étude de la Lp-PLA2 dans les études de prévention primaire et secondaire d'événements coronaires [70].

Etude	événement cv	population	RR (95%IC)
Primaire			
WOSCOP	événements coronaires	homme avec hypercholestérolémie	1,8 (1,3-2,6)
ARIC	événements coronaires	Sujets sains LDL < 1,30 g/L	1,15 (0,8-1,6) 2,08 (1,2-3,6)
MONICA	événements coronaires	Hommes avec dyslipidémie modérée	RR = 1,21
ROTTERDAM	événements coronaires	Sujets sains > 55 ans	1,97 (1,13-1,3)
Secondaire			
KAROLA	événements cv	SCA ou revascularisation	2,09 (1,1-3,96)
PEACE	IDM et AVC	Coronarien stable	1,41 (1,17-1,7)
PROVE - IT	événements cv	récidivants SCA	1,33 (1,01-1,74)

3.8.4. Lp-PLA2 et risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) :

Dans l'accident vasculaire cérébral, les études épidémiologiques ont montré que les anomalies du bilan lipidique et la concentration de cholestérol-LDL ne sont pas des facteurs indépendants d'estimation du risque d'AVC. La Lp-PLA2 a été évaluée dans deux études. Ainsi, dans l'étude ARIC, 194 patients ayant fait un AVC et 766 témoins ont été inclus [76]. Avec un suivi de 6-8 ans, l'élévation de la concentration de Lp-PLA2 est associée au risque de survenue d'un AVC avec un RR de 1,97. De même, dans l'étude ROTTERDAM, le risque de la survenue d'un AVC était d'autant plus grand que la concentration de Lp-PLA2 était élevée [70]. Les RR respectifs étaient de 1,06, 1,56 et 1,97 pour le 2e, 3e et 4e quartiles en comparaison du 1er quartile de Lp-PLA2.

Une récente méta-analyse de 32 études prospectives, comprenant 79 036 patients, a analysé le risque de survenue d'une coronaropathie, d'un AVC et de la mortalité coronaire [70]. La concentration de Lp-PLA2 est corrélée significativement avec le risque de coronaropathie (RR = 1,11), d'AVC (RR = 1,14) et de mortalité (RR = 1,13), et ceci quelle que soit la méthode de mesure, activité ou masse.

3.8.5. Perspectives dans l'insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est associée à une inflammation vasculaire responsable d'une élévation de la concentration de Lp-PLA2.

Une étude prospective incluant des patients en choc cardiogénique, suivis pendant 30 mois, a montré que la Lp-PLA2 est un facteur prédictif de morbidité (récidive d'insuffisance cardiaque, arythmie et décès cardio-vasculaire), indépendant des autres facteurs de risque cardiovasculaire [70].

3.8.6. Conclusion :

La Lp-PLA2 est un biomarqueur de l'inflammation vasculaire. Il permet d'estimer le risque d'événements cardiovasculaires tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire. Ce risque est d'autant plus grand que la concentration de Lp-PLA2 est élevée, avec un Cut off à 230 µg/L. Cela nécessite alors un renforcement des règles hygiéno-diététiques et des traitements hypocholestérolémiant notamment par statines.

3.9. L'interleukine 6 (IL-6) :

L'interleukine-6 (IL-6) a été caractérisée après un long travail de recherche mené simultanément par des équipes travaillant sur des sujets aussi différents que la production des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes ou la croissance des plasmocytomes. L'IL-6 est une cytokine produite par des types cellulaires très variés et peut exercer son action sur quasiment tous les types cellulaires (action pléiotrope). Une dérégulation de l'IL-6 est retrouvée dans de nombreuses pathologies inflammatoires et auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR). De par son action pléiotrope, l'implication de l'IL-6 a été démontrée dans les différentes phases de développement de la maladie, qu'elle soit aiguë, immuno-inflammatoire ou destructrice [77].

3.9.1. Structure et fonctions de l'interleukine-6 :

L'IL-6 est une glycoprotéine sécrétée de 26 kDa qui comporte 212 acides aminés constituant quatre chaînes alpha. Son gène est situé sur le chromosome 7p21 chez l'homme. Le récepteur de l'IL-6 est un hétérodimère constitué par une chaîne spécifique (IL-6R α) et une chaîne transmembranaire (gp130) responsable de la transduction du signal. Contrairement à la gp130, qui est exprimée de façon ubiquitaire, l'IL-6R α n'est exprimée que par les hépatocytes, les phagocytes et quelques lymphocytes [77,78]. L'IL-6 se fixe d'abord sur la chaîne α , ce qui favorise l'interaction de l'IL-6R α avec la gp130. La dimérisation de ces trois molécules (IL-6-IL-6R α -gp130) permet la transduction d'un signal via la gp130 qui active Jak1 puis STAT3, avec comme conséquence l'expression de gènes importants dans l'inflammation, la migration lymphocytaire [79].

La production d'IL-6 est assurée par des types cellulaires très variés, comme les lymphocytes T et B, les macrophages, les monocytes activés, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles, les cellules gliales, les fibroblastes les chondrocytes, les adipocytes et les cellules endothéliales [77,80]. En contrepartie les cellules cibles sont également de nature très variée [77] (Figure : 10).

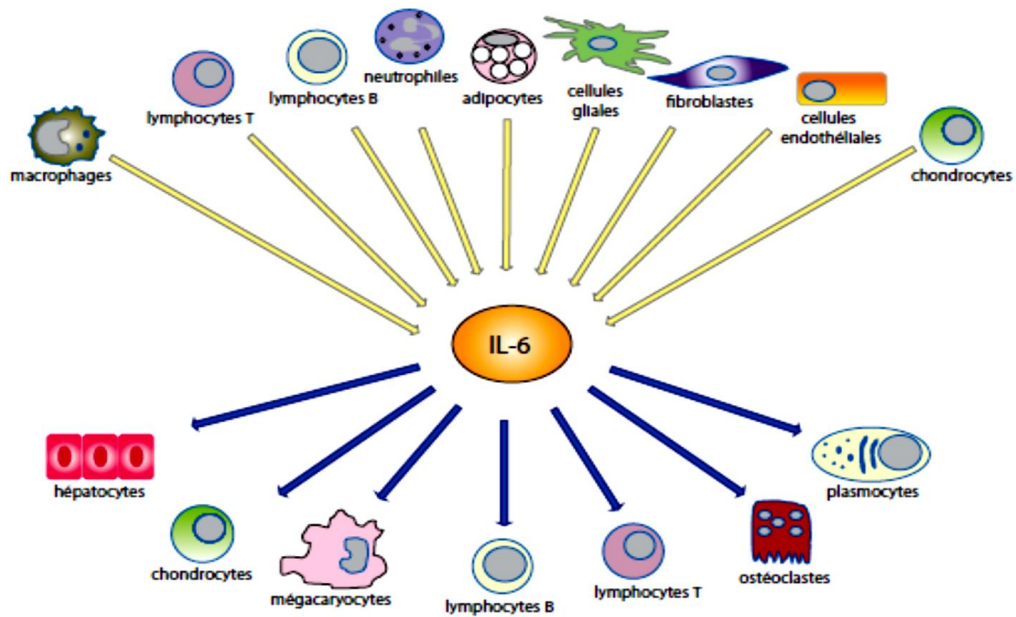


Figure 10: Origine et cibles cellulaires de l'IL-6 [77]

L'IL-6 a été initialement identifiée comme une cytokine stimulant la maturation des lymphocytes B et des plasmocytes. Cependant, depuis sa découverte il y a 25ans, la liste des effets de l'IL-6 ne cesse de s'allonger [77,78] :

✓ L'IL-6 joue un rôle important dans la génération des tumeurs lymphoïdes. Les souris BALB/c transgéniques pour l'IL-6 développent spontanément des plasmocytomes monoclonaux transplantables. Ces plasmocytomes, qui sont l'équivalent murin des myélomes multiples chez l'homme, surviennent suite à la transformation tumorale de lymphocytes B activés.

D'une manière très similaire, il est établi que l'IL-6 est également requise chez l'homme dans le développement de myélomes multiples.

Il a également été montré très tôt que l'IL-6 induisait la différenciation de précurseurs myéloïdes, d'où l'un des noms attribués ("macrophage granulocyte inducer type 2", mgI-2A).

✓ L'IL-6 est une cytokine qui joue un rôle central dans l'inflammation. Elle est le principal inducteur de la synthèse des protéines de la phase aiguë. La réaction de la phase aiguë est l'une des premières réactions de l'organisme en réponse à une agression. Elle se

traduit par une modification des taux sériques de protéines de la phase aiguë produites par le foie. Leurs productions peuvent être augmentées: protéine C réactive (CRP), fibrinogène, ferritine, sérum amyloïde A (SAA), ou diminuées : transferrine, apolipoprotéine A1 (figure 11).

Le rôle de l'IL-6 sur la réaction de la phase aiguë a été également mis en évidence chez les souris IL-6 KO, qui présentent des modifications de leurs taux sériques de protéines de la phase aiguë très limitées en réponse à des stimuli inflammatoires.

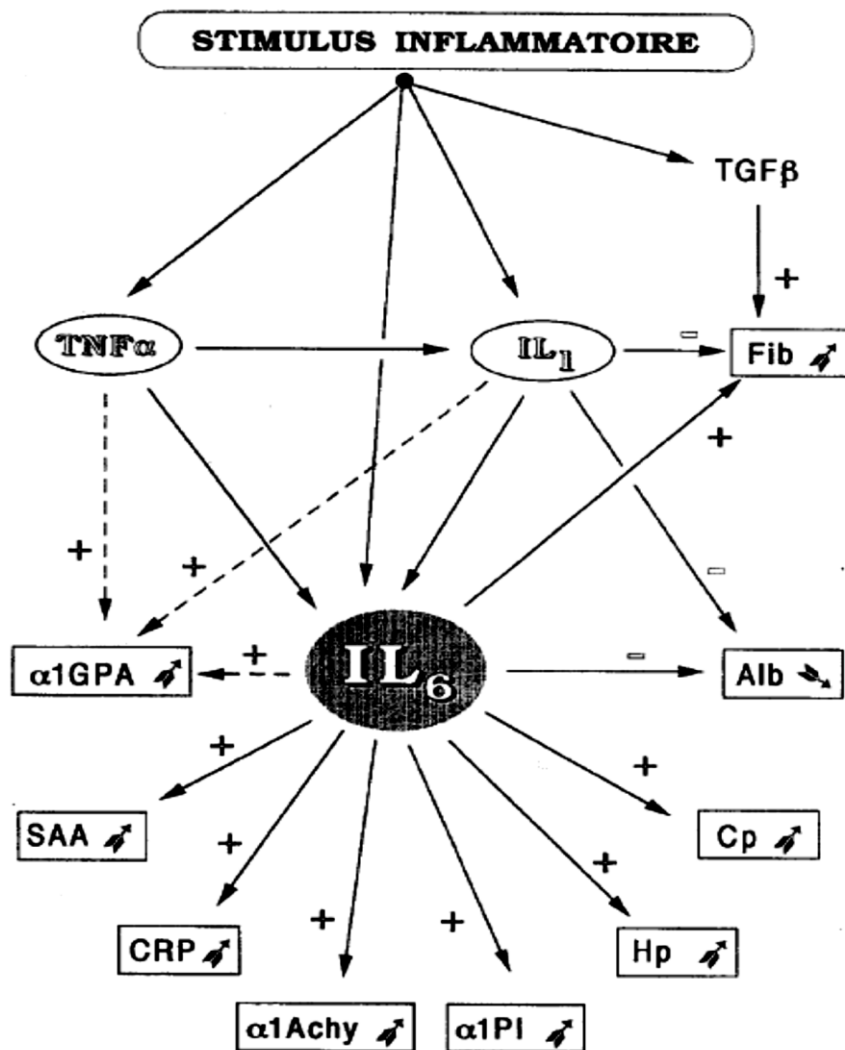


Figure 11: Rôle de l'IL6 dans la biosynthèse des protéines de la réaction inflammatoire chez l'homme [77].

✓ L'IL-6 joue également un rôle sur les lipides sanguins. Des taux élevés de CRP sont associés à un accroissement des risques de maladies cardio-vasculaires, cependant, l'IL-6 réduit les taux de lipides circulants. En effet, l'injection d'IL-6 à des volontaires sains induit une réduction des taux de cholestérol, de triglycérides et d'apolipoprotéine B dans les 24 heures qui suivent l'injection [81].

Les mécanismes mis en jeu lors de ces changements ne sont pas connus.

À côté de ces différentes activités, qui pour certaines sont à l'origine de sa découverte, l'action de l'IL-6 sur d'autres populations cellulaires comme les lymphocytes T et les ostéoclastes a été décrite par la suite et témoigne une fois de plus de la nature pléiotrope de cette cytokine.

✓ En effet, il a été montré que l'IL-6 pouvait stimuler la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques en induisant la production d'IL2 et de son récepteur. L'IL-6 stimule également la prolifération des thymocytes et pourrait jouer un rôle dans leur développement au sein du thymus [77].

