

Faculté de médecine

Département de pharmacie

5eme année pharmacie

Mémoire de fin d'étude de :

Biochimie

Sujet traité:

**EXPLORATION BIOCHIMIQUE
D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE**

Établi par les étudiantes:

RAMDANE Fatima Zohra

MILOUD ABID Dalila

CHAIF SIHEM

BENREZZAG Amina

Encadreur :

Dr SARI Med Fathallah

Année universitaire : 2009/2010

Plan :

1-Définition du syndrome inflammatoire.

2-Causes .

3. Symptômes et Signes cliniques .

4-Description de la réponse inflammatoire:

A- Phase d'initiation .

B- Phase d'amplification .

C- Phase de réparation.

5-Les différents types d'inflammation :

a-inflammation aigue.

b-inflammation chronique.

6-Les maladies inflammatoires :

- La maladie de Crohn .

7-Diagnostic du syndrome inflammatoire .

8-L'exploration biochimique d'un syndrome inflammatoire :

1- Un test global : la vitesse de sédimentation .

2- Des tests plus précis : Cinétique des protéines de l'inflammation .

3- Electrophorèse des protéines sériques.

9-Principes des interventions thérapeutiques sur les mécanismes de l'inflammation.

10-Conclusion .

11-Références .

1-Définition du syndrome inflammatoire:

Le syndrome inflammatoire est un tableau biologique survenant au cours des réactions inflammatoires et se manifestant par une élévation de la vitesse de sédimentation et une modification des taux sériques de certaines protéines (dont la CRP, le fibrinogène, l'albumine).

2-Causes :

-les maladies infectieuses(infection respiratoire ou urinaire,endocardite,sépticémie,tuberculose,etc.) représentent la principale cause des syndromes inflammatoires.

-il peut être également provoqué par un cancer ,le plus souvent déjà évolué,seuls le cancer du rein et le lymphome sont susceptibles de provoquer une réaction inflammatoire précoce.

-dans d'autres cas, la syndrome inflammatoire constitue le signe d'une maladie systémique comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé,d'une maladie de Horton,d'un myélome multiple ou d'une autre hémopathie.

3. symptômes et Signes cliniques :

-dans certains cas le syndrome inflammatoire s'associe à une altération de l'état général(asthénie,fièvre,anorexie,amaigrissement)et/ou signes de la maladie en cause.

-dans d'autres cas,il peut être fortuitement chez un patient ne présentant aucun signe de maladie.

-le constat d'un syndrome inflammatoire repose essentiellement sur les analyses sanguines,celles-ci révèlent une augmentation de la vitesse de sédimentation et la présence de marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive,surtout au cours d'infection bactérienne(l'haptoglobuline) , au cours d'inflammation chronique (le fibrinogène et alpha2globuline).

-par ailleurs,les inflammations chroniques entraînent souvent une modification du nombre et l'aspect des éléments sanguins :augmentation du nombre de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles,diminution de la taille des hématies.

4-Description de la réponse inflammatoire:

Trois séquences d'événements complexes et intriqués composent la réponse inflammatoire :

“ Une phase d'initiation qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.

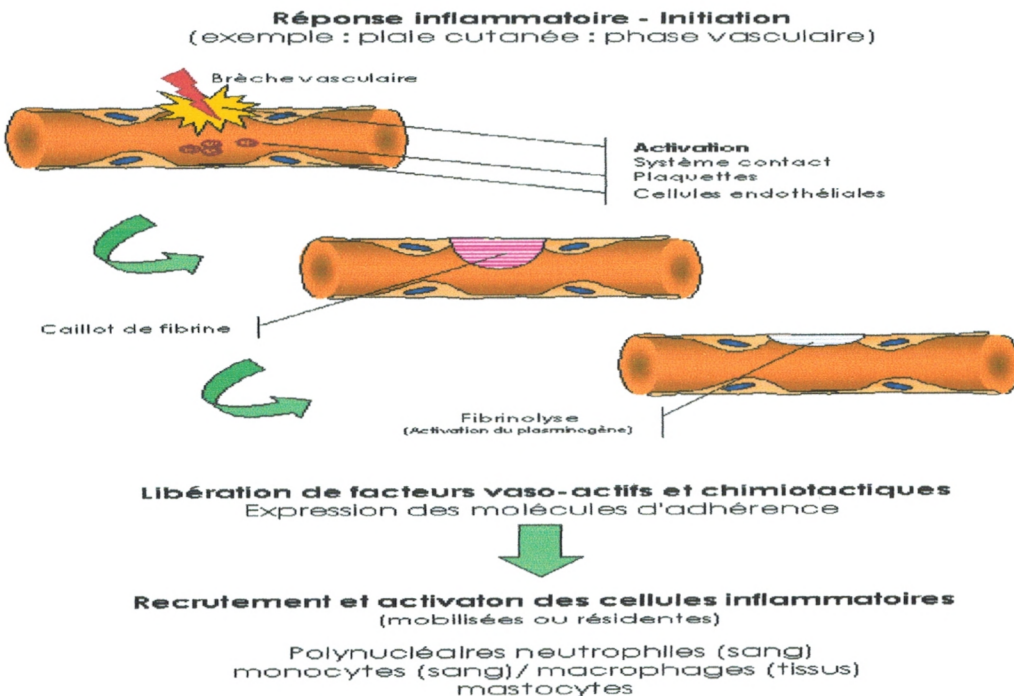
“ Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.

“ Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Ces trois phases mettent en action différents systèmes d'adaptation (le système immunitaire, le système neuroendocrinien) et impliquent de multiples médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère). Quatre signes cliniques cardinaux caractérisent la réaction inflammatoire : rougeur, " tumeur " (œdème), chaleur et douleur.

A- Phase d'initiation :

Elle implique la mise en jeu d'effecteurs primaires variés (cellules, médiateurs) qui dépendent de la nature du facteur déclenchant. Il peut s'agir d'un facteur exogène (plaie, brûlure, agents chimiques, agents infectieux) ou d'une cause endogène (réaction d'hypersensibilité, lésion d'ischémie - reperfusion...). A titre d'exemple, nous décrivons cette phase d'induction à la suite d'un traumatisme (plaie) ou d'une infection (bactéries à gram négatif).



B- Phase d'amplification :

1. Afflux des cellules :

Après l'étape d'initiation, la réaction inflammatoire se développe avec la migration et la domiciliation (mobilisation, margination, diapédèse) de différents types de cellules (effecteurs secondaires) au sein du foyer inflammatoire. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée, d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire). La cellule endothéliale, à l'interface sang/tissu, joue un rôle essentiel.

1. 1. Les molécules d'adhérence :

Une grande variété de molécules d'adhérence a été identifiée (les sélectines, les intégrines, la superfamille des immunoglobulines). Elles interviennent dans chacune des séquences de migration des leucocytes.

On note d'abord une phase de décélération des leucocytes à la surface de l'endothélium (phénomène de "rolling"). Les leucocytes sont activés par ce premier contact et par la présence de facteurs chimiotactiques dans l'environnement vasculaire inflammatoire. Ils adhèrent alors plus fortement à l'endothélium (phénomène de "flattening") par l'intermédiaire de contacts entre les intégrines des leucocytes et les molécules de la superfamille des immunoglobulines des cellules endothéliales (VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1).

La migration trans-endothéliale s'opère alors (étape de diapédèse) et le leucocyte entre en contact, de l'autre côté de la paroi vasculaire, avec les éléments de la matrice extracellulaire.

1.2. Les facteurs chimiotactiques :

Les leucocytes expriment, de manière constitutive ou induite, des récepteurs de surface sensibles à l'action de facteurs chimiotactiques très variés (médiateurs lipidiques, anaphylatoxines, cytokines et chémokines).

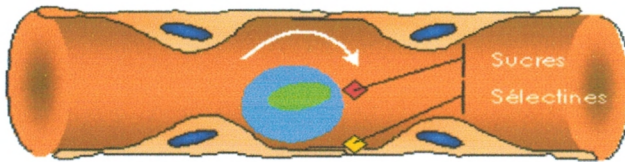
L'aptitude des leucocytes à répondre aux signaux chimiotactiques dépend du nombre et du type de récepteur exprimé à la surface de la cellule. Certains facteurs exercent des effets sur une grande variété de cellules. D'autres ont des effets plus ciblés. Ainsi, de nombreuses cellules sont sensibles à l'action des médiateurs lipidiques tels que le PAF, l'acétylcholine, les leucotriènes (LTB₄, LTD₄...) ou les prostaglandines. Les anaphylatoxines C5a, C3a ; certaines cytokines et bien sûr les chémokines sont aussi chimiotactiques. En revanche, une action plus ciblée peut expliquer l'afflux préférentiel d'une population cellulaire au sein du foyer inflammatoire. L'IL8 exerce surtout ses effets sur la lignée neutrophile ; le MCP-1 agit sur la lignée monocyttaire et sur les mastocytes ; l'IL5 et l'éotaxine sont très actifs sur la lignée éosinophile.