✓ L'IL-6 joue un rôle très important dans la dégradation de l'os et du cartilage. Le renouvellement et le maintien de la masse osseuse dépendent d'un équilibre entre résorption osseuse par les ostéoclastes et reconstruction par les ostéoblastes. La perte de cet équilibre peut alors se manifester par une ostéopétrose ou une ostéoporose. Il a été montré in vitro que l'IL-6 agit sur cet équilibre en faveur de la dégradation osseuse en induisant surtout la différenciation des ostéoclastes [77].

3.9.2. L'interleukine-6 en pathologie :

De nombreuses publications font état d'une surproduction d'IL-6 contribuant au développement de maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques. Ainsi, chez les patients souffrant de myxomes cardiaques, des quantités très importantes d'IL-6 sont retrouvées. Or, ces tumeurs bénignes sont fréquemment associées à des symptômes auto-immuns [77]. De fortes concentrations d'IL-6 sont aussi retrouvées dans le liquide synovial et le plasma de patients atteints de PR [77]. Une dérégulation de l'expression de l'IL-6 a également été mise en évidence dans des maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn, mais aussi dans la maladie de Castleman, l'arthrite juvénile et les

myélomes multiples. Ces données sont renforcées par la mise en évidence d'une surproduction d'IL-6 dans différents modèles d'auto-immunité chez la souris, comme l'arthrite expérimentale au collagène (AEC), l'arthrite à antigène et l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) [77].

✓ **IL-6 et polyarthrite rhumatoïde (PR) :**

La PR est caractérisée par une inflammation synoviale qui est la conséquence d'une interaction entre plusieurs facteurs : génétiques, environnementaux..[82].

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire, jouant un rôle clé au cours de la PR. Des modèles animaux ont confirmé ce rôle primordial de cette cytokine dans la pathogénie de cette maladie comparativement aux autres cytokines de cette famille (IL-11, LIF, oncostatine M,...) [78].

Une dérégulation de la production d'IL-6 est retrouvée dans la PR. De par son action sur de multiples cibles cellulaires, l'implication de l'IL-6 a été démontrée dans les manifestations locales mais aussi dans les manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde (Fig. 12 et 13) [77].

L'IL-6 est retrouvée abondamment dans le liquide synovial et le sérum de patients atteints de PR. La source majeure d'IL-6 dans l'articulation semble être les synoviocytes fibroblastiques, mais les macrophages activés et les lymphocytes en produisent également [77]. L'IL-6 peut agir localement sur les cellules endothéliales qui constituent les vaisseaux sanguins. Leur activation par l'IL-6 va induire la production de chémokines et de facteurs d'adhérence qui en retour vont faciliter le recrutement des leucocytes au site inflammatoire [83]. L'IL-6 intervient dans la différenciation des ostéoclastes et l'activation des synoviocytes fibroblastiques, ce qui contribue à la formation du pannus synovial et aux dégradations de l'os et du cartilage (Fig. 12).

L'implication de l'IL-6 dans les manifestations systémiques de la PR se manifeste en premier lieu par son action sur les hépatocytes (Fig. 13). Elle initie la réponse de la phase aiguë, modifiant la production des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes [77].

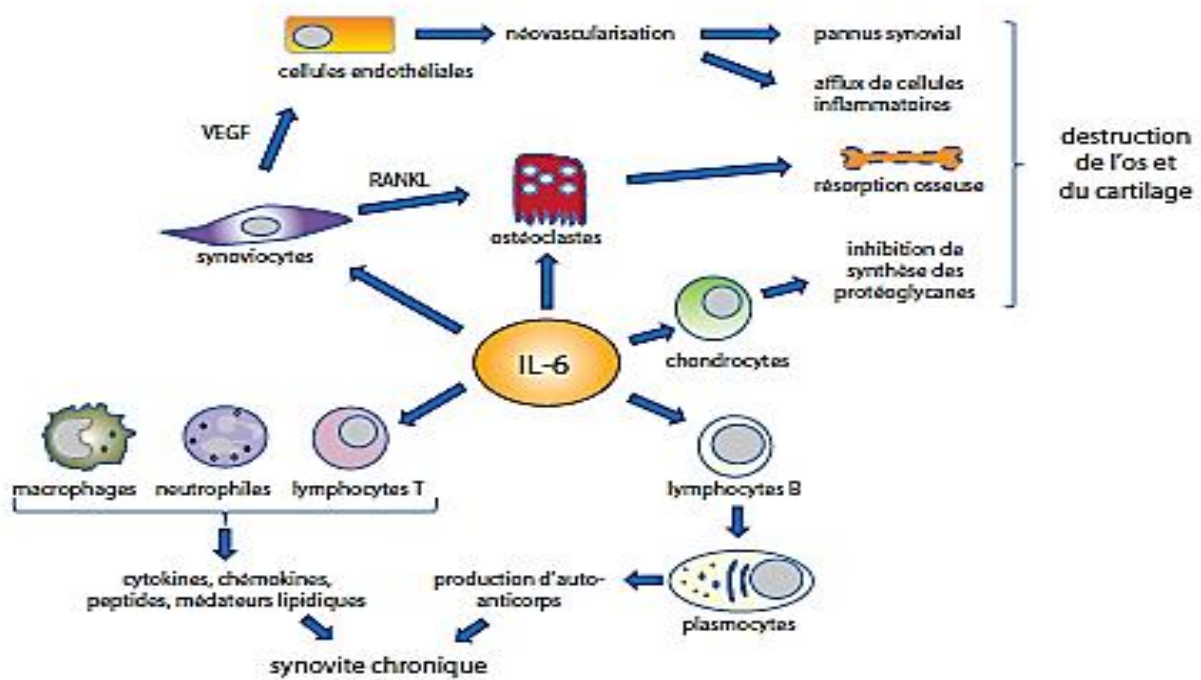


Figure 12: Effets locaux de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde [77].

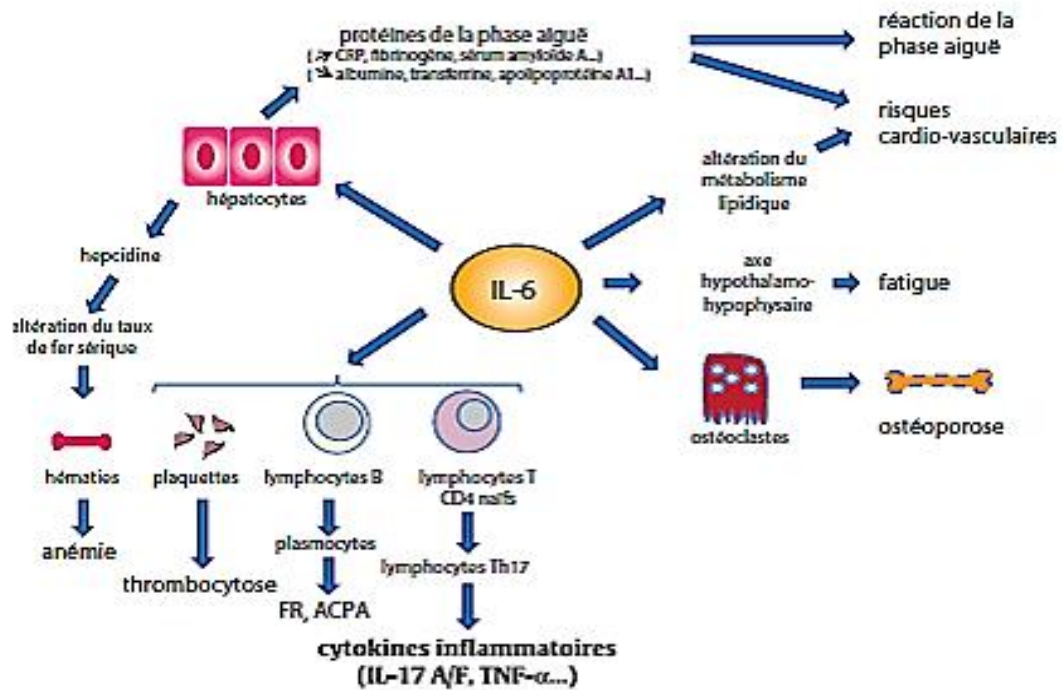


Figure 13: Effets systémiques de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde [77].

L'IL-6 est connue pour influencer le sommeil et l'attention, comme observé après administration d'IL-6 chez des volontaires sains [77]. Ces troubles témoignent de l'action de l'IL-6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, expliquant certaines manifestations cliniques observées au cours des PR actives comme la fièvre, la fatigue, la perte de poids et d'appétit. En ce sens, une corrélation a été retrouvée entre des taux élevés d'IL-6 et les paramètres d'activité de la PR. À l'inverse, lors de traitement des patients atteints de PR par le méthotrexate, une diminution des taux d'IL-6 est observée, accompagnant une baisse d'activité de la maladie [77].

L'IL-6 est capable d'activer de nombreux types cellulaires tels que les cellules du système immunitaire et les fibroblastes synoviaux. De plus, même si cela reste à confirmer chez l'homme, l'IL-6, avec le TGF- β et l'IL-1, serait l'une cytokine intervenant dans la différenciation des lymphocytes naïf en phénotype Th17. Or le rôle important de ces lymphocytes dans la physiopathologie de la PR a récemment été mis en avant, l'IL-17 produite au niveau de la synoviale rhumatoïde étant capable d'entretenir l'inflammation locale [77,78].

L'implication de l'IL-6 dans les manifestations immunologiques de la PR est caractérisée en premier lieu par son action sur les lymphocytes B. Ces cellules jouent un rôle important dans la PR, comme le démontre le bénéfice clinique apporté par leur déplétion. L'IL-6 favorise directement la prolifération et de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps, ce qui peut mener à des hypergammaglobulinémies et la production d'auto- anticorps comme le facteur rhumatoïde (IgM ou IgG anti-IgG) ou des anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) dans le sérum et les articulations. Ces auto-anticorps sont des marqueurs pouvant être retrouvés très tôt, bien avant les premiers signes cliniques de la maladie.

Une surproduction d'IL-6 peut également contribuer aux anémies que l'on retrouve fréquemment dans les PR débutantes. L'IL-6 induit la production par les hépatocytes du peptide hepcidine qui diminue les taux sériques du fer. Chez la souris, dans un modèle d'inflammation induite par la turpentine, l'hepcidine est augmentée et les taux de fer sont

diminués. Cet effet est perdu chez les souris IL-6 KO. Le lien entre l'IL-6, l'hepcidine et l'anémie a été confirmé chez des volontaires sains injectés par l'IL-6 [77].

✓ **IL-6 et l'Athérosclérose :**

L'athérosclérose est une pathologie conséquente de l'apparition et du développement des lésions d'athérosclérose. Ces lésions se situent sur les artères de calibre important et sont la résultante d'une réponse de la paroi artérielle à une agression. Ainsi, la lésion d'athérosclérose apparaît comme une maladie ayant une participation inflammatoire à toutes les étapes de son évolution. Cette inflammation a été reconnue depuis de nombreuses décennies, même si son étude détaillée n'est que relativement récente.

IL-6 Facteur de l'inflammation, marqueur de l'athérosclérose :

Du fait de la constatation d'une participation inflammatoire au sein de la lésion d'athérosclérose, il était raisonnable de rechercher une association entre les marqueurs de l'inflammation et l'incidence de la maladie coronaire [84]. Une recherche est effectuée au cours d'une étude prospective de cohorte appelée PRIME (Étude prospective sur l'infarctus du myocarde). Cette étude a recruté environ 10 600 hommes âgés de 50 à 59 ans entre 1991 et 1994, mais seuls les sujets indemnes de pathologie coronaire lors de l'inclusion ($n = 9758$) ont été inclus dans l'analyse. Ces sujets recrutés à Lille, Strasbourg, Toulouse et Belfast ont été suivis chaque année pendant cinq ans. Les épisodes coronariens (infarctus du myocarde mortels ou non mortels, décès coronariens, angor stable ou instable) ont été répertoriés et analysés par un comité médical indépendant. Lors de l'inclusion de chaque sujet dans l'étude, un prélèvement sanguin a été effectué à jeun. Les dosages biologiques ont été réalisés sur le plasma frais (sur l'ensemble des sujets) ou sur les plasma conservés dans l'azote liquide des sujets ayant présenté un épisode coronarien (cas) et sur un nombre double des sujets restés indemnes de pathologie coronaire (témoins).

Une comparaison entre cas et témoins a été effectuée par une analyse statistique classique de régression logistique avant et après ajustement des facteurs de risque habituels (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, LDL-cholestérol, HDL cholestérol, triglycérides).

L'interleukine-6 (IL6) est une cytokine secrétée par de nombreuses cellules et en particulier par les macrophages et les cellules musculaires lisses de la lésion d'athérosclérose.

L'étude PRIME montre, comme dans la Physician's Health Study que la concentration en IL-6 est significativement plus élevée chez les cas (1,58 pg/ml) que chez les témoins (1,25 pg/ml). L'IL6 est très significativement associée à la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un décès coronarien, mais ne l'est pas avec la survenue de l'angor. Une concentration supérieure à 1,50 pg/ml entraîne un risque trois fois supérieur d'infarctus-décès coronarien à une concentration inférieure à 0,9 pg/ml [56].