Réponse inflammatoire - amplification

Phase cellulaire

(1) Recrutement et pré-activation des cellules inflammatoires

Rolling

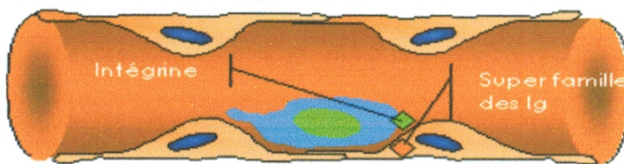


Facteurs chimiotactiques
Ils recrutent et pré-activent

Action ± ciblée

- Leucotriènes
- Prostaglandines
- Anaphylatoxines (C3a, C5a)
- Cytokines

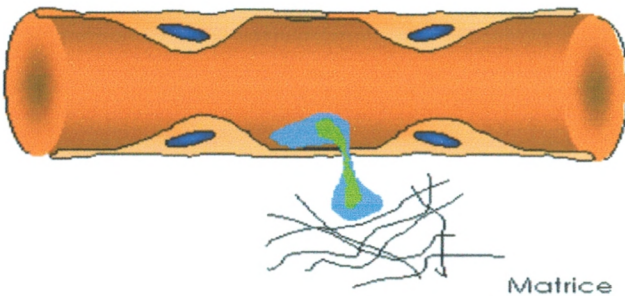
Flattening



Action + ciblée

- IL-8 → neutrophiles
- MCP-1 → monocytes
- éotaxine → éosinophiles

Migration transendothéliale



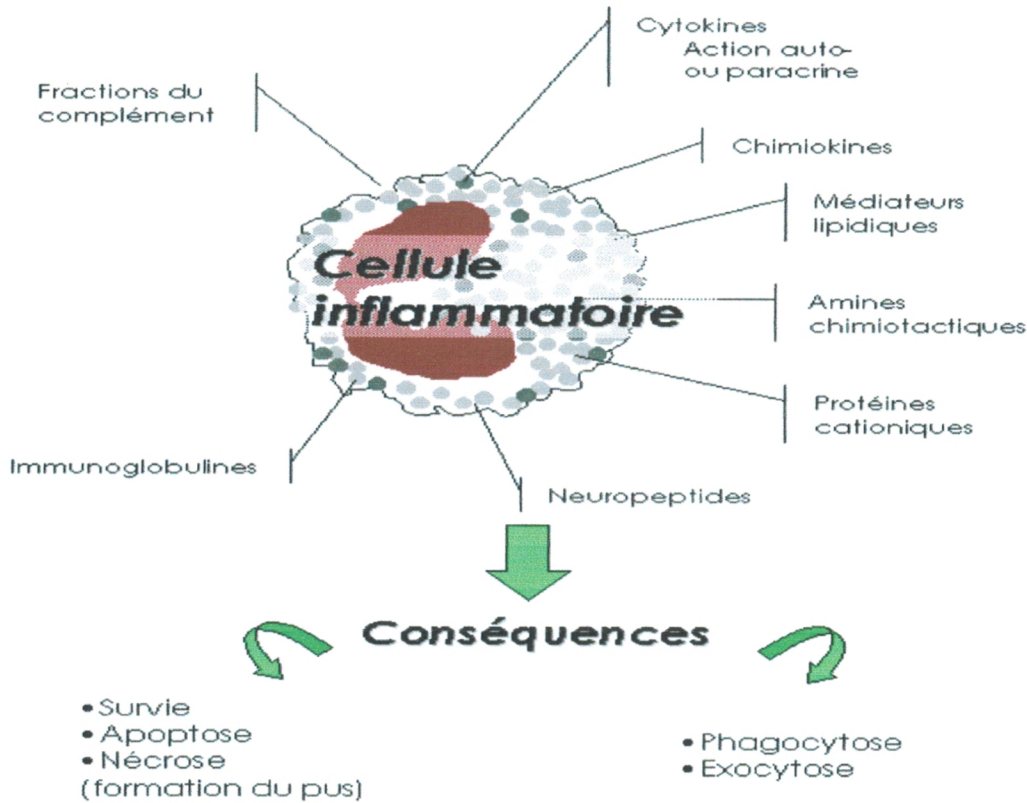
2. Activation des cellules :

Les cellules recrutées (neutrophiles, éosinophiles, monocytes, lymphocytes) ou résidentes (mastocytes) sont sensibles aux nombreux messages que leur adresse leur environnement grâce à l'expression constitutive et surtout induite d'une grande variété de molécules de surface. Les cellules recrutées dans les tissus-cibles interagissent localement avec différents médiateurs libérés dans le foyer de la réaction (cytokines, chémokines, immunoglobulines, fractions du complément, médiateurs lipidiques, protéines cationiques, neuropeptides...). Le décodage et l'intégration de l'ensemble de ces signaux membranaires aboutissent alors à l'induction d'un programme fonctionnel (survie ou apoptose ou nécrose cellulaire ; phagocytose de micro-organismes de débris cellulaires ou exocytose de produits préformés ou sécrétion sélective de produits néoformés...). L'activation des cellules recrutées entraîne la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF α . Celles-ci favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire (action autocrine ou paracrine des cytokines).

Réponse inflammatoire - Amplification

Phase cellulaire

(2) Activation des cellules inflammatoires



3. Les médiateurs préformés :

Ces médiateurs, rapidement disponibles, peuvent être libérés en totalité après exocytose des granules des leucocytes (effet immédiat).

3.1 Les amines vasoactives :

Elles sont surtout impliquées dans la phase d'initiation et exercent des effets vasomoteurs (histamine des mastocytes, sérotonine des plaquettes) mais aussi chimiotactiques (histamine des mastocytes).

3.2 Les protéases :

-Des protéases sont surtout impliqués dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire (phase vasculaire). Ils interagissent dans les systèmes de la coagulation, le système contact, la fibrinolyse, l'activation du complément (activateurs du plasminogène, kallikreine).

-Des sérine-protéases (plasmine, granzyme B) et surtout des metalloprotéases (MMPs stimulés par les cytokines pro-inflammatoires) agissent aux étapes ultérieures.

- En participant à la protéolyse matricielle, elles favorisent la migration des cellules au sein de la matrice extracellulaire. Elles peuvent aussi exercer des effets délétères sur les tissus-cibles. Ces protéases sont sous le contrôle d'antiprotéases (α 1-antitrypsine, α 2-antiplasmine...) et d'anti-métalloprotéases (tissular inhibitor molecular protein ou TIMPs).

-Cette activité protéolytique est accrue sous l'effet des cytokines comme le TGF β , l'IL1- β et le TNF α provenant des cellules inflammatoires.

3.3 Les protéines cationiques :

-**Ces protéines cationiques** sont particulièrement retrouvées dans les granules spécifiques des polynucléaires éosinophiles (major basic protein ou MBP, protéine cationique de l'éosinophile ou ECP, neurotoxine ou EDN, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO).

- Ces protéines sont cytotoxiques (caractère basique, activité perforine-like) et activatrices. Elles sont, en effet, capables de stimuler des cellules du voisinage et d'induire la libération d'autres médiateurs de la réponse inflammatoire tels que des médiateurs lipidiques, des cytokines, des chemokines (phénomène d'amplification de la réaction inflammatoire).

3.4 Les chémokines et les cytokines :

Ces médiateurs ne sont pas uniquement le produit d'une néo-synthèse. A titre d'exemple, certains chemokines (eotaxine, RANTES) et cytokines (IL-4, IL-5, TNF α) sont stockées dans les granules spécifiques du polynucléaire éosinophile. Ainsi, elles sont immédiatement disponibles après activation cellulaire et dégranulation.