Les différents marqueurs de risque sont assez bien corrélés entre eux. L'inclusion dans un même modèle statistique de la CRP, de l'IL6 et du fibrinogène montre que l'IL6 reste le seul facteur associé significativement avec le risque de survenue d'un événement coronarien.

Un des principaux facteurs du risque coronarien est le LDL-cholestérol. La comparaison de l'IL-6 et du LDL-cholestérol montre que la mesure de l'IL-6 ajoute une information supplémentaire dans la définition du risque d'événement coronarien futur. Pour un LDL-cholestérol inférieur à 1,27 g/l, les sujets ayant une IL6 élevée ($> 1,58$ pg/ml) ont un risque six fois plus élevé que ceux ayant une IL6 basse ($< 0,93$ pg/ml). De même, pour ceux ayant un LDL-cholestérol élevé ($> 1,60$ g/l), l'augmentation de l'IL6 multiplie le risque par 2 à 3. L'étude PRIME montre donc que l'IL6 serait l'un des marqueurs les plus utiles à associer aux autres facteurs ou marqueurs déjà connus pour mieux définir le risque d'athérosclérose chez de sujets indemnes de pathologie coronaire. Cependant, ce marqueur n'est pas utilisé actuellement pour plusieurs raisons : le dosage de tels marqueurs est coûteux et actuellement inabordable en biologie clinique courante [56].

3.10. Volume plaquettaire moyen (VPM) :

Les plaquettes sont de petites cellules anucléées, dont la taille est variable et est en corrélation avec leur activité [85, 86], ainsi les grandes plaquettes sont enzymatiquement et métaboliquement plus actives que les plus petites [86, 87]. Le volume moyen des plaquettes (VPM) est la mesure la plus couramment utilisée de la taille des plaquettes, et est un marqueur potentiel de la réactivité des plaquettes. C'est un indice de dispersion des volumes

plaquettaires fournie par les appareils automatiques de détermination de l'hémogramme [91, 92], et il est de valeur comprise entre 7 et 11 fl pour les plaquettes normales [90].

Le VPM est corrélé à la fonction et à l'activation plaquettaire, et il est diminué en cas d'inflammation, comme le montrent les données obtenues dans la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn [92]. En outre, une élévation importante est observée chez les patients atteints de diabète sucré, d'hypertension, d'hypercholestérolémie, chez les fumeurs et les obèses [87].

Plusieurs études évaluant VPM fournissent des preuves soutenant son utilisation comme biomarqueur de prédiction du risque et pronostic des maladies cardiaques communes, en particulier la fibrillation auriculaire, les AVC ischémiques, et l'infarctus du myocarde [86-88]. De plus un lien entre le VPM et l'activité de la PR a été mis en évidence dans deux études. Toutefois, les corrélations entre le VPM et les indices d'activité de la maladie n'ont jamais été étudiées [92].

VPM : biomarqueur prédictif du risque des maladies cardio-vasculaires

Les plaquettes sont indispensables pour la progression des lésions athérosclérotiques, la déstabilisation de la plaque, et la thrombose. Les plaquettes expriment et secrètent de nombreuses substances qui sont des médiateurs essentiels de la coagulation, l'inflammation et l'athérosclérose [86,87]. L'activité plaquettaire est un important coupable dans les événements athérotrombotiques, la principale cause de la plupart des syndromes coronariens instables. VPM, qui est largement disponible dans la pratique clinique, est un marqueur biologique potentiellement utile de l'activité des plaquettes dans le cadre des maladies cardiovasculaires.

Pour déterminer si une association existe entre le volume moyen des plaquettes et l'infarctus du myocarde aigu (AMI) et d'autres événements cardiovasculaires une revue systématique et méta-analyse sont effectuées. 16 études transversales portant sur 2809 patients enquêtant sur l'association des VPM et AMI ont indiqué que VPM était significativement plus élevé chez ceux qui ont un AMI que ceux sans AMI [87]. Trois autres études de cohorte portant sur 3184 patients évaluant le risque de décès à la suite d'AMI ont démontré qu'un VPM élevée augmentait la probabilité de décès par rapport à un VPM normale (11,5% contre 7,1%) [87]. Une autre étude portant sur la relation entre VPM comme

biomarqueur et le risque des AVC ischémiques chez les patients avec fibrillation auriculaire(FA) montre l'existence d'une association positive entre le VPM et la gravité d'AVC ischémique aigu, et que VPM est utile pour prédire le risque d'AVC ischémique chez les patients atteints de FA [86]. Une récente étude cas-témoins a montré que les patients d'AVC avec FA ont un VPM plus élevé que les patients FA sans antécédents d'AVC [86]. Le mécanisme précis qui sous-tend la relation supposée reste à élucider.

Ces données suggèrent que VPM est un biomarqueur pronostique potentiellement utile chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire [87]. Cependant, il existe plusieurs limites à son utilisation. En effet, la plupart des études pertinentes ont été de nature rétrospective, inscrit sur un petit nombre de patients, ou avaient des facteurs de confusion qui ont pu affecter le volume de plaquettes [85, 86].

VPM un marqueur de l'inflammation dans la spondylarthrite ankylosante (SA) et la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoire chronique de l'adulte. C'est une pathologie caractérisée par une inflammation et une destruction articulaire. Aujourd'hui une évolution remarquable des connaissances biologiques appliquées à l'étude et au traitement de la maladie est observable, mais malheureusement le diagnostic de PR est souvent retardé, en partie par manque de biomarqueurs sensibles et spécifiques.

La protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) sont les examens les plus utilisés pour évaluer l'intensité de l'inflammation à la phase aiguë, car ils sont fiables et reproductibles et offrent de plus un bon rapport coût/efficacité [92]. La VS et la CRP sont étroitement corrélées à l'activité clinique de la PR et, à un degré moindre, de la SA [92]. Une discordance entre la VS ou la CRP et l'activité de la PR a toutefois été mise en évidence dans certaines études [92]. Aujourd'hui un lien entre le VPM et l'activité de la PR a été mis en évidence dans deux études [93,94]. Toutefois, les corrélations entre le VPM et les indices d'activité de la maladie n'ont jamais été étudiées. De ce fait une étude a été faite et avait comme objectif de rechercher des corrélations entre le VPM et des indices d'activité clinique largement utilisés dans la PR et la SA, à savoir le DAS28 et le BASDAI, respectivement.

Cette étude porte sur 32 malades souffrant de PR active (25 femmes et 7 hommes ; âge moyen 49 ± 13 ans), pour qui les témoins étaient 26 malades arthrosiques (22 femmes et 4 hommes ; âge moyen 52 ± 8 ans), et 30 malades souffrant de SA active (15 femmes et 15 hommes ; âge moyen 36 ± 12 ans), pour qui les témoins étaient 29 individus bien portants appariés pour l'âge (24 femmes et 5 hommes ; âge moyen, 41 ± 7 ans) [92].

Le résultat de cette étude a montré que dans le groupe PR, le chiffre initial des plaquettes était significativement plus élevé que dans le groupe de malades arthrosiques, tandis que le VPM était plus bas et que après deux mois de la modification du traitement, le chiffre des plaquettes avait diminué de façon non significative, tandis que le VPM avait augmenté de façon significative. Pour le groupe SA, le chiffre de plaquettes était plus élevé lors du premier bilan que chez les témoins bien portants, tandis que le VPM était significativement plus bas, et de même après deux mois de la modification du traitement, le chiffre de plaquettes avait diminué et le VPM augmenté dans le groupe SA [92]. D'après cette étude toujours, malgré l'absence de corrélation constante du VPM et des indices d'activité de la maladie, il ne fait aucun doute que le VPM augmente lorsque le traitement est amélioré. Par conséquent, le VPM pourrait être utile lors du suivi des malades qui souffrent de PR ou de SA [92]. Le VPM est significativement diminué dans les entérocolopathies inflammatoires et la diminution est corrélée à l'étendue de la maladie [93]. Une étude de la PR a mis en évidence une corrélation entre le VPM et les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation [94]. Bien que l'intérêt et la validité cliniques du VPM restent à démontrer, son utilité dans les maladies inflammatoires a été évoquée [93].

En conclusion, une estimation du fait que le VPM, un examen peu onéreux est intéressant pour une première évaluation de l'activité de la maladie et pour confirmer les valeurs de la VS et de la CRP dans la PR et la SA [92]. Néanmoins ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les variations du VPM restent très discrètes, de sorte qu'elles pourraient s'expliquer simplement par des facteurs techniques. Par ailleurs, le VPM n'est pas toujours corrélé aux indices classiques d'activité de la maladie. Ce qui fait que d'autres études sont justifiées afin de déterminer l'intérêt clinique et la validité du VPM pour l'évaluation de l'activité des maladies rhumatologiques.

3.11. Protéines S100 :

S100 est une famille d'holoprotéines dimériques, de 21kDa de poids moléculaire avec une haute capacité de fixation de calcium [95]. Ce sont des protéines astrogliales identifiées par B.W. Moore en 1965 au niveau du cerveau de mammifères, et leur nom leur vient de leur solubilité à 100% dans le sulfate d'ammonium [95,96]. Il s'agit de protéines homo- ou hétérodimériques, présentant deux sous unités α et β . Le dimère $\beta\beta$ (100B) est présent en grande quantité dans les cellules gliales, les cellules de Schwann, les mélanocytes, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules de Langerhans cutanées. Tandis que le dimère $\alpha\beta$ (100AO) n'est présent que dans les cellules striées du cœur et du rein [95]. La famille des protéines S100 comprend 22 membres exprimés chez les vertébrés uniquement dont trois protéines (S100A8, S100A9 et S100A12) sont les plus exprimées (chez les cellules d'origine myéloïde telles que les neutrophiles et monocytes) [96].

Les protéines S100 se sont révélées interagir avec plusieurs protéines effectrices dans les cellules régulant ainsi un groupe de fonctions cellulaires diverses dont l'inhibition des protéines de phosphorylation, la croissance et la différenciation cellulaire, la dynamique et la morphologie des constituants du cytosquelette et l'homéostasie du Ca^{2+} [95, 96].

L'évidence croissante indique qu'aujourd'hui, ces protéines une fois libérées dans l'espace extracellulaire, exercent des fonctions proches des cytokines et montrent des activités régulatrices sur les cellules inflammatoires, les neurones, les astrocytes, les microglies, les cellules endothéliales et épithéliales [96] (tableau VII).

A côté de ces diverses fonctions, le dosage aujourd'hui de certaines protéines de la famille S100 répondant à beaucoup de critères indispensables pour l'utilisation en pratique clinique (sensibilité, sélectivité,..), fait d'eux des biomarqueurs biologiques intéressants pour le diagnostic et/ou le pronostic de certaines pathologies [46].

Tableau VII: Les effets intra et extracellulaires des protéines S100 [96]

Protéine S100	Fonctions intra-cellulaires	Fonctions extra-cellulaires
S100B	Régulation du métabolisme énergétique, du cytosquelette, du cycle cellulaire, de l'homéostasie du calcium. Inhibition de la phosphorylation. Rôle suppresseur de tumeur (via l'interaction avec p53). Rôle dans apoptose et diminution de la prolifération. Rôle dans la photo-transduction.	Rôle dans l'extension des neurites, la survie des neurones, la prolifération et l'apoptose des astrocytes. Inhibition de la myogenèse. Modulation de la plasticité synaptique. Stimulation de la production d'IL-6 et de NO. Rôle dans le développement et la différenciation des neurones et dans la réparation du cerveau.
S100A1	Régulation du métabolisme énergétique, du cytosquelette, de l'homéostasie du calcium. Diminution de la prolifération. Rôle dans la photo-transduction.	Rôle dans l'extension des neurites, la survie des neurones.
S100A2	Régulation du cytosquelette. Rôle suppresseur de tumeur.	Chimiotactiques pour les éosinophiles. Inhibition de la mobilité des cellules tumorales.
S100A4	Régulation du cytosquelette. Inhibition de la phosphorylation. Rôle promoteur de tumeur (via l'inhibition de p53).	Rôle dans l'extension des neurites. Stimulation de l'angiogenèse.
S100A6	Régulation du cytosquelette, du cycle cellulaire, de l'homéostasie du calcium. Rôle promoteur de tumeur.	Non déterminé
S100A7	Non déterminé	Chimiotactiques pour les lymphocytes CD4 ⁺ . Régulation de la différenciation des kératinocytes.
S100A10	Régulation du cytosquelette. Inhibition de la phosphorylation. Activités anti-inflammatoires (via l'inhibition de la cPLA2).	Inhibition de la coagulation.
S100A11	Régulation du cytosquelette. Inhibition de la phosphorylation. Diminution de la prolifération.	Non déterminé

3.11.1. Protéines S100A8/S100A9/S100A12 :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche 0,3 à 0,8 % de la population caucasienne. Les destructions articulaires sont particulièrement importantes au stade précoce de la maladie et c'est pourquoi il est recommandé d'instaurer un traitement de fond le plus tôt possible. Malheureusement, l'examen clinique, l'imagerie, les facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-peptides citrullinés cycliques ont des limites et le diagnostic de PR est donc souvent retardé, en partie par manque de biomarqueurs sensibles et spécifiques [97].