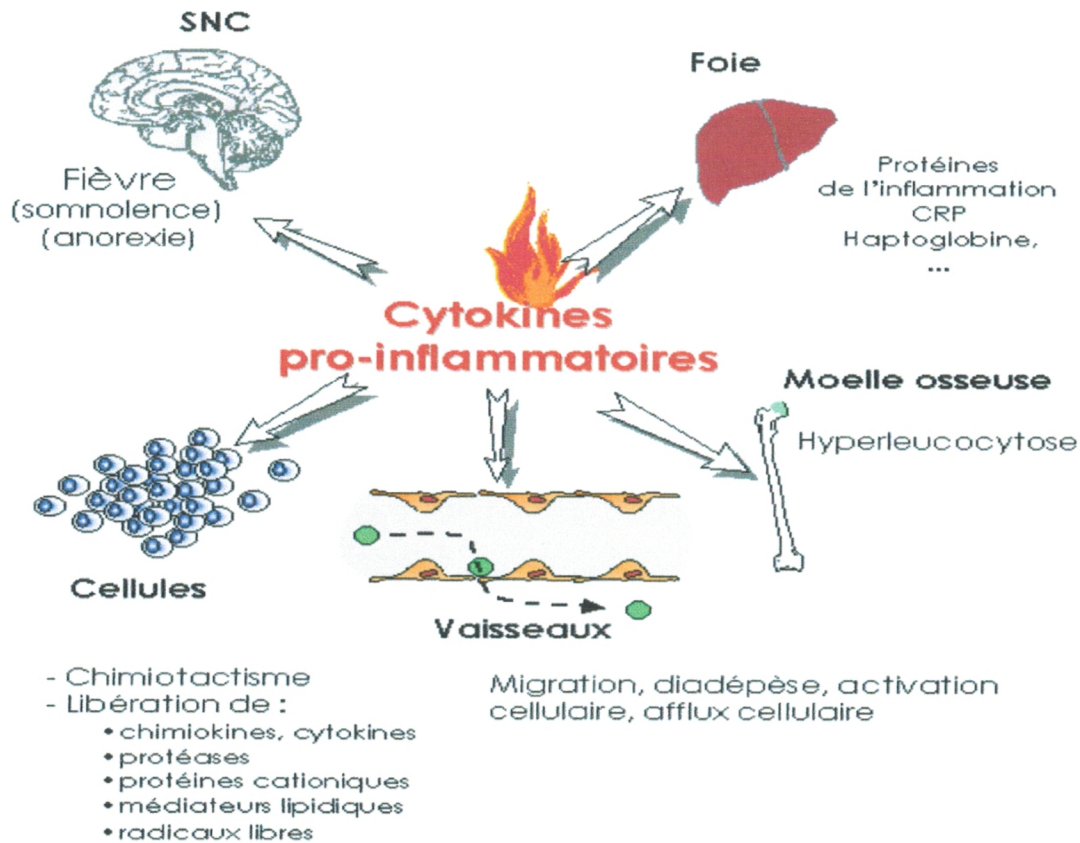
4. Les médiateurs néoformés :

-Les chémokines et les cytokines :

Ces médiateurs jouent un rôle important à chacune des étapes de la réponse inflammatoire (initiation, amplification, entretien ou résolution, réparation). Certaines caractéristiques de ces médiateurs permettent de mieux situer leur implication dans la réponse inflammatoire :

-Les cellules inflammatoires sont à la fois des émetteurs et des récepteurs de signaux dépendant des chémokines et de cytokines. Pour une cellule donnée, une boucle autocrine d'activation peut s'ajouter aux effets paracrines des médiateurs libérés par les cellules du voisinage recrutées et activées.

Cytokines et réponse inflammatoire (2)



C- Phase de réparation :

-La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de contrôle de la phase d'amplification (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres).

-L'action complémentaire de cellules (macrophages, fibroblastes) et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) participe au remodelage du tissu (couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles) et sa néovascularisation (migration et maturation des cellules endothéliales).

-Les chémokines jouent un rôle important dans l'angiogénèse¹. La nature du facteur déclenchant et l'efficacité des systèmes de contrôle et de réparation détermineront l'évolution du processus inflammatoire.

Réponse inflammatoire - réparation

(exemple : plaie cutanée)

Épithélialisation

Kératinocytes

Migration, prolifération, polarisation
Reconstruction d'un épithélium pluristratifié
Reconstruction de la membrane basale

⊕ **TGFβ 1, TNFα, HB-EGF, KGF**

Tissu de granulation - angiogenèse

Reconstruction d'un tissu sous épithélial

Néovaisseaux

⊕ **VEGF, NO, FGF-2, MCP-1, MIP-1α**

⊖ **IL-4, IL-12, TIMPs**

Reconstruction du tissu matriciel

Fibroblastes

Production de collagène (I, II, V) et de fibronectine

⊕ **TGFβ, TNFα, EGF, FGF, IL-1, IL-6**

Remodelage

Couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles
Equilibre MMP/TIMPS

⊕ **TGFβ** (si excès : cicatrice chéloïde)

⊖ **Inhibiteurs du TGFβ, IFNγ, IL-10**

5-Les différents types d'inflammation :

a-inflammation aigue :

Elle est connue depuis fort longtemps et ses signes cardinaux ont été décrit au tout début de notre ère dans les traités de médecine grecque : « Rubor et Tumor cum Calore et Dolore ». Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques... Elle évolue en 3 phases :

- la phase vasculaire débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrinoformation locale.
- la phase cellulaire correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. Phagocytose et libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.
- la phase de résolution au cours de laquelle l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire.

Au cours de l'inflammation aiguë, le système immunitaire intervient peu.

b-inflammation chronique :

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques.

Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris. Il peut s'agir de la persistance de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène.

L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë :

- les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présents, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique .

- rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène.
- la phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial.

C'est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'autoimmunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn...

6-Les maladies inflammatoires :

Les maladies inflammatoires de l'intestin: Elles regroupent des affections inflammatoires touchant tout ou partie du tube digestif. En pratique, elles sont surtout représentées par la recto-colite hémorragique ou colite ulcéreuse et par la maladie de Crohn.

-La maladie de Crohn :

Elle débute surtout entre 20 et 40 ans, mais parfois chez l'adolescent voire chez l'enfant.

Elle se manifeste par une diarrhée chronique (plus de 300 g de selles par 24 heures) associée à des douleurs abdominales, surtout dans le flanc droit. Des poussées de fièvre ne sont pas rares ainsi que des problèmes au niveau de l'anus (suintement, fissure, fistule ou abcès), du sang et des glaires dans les selles.

Bien sûr cet état va souvent entraîner un amaigrissement conséquent.

Enfin, il peut coexister des atteintes inflammatoires articulaires.

a- diagnostic: avec certitude, certains examens sont indispensables :

- une prise de sang qui va montrer une augmentation de la vitesse de sédimentation et d'autres signes d'inflammation (CRP, alpha2 globulines, anémie...) lors des poussées. Entre les poussées ne persistera souvent que des signes de malabsorption (l'intestin ne remplit plus complètement son rôle d'absorption des aliments : baisse de l'albumine, du cholestérol, etc...).

- une radio de l'intestin grêle car la maladie touche la dernière anse grêle

- une coloscopie, car il existe souvent des lésions au niveau du côlon aussi.

-Les lésions retrouvées dans la maladie ressemblent à des aphtes plus ou moins nombreux entrecoupés de tissu sain. Les lésions microscopiques étudiées après biopsie (examen d'un fragment de tissu prélevé par la coloscopie) peuvent être caractéristiques de la maladie.

b- cause de la maladie: elle est inconnue mais elle affecte surtout des sujets de groupe tissulaire HLA B12 vivant dans les pays développés...

c-L'évolution de la maladie de Crohn: elle se fait par poussées séparées par des rémissions plus ou moins longues; La guérison est rare mais on peut espérer parfois une amélioration spontanée vers 50 ans.

Les complications possibles sont les occlusions (aiguës ou chroniques) car la cicatrisation des lésions entre les poussées va provoquer des zones de rétrécissement et des brides entre les anses intestinales, les fistules (surtout internes), les abcès et perforations, plus rarement les hémorragies. Chez l'enfant, un retard de la croissance est fréquent.

d-Le traitement: il repose sur :

- les salicylés et les corticoïdes lors des poussées
- un traitement d'entretien : un immunosuppresseur, l'azathioprine, dans les formes chroniques actives.
- la chirurgie est indiquée en cas de sténose ou de fistule.
- les antibiotiques, en particulier le métronidazole peut être utile.