Des données fondamentales impliquent aujourd'hui les protéines S100 dans les mécanismes physiopathologiques de la PR. Par ailleurs, quelques études suggèrent que ces protéines sont surexprimées chez les patients souffrant de PR. Leur dosage pourrait donc s'intégrer dans la stratégie diagnostique des rhumatismes inflammatoires [97].

Protéines S100, médiateurs de l'inflammation :

Les protéines S100A8 et S100A9 semblent avoir un rôle capital à la phase aiguë de l'inflammation notamment par l'induction de cytokines de type Th1 (TNF α , IL1 β) et par le recrutement de cellules inflammatoires. Dans un modèle murin d'arthrite aiguë, le blocage de la protéine S100A8 inhibe le recrutement de polynucléaires neutrophiles et le développement de l'arthrite [97]. L'implication de ces médiateurs de l'inflammation dépasse le champ de la rhumatologie puisqu'une surexpression de l'une ou l'autre des protéines S100 a été rapportée dans les maladies inflammatoires de l'intestin, la glomérulonéphrite lupique ou la mucoviscidose. Ces protéines étant relarguées localement par les neutrophiles activés, elles constituent des marqueurs inflammatoires plus sensibles que les protéines de la phase aiguë de l'inflammation à synthèse hépatique [98].

Protéines S100, marqueurs diagnostiques et pronostique de la PR :

Quelques études, utilisant diverses techniques de dosage, ont rapporté une élévation de la concentration des protéines S100A8, S100A9, et S100A12 dans le liquide synovial, le sérum et le tissu synovial de patients atteints de PR (Tableau 8) par rapport à un groupe témoin constitué de patients arthrosiques [98]. Le rôle des protéines S100A8 et S100A9 dans les destructions articulaires a été mis en évidence dans des modèles murins d'arthrites

chroniques [97]. Chez l'homme, une concentration plasmatique élevée de protéines S100A8 et S100A9 est corrélée à la sévérité clinique de la PR, aux lésions radiologiques [97] et donc au pronostic global du patient souffrant de PR. Dans le cadre de l'arthrite chronique juvénile, la concentration des protéines S100A8 et S100A9 est corrélée au handicap [97]. Après instauration du traitement de fond, l'expression des protéines S100A8, S100A9 et S100A12 diminue rapidement chez les patients répondeurs pouvant permettre un suivi de la réponse aux traitements.

Tableau VIII: Expression des protéines S100 dans les rhumatismes Inflammatoires [97]

Auteur	Technique	Milieu biologique	Patients	Principaux résultats
De Seny et al. Arthritis Rheum 2005 [16]	SELDI-TOF	Sérum	34 PR, 16 patients sains, 14 arthroses	Identification de S100A8, surexprimée dans le sérum de patient souffrant de PR par rapport aux sujets sains
Liao et al. Arthritis Rheum 2004 [17]	Chromatographie en 2 dimensions	Sérum	15 PR érosives et 15 PR peu érosives	S100A8, S100A9 et S100A12 sont surexprimées dans le sérum des patients de PR érosive
Hammer et al. Ann Rheum Dis 2007 [18]	Elisa (S100A8/S100A9)	Sérum	145 PR	La concentration sérique de l'hétérocomplexe S100A8/S100A9: est corrélée à la CRP et à la VS est un facteur indépendant d'évolution structurale péjorative (score de Sharp modifié)
Wulffraat et al. 2003 [7]	Elisa (S100A8/S100A9)	Sérum	12 arthrites juvéniles idiopathiques	La concentration de l'hétérocomplexe S100A8/S100A9: est corrélée au score fonctionnel (CHAQ) diminue après traitement augmente avant une rechute n'est pas prédictif d'un syndrome d'activation macrophagique
Foell et al. Rheumatology 2003 [19]	Elisa S100A12 immuno-histochimie	Sérum, liquide synovial et membrane synoviale	42 (Rh Pso, PR, SA) et 2 patients sains	S100A12 est surexprimée dans la membrane synoviale de PR, SA et RhPso La production de S100A12 diminue dans la membrane synoviale après initiation du MTX
Foell et al. 2004 [20]	Elisa S100A12	Sérum	124 arthrites juvéniles idiopathiques	La concentration de S100A12: diminue après traitement est prédictive d'une poussée inflammatoire

CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire; CRP: C-réactive protéine; Elisa: *enzyme-linked immuno-sorbent assay*; MTX: méthotrexate; PR: polyarthrite rhumatoïde; Rh Pso: rhumatisme psoriasique; SA: spondylarthrite ankylosante; SELDI-TOF: *surface-enhanced laser desorption/ionization*; VS: vitesse de sédimentation.

Protéines S100 : acteurs physiopathologiques de la PR :

Le complexe NADPH oxydase phagocytaire, source majeure de dérivés radicalaires de l'oxygène, est constitué d'un élément redox membranaire le cytochrome b558 et de facteurs solubles de régulation présents dans le cytoplasme des cellules de l'inflammation, principalement les neutrophiles. Ces facteurs s'assemblent avec le cytochrome b558 en réponse à un stimulus. De cet assemblage dépend l'activation de la NADPH oxydase. Les protéines S100A8 et S100A9 potentialisent la production de dérivés radicalaires de l'oxygène par le complexe NADPH oxydase phagocytaire. Elles favorisent donc la production de dérivés radicalaires de l'oxygène par les cellules infiltrant le pannus (neutrophiles, monocytes, lymphocytes. . .) ou les cellules résidentes de la membrane synoviale (synoviocytes). Lorsqu'elles sont sécrétées dans le milieu extracellulaire ces protéines modulent l'activité de certaines métalloprotéases matricielles (MMP1et9) in situ, amplifiant ainsi l'inflammation du tissu synovial et les destructions articulaires [97]. Il existe des données récentes de la littérature prouvant que l'activité des protéines S100A8, S100A9 et S100A12 est régulée par certaines protéases dont les MMP. Inversement, certaines protéines de la famille S100 semblent capables d'inhiber l'activité métalloprotéasique, probablement par séquestration du zinc extracellulaire.

La compréhension des mécanismes impliqués dans la synthèse des protéines S100 devrait permettre de proposer de nouvelles stratégies diagnostiques dans les rhumatismes inflammatoires. La connaissance des voies de signalisation de S100A8, S100A9 et S100A12 et la relation entre ces protéines et le complexe NADPH oxydase permettra une meilleure compréhension de mécanismes physiopathologiques primordiaux dans la PR comme la production de dérivés radicalaires de l'oxygène et le dialogue entre cellules infiltrantes et cellules résidentes responsables de protéolyse matricielle articulaire.

3.11.2. La protéine S100A12 : Un nouveau marqueur sérique de la pathologie inflammatoire de l'intestin

Le profil tissulaire spécifique des protéines S100A8 (Calgranuline A) et S100A9 (Calgranuline B) isolées des phagocytes (monocytes et macrophages) a été décrit dans les

années 1980. Depuis, une autre protéine impliquée dans la signalisation de processus inflammatoires a été mise en évidence, il s'agit de la protéine S100A12 (Calgranuline C) [99].

L'expression de la protéine S100A12 est pratiquement limitée au cytosol des polynucléaires neutrophiles. Elle est secrétée majoritairement par les granulocytes activés [99] même si de très petites quantités ont pu être isolées in vitro dans des monocytes et constitue donc potentiellement un indicateur sensible de l'activité neutrophilique lors des maladies inflammatoires chroniques [99].

Mécanisme d'action et propriétés :

S100A12 est un médiateur de la migration et de l'activation des monocytes via sa liaison avec son récepteur spécifique RAGE, présent sur les macrophages, l'endothélium et les lymphocytes. Le couple S100A12–RAGE transforme et conduit un signal pro-inflammatoire dans l'endothélium et dans les cellules du système immunitaire et le blocage de ce couple (notamment par des anticorps anti-A12 ou par un analogue structural de RAGE) permet d'inhiber le processus inflammatoire [100]. L'activation du système S100A12–RAGE conduit à une surexpression membranaire des molécules d'adhésion VCAM et ICAM sur l'endothélium [99]. Il a été également montré que l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α) par l'endothélium est augmentée après stimulation par la protéine S100A12.

L'un des médiateurs le plus important dans les processus inflammatoires chroniques de l'intestin est le TNF- α . Le TNF déclenche l'inflammation via le facteur de transcription NF- κ B qui contrôle la transcription des gènes des cytokines. Il a été observé in vitro que lors de la stimulation par du TNF- α ou par du lipopolysaccharide (LPS) l'expression de la S100A12 par les granulocytes activés est largement supérieure à celle de l'IL-8 et persiste 21 heures après la stimulation quand l'expression d'IL-8 revient à son taux basal à 21 heures. La sécrétion de S100A12 par des neutrophiles non activés est minimale, en revanche, la stimulation par addition de doses croissantes de TNF α induit une augmentation de cette sécrétion et l'introduction dans le milieu d'un anticorps anti-TNF induit une inhibition de la production de S100A12 par les granulocytes [99].

Au total, la protéine S100A12 possède des effets pro-inflammatoires grâce à son activité chimiotactique : elle agit au niveau endothélial sur les molécules d'adhésion, la production de cytokines, l'intégrité membranaire et sur la migration des leucocytes, contribuant ainsi à augmenter la migration et le recrutement des granulocytes et monocytes sur le site inflammatoire tout en augmentant la perméabilité endothéliale [99].

Dosage sérique de protéine S100A12 :

Une trousse de dosage sérique ELISA de la protéine S100A12 est actuellement en cours de fabrication (Inflamark1, CIS bio international). Des résultats préliminaires ont été rapportés chez des patients porteurs de pathologies inflammatoires digestives [101].

Intérêt clinique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(MICI)

S100A12 est surexprimée de façon significative au site de l'inflammation chez les patients porteurs de MICI. Ainsi, elle a été retrouvée de façon abondante dans la muqueuse intestinale de patients souffrant de maladie de Crohn et rectocolite hémorragique et sa concentration semble corrélée au stade de la maladie.

En immunohistochimie, l'expression de la S100A12 peut être visualisée grâce à l'utilisation d'un anticorps polyclonal. La S100A12 est retrouvée dans les lésions granulomateuses de tissu colique provenant de patient porteur de maladie de Crohn en phase active, ainsi que dans des coupes d'abcès de rectocolite hémorragique. Concernant les patients atteints de maladie de Crohn [99], il existe une différence significative de concentration sérique en S100A12 entre les patients atteints de maladie active (CDAI strictement supérieur à 150) : 470 ± 125 ng/ml et les patients témoins (75 ± 15 ng/ml) de même qu'entre les patients atteints de maladie active et ceux en rémission (215 ± 95 ng/ml). Concernant les patients atteints de rectocolite hémorragique, il existe une différence très significative de concentration en protéine S100A12 entre les patients atteints de rectocolite active (CAI2 strictement supérieur à 4) : 400 ± 120 ng/ml et les sujets témoins de même qu'entre les patients souffrant de maladie active et ceux en rémission (115 ± 55 ng/ml) [99]. La même étude rapporte la corrélation entre l'index CDAI et la S100A12, d'une part, et entre l'index CAI et la S100A12, d'autre part.

Des suivis individuels de patients souffrant de MICI ont confirmé une corrélation forte entre les valeurs sériques de S100A12 et l'efficacité thérapeutique, et les concentrations sériques diminuent rapidement après traitement par infliximab [99]. Ces résultats sont préliminaires et doivent être confirmés sur un plus grand nombre de patients, au cours d'études rétrospectives et prospectives.

En résumé, S100A12 agit à un stade très précoce de l'inflammation (dès son déclenchement) et la baisse de S100A12 est l'un des premiers événements observés lors de la régression de l'inflammation (par exemple, au cours d'un traitement).

3.11.3. Protéine S100 β :

La protéine S100 β fait partie de la grande famille des protéines S100 de fixation du calcium intracytosolique. C'est une protéine dimérique composée d'au moins une sous unité β ($\beta\beta$ et $\alpha\beta$). Elle est particulièrement abondante au niveau cérébral, ou est localisée au niveau des cellules gliales au sein desquelles coexistent les dimères $\alpha\beta$ et $\beta\beta$, et les cellules de la gaine de Schwann qui n'expriment que l'homodimère $\beta\beta$ [102].

La protéine S100 β n'est pas totalement neurospécifique : sa synthèse a également lieu dans les histiocytes, les adipocytes, les dendritiques de la peau et les mélanocytes normaux, mais elle est très faible dans ces cellules, 30 à 100 fois moindre qu'au niveau glial [103]. La protéine S100 β est principalement retrouvée dans le compartiment cytosolique des cellules astrocytaires de l'ensemble du système nerveux central. Par un processus de libération extracellulaire largement méconnu, la protéine S100 β est présente dans les fluides biologiques (LCR, sang, urines). La présence de la protéine dans le LCR à des concentrations significatives (entre 1 et 2 μ g/ml) peut traduire une excrétion cellulaire en faveur d'un probable rôle extracellulaire [102, 103].

Les données sur le métabolisme et l'élimination de la protéine S100 β n'ont pas été précisément établies. Les études cinétiques menées notamment au cours de pathologies neurologiques ischémiques et/ou hémorragiques semblent indiquer que cette protéine a une demi-vie plasmatique courte de 30 à 60 minutes, et que son élimination est essentiellement rénale. Ce qui a permis à certains auteurs de proposer le suivi des atteintes neurologiques par le dosage urinaire régulier de la protéine S100 β , particulièrement chez le nouveau-né [103].

Actions biologiques :

Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal démontrent le caractère multifonctionnel de la protéine S-100 β , dont les effets sont à la fois intracellulaires (croissance cellulaire, maintien du cytosquelette, métabolisme énergétique, transduction de signaux) et extracellulaires (communication intercellulaire). Ces actions physiologiques résultent d'une interaction protéine-protéine avec différentes molécules intracellulaires ou membranaires [102]. Au niveau du cytosquelette, la protéine S-100 β semble participer activement à la régulation de l'organisation structurale de la cellule en interagissant avec trois protéines du cytosquelette : la tubuline, la protéine tau (τ), la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP). Elle est également capable de se lier à la protéine p53, protéine suppressive de tumeur ayant un important rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. La protéine S-100 β est capable de se lier à la protéine p53 et d'empêcher sa phosphorylation et donc sa tétramérisation en forme active [102]. Il en résulte une inhibition de la régulation négative de la multiplication cellulaire : une augmentation de la protéine S-100 β , par exemple, par dérégulation de l'expression de son gène, semble pouvoir être responsable d'une prolifération cellulaire [102, 103]. Au niveau extracellulaire, la protéine S-100 β exerce des actions physiologiques paracrines confirmées par les travaux de Kligman et Marshak [102]. Elle favorise la croissance neuritique des neurones cérébraux, et exerce un effet positif sur la survie des neurones *in vitro* et *in vivo*.

L'ensemble de ces observations confirme un rôle majeur de la protéine S-100 β dans le développement physiologique et le maintien du tissu nerveux central, qu'il s'agisse des neurones eux-mêmes ou des cellules astrogliales. En fonction de ses cellules cibles et de sa concentration locale, la protéine S-100 β aurait donc des actions sur la croissance, la différenciation, la prolifération cellulaire et l'apoptose des cellules cérébrales.

Dosage de la protéine S-100 β dans les milieux biologiques :

Le dosage spécifique de la protéine S-100 β fait appel à des techniques immunométriques utilisant un panel d'anticorps monoclonaux anti-sous-unité β (en général trois anticorps distincts). Les méthodes actuellement disponibles (France) sont des méthodes radiométriques ou immunoluminométriques.

Ces dernières sont proposées soit avec une lecture immunoluminométrique manuelle, soit automatisées. De méthodes rapides, semi-quantitatives ou qualitatives (avec seuil de détection à 0,15 µg/l) sont en préparation mais pas encore disponibles.

Le dosage est réalisé sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (recueilli sur tube sec), le sérum ou le plasma (recueilli sur héparinate de lithium). Après centrifugation, l'échantillon biologique peut être conservé à +4 °C pendant 48 h ou congelé (à -20 °C ou -80 °C) pendant plusieurs mois sans influence sur le dosage analytique. Le dosage de cette protéine peut être réalisé, sans interférence, sur échantillons hémolysés [102].

Valeurs physiologiques :

Les concentrations systémiques physiologiques (<0,10 ou 0,15 µg/l selon les méthodologies analytiques) sont environ dix fois plus faibles que dans le LCR (1-2mg/l) mais restent tout à fait quantifiables. Le dosage urinaire de la protéine S100β a essentiellement été appliqué au nouveau-né et au nourrisson (recherches des lésions cérébrales périnatales) ; les concentrations physiologiques urinaires sont alors comprises entre 0,10 et 0,50 µg/l [103].

Intérêt clinique :

Le dosage dans les fluides biologiques (sang, LCR) a révélé une augmentation des concentrations de la protéine S-100 β au cours de certaines pathologies. Cette augmentation a deux causes principales : une surexpression génique avec augmentation de libération par les cellules du tissu cérébral (trisomie 21, maladie d'Alzheimer) ou tumorales (mélanome malin), une libération de la protéine S-100β intracellulaire consécutive à une lyse cellulaire cérébrale (traumatisme cérébral, hémorragie cérébrale, etc.).

En pratique, la protéine S-100 β peut être un marqueur biologique de certaines affections neurologiques, de lésions du tissu cérébral et de pathologies tumorales, dont le principal est le mélanome [102, 103].

S100β et traumatisme crânien (TC) :

Les pathologies cérébrales traumatiques aiguës représentent une part importante des urgences médicales et/ou chirurgicales des services d'accueil des urgences (SAU) hospitaliers. La mise en évidence des lésions cérébrales aiguës du tissu cérébral fait appel à

des examens cliniques d'orientation et des examens d'imagerie médicale, qui établissent le diagnostic pour une prise en charge médicale et/ou chirurgicale. Le coût non négligeable des examens d'imagerie médicale et l'impossibilité fréquente de les réaliser en urgence sont de nature à retarder le diagnostic de ces pathologies cérébrales traumatiques et donc une prise en charge médicale adaptée. L'apport de la biologie dans le domaine des atteintes cérébrales aiguës n'a pas jusqu'à maintenant été déterminant, se limitant à des marqueurs biologiques soit peu spécifiques (lactate, amino-transférases. . .) soit peu sensibles (isoformes de la créatine kinase, du lactate déshydrogénase.) du tissu cérébral lésé [104].

A ce jour, plusieurs molécules d'origine cérébrales spécifiques ou libérées lors de la lyse tissulaire peuvent être des candidats pertinents pour l'évaluation des dommages lésionnels cérébraux. Une d'entre elles est la protéine S100 β [103].

Les études évaluant l'intérêt de la protéine S100- β dans le contexte du TC ont pu préciser les points suivants : la concentration plasmatique de la protéine S100- β est significativement augmentée après un TC sévère (score de Glasgow < 9), dès l'admission des patients à l'hôpital [104]. Un intérêt pronostique de la protéine S100- β plasmatique a également été démontré : l'augmentation de la protéine S100- β est un excellent marqueur prédictif de décès du patient ou de sa survie avec séquelles majeures irréversibles [105]. Mais l'apport le plus important de la protéine S100- β dans les TC devrait être l'aide décisionnelle dans le TC mineur ou modéré pour réduire le nombre de scanners cérébraux à réaliser et qui peuvent être d'une sensibilité insuffisante [104].

En effet, la présence physiologique de la protéine S100- β dans l'ensemble du tissu cérébral en fait un bon marqueur de lésion intracérébrale diffuse, par exemple témoin d'une contusion [104, 105].

Une étude allemande a été réalisée sur 1309 sujets : 93 pour lesquels le diagnostic de TC mineur a été porté au vu des résultats du scanner cérébral, et 1216 pour lesquels le diagnostic a finalement été exclu (scanner cérébral négatif). Le tableau IX indique la répartition des patients selon la valeur de la concentration plasmatique de la protéine S100- β lors de la prise en charge médicale. En considérant le scanner cérébral comme examen complémentaire de référence pour le diagnostic de TC, les auteurs concluent à la spécificité

quasi absolue d'une concentration plasmatique basse de la protéine S100-β pour exclure la présence de lésions cérébrales scannographiques secondaires au TC, en faisant un excellent marqueur de tri : valeur prédictive négative VPN: 100 %. Ainsi, une concentration plasmatique augmentée de la protéine S100-β dans les premières heures suivant le trauma permettrait donc, dans un SAU, un tri des patients souffrant de contusion cérébrale et donc à maintenir en observation médicale ou nécessitant une hospitalisation. À l'inverse, une concentration plasmatique de la protéine S100-β restant dans les valeurs usuelles signe l'absence de contusion cérébrale et permet donc de ne pas pratiquer de scanner cérébral pour cette population de patients.

Tableau IX: Apport diagnostique de la protéine S100-β pour le traumatisme Crânien mineur ou modéré : résultats de l'étude de Biberthaler et al. (2006) [47]

Nombre de sujets	Scanner cérébral négatif	Scanner cérébral positif	
S100β<0,10 µg/L	321	1	VPN:100%
S100β>0,10 µg/L	895	92	VPP:11 %
	Spécificité : 32 %	Sensibilité: 99 %	

Une étude française multicentrique prospective STIC-S100 dont les objectifs étaient d'évaluer l'intérêt du dosage sanguin de la protéine S100β dans le cadre du TC mineur, et dans un second temps, d'évaluer le niveau informatif d'une deuxième détermination de la S100β 3 heures plus tard (2demi-vies du marqueur biologique) vient confirmer les données obtenues au préalable, et ses résultats sont en totale cohérence avec les études précédentes [105].

En conclusion, l'apport de la biologie à l'évaluation des pathologies cérébrales aiguës devient aujourd'hui une réalité par la mise à la disposition des biologistes du dosage de la protéine S100β. Ce biomarqueur répond à beaucoup des critères indispensables pour son utilisation en pratique clinique : sensibilité, sélectivité, temps d'analyse et automatisation du dosage adaptés à l'urgence, mise en œuvre sur échantillon sanguin d'abord aisé, coût et difficulté de réalisation inférieurs à ceux d'un acte d'imagerie cérébrale [104].

3.12. La Calprotectine fécale et MICI :

Les maladies chroniques inflammatoires intestinales (MICI) représentées majoritairement par la maladie de crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des pathologies auto-immunes relativement fréquentes dans les pays industrialisés (environ 12 000 personnes en suisse contre 200000 en France).

Si l'endoscopie a été et reste encore souvent l'examen incontournable de la prise en charge des maladies inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), et ce à différentes périodes de leur histoire naturelle, son caractère vulnérant a motivé la recherche de marqueurs non invasifs pouvant la remplacer. Ces biomarqueurs doivent pouvoir jouer un rôle à différents moments de la prise en charge : lors du diagnostic, à l'occasion d'une poussée possible sous-traitement, dans la prédiction de la réponse à moyen terme et lorsqu'un changement thérapeutique est discuté [107].

Deux biomarqueurs inflammatoires, longtemps étudiés, ont désormais une place en pratique clinique dans la prise en charge des MICI : calprotectine fécale et la CRP [107].

3.12.1. La calprotectine fécale (CF) :

La calprotectine fécale est une « *Calcium Binding Protein* » (protéine de la famille des protéines S100), présente dans le cytoplasme des polynucléaires et des cellules mononuclées infiltrant la paroi du tube digestif, est le témoin d'une inflammation tissulaire. Ce marqueur est notamment élevé dans les processus inflammatoires (septicémie, entérocolite nécrosante, MICI). La CF à l'avantage d'être plus spécifique que la CRP, résistante aux protéases bactériennes fécales et d'être stable à température ambiante dans le temps. Elle constitue donc un marqueur de choix pour les MICI [108].

3.12.2. Dosage et variations :

Il existe différents types de dosages pour la CF, un test quantitatif en ELISA, un test rapide semi-quantitatif, par immunochromatographie, et par fluoroimmunoassay (Une petite quantité de 1 à 2g de selles est suffisante pour l'analyse). Les valeurs normales de CF, chez des personnes en bonne santé, sont <50 µg/g de selles et se situent dans la majorité des cas entre 20-30 µg/g [106]. Les seuils physiologiques des concentrations de CF varient en

fonction de l'âge (plus élevés aux premiers âges de la vie). Pour le diagnostic de MICI, on retrouve, suivant les études, des sensibilités et spécificités de l'ordre de 80 %. Cependant les MICI ne sont pas les seules pathologies augmentant la CF, elle s'observe dans les cancers colorectaux et en cas de polypes [108], La prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et d'aspirine peut être associée à la survenue de lésions muqueuses donnant lieu à une élévation de la CF (cf. tableau X) [106].

Tableau X: Situations modifiant le dosage de CF [105]

CF ↑	CF ↓
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)/aspirine • Entérite bactérienne ou parasitaire • Polypose • Cancer gastrique ou colorectal • Diverticulite • Reflux gastro-œsophagien avec ulcérations muqueuses 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie

3.12.3. Indications :

Toute suspicion de maladie inflammatoire de l'intestin impose des explorations endoscopiques et la réalisation de prélèvements histopathologiques. Mais nombreuses sont ces endoscopies qui ne révèlent aucune anomalie, réfutant alors le diagnostic. Selon certains travaux, un tiers des patients qui présentent un saignement digestif ont des endoscopies normales, et pour ceux qui n'ont pas de saignement mais une diarrhée, des douleurs abdominales ou une perte de poids, une fois sur deux les examens endoscopiques ne retrouvent aucun signe de maladie inflammatoire. Or, que ce soit la gastroscopie ou la coloscopie, il s'agit d'examens relativement invasifs et que beaucoup de patients jugent inconfortables [109].