7-Diagnostic du syndrome inflammatoire :

a- Circonstances de découverte :

- Le plus souvent, le syndrome inflammatoire est associé à une pathologie connue ou aisément identifiable ;
- Il est parfois mis en évidence chez certains sujets sans affection évolutive connue mais présentant une altération de l'état général, une fièvre ;
- Il peut être de découverte fortuite chez un sujet asymptomatique.

b-Diagnostic positif :

- Il est purement biologique.
- Un syndrome inflammatoire est défini par l'élévation d'au moins 2 protéines de l'inflammation, ou de la vitesse de sédimentation et d'une protéine de l'inflammation.

c- Diagnostic étiologique :

Un syndrome inflammatoire témoigne le plus souvent d'un processus pathologique. La démarche diagnostique passe systématiquement par l'interrogatoire, l'examen physique, et la réalisation d'un bilan paraclinique. En pratique, 3 situations peuvent s'observer :

c-1- Syndrome inflammatoire associé à une cause évidente :

L'affection est connue ou facilement diagnostiquée (infection aiguë, LED, phlegmon de la main, ...). La disparition du syndrome inflammatoire permet de s'assurer de l'évolution favorable sous traitement.

c-2 Aucune maladie ne semble expliquer le syndrome inflammatoire :

Pour ce faire, l'enquête étiologique doit s'aider d'un interrogatoire policier et d'un examen physique minutieux et complet. Le contexte clinique guidera la réalisation des examens paracliniques. Deux situations sont possibles : soit le syndrome inflammatoire est associé à une fièvre, soit il est associé à une AEG (altération de l'état général); tout en sachant que la fièvre et l'AEG peuvent coexister.

c-2-1 Le syndrome inflammatoire est associé à une symptomatologie fébrile :

La recherche d'une infection doit être systématique (la moitié des syndromes inflammatoires).

Ces affections sont parfois silencieuses sur le plan clinique. Ce sont :

* Endocardite infectieuse qui impose la réalisation d'hémocultures répétées (S. aureus, et d'une échographie cardiaque (ETO).

* Fièvre « canalaire » secondaire à :

- Angiocholite et suppurations profondes (échographie, scanner, hémocultures)

- Pyélonéphrite (échographie, ECBU)

- Prostatite (échographie)

- Sigmoidite (endoscopie basse, échographie)

- Surinfection de prothèse valvulaire ou articulaire (hémocultures, échographies)

- Foyer infectieux sinusien (Radio des sinus)

- Foyer infectieux dentaire, abdominal (panoramique dentaire, coproculture...)

* Infections bactériennes d'évolution chronique

- Tuberculose (Radio thorax, crachats BAAR, tubage gastrique, IDR)

- Toxoplasmose (sérologie, scanner cérébral)

- Leishmaniose viscérale (myélogramme, examen du produit de grattage cutané)

- Ankylostomiase (selles KAOP)

- Borréliose (GE, frottis sanguin)

- Brucellose (hémocultures, sérologie de Wright)

- Chlamydioses, rickettsioses, yersinioses (sérologies)

* Maladies auto-immunes et connectivites

* Pathologie thrombotique

L'intensité du syndrome inflammatoire est proportionnelle à l'étendue de la thrombose.

* Maladie athéromateuse

Le syndrome inflammatoire est le plus souvent modéré

* Etiologie médicamenteuse Paracétamol, β bloquant, cordarone, allopurinol, antiépileptiques, vaccins, vitamine A, D-pénicillamine.

c.2.2 Le syndrome inflammatoire est accompagné d'une AEG

* En cas de troubles urinaires

- Tumeurs rénales (échographie, scanner)

- Tumeurs de vessie (échographie, cystoscopie avec biopsie)

- Tumeur de la prostate (échographie, PSA)

- * En cas de symptomatologie digestive
 - Tumeurs du pancréas (scanner, CA 125)
 - Tumeurs gastriques (FOGD avec biopsie, TOGD)
 - Tumeurs hépatiques et des voies biliaires (échographie, α FP)
 - Tumeurs colorectales (coloscopie avec biopsie, lavement baryté, ACE)
 - Iléite de Crohn (coloscopie avec biopsie)
 - Maladie de Whipple (FOGD et biopsie)
- * En cas d'adéno-hépto-splénomégalie
 - Maladie de Hodgkin et LMNH (cytologie)
 - Tuberculose (histologie)
- * En cas de symptomatologie pulmonaire
 - Tuberculose
 - Sarcoidose (Radio thorax, biopsie ganglionnaire)
- * En présence d'arthrite et/ou de signes d'atteinte viscérale
 - Polyarthrite rhumatoïde (FR, Radio squelette)
 - LED (FAN, anti-DNA natifs)
 - Maladie de Still (ferritinémie, ferritine glyquée)
 - Maladie de Horton et Pseudo-polyarthrite rhizomélisque (biopsie art temporelle)

d- Complications du syndrome inflammatoire persistant et prolongé :

- * Anémie inflammatoire
- * Hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie
- * Risque accru de maladie thrombo-embolique : dû surtout à une hyperplaquettose et une hyperfibrinémie.
- * Amylose secondaire de type AA : favorisé par la persistance d'un taux élevé de protéine sérique amyloïde.

8-L'exploration biochimique d'un syndrome inflammatoire :

a-les marqueurs de l'inflammation : L'inflammation possède généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatiques d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

- La vitesse de sédimentation (VS)
- La C-Reactive-Protéine (CRP)
- Haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène
- Alpha-2-globuline,
- Anémie, thrombocytose
- Ferritinémie
- Procalcitonine

1- Un test global : la vitesse de sédimentation :

-définition :

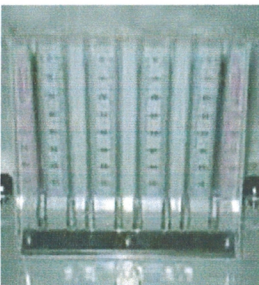
- La VS des érythrocytes est la chute libre des éléments sanguins d'une colonne de sang rendu incoagulable.
- Elle évolue parallèlement à la production de protéines inflammatoires, en particulier du fibrinogène, des alpha et des gammaglobulines et diminue en fonction du nombre et du volume des globules rouges.
- La mesure de la VS s'effectue après une heure de sédimentation.

-Mode opératoire :

La méthode de référence est la méthode de Westergren dont les conditions de réalisation doivent être rigoureuses :

- matériels :

- tube de verre gradué sur 200 mm, de diamètre interne $2,55 \pm 0,15$ mm.
- l'acétone diluée.
- garrot.
- citrate trisodique.



tubes de westergren

-méthode :

- tube de verre gradué sur 200 mm, de diamètre interne $2,55 \pm 0,15$ mm, nettoyé à l'acétone diluée puis séché.
- ponction veineuse en évitant la désinfection à l'alcool et le maintien d'un garrot, avec recueil rapide < 30 sec sur seringue sèche.
- mélange immédiat de 1,6 ml de sang avec 0,4 ml de citrate trisodique dans un tube à hémolyse de 2 ml.
- réalisation du test dans les 2 h suivant le prélèvement : ajustement du niveau 0 par aspiration, tube maintenu strictement vertical, à une température de 18 à 25 C, en évitant soleil, courants d'air et vibrations.
- lecture à 60 mn de la distance entre le niveau 0 et le sommet de colonne érythrocytaire exprimée en mm.

-Valeur normale : < 7 mm (1re heure)

-Variations physiologiques : Augmentation avec l'âge > 45 ans, la grossesse (hémodilution), sous l'effet des oestrogènes.

-Seuil pathologique :

chez l'homme : âge (années) / 2

chez la femme : âge +10 / 2

-Elévations pathologiques non inflammatoires dans :

- l'anémie,
- les hypergammaglobulinémies mono- et polyclonales bénignes,
- le myélome,
- les syndromes néphrotiques,
- l'insuffisance rénale chronique,
- l'hyperlipidémie importante et l'obésité,
- l'héparinothérapie.

-Causes de diminution de la VS :

- polyglobulie, macrocytose,
- hyperleucocytose,
- hémolyse,
- hypofibrinémie,
- hypogammaglobulinémie,
- hyperviscosité (cryoglobulinémie),
- cachexie,
- corticoïdes, AINS à fortes doses.

-Variations pathologiques :

- Les infections bactériennes, virales et parasitaires,
- La polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme inflammatoire, les collagénoses, les vascularites,
- Les thromboembolies, les infarctus myocardiques, les nécroses tissulaires en général,
- Certains cancers.

-La vitesse de sédimentation est un examen :

- simple, peu coûteux,
- ayant moins de spécificité et de sensibilité que la CRP,
- à cinétique lente, qui s'élève à partir de la 30^{me} heure de l'inflammation avec retour à la normale plusieurs semaines après une infection,
- influencé par le nombre des corpuscules sanguins et des protéines sanguines,
- qui n'écarte pas une néoplasie, une sclérodermie en cas de valeur normale.

2 - Des tests plus précis : Cinétique des protéines de l'inflammation :

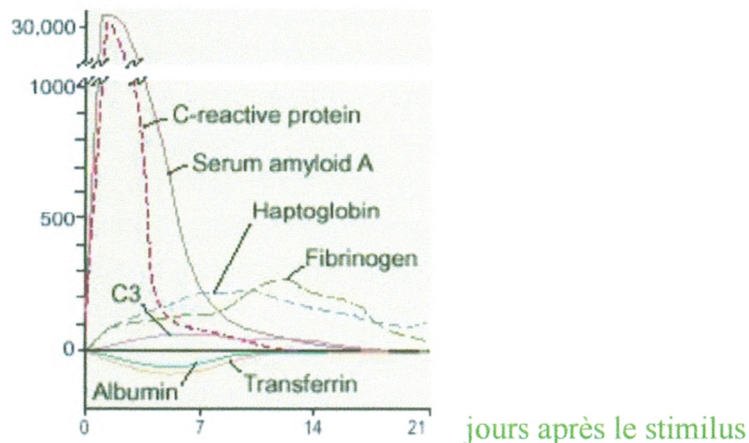
Les protéines de l'inflammation sont classées selon la vitesse de modification de leur concentration plasmatique en cas de réaction inflammatoire .

conditions:

Un bon marqueur de l'inflammation doit répondre à 5 critères :

- dépendance de la réaction inflammatoire
- indépendance de la cause de l'inflammation
- cinétique rapide d'évolution
- augmentation significative au cours d'une réaction inflammatoire modérée
- dosage précis et d'exécution rapide.

Taux plasmatique



a-Les protéines de la phase aigue de l'inflammation : La plus utilisée est la C Réactive protéine

1-PROTEINE C-REACTIVE – CRP :

Historique et nomenclature :

La CRP a été isolée par Tillet et Frances en 1930, dans le sérum de patients présentant une inflammation aiguë.

Cette protéine réagissait au polysaccharide C du pneumocoque.

Description et rôle :

*La CRP est une protéine constituée de 5 sous-unités comportant chacune 206 acides aminés. Elle joue un rôle dans le système immunitaire, pouvant se fixer sur les immunoglobulines G et pouvant activer le système du complément.

*La CRP est un marqueur précoce, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire augmentant proportionnellement à son intensité.

-Variations physiologiques :

- Baisse
- Hémolyse
- Nouveau né
- Traitement par la Dapsone (hémolyse)
- Insuffisance hépatique très sévère (TP<50%)
- Hausse
- Réaction inflammatoire chronique elle varie de façon couplée à l'orosomucoïde (x1,3 en pourcentage)

-Intérêt spécifique :

- Protéine majeure de l'inflammation, elle permet (avec la CRP) d'infirmier un syndrome inflammatoire à VS accéléré ou d'affirmer un syndrome inflammatoire à VS nulle.
- Diagnostic des syndromes hémolytiques (LED, anémie hémolytique auto immune..)
- Décrochée à la baisse de la variation de l'orosomucoïde elle suggère l'hémolyse.

-En résumé :

Redondante avec la VS, couplée à l'orosomucoïde, elle est utile pour le diagnostic des syndromes inflammatoires chroniques et permet d'évoquer un processus hémolytique.

3-orosomucoïde :

Structure : L'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP), ou orosomucoïde, est une α 1-globuline sérique, marqueur de la réaction inflammatoire. La molécule native se caractérise par une masse moléculaire de 41 kDa, une demi-vie biologique de 3 jours et une teneur élevée en glucides (42 %). Cette copule glycanique présente une grande variabilité structurale qui peut être analysée par électrophorèse d'immuno-affinité en présence de lectines

-Glycoprotéine du plasma sanguin (partie liquide du sang) synthétisée par la glande hépatique (foie) et faisant partie du groupe des globulines.

-Valeurs normales : Son taux plasmatique est faible 0.4-0.9 g/l -

-Variations :

-augmentation du taux d'orosomucoïde dans le sang en cas de :

- Inflammation aiguë
- Inflammation d'origine infectieuse
- Insuffisance de fonctionnement hépatique
- Syndrome néphrotique : ensemble des symptômes (signes cliniques) qui accompagnent la glomérulonéphrite, ou maladie des reins se caractérisant par une atteinte des glomérules.

-diminution : Elle diminue dans le syndrome néphrotique par fuite urinaire

- Sa normalisation : est un très bon signe de guérison.

*En présence de calcium, la CRP se lie spécifiquement aux résidus phosphocholine. On trouve la phosphocholine dans les polysaccharides microbiens.

*La CRP active par ce biais la voie classique du complément en l'absence d'anticorps, et opsonise les ligands, en vue de leur phagocytose.

*La phosphocholine étant également présente dans le PAF (facteur d'activation plaquettaire) et les polynucléaires, la CRP atténue la voie de la coagulation et l'activation des cellules inflammatoires.

*Le gène responsable de sa synthèse est situé sur le chromosome 1 humain (long bras proximal). Ce gène a de nombreuses mutations décrites, pouvant être responsable en partie de la variation inter-individuelle de sa concentration basale.

*Il s'agit d'une protéine synthétisée par le foie. Elle a une demi-vie courte de 8 heures et reflète l'inflammation aiguë.

*Sa cinétique est rapide avec une élévation précoce et une décroissance rapide.

*Elle ne traverse pas le placenta.

*Il s'agit d'un examen sensible, rapide mais non spécifique.

*Il n'existe pas de déficit congénital connu de cette molécule.

*C'est une protéine de l'inflammation dont le taux peut être multiplié par 500 à 1000 lors d'inflammations aiguës.

-Sa valeur normale : est inférieure à 6 mg/l.

Elle s'élève dès la 6^{me} heure de l'inflammation. En moyenne, elle est franchement pathologique 24 heures après le début de l'inflammation, et se normalise rapidement après sa disparition (en 7 à 14 jours).

-Variations pathologiques :

-Infections bactériennes méningites, septicémies,

-Infarctus du myocarde,

-Cancers,

-Traumatismes (chirurgie, brûlures).

-Maladies inflammatoires en phase aiguë (arthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,

maladie de Crohn, vascularites, RAA ..)

La CRP reste normale en cas de virose.

-Intérêt de ce paramètre en biologie inflammatoire :

*Bonne corrélation entre le taux et l'évolution dans les infections bactériennes aiguës.

*l'activité et les modifications radiologiques dans les maladies rhumatoïdes,

*l'efficacité lors d'une antibiothérapie.

*Diminution rapide et précoce en cas de réponse au traitement.

*C'est un bon marqueur des infections postopératoires et de méningite.

*Le taux de CRP reflèterait le risque cardiovasculaire parmi d'autres paramètres dans le syndrome métabolique. Pourtant il n'a pas d'intérêt dans le dépistage de la population générale.

*La CRP aurait une forte valeur prédictive de rejet de greffe.

b- Les protéines de la phase tardive de l'inflammation :

Ce sont l'haptoglobine, l'orosomucoïde et le fibrinogène

1- FIBRINOGENE :

Structure : Il s'agit d'un dimère de trois paires de polypeptides : Aa, Bb, g codés par trois gènes (FGG, FGA et FGB) séparés sur le bras long du chromosome 4. Les gènes FGG, FGA et FGB ont respectivement 10, 6 et 8 exons. Les trois ARN messagers sont exprimés séparément mais avec une régulation apparemment commune. Les polypeptides sont synthétisés par l'hépatocyte et assemblés dans la cellule. Bien qu'en principe non synthétisé par les mégacaryocytes, on trouve également du fibrinogène dans les plaquettes. Ce fibrinogène plaquettaire est capté par endocytose depuis le plasma.

- Cette protéine est synthétisée par le foie. Son dosage peut être utile dans les syndromes inflammatoires et plus particulièrement dans l'exploration de la coagulation sanguine.

- Contrairement à la VS elle n'est influencée ni par le nombre, ni par la taille des corpuscules sanguins.

- Valeurs normales : 2-4g/l

- Variations physiologiques : augmentation par la consommation d'alcool, de tabac et la prise de contraceptifs.

- Variations pathologiques :

- Augmentation (valeur > 5g/l) :

infections, lymphomes, cancers, maladies rhumatoïdes (PR, connectivites).

- Diminution :

- Troubles congénitaux de la synthèse, insuffisance hépato-cellulaire avancée.

- Augmentation de la consommation : coagulation intra-vasculaire, activité fibrinolytique

élevée, traitement thrombolytique.

- Cinétique lente, superposable à celle de la VS.

2- L'haptoglobine :

Structure : d'haptoglobine étaient de structure complexe biantennary, et certains d'entre eux ont manqué d'une molécule acide sialique terminale. Les structures de Triantennary ont composé presque 25% de la piscine chargée de glycanes, et les oligosaccharides tetrasialylated à plusieurs branches n'ont pas dépassé 1%

definition : C'est une alpha 2 glycoprotéine synthétisée par le foie et qui se combine à l'hémoglobine libre pour le recyclage du fer

- Délais de modifications : Cinétique lente et variant parallèlement à l' Orosomucoïde : augmentent après 3-4 jours et 1/2 vie 3 à 6 j

c-Autres protéines inflammatoires :

1- La transferrine :

-définition :

C'est une protéine de transport du fer, synthétisée par le foie.