Aide au diagnostic :

Aucun signe clinique de MICI n'est pathognomonique de la maladie : c'est l'endoscopie qui permet généralement de faire la distinction entre une pathologie

inflammatoire ou fonctionnelle. C'est pour déterminer si une élévation de la calprotectine permet-elle aussi de faire cette distinction au moment du diagnostic que Van Rheenen et al. ont réalisé une méta-analyse regroupant 13 études avec un total de 670 adultes et 371 enfants inclus. Résultats : chez l'adulte, l'élévation du taux calprotectine fécale a permis avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90 % de différencier une MICI de troubles fonctionnels intestinaux (TFI) (Dans le cadre d'une atteinte fonctionnelle, par exemple d'un côlon irritable, les valeurs de CF sont significativement plus basses ($< 50 \mu\text{g/g}$ de selles) qu'en présence d'une atteinte organique et surtout inflammatoire (MICI, colite ischémique, colite infectieuse)) [106]. Ainsi, plus de 70 % de coloscopies étaient évitées avec un retard au diagnostic inférieur à 10 % des cas. Le seuil discriminant admis était de $50 \mu\text{g/g}$ de selles. Chez l'enfant, ce travail était moins informatif car la sensibilité et spécificité de ce biomarqueur étaient de moins de 80 %. Le nombre de coloscopies économisées était de 40 % seulement et le retard au diagnostic plus net que chez l'adulte [107].

Dans une autre étude récente et prospective ayant inclus près de 200 enfants [106], les auteurs ont montré que le marqueur associé au mieux au diagnostic de MICI était la calprotectine fécale, avec une aire sous la courbe (AUROC) de 0,93 mais avec un seuil de $150 \mu\text{g/g}$ de selles [107].

La calprotectine est donc un biomarqueur utile au moment du diagnostic pour faire la distinction entre une MICI et un TFI, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Suivi de l'activité d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin :

Les MICI sont des pathologies chroniques caractérisées par l'alternance de périodes asymptomatiques de rémission clinique avec des périodes symptomatiques de rechute. Le suivi de l'activité d'une MICI peut s'avérer compliqué avec une symptomatologie parfois peu spécifique, difficilement interprétable. Le *Crohn's disease severity index* (CDAI) est souvent utilisé pour l'évaluation de la MC. Il associe des données cliniques ainsi que biologiques. L'endoscopie associée à des biopsies étagées reste l'examen de choix dans l'évaluation de l'atteinte inflammatoire. Elle comporte, cependant, des désavantages non négligeables liés à son caractère invasif et à son coût [106]. De nombreuses études se sont intéressées à la CF en tant que marqueur pour le suivi de l'activité inflammatoire d'une MICI. Une étude alors est

faite, chez 115 patients avec une RCH, la corrélation entre l'activité endoscopique et la CF, les scores cliniques d'activité, la CRP ou encore les leucocytes sanguins. La CF présentait la meilleure corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie et constituait le seul marqueur permettant de discriminer entre maladie inactive, légère, modérée et sévère [106].

Dans une même perspective, Sipponen et coll. ont comparé l'activité endoscopique de la maladie de Crohn au score d'activité clinique (CDAI), ainsi qu'à la CF. La CF présentait une bonne corrélation, avec un score d'activité endoscopique, et permettait de prédire une maladie active à l'endoscopie avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 92%. Par contre, la sensibilité obtenue pour le CDAI était insatisfaisante avec une sensibilité de 27% pour un CDAI M 150. En conclusion, la CF présente une bonne corrélation avec les observations endoscopiques tandis que la corrélation avec l'activité clinique est moindre, surtout dans la MC. Elle constitue donc un marqueur utile dans la détection d'une activité inflammatoire résiduelle chez un patient pauci ou asymptomatique.

Prédiction des poussées inflammatoires :

De nombreuses études ont pu démontrer l'intérêt de la CF pour la prédiction d'une poussée inflammatoire [110]. Tibble et coll. ont regroupé 80 patients avec MICI en rémission clinique, suivis sur une période de douze mois. Les taux de CF étaient significativement plus hauts chez les patients présentant une rechute de la maladie par rapport aux patients en rémission clinique. La sensibilité et spécificité pour la prédiction d'une poussée inflammatoire étaient de 90 et 83% respectivement. Une étude prospective multicentrique, par Gisbert et coll., incluant 163 patients avec MICI suivis sur une période de douze mois, a également montré des taux de CF significativement plus élevés chez les patients présentant une rechute au cours du suivi. Le risque de rechute était estimé à 30% si les taux de CF étaient > 150 mg/g et à 7% pour des taux de CF < 150 mg/g [105]. La CF est donc un marqueur fiable pour la prédiction d'une nouvelle poussée inflammatoire. Une valeur de CF < 150 mg/g est un argument en faveur d'une MICI en rémission présentant un faible risque de rechute.

En conclusion, la CF est une protéine provenant principalement des neutrophiles. Son dosage dans les selles est aisé et facilement accessible (en Suisse). Elle constitue un marqueur fiable et sensible de l'inflammation intestinale avec lésions muqueuses associées. Les taux de

CF sont élevés chez les patients présentant une MICI endoscopiquement active. Cette protéine fécale a l'avantage d'une très bonne sensibilité diagnostique face à la suspicion d'une MICI. La CF est également utile dans le suivi de patients avec une MICI avérée car sa corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie est excellente. La persistance de taux de CF élevés permet, par ailleurs, de prédire avec une bonne fiabilité un risque de rechute accru.



Partie III : Perspectives

La RI aiguë se déroule selon trois phases : une phase d'initiation et une phase d'amplification, phases que l'on peut suivre grâce à des marqueurs biochimiques, et enfin une phase de résolution qui fait intervenir des systèmes de réparation qui, s'ils sont efficaces, permettent la reconstitution tissulaire totale. Dans le cas contraire, la RI persiste sous forme chronique.

Actuellement, cette phase de réparation n'est pas réellement prise en compte par elle-même : en effet, on se contente de suivre le retour à la normale des marqueurs biochimiques témoins de la RI aiguë [1]. A moyen terme, des axes de recherche devraient se développer dans le cadre de l'étude de la physiopathologie de la réaction inflammatoire : l'identification de marqueurs biochimiques plus sensibles de la RI aiguë, de marqueurs de la phase de réparation et de marqueurs spécifiques de chaque milieu biologique.

1. Identifier des marqueurs biochimiques plus sensibles et plus spécifiques de l'inflammation aiguë proprement dite :

✓ Dosage des cytokines :

L'implication des cytokines dans la RI est très complexe, il faut distinguer l'action des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6 et IL-8) du groupe des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13 et TGF- β). Par technique ELISA, on dose toutes les cytokines et les récepteurs solubles des cytokines en recherche, mais il faudra à l'avenir standardiser les techniques, le recueil et le traitement des échantillons pour interpréter les résultats et surtout établir l'intérêt de leur dosage sérique en pratique clinique. Toutefois la détermination de certaines cytokines telles que l'Interleukine-6 ou l'interleukine-8 montrent des résultats prometteurs dans l'exploration des infections materno-fœtales précoces, des maladies cognitives et thrombotiques (SPT) où pourraient constituer des cibles thérapeutiques [111]. Le développement de techniques multiplex permettant la mesure simultanée de plusieurs marqueurs sur un très petit volume d'échantillon de sérum (6 à 40 marqueurs sur 10 à 50 μ l de sérum) pourrait trouver son indication en néonatalogie.

✓ **Dosage des médiateurs lipidiques :**

En recherche, il est également possible de doser en routine la concentration de certains médiateurs de l'inflammation comme la prostaglandine E2, le thromboxane B2, le LTC4, mais également l'activité d'enzymes telles que la cyclooxygénase-2... à partir de cultures cellulaires.

Mais ces médiateurs ayant une durée de vie très courte et une activité locale, il est encore difficile de les doser dans le sang et surtout d'interpréter les résultats obtenus [1].

2. Identifier des marqueurs de la phase de réparation :

La RI aigue est limitée dans le temps par des systèmes de contrôle qui se mettent en place au cours du développement de la RI aigue. Parmi les facteurs impliqués, on trouve:

✓ des composés qui limitent la RI: antiprotéases, systèmes anti-radicalaires, cytokines anti-inflammatoires:

✓ des facteurs de croissance produits par différentes cellules : VEGF (cellules endothéliales), EGF (fibroblastes et kératinocytes), FGF (fibroblastes), PDGF (plaquettes).

Les fibroblastes synthétisent des composants de la matrice extracellulaire comme le collagène, fibronectine, les protéoglycannes.

Enfin, les macrophages et les cellules endothéliales produisent des facteurs angiogéniques qui favorisent une régénération vasculaire.

Parmi tous ces facteurs, certains pourraient constituer des marqueurs biochimiques de la phase de résolution si les variations de leurs concentrations sériques étaient suffisamment élevées et spécifiques de cette phase.

Pour le VEGF son intérêt comme marqueur potentiel de suivi de la spondylarthrite ankylosante (SPA) a été démontré. Selon Denis Poddubnyy un rhumatologue allemand (CHU La Charité, Berlin), le dosage de VEGF (*cut-off* de 600 pg/ml) permet d'identifier le risque de progression (radiographiquement confirmée) avec apparition d'excroissances osseuses ligamentaires (syndesmophytes). De plus il permet de distinguer entre les patients à plus ou moins fort risque, avec une meilleure valeur prédictive que la CRP. Cette prédictivité est

vérifiée dans l'étude GESPIC (*German spondyloarthritis inception cohort*) de 2 ans en comparant les clichés à l'entrée et à la fin de l'étude, selon valeurs initiales du VEGF [112].

3. Marqueurs biologiques présents dans d'autres milieux biologiques

✓ Selle :

Le développement de marqueurs fécaux non invasifs est un secteur en évolution rapide car il permet d'évaluer par exemple le degré d'infiltration inflammatoire de la muqueuse digestive. La mesure de la concentration fécale en β -défensine 2 (HBD2) et la lactoferrine libérées respectivement par les cellules épithéliales de la muqueuse colique et les PNN dans des situations d'inflammation digestive telles les MICI pourrait permettre d'évaluer le degré de sévérité d'inflammation intestinale chez l'adulte et chez l'enfant [1].

✓ Sérum :

La périostine n'est pas seulement une des protéines majeures de la matrice extracellulaire impliquée dans le métabolisme osseux et constituant le périoste (d'où son nom), elle est également impliquée dans la réponse inflammatoire et le remodelage tissulaire. Aujourd'hui, elle est surtout considérée comme l'un des marqueurs biologiques spécifiques de l'inflammation de type 2 dans l'asthme. Plus précisément, les lésions inflammatoires épithéliales provoquent une sécrétion accrue de périostine expliquant l'intérêt de cette molécule en tant que biomarqueur de l'inflammation. De plus la périostine participe aussi à la physiopathogénie de l'asthme en favorisant le remodelage bronchique.

Des travaux cliniques sur la périostine et son rôle dans les maladies inflammatoires bronchiques ont été réalisés et ont conclu que le dosage sérique de cette protéine pourrait venir utilement enrichir la panoplie des biomarqueurs de l'asthme [113, 114].

✓ Liquide synovial :

L'analyse cytologique et biochimique conventionnelle du liquide synovial permet de distinguer des pathologies articulaires inflammatoires et non inflammatoires. Parmi les arthrites (pathologies inflammatoires), l'analyse du liquide synovial ne permet pas de diagnostic précis en dehors des arthrites septiques où le germe a pu être identifié en culture. Le liquide synovial contient un grand nombre de protéines provenant du tissu synovial, du

cartilage et du sérum. Son analyse protéomique permet d'identifier des marqueurs protéiques plus spécifiques de chaque pathologie notamment de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de l'arthrose. Si ces données sont vérifiées, elles permettraient un diagnostic différentiel précoce avec ainsi une prise en charge thérapeutique optimisée [1].

Dans l'arthrose, les marqueurs potentiels sont «trappin-2», « l'anticorps anti-triosephosphate isomérase» (TPI) [1], «pyridinoline» (PYR) et la CTX-II [114-116].

✓ **Liquide bronchoalveolaire (LBA) et liquide d'expectoration induite :**

L'expectoration induite permet d'évaluer une inflammation bronchique. Ce test consiste à faire expectorer un sujet à l'aide d'une nébulisation d'une solution saline hypertonique. L'expectoration recueillie contient des cellules d'origine bronchique et des médiateurs de l'inflammation.

Par exemple, dans l'asthme professionnel, l'inflammation bronchique peut être évaluée par l'expectoration induite dans laquelle on peut compter le nombre et le pourcentage de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles ainsi que la concentration en IL-8, myéloperoxidase et éotaxine, ce dernier composé étant un facteur chimiotactique pour les polynucléaires éosinophiles dans une situation aiguë mais non chronique [1].

Cette méthode améliore la sensibilité et la précision du diagnostic.