-**Délai de modification** : Lent, augmente après 3-4 jours et 1/2 vie de 8 jours.

-Variations physiologiques :

-Varie peu avec l'âge, régulée par les niveaux de fer dans l'organisme

-Augmentation de sa synthèse pendant la grossesse (oestrogènes)

-Le taux varie chez l'adulte sain de 2 à 3 g/l

-Baisse :

-Réaction inflammatoire (protéine négative) de façon parallèle à l'albumine

-Dénutrition, carence en vit C

-Insuffisance hépatocellulaire

-Fuite protéique (glomérulaire, intestinale, brûlures)

-Hausse :

-Carence martiale

-Hépatite virale

-Oestrogénothérapie

-Thiazidiques

-Hypoandrogénie

Intérêt spécifique :

-Diagnostic des carences martiales; au cours d'un syndrome inflammatoire, son abaissement non parallèle à celui de l'albumine (autre protéine négative de l'inflammation) évoque une carence martiale associée.

-Utile au dépistage des hémochromatoses (coefficient de saturation) .

2- SAA (serum amyloïde A protein) :

définition :

-Apolipoprotéine de type HDL épurant le cholestérol lors de la réaction inflammatoire et dont la synthèse est hépatique, pulmonaire, rénale splénique, et intestinale .

-Peut être dégradée en protéine A amyloïde qui peut se polymériser en fibre amyloïde.

Taux habituel = 2,5 mg /l

1/2 vie courte = un jour

Intérêt :

-Augmentation précoce en cas d'inflammation de 50 à 1000 mg /l

-Identique à celui de la CRP voire plus spécifique .

-Marqueur d'une évolution possible vers l'amylose.

3-Alpha-1-antichymotrypsine :

définition :

Anti protéase dont la synthèse est hépatique.

1/2 vie courte= deux jours
Taux habituel = 20,3-0,6 g/l

Intérêt :

Augmentation précoce en cas d'inflammation 1 à 2 g /l .
Marqueur le plus sensible et le plus spécifique de la réaction inflammatoire .

4- La fraction C3 du complément:

- définition :

Les protéines du complément, synthétisées par le foie et les macrophages réagissent en cascade lorsqu'elles sont activées au cours de nombreux processus comme la lyse cellulaire, l'opsonisation, activité des neutrophiles et monocytes etc.. Deux voies d'activation, classique , initiées par le complexe Ag-Ac et alterne, initiée par des substances naturelles (paroi bactérienne, venin..), aboutissent au carrefour de la fraction C3 dont le clivage aboutit à la voie terminale et à l'action biologique.

Son taux est de 0,15 à 2 g/l et ne varie pas avec l'âge.

-Variations :

-Baisse :

-La fraction C3 baisse lorsque le complément est activé (présence de complexes immuns):

LED en poussée.

-Certaines infections: endocardite, infection à méningocoque, E coli

-Anémie hémolytique

-Glomérulonéphrite

-insuffisance hépatocellulaire sévère

-Hausse :

La fraction C3 augmente en cas de syndrome inflammatoire et en cas de cirrhose biliaire primitive.

Au total l'intérêt de cette PRI est surtout quand elle baisse, indiquant la présence de complexes immuns circulants car elle est redondante avec les autres PRI lors d'un syndrome inflammatoire.

d- Marqueurs indirects d'inflammation :

-L'anémie : Microcytaire (VGM < 80µm³) - Arégenerative (réticulocytes < 150x10⁹/l)

-La thrombocytose : Plaquettes > 400x10⁹/l

-Ferritinémie > 400µg/dl

3 -Electrophorèse des protéines sériques :

Definition :

L'électrophorèse des protéines sériques permet la séparation des protéines du sérum en 5 fractions. La répartition de ces différentes fractions apporte de nombreux renseignements qui aident au diagnostic dans le cadre de syndromes inflammatoires, cirrhotiques, néphrotiques, certaines maladies héréditaires, maladies auto-immunes, infections, cancers et myélomes.

Un peu d'histoire :

-Grâce aux travaux de Coulomb, Volta, Ampère... les premières lois de l'électrostatique et de l'électricité apparaissent dès le début du XVIIIe siècle. En 1859, l'allemand Quincke découvre qu'il est possible de déplacer des particules colloïdales (sous forme de colle gélatineuse) sous l'action d'un champ électrique : ce phénomène est appelé la cataphorèse.

-Par la suite, Helmholtz développe l'électro-osmose : sous un champ électrique, il observe que des particules chargées se déplacent vers le pôle de signe opposé à leur charge.

-En 1892, Linder et Picton imaginent d'exploiter cette observation pour la séparation de particules chargées, puis plus tard le suédois Tiselius met en œuvre cette technique de séparation pour les protéines du sérum sanguin et du lait, ce qui lui vaut le prix Nobel en 1948.

-Depuis lors, cette technique n'a cessé de s'améliorer par la diversité des supports : papier, gel d'agarose, gel de polyacrylamide...

-Cette technique est ainsi devenue un outil indispensable dans de nombreux laboratoires de recherche et dans l'industrie.

Nature des particules séparées par électrophorèse :

- Des ions simples
- Des grosses particules
- Des polyélectrolytes

Différents types d'électrophorèses :

*Electrophorèse libre :

La migration dans ce type d'électrophorèse s'effectue au sein d'un liquide de composition déterminée. Les particules ne se séparent pas complètement mais il se forme des frontières mises en évidence par des méthodes optiques telles que l'absorption ultra-violette pour les protéines.

*Electrophorèse de zones :

La migration est réalisée également dans une phase liquide mais celle-ci imprègne un support solide poreux ou un milieu gélifié. Les supports les plus courants sont :

le papier, l'acétate de cellulose et les gels (agarose, gélose, amidon, polyacrylamide, agarose-acrylamide...)

*Electrophorèse analytique

Elle a pour but la séparation du plus grand nombre possible de constituants d'un mélange. Les supports utilisés sont les gels d'amidon, de polyacrylamide et d'acrylamide-agarose car ils permettent de séparer non seulement par la charge mais aussi par la taille des composants.

*Electrophorèse préparative :

Elle a pour objectif d'obtenir une quantité plus ou moins importante d'un constituant d'un mélange. Pour cela on utilise généralement un support en cellulose, ou de la poudre d'amidon ou des gels d'acrylamide.

Valeurs normales :

Albumine :	55 - 65 %	soit 36 - 50 g /l
α_1 -globulines :	1 - 4 %	soit 1 - 5 g /l
α_2 -globulines :	6 - 10 %	soit 4 - 8 g/l
β -globulines :	8 - 14 %	soit 5 - 12 g /l
γ -globulines :	12 - 20 %	soit 8 - 16 g /l

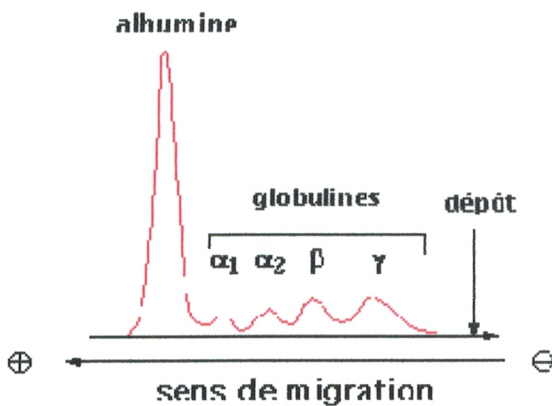


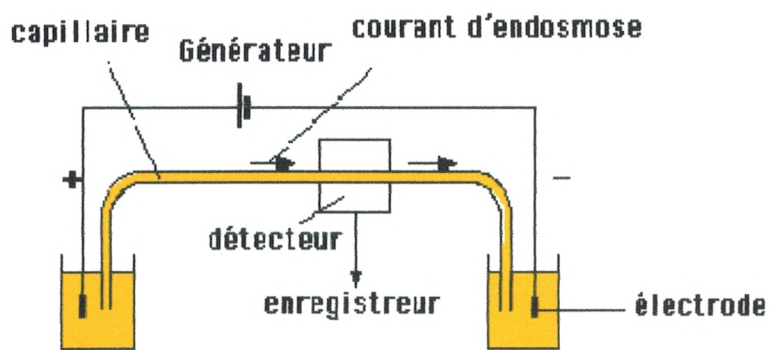
Figure 1 :profil électrophorétique normal

-Protocole :

-Les gels prêts à l'emploi présentent l'avantage d'être coulés sur un support plastique ce qui, d'une part, évite de les préparer et facilite leur manipulation et, d'autre part, permet de conserver indéfiniment les résultats après coloration et séchage. Ils sont fournis en outre avec les produits nécessaires pour préparer le tampon et le colorant.

-Une cuve pour électrophorèse clinique est formée de deux réservoirs de tampon séparés munis chacun d'une électrode de platine. Chaque support de gel est placé à cheval au dessus de la cloison qui sépare les deux réservoirs.

Le protocole d'électrophorèse comporte le dépôt des échantillons, la mise en place des gels, la migration électrophorétique, la fixation du gel et sa coloration puis une décoloration du fond. Une fois séchés, les gels peuvent être conservés indéfiniment.



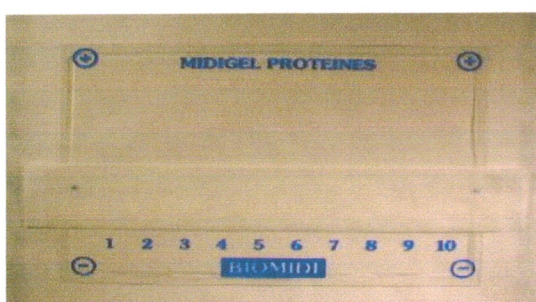
1-Préparation du gel et dépôt des échantillons :

-Les gels supportés prêts à l'emploi sont constitués d'une mince couche d'agarose coulée sur un support plastique de 100 mm x 75 mm permettant leur manipulation aisée.



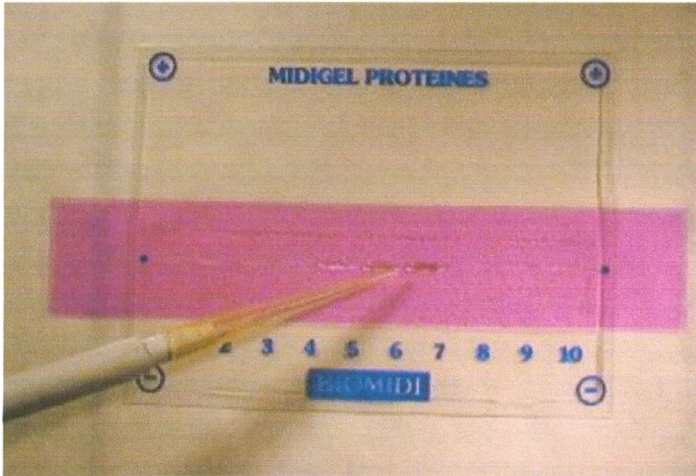
Gel d'agarose prêt à l'emploi

- Une fois le gel sorti de son emballage, la zone de dépôt est essorée avec une bande de papier filtre pour faciliter la diffusion des échantillons lors du dépôt.



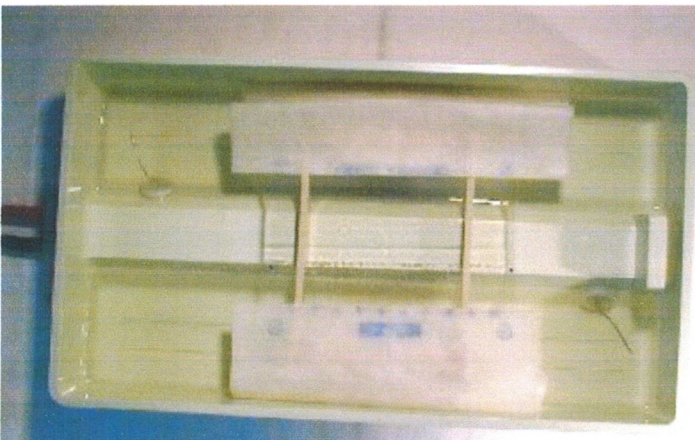
Essorage de la zone de dépôt

- Un volume de 5 μ L des échantillons à analyser est déposé sur les fentes et abandonné pendant 5 minutes pour assurer leur diffusion au niveau de la zone de dépôt.



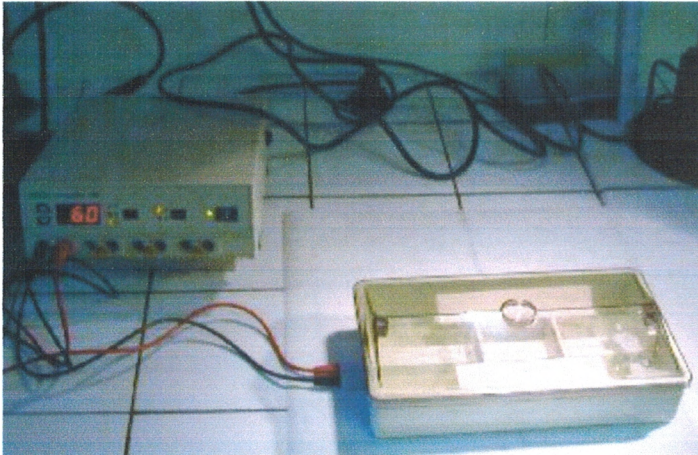
Dépôt des échantillons

- Le gel est alors mis en place dans la cuve et le contact électrique entre le tampon placé dans les deux réservoirs et le gel est assuré par des bandes de papier filtre trempées dans le tampon.



Gel en place dans la cuve

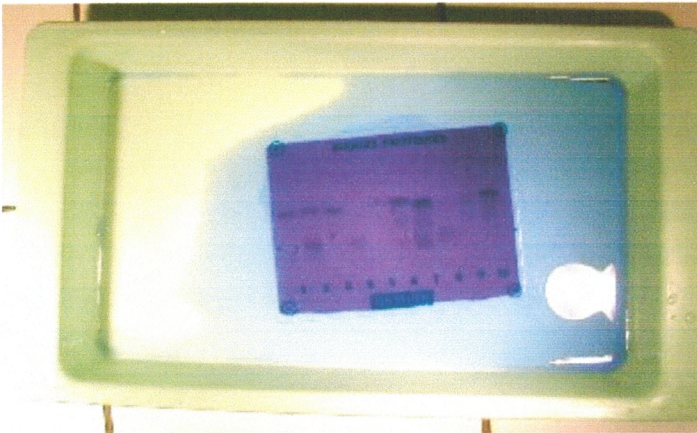
- Après fermeture du couvercle et mise en marche de l'alimentation, la migration des protéines démarre. La tension appliquée au gel et le temps de migration dépendent de la nature des échantillons à analyser.



Ensemble du dispositif d'électrophorèse

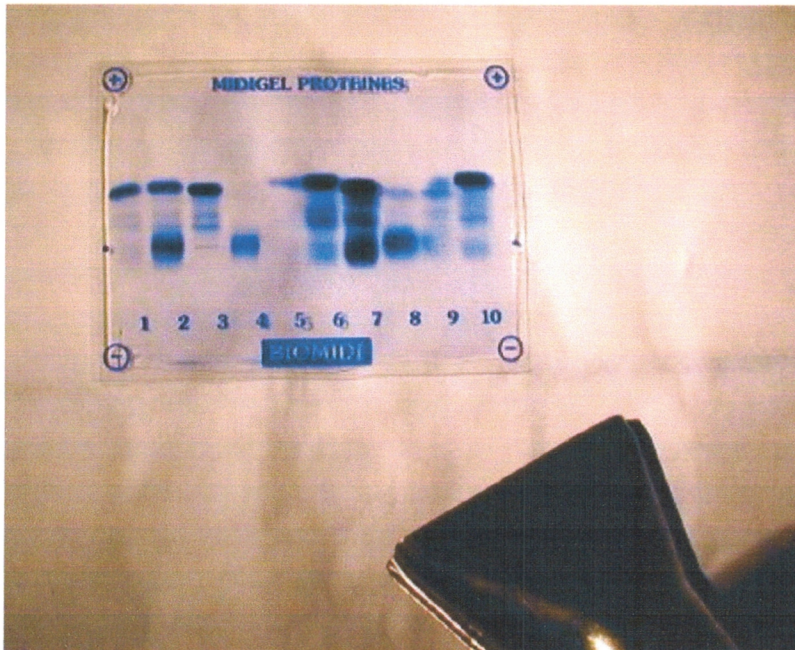
2-Fixation et coloration :

Une fois la migration électrophorétique terminée, le gel est plongé pendant dix minutes dans le fixateur, séché puis plongé pendant 10 minutes dans le colorant. Une succession de bains dans la solution de décoloration permet ensuite d'éliminer la coloration du fond de façon à faire apparaître les bandes correspondant aux diverses protéines séparées.



Décoloration du fond

- Le gel est ensuite séché ce qui permet de le conserver dans de bonnes conditions.