L'analyse protéomique comparative du sérum et du LBA montre que certaines protéines sont plus abondantes dans le LBA suggérant une production spécifique dans les voies aériennes. Ces protéines pourraient être des marqueurs biochimiques spécifiques des maladies pulmonaires. Ainsi, les patients souffrant de sarcoïdose, une maladie pulmonaire inflammatoire, ont un profil protéomique du LBA perturbé. L'analyse du profil protéomique du LBA dans les maladies respiratoires pourrait permettre d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie ou avoir un intérêt diagnostique. De nombreuses analyses du profil protéomique ont déjà été réalisées dans le lupus érythémateux systémique, la maladie de Wegener, les pneumonies bactériennes, les cancers pulmonaires... [1].

✓ **Liquide séminal :**

L'inflammation du tractus génital est fréquente : 15 à 20 % des hommes de couples infertiles ont une leucocytospermie. Son diagnostic est ardu car elle est souvent occulte cliniquement.

Le diagnostic d'inflammation du tractus génital mâle repose sur un ensemble de signes cliniques et biologiques (épididyme épais et douloureux, canal déférent épais, toucher rectal anormal, urine anormale après massage prostatique, culture positive, élévation du nombre des leucocytes...). Selon l'OMS, le diagnostic de l'inflammation génitale chez l'homme requiert la combinaison de deux signes urinaires ou de l'éjaculat ou l'association d'un signe clinique avec un signe urinaire ou de l'éjaculat. Selon l'OMS, l'inflammation est forcément associée à une oligoasthénotérazospermie (OAT). Mais aujourd'hui l'OAT est connue comme loin d'être constante. L'inflammation peut cependant entraîner des modifications des spermatozoïdes indétectables par les techniques classiques du spermogramme.

Dans le sperme, une protéine appelée élastase (libérée par les neutrophiles activés) a été identifiée, associée à son inhibiteur pour former le complexe élastase-inhibiteur. Et il est reconnu aujourd'hui comme marqueur potentiel de l'inflammation du tractus génital mâle. En effet ce complexe mesuré par méthode immunoenzymatique ($VR < 250 \mu\text{g/l}$) était trouvé corrélé positivement au taux des autres signes et marqueurs connus de l'inflammation : volume réduit de l'éjaculat, augmentation des leucocytes activés et des DAO, du taux d'albumine, de facteur C3 du complément, de céruloplasmine, d'interleukines 8 et 6, d'immunoglobulines IgG et IgAde plus il a été montré qu'un taux élevé d'élastase du liquide séminal est associé à la présence d'un facteur tubaire chez la partenaire et confirme le diagnostic d'une prostatite chronique alors qu'un taux normal est en faveur d'une prostatodynie sans inflammation.

En conclusion, l'inflammation du tractus génital mâle est fréquente, dangereuse pour la fonction de reproduction et malheureusement négligée du point de vue diagnostique. Pour la diagnostiquer, la clinique ne suffit pas. Il faut savoir s'aider de tests biochimiques aujourd'hui indispensables tels que les marqueurs spécifiques de l'inflammation dont l'élastase qui représente un marqueur avec grand potentiel [117].



L'inflammation peut être définie de façon très générale comme une réponse de l'organisme à une agression tissulaire. Celle-ci peut être d'origine très diverse (infectieuse, tumorale, immunologique, chimique, physique) et peut donc être au départ focalisée (exemples : brûlure, abcès ou nécrose ischémique) ou d'emblée systémique, comme lors d'infections virales ou de désordres immunologiques.

Cette réaction met en jeu des facteurs humoraux et cellulaires. Elle se déroule schématiquement en deux phases : une phase locale immédiate suivie dans certains cas après mise en jeu des phénomènes d'amplification d'une réponse générale.

Une des conséquences de cette réponse générale est l'accroissement de la synthèse par les hépatocytes de protéines de la réaction inflammatoire (PRI), telles que la CRP, l'orosomucoïde (fibrinogène), l'haptoglobine... Ces protéines rapidement décelables dans la circulation sanguine constituent des biomarqueurs de l'inflammation. L'utilisation combinée de ceux-ci permet d'organiser la stratégie diagnostique. En pratique quotidienne, la CRP et la procalcitonine semblent être les deux marqueurs (les plus utilisés) les plus discriminants. Cependant tous les acteurs de la réponse inflammatoire constituent des biomarqueurs potentiels. Il semble qu'actuellement le plus intéressant soit le dosage de la CRP, de la protéine S100 β et de la calprotectine fécale. En effet, ces marqueurs ont montré d'importants intérêts dans le diagnostic et le suivi de certaines maladies inflammatoires (cardiovasculaires, traumatisme crânien et intestinales respectivement). En plus, leur dosage est relativement peu coûteux, disponible, facile à réaliser et a une très bonne reproductibilité.

Actuellement, les études et les recherches sur de nouveaux biomarqueurs sont en cours et les résultats de certaines semblent très prometteurs pour des molécules comme l'interleukine-8, le VEGF, la lactoferrine, les anticorps anti-triosephosphate isomérase et l'élastase.



Résumés

Résumé

Titre : Les biomarqueurs actuels de l'inflammation

Auteur : Issam OUHRICH

Mots clés : Inflammation; Protéines de l'inflammation; CRP; Interleukines; Calprotectine.

L'inflammation est un mécanisme de réponse de l'organisme à une agression. Celle-ci peut être d'origine exogène (infection, traumatisme, blessure..) ou endogène (maladies auto-immunes, tumorales...). Le but de cette réaction est de détruire (ou de contenir) l'agent responsable du dommage, d'initier les processus de réparation et de rendre au tissu lésé sa fonction initiale.

La sémiologie clinique de l'inflammation est pauvre et ne donne pas une idée claire de la complexité des phénomènes et de l'étiologie de cette réaction.

De nombreuses molécules voient leur concentration varier au cours de l'inflammation (CRP, Haptoglobine, fibrinogène, ferritine,..), mais le nombre de vrais marqueurs est limité en partie par manque de spécificité, et en d'autre partie par manque de reproductibilité.

Aujourd'hui, de nombreux marqueurs biologiques ont vu le jour; le rôle de certains comme marqueurs de diagnostic ou de suivi dans certaines pathologies inflammatoires était établi (Lp-PLA2, IL-6, VPM, protéine S100, calprotectine...), tandis que d'autres ont montré des résultats prometteurs et ont un meilleur potentiel (IL-8, Lactoferrine, Anticorps anti-triosephosphate isomérase, périostine..).

Nous visons par ce travail de mettre l'accent sur les principaux marqueurs inflammatoires actuels et leurs principales indications, sans oublier ceux dont les études et les recherches sont en cours, ce qui ouvre de nouvelles perspectives en matière de diagnostic ou de suivi.

Abstract

Title : Current Biomarkers of Inflammation

Author : Issam OUHRICH

Keywords: inflammation; Proteins of inflammation; CRP; Interleukins; Calprotectin.

Inflammation is a mechanism of the body's response to aggression. This can be of exogenous origin (infection, trauma, wound ...) or endogenous (autoimmune diseases, tumors ...). The purpose of this reaction is to destroy (or contain) the agent responsible for the damage, to initiate the repair processes and to return the injured tissue to its original function.

The clinical semiology of inflammation is poor and does not give a clear idea of the complexity of the phenomena and the etiology of this reaction.

Many molecules show their concentration varying during inflammation (CRP, Haptoglobin, fibrinogen, ferritin ...), but the number of true markers is limited in part by lack of specificity, and in part because of lack of reproducibility.

Today, many biological markers have emerged; the role of some as diagnostic or follow-up markers in certain inflammatory pathologies was established (Lp-PLA2, IL-6, VPM, S100 protein, calprotectin, etc.), while others showed promising results and have better potential (IL-8, Lactoferrin, Anti-triosephosphate isomerase antibody, Periostin, etc.).

The aim of this work is to focus on the main current inflammatory markers and their main indications, not to mention those whose studies and research are ongoing, which opens up new perspectives in diagnosis or follow-up.

ملخص

العنوان: الواسمات الحيوية الحالية للتهاب

المؤلف: عصام او حريش

كلمات البحث: التهاب; البروتينات الالتهابية; بروتين سي التفاعلي; إنترلوكينات; كالبروتكتين

الالتهاب هو ردة فعل يصدرها الجهاز المناعي للجسم على دخول جسم غريب (جرثومة، بكتيرية، فيروس، اشعاع او حروق..) او تضرر نسيج داخلي نتيجة لبعض الامراض المناعية الذاتية او الاورام. ويهدف الجسم من خلال هذه التفاعلات الى القضاء او احتواء العامل المسبب للالتهاب واعادة للنسيج المتضرر وظيفته.

وتعتبر الاعراض السريرية للالتهاب غير ذات اهمية لكونها لا تعطي فكرة واضحة عن اهمية هذه التفاعلات او عن السبب وراءها.

عديدة هي الجزيئات التي يتغير تركيزها اثناء حدوث الالتهاب(بروتين س تفاعلي، فيرتين، فيبرنوجين ...) ولكن قليلة هي التي تعتبر مؤشرات او واسمات للالتهاب لافتقادها للدقة او الخصوصية من جهة و الاستنساخ من جهة اخرى.

مجموعة من الواسمات رات النور في السنوات الاخيرة، وقد ابانت عن فعاليتها في تشخيص او متابعة بعض الامراض الالتهابية(بروتين س 100، انترلوكين6، كالبروتكتين،...)، بينما اظهرت اخرى عن نتائج واعدة(انترلوكين8، لاكتوفيرين،...).

نهدف من هذا العمل الى تسليط الضوء على اهم المؤشرات الحالية للالتهاب و استعمالاتها، دون نسيان مؤشرات اخرى ابانت دراستها عن مستقبل واعد في تشخيص و متابعة هذه الامراض.



Références

- [1]. Geneviève Durand, Jean-Louis Beaudeau. *Biochimie médicale biomarqueurs actuels et perspectives*. pg 100-112.
- [2]. Stevens, Alan, James Lowe, et Barbara Young. *Anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur, 2004.
- [3]. Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, et Jon C. Aster. *Robbins Basic Pathology*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [4]. Sahlmann CO, Strobel P. pathophysiology of inflammation. *Nuklearmedizin*-January 1, 2016; 55(1); 1-6.
- [5]. Weill, Bernard, et Frédéric Batteux. *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. De Boeck Supérieur, 2003.
- [6]. Raymondjean, Michel. « Les mécanismes de l'inflammation périphérique ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2007, n° 389 (1 février 2007): 21-28.
- [7]. Aymeric, Jean-Luc, et Gérard Lefranc. *Immunologie humaine*. De Boeck Supérieur, 2009. pg 59.
- [8]. Schwab, Jan M., et Charles N. Serhan. « Lipoxins and New Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation ». *Current Opinion in Pharmacology* 6, n° 4 (août 2006): 414-20.
- [9]. CHATENOU, et BACH. *Immunologie - 6e édition*. Lavoisier, 2012. pg 19.
- [10]. Abul.k.Abbas, Andrew H. Lichtman. *Bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 2006
- [11]. Shimizu, Takao. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. 2009;49:13-50
- [12]. Descamps-Latscha. Witko-Sarsat. Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. May 1, 1996 ;36 : 310-314
- [13]. J. Bienvenu, B. Le Mauff. Cytokines et chimiokines : méthodes d'exploration et intérêt Clinique. *EMC - Biologie médicale*. 2016;11(3):1-17 [Article 90-30-0200-A].
- [14]. Nouri, A M, G S Panayi, et S M Goodman. « Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. I. The presence of interleukin-1 in synovial fluids. » *Clinical and Experimental Immunology* 55, n° 2 (février 1984): 295-302.

- [15]. Mahida Y. R. Wu, K. Enhanced production of interleukin 1-beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. Jun 1989;30:6
- [16]. Reimund J.M et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and crohn's disease. J Clin Immunol. 1996;16:144-50. 22.
- [17]. Hirano, T. « Interleukin 6 and Its Receptor: Ten Years Later ». *International Reviews of Immunology* 16, n° 3-4 (1998): 249-84.
- [18]. Ito, Hiroaki, Tomonori Hirotani, Mitsunari Yamamoto, Hiroyuki Ogawa, et Tadimitsu Kishimoto. « Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody Inhibits Leukocyte Recruitment and Promotes T-Cell Apoptosis in a Murine Model of Crohn's Disease ». *Journal of Gastroenterology* 37 Suppl 14 (novembre 2002): 56-61.
- [19]. Kishimoto, Tadimitsu. « Interleukin-6: Discovery of a Pleiotropic Cytokine ». *Arthritis Research & Therapy* 8 Suppl 2 (2006):
- [20]. Ohshima, S., Y. Saeki, T. Mima, M. Sasai, K. Nishioka, S. Nomura, M. Kopf, et al. « Interleukin 6 Plays a Key Role in the Development of Antigen-Induced Arthritis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, n° 14 (7 juillet 1998): 8222-26.
- [21]. Mathelier-Fusade et al. Interleukine-8. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 5, n° 6 (1 décembre 1990): 9-13.
- [22]. Russo-Marie, Françoise. *L'inflammation*. John Libbey Eurotext, 1998.
- [23]. Lessing, P., et S. Delminico. « Une vitesse de sédimentation élevée ». In *Forum Med Suisse*, 7:766-9, 2007.
- [24]. Audia, Leguy V et al. Syndrome inflammatoire diagnostic difficile en médecine interne, 3^{ème} édition, Maloine, 2008;863-876
- [25]. JJ. Dubost et al. de la vitesse de sedimentation au profil protéique. *Rev Med interne* (1994)15,727-733
- [26]. Durant, R., H. Blain, et C. Jeandel. « Syndrome inflammatoire chez la personne âgée ». *EMC - Médecine* 2, n° 3 (juin 2005): 284-90.