Séchage final du gel

-Solutions utilisées :

-Tampon Tris barbital :

Tris (hydroxyméthyl) aminométhane : 7,2 g

Acide diéthylbarbiturique : 1,82 g

Diéthylbarbiturate de sodium : 10,2 g

Ethylmercurithiosalicylate : 0,02 g

Eau distillée : 1 L

-Colorant :

Noir amido : 1,25 g

Acide acétique à 5 % : 500 mL

-Fixateur :

Méthanol : 90 mL

Acide acétique glacial : 20 mL

Eau distillée : 90 mL

-Décolorant :

Acide acétique à 5 %

-L'écriture optique des bandes pour évaluer les concentrations des différentes protéines :

- Plus la concentration en protéines est forte dans une portion de gel, plus la coloration est forte. On peut donc évaluer les concentrations des différentes catégories de protéines par mesure optique de la densité de coloration sur la bande.
- La mobilité : c'est la migration des particules, elle dépend du courant électrique, le temps de migration et la solution tampon (pour les protéines pH=6-8).

Interpretation :

- Une hypoalbuminémie peut être présente lors des syndromes inflammatoires sévères.
- L'élévation de la fraction 1 est observée lors d'un processus inflammatoire à son début, tandis que l'augmentation des 2 évoque un syndrome inflammatoire constitué.
- L'augmentation isolée des globulines est le témoin d'une élévation des taux de transferrine lors d'une carence martiale.
- L'hyperglobulinémie peut être polyclonale ou monoclonale. Polyclonale, elle témoigne soit d'un processus infectieux chronique, soit d'une maladie auto-immune, soit d'une hépatopathie chronique. Monoclonale, elle doit faire rechercher un myélome.

9-Principes des interventions thérapeutiques sur les mécanismes de l'inflammation:

A-les corticoïdes:

-L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a été démontrée et utilisée pour la première fois en 1948 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par R.S. Hench ce qui lui valut, avec le biochimiste de son hôpital, E.C. Kendall, le prix Nobel de médecine. La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle, permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

-Le mode d'action des glucocorticoïdes commence à être bien décrit. Ils traversent librement les membranes cellulaires. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) existent dans le cytoplasme de la cellule sous forme de complexe hétérooligomérique.

-Les AINS agissent tous en inhibant une enzyme membranaire, la cyclo-oxygénase (COX). L'inhibition de cette enzyme par les AINS est responsable d'une diminution de production des prostaglandines E2 et I2, médiateurs importants des phénomènes inflammatoires. Mais l'inhibition de ces prostaglandines ainsi que du thromboxane A2 dans l'ensemble des tissus rend compte des effets indésirables potentiels de la plupart des AINS : diminution de la protection de la muqueuse gastro-intestinale (responsable d'ulcères gastro-duodénaux) et diminution de l'agrégabilité plaquettaire (responsable d'une augmentation du risque hémorragique).

-(En 1990, l'équipe de Needleman montre l'existence de deux isoformes de cyclo-oxygénase : la COX-1, constitutive, et la COX-2, inductible sous l'action de certains mécanismes pro-inflammatoires.

-Moins de 10 ans plus tard apparaissaient les premiers anti-inflammatoires dits anti-COX-2 sélectifs, respectant la COX-1, réduisant les risques d'effets secondaires des AINS « classiques ».

C-Les anti-leucotriènes:

Leur développement est directement lié à la mise en évidence du rôle de ces médiateurs dans l'inflammation. En effet, ils ont un rôle important sur le recrutement des cellules de l'inflammation (LT B4 surtout) et sur la vasodilatation et l'extravasation plasmatique au site de l'inflammation (LTC4, D4 et E4). Au niveau des bronches, ils ont aussi un effet de stimulation des sécrétions et ce sont de puissants bronchodilatateurs. Les anti-leucotriènes actuellement utilisés en clinique agissent en bloquant les récepteurs cellulaires des cysteinyl-leucotriènes (LTC4, D4 et E4). Ils sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme où ils ont une action complémentaire des corticoïdes inhalés. D'autre voie de blocage, par inhibition de la synthèse, sont à l'essai ainsi que le développement d'inhibiteurs spécifiques du LTB4 qui pourraient être utiles dans d'autres pathologies où les polynucléaires neutrophiles sont impliqués.

D-Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires:

Ils sont directement issus des progrès des connaissances quant au rôle de différentes cytokines dites pro-inflammatoires, en particulier du TNF et de l'IL-1. Les molécules utiles au blocage de ces cytokines sont essentiellement représentées par des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes.

- Anticorps monoclonal chimérique (homme-souris) anti-TNF ou infliximab (Rémicade®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal capable de fixer le TNF libre ainsi que le TNFα engagé sur son récepteur à la surface des cellules. Il est administré en perfusion.

- Récepteur soluble au TNF ou Etanercept (Enbrel®). Il s'agit d'une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF ou récepteur de type II. Produit par génie génétique, il s'agit d'une protéine chimérique associant deux domaines de liaison extracellulaire du récepteur II humain au TNF et un domaine FC de l'IgG1 humaine. Il est capable de fixer le TNF et le TNF . Il est administré par voie sous-cutanée.

-Après fixation du glucocorticoïde, le complexe GlucoCorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Response Element), intervenant ainsi dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles.

-Le complexe GC-récepteur aux glucocorticoïdes agit également en inhibant l'action de certaines protéines nucléaires transactivatrices: NF-kB et AP-1 en particulier.

- C'est par ce dernier mécanisme que les GC inhiberaient la production de la phospholipase A2 et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires: IL-1, IL-6, IL-2, TNF.γ ou interféron-

-Par ces différents mécanismes, les GC exercent de nombreuses actions sur l'inflammation, sur l'immunité et sur différents métabolismes .

1-Actions sur les mécanismes de l'inflammation :

•Augmentation de la synthèse des lipocortines avec pour conséquences:

- inhibition de la synthèse de l'acide arachidonique

- blocage de la production de phospholipase A2

- diminution de la production de prostaglandines et de leucotriènes.

2-Actions métaboliques :

• Diminution de la synthèse des protéines musculaires

• Augmentation de la synthèse du glycogène hépatique

• Augmentation de la production de glucose par stimulation de la lipolyse

• Augmentation du catabolisme des protéines

• Redistribution des graisses

B- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens:

-L'existence de substance anti-inflammatoire est connue de très longue date puisque c'est à la fin du premier siècle de notre ère qu'un médecin grec avait découvert les vertus antalgiques des feuilles de saule. C'est 1860 que l'acide salicylique était synthétisé et en 1875 utilisé pour la première fois dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. C'est en 1946 que sont découvertes les pouvoirs anti-inflammatoire de la phénylbutazone, celles de l'indométacine datant de 1963. Ces molécules ouvrent la voie de la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi dénommés de par leurs propriétés anti-inflammatoires sans avoir l'action des stéroïdes, à la différence des glucocorticoïdes.

• Il1-Ra recombinante. Cet inhibiteur de l'IL1 sera prochainement commercialisé sous le nom de Anakinra®. Son injection sous-cutanée quotidienne participe à l'augmentation des taux sérique d'IL1-Ra, inhibiteur naturel de l'Il .

10-Conclusion :

Au total si les protéines de cinétique rapide comme la CRP (et la SAA et l'alpha - antichymotrypsine, pour demain en ville) semblent se rapprocher le plus du marqueur idéal, elles sont insuffisantes pour recouvrir toutes les situations pathologiques. Les marqueurs lents et majeurs comme le fibrinogène, l'haptoglobine et l'orosomucoïde peuvent être redondants avec la VS.

L'association de plusieurs protéines (profil protéique) peut donc avoir un intérêt dans l'exploration du syndrome inflammatoire.

11-Références :

*livre d'immunologie 3^{ème} édition de Jean-Pierre Revillard.

*livre de pharmacologie :le préparateur en pharmacie de Jean-Marie Gazengel.

*livre de biochimie humaine :introduction biochimique à la médecine interne Par Georges Hennen.

* livre :l'inflammation par Par Françoise Russo-Marie,André Peltier,Barbara S.Polla.

* Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene par Neerman-Arbez M, Hornsberger A, Antonarakis S, Morris M.

*livre: Immunopathologie et réactions inflammatoires Par Bernard Weill,Frédéric Batteux.

* Exploration de la réaction inflammatoire. Ann.med interne 1990, 141, n°4 pp 333-39 par Willemin and col.

* Profil protéique inflammatoire en médecine interne. Feuilles de biologie 1990 vol 31 n°176 p63- 70 par JL Dupond et col.

* Proteines de l'inflammation et maladies de système.Rev Med Interne 1989;10: 235-45 par E Hachulla.

Memoire acceptable
الحكيم صباري محمد فتح الله
Dr. SARI Med. Fathallah
Maître Assistant
en Biochimie
C.H.U. TLEMCEM