- [27]. Piva E, Sanzari MC et al. Length of sedimentation reaction in undiluted blood (erythrocyte sedimentation rate): variation with sex and age and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:451-4.
- [28]. Les marqueurs biologiques de l'inflammation. Conseil scientifique 27.02.2008
- [29]. La vitesse de sédimentation pourquoi faire ? *Revue Française des laboratoires*, mars 2001, N°331.
- [30]. British Columbia Medical Association: Advisory Committee, Guidelines and Protocols. Erythrocyte sedimentation rate –reviewed 2003. March 2003.
- [31]. Bird HA, Esselincks W, Dixon AS. An evaluation of criteria for Polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:434–9.
- [32]. Danièle Chappuis. Prise en charge des syndromes inflammatoires inexplicables en médecine Générale : enquête pratique auprès de 80 généralistes de Haute-Savoie. Thèse pour l'obtention de doctorat en médecine 2012.
- [33]. C. Le Gall, C. Desideri-Vaillant. Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500 mg/l : à propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. *Pathologie Biologie* 59 (2011) 319–320.
- [34]. Bienvenu J, Bienvenu F. Protéine C-réactive. *EMC - Biologie médicale* 2016;11(2):1-7 [Article 90-10-0315-A].
- [35]. Hrira, M.Y., W. Mnif, M. Kerkeni, Z. Jaidane, A. Kasab, S. Ferchichi, S. Laradi, F. Addad, H. Ben Limam, et A. Miled. « C-réactive protéine ultrasensible et facteurs de risque cardiovasculaire dans une population tunisienne ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 26, n° 3 (juin 2011): 107-12. doi:10.1016/j.immbio.2010.10.004.
- [36]. Baumann, H., et J. Gauldie. « The Acute Phase Response ». *Immunology Today* 15, n° 2 (février 1994): 74-80.
- [37]. Ansar W. et al. C-réactive protein and the biology of disease. *Immunol Res* 2013,56:131-42.
- [38]. Du Clos TW. Pentraxins: structure, function and role in inflammation. *ISRN Inflammation* volume 2013, article ID 379 040, 22p.

- [39]. Okemefuna AI, Nan R, Miller A, Gor J, Perkins SJ. Complement factor H binds at two independent sites to C-reactive protein in acute phase concentrations. *J Biol Chem* 2010;285:1053–65.
- [40]. Ledue TB, Rifai N. Preanalytical and analytical sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003;49:1258–71.
- [41]. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426–30.
- [42]. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713–6.
- [43]. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:176–80.
- [44]. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286–92.
- [45]. Weight LM, Alexander D, Jacobs P. Strenuous exercise: analogous to the acute phase response? *Clin Sci* 1991;81:677–83.
- [46]. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population based study. *Eur Heart J* 1999;20:954–9.
- [47]. Yudkin JS, Stehouver CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972–8.
- [48]. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003;107:443–7.

- [49]. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. « Serial Measurements of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in the Immediate Postnatal Period: Reference Intervals and Analysis of Maternal and Perinatal Confounders ». *Clinical Chemistry* 47, n° 6 (juin 2001): 1016-22.
- [50]. Erlandsen, E. J., et E. Randers. « Reference Interval for Serum C-Reactive Protein in Healthy Blood Donors Using the Dade Behring N Latex CRP Mono Assay ». *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 60, n° 1 (février 2000): 37-43.
- [51]. S. Nouri-Merchaoui a, N. Mahdhaoui et al.,. Intérêt de la C-réactive protéine (CRP) sériée dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection bactérienne maternofoetale : étude prospective de 775 cas *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009) 22, 80-88.
- [52]. N. Aseri, M. Kabiri, R. Razine, M. Mrabet, et al.,. Intérêt de la C-réactive protéine dans la prise en charge des infections bactériennes maternofoetales *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2014) 27, 9-15.
- [53]. Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep* 2011; 3:e1.
- [54]. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* 2000;106:E4.
- [55]. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102:25-36.
- [56]. G. Luc Marqueurs de l'inflammation et risque vasculaire. *La revue de médecine interne* 25 (2004) S7-S9.
- [57]. Yongjing Zhou, Wei Han, Dandan Gong, Changfeng Man, Yu Fan. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 453 (2016) 21-27.
- [58]. Joseph Hung, FRACP, Matthew W et al. C-Reactive Protein and Interleukin-18 Levels in Relation to Coronary Heart Disease: Prospective Cohort Study from Busselton Western Australia *Heart, Lung and Circulation* 2008; 17:90-95.

- [59]. The emerging risk factors collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.
- [60]. F. Roubille, G. Cayla, M.-C. Picot et al. Intérêt de la *C-reactive protein* (CRP) dans l'évaluation pronostique de l'infarctus du myocarde revascularisé *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 868–874.
- [61]. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjian P, Hurtaud-Roux MF, et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002;130–5.
- [62]. P. Chourrout. La procalcitonine : de la découverte à l'utilisation clinique. *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 132–137.
- [63]. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006 May;17:1–8.
- [64]. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ben Ayed S, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1):48–53.
- [65]. Mustapha Maachi, Soraya Fellahi, el al,. Difficultés d'interprétation d'un résultat de ferritine en 2004. *Revue française des laboratoires*, mars 2005, N°371.
- [66]. Marie-Paule Vasson, Luc Cynober, Denis Raichvarg. L'alpha-1 glycoprotéine acide (orosomucoïde). *Nutrition Clinique et Métabolisme* Volume Issue 3, 1996, Pages 177-196.
- [67]. N.Kubab, I.Hakawati, S.Alajati-kubab. Guide des examens biologiques 6ème édition. 2014
- [68]. X.Bossuyt-J.M.Boeynaems. Repères en diagnostic de laboratoire.2001 [69] René Caquet. Haptoglobine. 250 examens de laboratoire (11e édition), 2010, Page 173
- [70]. J.-C. Charniot, R. Khani-Bittar, D. Bonnefont-Rousselot. La lipoprotéine phospholipase A2 : un nouveau biomarqueur de l'inflammation vasculaire. *AMC pratique*, n°197 avril 2011.
- [71]. H. Ait-Oufella, S. Bourcier, A. Tedgui, Z. Mallat. Lp-PLA2 et sPLA2 : biomarqueurs cardiovasculaires. *La Lettre du Cardiologue* • n° 447 - septembre 2011.

- [72]. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007;115:2715-21.
- [73]. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-55.
- [74]. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2004;109:837-42.
- [75]. Nig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1586-93.
- [76]. Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2009;40:376-81.
- [77]. Eric Assier, Marie-Christophe Boissier, Jean-Michel Dayer. Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé. *Revue du Rhumatisme* 77 (2010) S16-S22.
- [78]. Benoit Le Goff, Frédéric Blanchard et al. Rôle de l'interleukine-6 dans les destructions ostéoarticulaires et la perte osseuse systémique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 77 (2010) 233–238.
- [79]. Mc Loughlin RM, Jenkins BJ, Grail D, et al. IL-6 trans-signaling via STAT3 directs T cell infiltration in acute inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:9589-94.
- [80]. Pierre Galanaud Dominique Émilie Corinne Leprince. Une cytokine aux frontières de l'inflammation et de l'immunologie: L'interleukine-6 (IL-6). *médecine/sciences* 1989;5: 338-340.

- [81]. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation*. 2004;109(21Suppl 1):II11-4.
- [82]. Ling Ge, Yong Huang et al. Association entre le polymorphisme de l'interleukine 10 et les marqueurs biologiques de l'inflammation chez des patients de l'ethnie Han de l'Est de la Chine atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 83 (2016) 50–55.
- [83]. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl 2):S4.32.
- [84]. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233–41.
- [85]. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012; 44:805–816.
- [86]. Dong-Hyun Choi, Seong-Ho Kang, and Heesang Song. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J Intern Med* 2016; 31:1009-1017.
- [87]. S. G. Chu, R. C. Becker et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 January; 8(1): 148– 156.
- [88]. Rui Providência, Ana Faustino et al. Mean platelet volume is associated with the presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. Providência et al. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13:40.
- [89]. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115:3378–3384.
- [90]. Godeau, Bruno Varet « purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes » page 30.
- [91]. François Jodin. Hémostase page 148.
- [92]. Bunyamin Kisacik, Abdurrahman Tufan, et al. Volume plaquettaire moyen : un marqueur de l'inflammation dans la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde (2008) 424–427.
- [93]. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *AmJ Gastroenterol* 2001; 96:776–81.

- [94]. Milovanovic M, Nilsson E, Jaremo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004; 343:237–40.
- [95]. C.Kouyoumdijion et al. Intérêt du dosage de la protéine S100 β dans la prise en charge du neurotraumatisé. *Immunoanal spec* 2001; 16:189-191.
- [96]. Rosario Donato, Intracellular and Extracellular Roles of S100 Proteins. *Microscopy research and technique* 60:540–551 (2003).
- [97]. A. Baillet, Protéines S100A8, S100A9 et S100A12 : marqueurs inflammatoires ou acteurs physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde (2010) 458–461.
- [98]. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3762–71.
- [99]. L.Bordenave, A. Georges, et al. Un nouveau marqueur sérique de la pathologie inflammatoire de l'intestin : la protéine S100A12. *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 190–192.
- [100]. Schmidt AM, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108:949–55.
- [101]. Foell D. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta* 2004; 344:37–51.
- [102]. J.L. Beaudoux, C. Soler, M.J. Foglietti Physiopathologie de la protéine S100 β intérêt de son dosage en biologie clinique. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 280–286.
- [103]. S100 β : marqueur biologique des lésions cérébrales aiguës. Vol.28-Trimestriel aout 2008.BIOTRIBUNE.
- [104]. J.-L. Beaudoux. La protéine S100B : premier marqueur biologique pour le diagnostic du traumatisme crânien mineur ou modéré. *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2009) **67**, 187-194.
- [105]. Yann-Erick Claessens et Patrick Ray. Les biomarqueurs en médecine d'urgence. La protéine S100 β .page 163.

- [106]. Drs Montserrat Fraga, Sébastien Godat et Alain M. Schoepfer Pr Darius Moradpour. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 1669-73.
- [107]. Xavier Roblin, Alaric Cavaille, Léa Clavel, Stéphane Paul. Intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge des MICI. *Presse Med.* 2014; 43: 66–73.
- [108]. Alexandre Jentzera, Anne-Emmanuelle Depince-Berger et al. Nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques des maladies chroniques inflammatoires intestinales. *Revue francophone des laboratoires- juillet/aout 2016 - N°484 // 49.*
- [109]. Roseline Peluchon. Doser la calprotectine fécale éviterait bien des fibroscopies "inutiles". *Option Bio | Lundi 8 novembre 2010 | n° 444.*
- [110]. Gilles Boschetti, Stéphane Nancey et al. Calprotectine fécale : quel intérêt? *La revue du praticien médecine TOME 28 N° 930 | NOVEMBRE 2014.*
- [111]. Brandon M. Wojcik, Shirley K. Wroblewski et al. Interleukine-6 une cible potentielle pour le syndrome post-thrombotique. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 229-239
- [112]. VEGF, marqueur en rhumatologie. *Revue francophone des laboratoires- Novembre 2013 - N°456*
- [113]. A. T. Dinh-Xuan. Périostine et maladies inflammatoires bronchiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2016) 8, 223-225.*
- [114]. Xavier Chevalier et al. Y a-t-il du nouveau dans le domaine des marqueurs biologiques au cours de l'arthrose ? *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 182–185
- [115]. Didier Borderie. Les marqueurs biochimiques utiles à l'exploration des atteintes ostéo-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue francophone des laboratoires- Novembre 2012 - N° 446 // 73*
- [116]. Patrick Garnero. Arthrose : quel avenir pour les marqueurs biologiques? *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 1159-64
- [117]. B. Zorn. Marqueurs biochimiques du sperme à la recherche de l'inflammation génitale: intérêt de la détermination de l'élastase. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 678–683.

Tarifs des analyses médicales

Nom de l'analyse	Montant (Dh ou €)
Vitesse de sédimentation	33*
Protéine C-réactive	134*
transferrine	201*
ferritine	335*
orosomucoïde	201*
haptoglobine	201*
Fraction du Complément	201*
procalcitonine	420*
Interleukines(6)	68,60 €
Volume plaquettaire moyen	
Protéine S100	25,40 €
Lp-PLA2	
calprotectine	34,60 €

* : Dh



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

الواسمات الحيوية الحالية لالتهاب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: عصام أوحريش

المزداد في: 01 فبراير 1988 بتيداس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب - البروتينات الالتهابية - بروتين سي التفاعلي - إنترلوكينات - كالبروتكتين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة