

N° Ref :



Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé En vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

L'inflammation et les maladies inflammatoires

Présenté par :

- BENROUIBAH Nedjwa .
- KADJA Nedjoud.

Devant le jury composé de :

Présidente : M^{me} BAKLI .S

Examinatrice : M^{me} AMARI .S

Promotrice : M^{me} GHOUT. A



Remerciements

*Tout d'abord, Nous remercions **Allah** le tout puissant, qui nous a donné la santé, la force, le courage et la volonté d'achever notre mémoire.*

*Nos remerciements vont en premier à notre encadreur **M^{me} GHOUT.A**, a pour ses conseils sa disponibilité et son encadrement sans faille qui nous a permis de mener ce travail à terme*

Nos sincères remerciements vont également aux membres de jury :

*Nous tenons à remercier **M^{me} BAKLI .S** pour avoir accepté de présider le jury et nos vifs remerciements vont également à **qui accepter d'examiner notre travail**
M^{me} AMARI .S*

Nous tenons aussi à remercier particulièrement tous les enseignants qui ont contribué à notre formation durant notre cycle universitaire et les personnels de la faculté des sciences de la nature et de la vie.

Enfin, À tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail,

nous présenterons nos remerciements, notre respect et gratitude.

Nedjoud et Nedjwa

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents

Je ne pourrai jamais assez-vous dire merci pour, le soutien, les conseils et les encouragements et pour les prières qui m'ont accompagnée tout au long de mes études.

Ce travail est le fruit de tous vos sacrifices, que mieux que des mots, ils traduisent tout l'amour que je ressens pour vous.

Que Dieu vous garde

A mes chères sœurs

A mes chers frères

A mes neveux et ma nièce

A mes amies

En souvenir de notre amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A mon binôme : NEDJWA tu as été toujours présente ; on s'est entraîné pour bien réussir.

Aux étudiants de la promotion 2021 «Master II Biochimie appliquée» et aux amis et personnes que j'ai connues mais je n'ai pas pu citer.

NEDJOUR



Dédicace

A MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

A MES FRERES et MES SOEURS

Merci, pour l'encouragement et le soutien moral, merci de m'avoir aidé lorsque j'avais besoin. Tu es toujours un cadeau dans ma vie.

A mes neveux et ma nièce

A MON BINOME NEDJOURD

Pour sa présence, son soutien et son aide permanente

A TOUTES MES AMIES

En souvenir de notre amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A toute la promotion 2021 du département des sciences de la nature et de la vie

de JIJEL et de MILA. À toute personnes que j'ai connues mais je n'ai pas citées.

NEDJWA

Remerciement

Dédicace

Liste d'Abreviations

Liste de Figures

Liste de Tableaux

Introduction

Chapitre 1 : la réaction inflammatoire

1. Définition :.....	3
2. Les symptômes ou signes cardinaux de l'inflammation :.....	3
3. Les causes :	4
4. Inflammation bénéfique ou néfaste :.....	4
5. La relation entre le système immunitaire et l'inflammation :.....	4
6. Les types de l'inflammation :	5
6.1. L'inflammation aiguë :	5
6.2. L'inflammation chronique :.....	6
7. Le déroulement physiologique :.....	6
7.1. Phase d'initiation :.....	7
7.2. La phase d'amplification :	10
7.3. La phase de résolution :	10
8. Les cellules et les médiateurs de l'inflammation :.....	11
8.1. Les cellules de l'inflammation :	11
8.1.1. Polynucléaires neutrophiles :	11
8.1.2. Polynucléaires éosinophiles :	12
8.1.3. Polynucléaire basophiles :.....	12
8.1.4. Les fibroblastes :	13
8.1.5. Les lymphocytes :.....	13

8.1.6.	Plaquettes sanguines :.....	13
8.1.7.	Mastocytes :.....	13
8.1.8.	Monocyte et macrophages tissulaires :.....	14
8.2.	Les médiateurs de l'inflammation:.....	14
8.2.1.	Les médiateurs cellulaires :.....	14
8.2.1.1.	Les amines vasoactives :.....	14
8.2.1.2.	Les cytokines :.....	14
8.2.2.	Les Médiateurs plasmatiques :.....	14
8.2.2.1.	Kinines plasmatiques :.....	14
8.2.2.2.	Le système du complément :.....	15
8.2.3.	Les médiateurs lipidiques :.....	15
9.	Marqueurs biologiques de la réaction inflammatoire :.....	15
9.1.	Protéine-C-réactive (CRP) :.....	15
9.2.	Dosage du Fibrinogène (Fib) ou Facteur I :.....	16
9.3.	Dosage de l'Haptoglobine (Hp) :.....	16
9.4.	L'électrophorèse des protéines sériques :.....	17
9.5.	Complément :.....	19
9.6.	Le composant amyloïde P :.....	19
9.7.	La protéine SAA (serum amyloid associated) :.....	19
9.8.	La procalcitonine :.....	19
9.9.	Les cytokines :.....	19
10.	Thérapeutiques de l'inflammation:.....	20
10.1.	Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :.....	20
10.1.1.	Mécanisme d'action :.....	20
10.1.2.	Effets secondaires des AINS :.....	21
10.2.	Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :.....	22
10.2.1.	Mécanisme d'action :.....	22

10.3.	La biothérapie :	23
11.	Régulation de l'inflammation :	24
11.1.	Désensibilisation des cellules inflammatoires :	24
11.2.	Inactivation des médiateurs pro-inflammatoires :	25
11.3.	Arrêt de la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires :	25
12.	Test utilisés in vivo pour étudier ou évaluer la réaction inflammatoire :	25
12.1.	Test de l'œdème induit par la carragénine chez le rat :	25
12.2.	Poche d'air :	27
12.3.	Perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique chez la souris :	28
12.4.	Œdème de l'oreille induit par l'huile de croton	28

Chapitre 2: Les maladies inflammatoires

1.	La maladie de Crohn :	29
1.1.	Définition :	29
1.2.	Epidémiologie descriptive :	30
1.3.	Symptômes de la maladie :	31
1.3.1.	Des signes généraux :	31
1.3.2.	Des signes digestifs :	31
1.3.3.	Des manifestations extra-digestives :	31
1.4.	Complications :	32
1.5.	Diagnostic :	33
1.6.	Physiopathologie :	33
1.6.1.	Théorie de la génétique :	34
1.6.2.	La Flore du tube digestif :	35
1.6.3.	Théorie de l'immunité:	36
1.6.4.	La théorie de l'environnement :	37
1.7.	Stratégie thérapeutique :	38
1.7.1.	Les mesures d'hygiène :	38

1.7.2.	Régime et plan diététique :.....	38
1.7.3.	Le traitement médicamenteux :.....	39
1.7.3.1.	Médicaments anti diarrhéiques :.....	39
1.7.3.2.	Les immunosuppresseurs :.....	39
1.7.3.3.	Les biothérapies : (agents biologiques).....	40
1.7.3.3.1.	Les anti TNF alpha :.....	40
1.7.3.3.2.	Les anti intégrines :.....	40
1.7.3.3.3.	Les antagonistes des interleukines :.....	40
1.7.4.	Le traitement chirurgical :.....	41
1.7.5.	Les traitements naturels en cas de maladie de Crohn :	41
2.	La maladie polyarthrite rhumatoïde :.....	42
2.1.	Définition :.....	42
2.2.	Epidémiologie :.....	43
2.3.	Les facteurs déclenchant :.....	44
2.3.1.	Facteurs hormonaux :.....	44
2.3.2.	Facteurs environnementaux :	44
2.3.3.	Facteurs génétiques :.....	45
2.4.	Physiopathologie :	45
2.4.1.	Phase d'initiation :.....	46
2.4.2.	Phase de recrutement et inflammation :.....	46
2.4.3.	Phase de réparation :	46
2.5.	Diagnostic :.....	47
2.5.1.	Signes cliniques :.....	48
2.5.2.	Examens biologiques :	49
2.5.3.	Examens radiographiques :	49
2.5.4.	Stratégie : tableau 2 dans la figure = tableau 5	49
2.6.	Stratégie thérapeutique :.....	50
2.6.1.	Traitements pharmacologiques :	50

2.6.1.1.	Analgésiques :	50
2.6.1.2.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens :	50
2.6.1.3.	Glucocorticoïdes :	51
2.6.1.4.	Traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) :	51
2.6.2.	Traitement chirurgical :	51
3.	Sclérose en plaque :	52
3.1.	Définition :	52
3.2.	Epidémiologie :	52
3.3.	Symptômes :	52
3.4.	Physiopathologie :	53
3.5.	Diagnostic :	56
3.5.1.	L'Imagerie par résonance magnétique :	56
3.6.	Stratégie thérapeutique :	57
3.6.1.	Traitement de poussé :	57
3.6.1.1.	Par corticoïde :	57
3.6.2.	Traitement de fond :	57
3.6.2.1.	Les immunomodulateurs :	58
3.6.2.2.	Les immunosuppresseurs :	58

Conclusion

Références bibliographiques

Résumé

Liste d'abréviations:

PNN :	Polynucléaire Neutrophile
LPS :	Lipopolysaccharide
LT(B4) :	Leucotriène
ECFA:	Eosinophil Chemotactic Factor of anaphylaxis
NCFA:	Neutrophil Chemotactic Factor of anaphylaxis
VCAM1:	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
ICMA1 :	Inter Cellular Adhesion Molecule 1
ACTH :	Adenocorticotrope
MEC :	Matrice Extracellulaire
TNFalpha :	Tumor Necrosis Factor alpha
PAF acether:	Platelet Activating Factor acether
COX:	Cyclooxygenase
CRP:	C-Reactive- Protein
Hp:	Haptoglobine
SAP:	composant amyloide p
SAA:	Serum Amyloide Associated
HDL:	Heavy Density Lipoprotein
AIS:	Anti Inflammatoire Stéroïdien
AINS:	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
anti IFN :	anti Interféron
NF-κB :	Facteur nucléaire- κB
STAT:	Signal transducer and activator of transcription
IκB :	Inhibiteur de κB

Liste d'abréviations:

SOCS:	Suppressor of cytokine signaling
NO:	Monoxyde d'azote
TGF-β :	Facteur de croissance transformant β
PPAR-γ:	Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ
MC:	Maladie de Crohn
MICI:	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
PR :	Polyarthrite Rhumatoïde
SEP :	Sclérose En Plaque
RCH :	Rectocolite Hemorragique
IL-23 :	Interleukine -13
IgGK :	Immunoglobuline Gamma K
RIC :	Rhumatisme Inflammatoire Chronique
HSP65 :	
HLA-DR:	
TLR:	Toll Like Receptor
HLA :	Human Leukocyte Antigen
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
ACR:	American Collège of Rheumatology
ACPA:	
DMARDs:	Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
SNC :	Système Nerveux Centrale
CD8 :	Cluster de Différenciation 8

Liste d'abréviations:

IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IFN β :	Interféron bêta
SCI :	
BHE :	Barrière hématoencéphalique
PBM :	Protéine basique la myéline

Listes des figures

Figure	Le titre	Page
1	Les principales étapes de la réaction inflammatoire.	3
2	Une agression induit une réponse de défense de l'organisme.	5
3	Schéma récapitulatif de l'inflammation aigue et de l'inflammation chronique.	6
4	Activation de facteur XII et des kinines.	8
5	Activation du complément et son rôle dans la réponse inflammatoire.	9
6	Modification vasculaire (phase d'initiation).	9
7	Récapulatif de différentes étapes de l'inflammation.	11
8	Mécanisme oxydatif et enzymatique de neutrophile durant la Phagocytose.	12
9	Electrophorèse des protéines sérique	17
10	Sites d'action des médicaments de l'inflammation	20
11	Mécanisme d'action des AINS	21
12	Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	23
13	Injection sub-plantaire de la carragénine	26
14	Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse digital	27
15	Photographie par coloscopie montrant un large ulcère de la muqueuse du colon.	30
16	Photographie par coloscopie montrant une colite sévère avec des ulcères creusants et des pseudopolypes inflammatoires.	30
17	Variation de l'incidence de la maladie de Crohn en France	31
18	Les complications de la maladie de Crohn	33
19	Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes	34
20	Un déséquilibre de la flore ou dysbiose.	36
21	Schéma représentant le mécanisme immunitaire intestinal d'un patient atteint de la maladie de Crohn	37
22	Schéma récapitulatif sur la physiopathologie de la maladie de crohn	38
23	schéma d'une articulation saine	42
24	Arthrite : inflammation d'une articulation	43
25	Les différents facteurs intervenant dans la survenue de la PR	45
26	Déformation de la main	47
27	Déformation de l'avant pied	47

Listes des figures

28	Algorithme à suivre pour pouvoir appliquer les nouveaux critères de l'ACR /EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde	49
29	La physiopathologie de la sclérose en plaque	54
30	La pathogenèse de la SEP	55
31	(a) IRM cérébrale en T2 (b) Lésions T1 prenant le gadolinium	57

Tableau	Titre	Page
1	Principales complications de la maladie de Crohn	32
2	Les différentes bactéries de la dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn	36
3	Médicaments dans la maladie de crohn en 2018	41
4		47
5	Critères de classification de l'ACR /EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde	48
6	Principaux traitements médicamenteux de la sclérose en plaque	59

Introduction

L'inflammation est connue très longtemps, dès l'époque des Egyptiens. le docteur romain, cernelius, l'avait définie il ya définie il y a 2000 par les signes cardinaux suivants :, la rougeur, l'œdème, chaleur, la douleur.

L'inflammation est une partie de la réponse immune qui peut prévenir une infection à travers la production et la synthèse des médiateurs chimiques pro-inflammatoires en réponse à la présence des facteurs endogènes ou exogènes. Ce processus de production et de synthèse est bénéfique dans la mesure où il permet de maintenir l'intégrité de l'organisme. (**OkombeEmbeya et Nzuzi Mavungu ,2019**). Trois séquences d'événements complexes et intriquées composent la réponse inflammatoire : La phase d'initiation qui fait suite un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jour des effecteurs primaires, La phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation des effecteurs secondaires. La phase de résolution et de réparation : restaurer l'intégrité du tissu agressé. (**Prin et al, 2000**), 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.

Cependant, lorsqu'une inflammation n'est pas contrôlée, elle peut causer une destruction des tissus ainsi qu'une série des réactions parmi lesquelles la douleur. Le traitement le plus employé est des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les glucocorticoïdes. (**OkombeEmbeya et Nzuzi Mavungu .2019**).

Deux stades de l'inflammation existent : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique .l'inflammation aigue est une étape initiale de l'immunité innée et elle est généralement bénéfique pour l'hôte, si l'inflammation dure pendant une longue période appelle inflammation chronique, y compris les maladies inflammatoires tels que :

La maladie de crohn qui se caractérise par une inflammation discontinue du tractus gastro-intestinal, touchant préférentiellement les régions iléales, coliques et anales mais pouvant atteindre tout autre segment. (**Louis et al., 2015**)

La polyarthrite rhumatoïde représente la plus fréquente maladie inflammatoire des articulations. Elle débute en général lentement par des atteintes bilatérales des petites articulations périphériques. (**Burmester et al., 2000**)

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du système nerveux central (SNC) caractérisée par de multiples foyers de démyélinisation (plaques) qui se transforment en régions sclérotiques. (**Burmester et al., 2000**)

L'objectif visé par notre étude consiste en premier lieu dans le premier chapitre à donner un rappel bibliographique sur la réaction inflammatoire ses étapes ses médiateurs , ses marqueurs biologiques et les diverses traitements utilisées et dans le deuxième chapitre nous nous sommes intéressées à certains maladies inflammatoires chroniques les plus répandus sachant qu'elles sont la troisième causes de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les cancers

*Chapitre 1 : Généralités
sur la réaction
inflammatoire*

1. Définition

L'inflammation se définit comme un ensemble des mécanismes réactionnels de défense de l'organisme contre une agression d'origine exogène ou endogène. (Dupond, 2003)

Elle peut être causée par des agressions physiques (comme le chaud, le froid, les radiations ionisantes) ou chimiques (composés acides ou basiques, des toxines bactériennes). Elle peut être la conséquence d'une infection due à la présence dans l'organisme vivant des pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons. (Rakoninindrina, 2013)

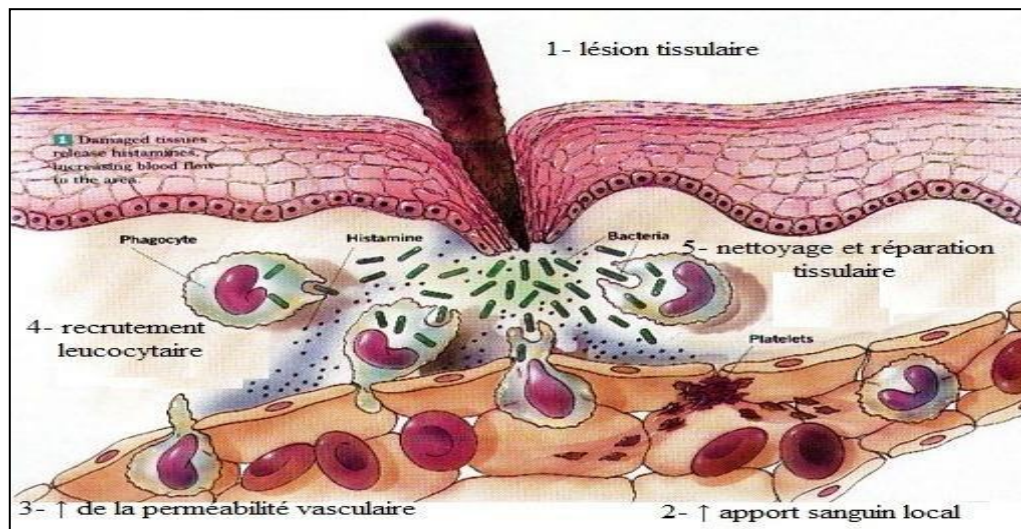


Figure 1: Les principales étapes de la réaction inflammatoire

2. Les symptômes ou signes cardinaux de l'inflammation

Ont été décrits dès Antiquité : rougeur (par vasodilatation), œdème (par extravasation des fluides sanguins dans l'épaisseur des tissus), chaleur (secondaire à la vasodilatation) et douleur par stimulation locale des fibres sensibles. Un cinquième signe a été ajouté au XIX^e siècle. La perte de fonction par exemple au niveau articulaire. (Landry et Gies, 2003)

Quel que soit le facteur inducteur, la réponse inflammatoire sera la même mais avec des intensités et des durées variables. La réponse inflammatoire peut être éphémère ; se manifeste immédiatement après l'invasion de l'agent pathogène et dure jusqu'à 48 h environ. Dans ce cas elle est appelée inflammation aiguë. Toutefois, elle peut persister des années d'où on l'appelle l'inflammation chronique. (Mebirouk, 2017)

3. Les causes

Les causes de l'inflammation sont multiples :

Les contaminations par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites), les lésions dues aux agents physiques (traumatisme, chaleur, froid, irradiation) et chimiques (toxines, venins), la présence de corps étrangers, les nécroses dues à un défaut de vascularisation, et les dérèglements immunitaires (allergies, maladies auto-immunes) . **(Lacavé-Lapalun, 2013)**

On doit souligner que : les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation et qu'une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection. Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte d'où l'importance des facteurs liés à l'hôte (en particulier l'état des défenses immunitaires). Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire. **(Bounihi, 2016)**

4. Inflammation bénéfique ou néfaste

La réaction inflammatoire correspond à un processus bénéfique dont le but est d'éliminer les agents pathogènes et de réparer les lésions tissulaires. **(Lacavé-Lapalun ,2013)**

Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. **(Hajjaj, 2016)**

5. La relation entre le système immunitaire et l'inflammation

Notre système immunitaire doit nous défendre contre les agressions de notre environnement... et les agresseurs sont nombreux. Schématiquement, l'homme a donc deux systèmes de défense interdépendants : **(Sibilia et Mariette, 2008)**

Le système immunitaire inné : permet une réponse **locale et rapide**, mais **peu spécifique**, aux intrusions de toute nature.

Le système immunitaire adaptatif : permet une réponse **très spécifique** (adaptée au pathogène) mais plus lente à se mettre en place. Il est aussi doté de mémoire.

La réponse inflammatoire : implique majoritairement le **système immunitaire inné** qui fonctionne de manière intégrée avec le système immunitaire adaptatif. **(Schawartz, 2011)**

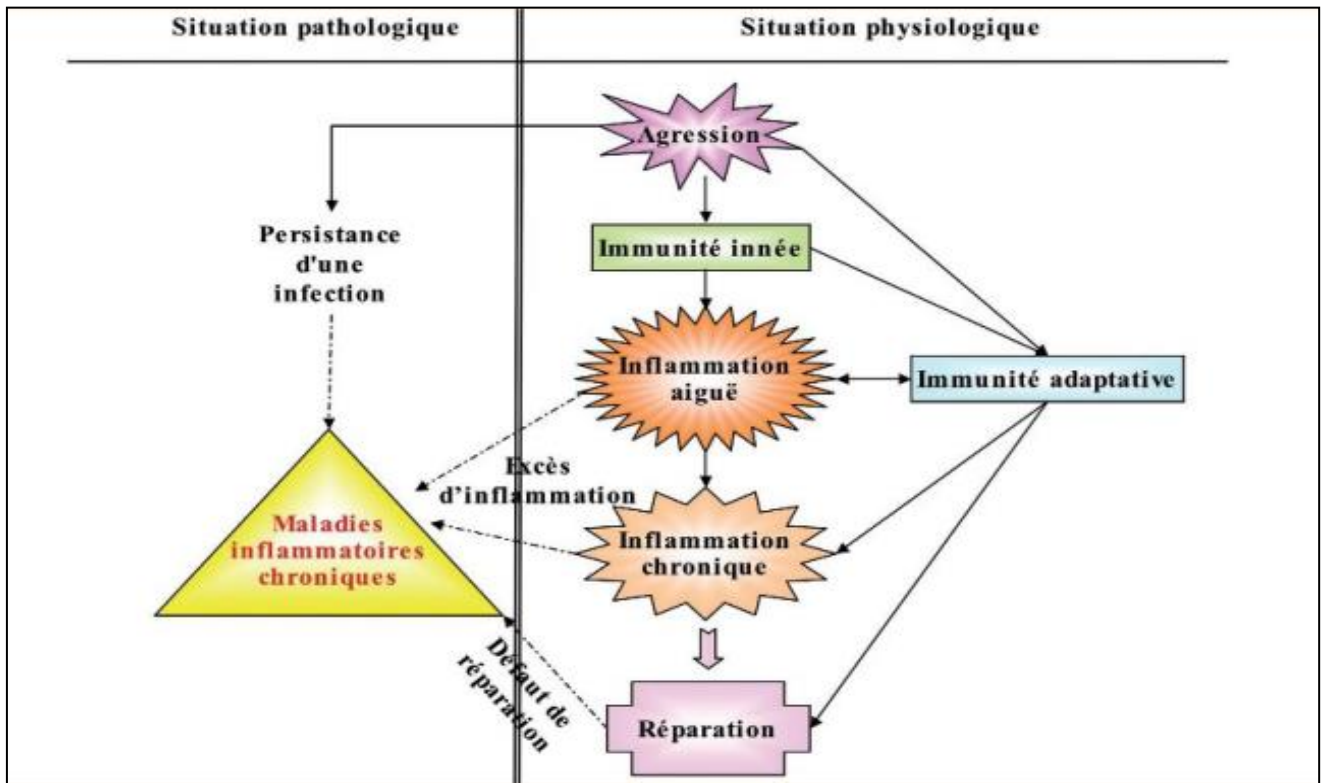


Figure 2: Une agression induit une réponse de défense de l'organisme (Sibilia et Mariette, 2008)

6. Les types de l'inflammation

6.1. L'inflammation aiguë

Réponse immédiate. Elle est de courte durée et de l'ordre de quelques jours à quelques semaines maximum. Elle est caractérisée par un important infiltrat de cellules inflammatoires au niveau du site lésionnel. Sa résolution est dans la majorité des cas spontanée et ne laisse que très peu de séquelles tissulaires. (Lacavé-Lapalun ,2013)

Elle est dite non-spécifique lorsque l'évènement déclencheur de la réaction inflammatoire est rencontré pour la première fois par l'organisme, et qu'elle ne fait pas intervenir la « mémoire lymphocytaire ». Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. (Bounihi, 2017 ; Sellal, 2009)

6.2. L'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 possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène. (Hajjaj, 2016)

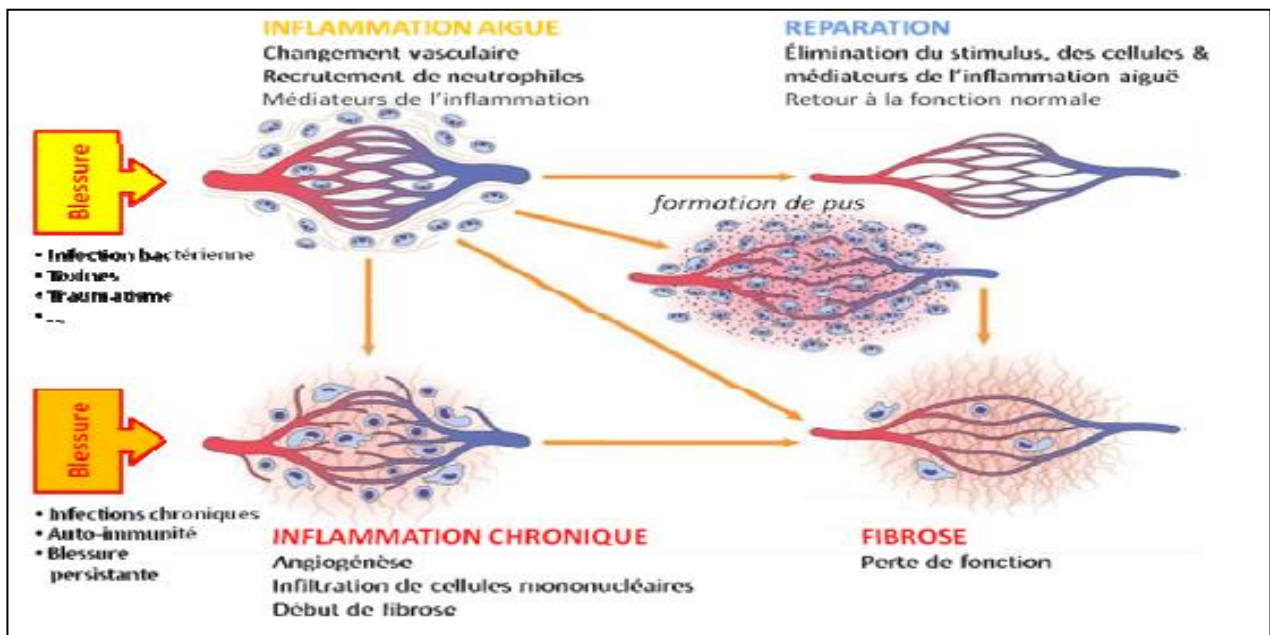


Figure 3: Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique (Schawartz, 2011)

7. Le déroulement physiologique

La réaction inflammatoire débute par une étape de reconnaissance durant laquelle des récepteurs spécifiques présents à la surface de certaines cellules résidentes des tissus (macrophages, mastocytes et cellules dendritiques) vont reconnaître des structures communes à des groupes de pathogènes soit d'origine exogène ou endogène. (Essakalli et al, 2009). Cette reconnaissance initie une cascade de réactions aboutissant à une défense locale et la phagocytose des microorganismes. Ces réactions sont associées à une production précoce de différents médiateurs inflammatoires qui déclenchent le processus inflammatoire qui s'évolue principalement en trois phases successives. (Kernouf, 2019)

-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. **(Ouhrich, 2017)**

7.1. 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 quelques secondes, de type réflexe 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. Ces dernières 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. **(Weill, et Batteux, 2003)**

- L'activation du facteur XII (par les LPS bactériennes, plasmine, collagène,...) déclenche deux cascades **(Figure 4)** :

- 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 vasoactif 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. **(Ouhrich, 2017)**

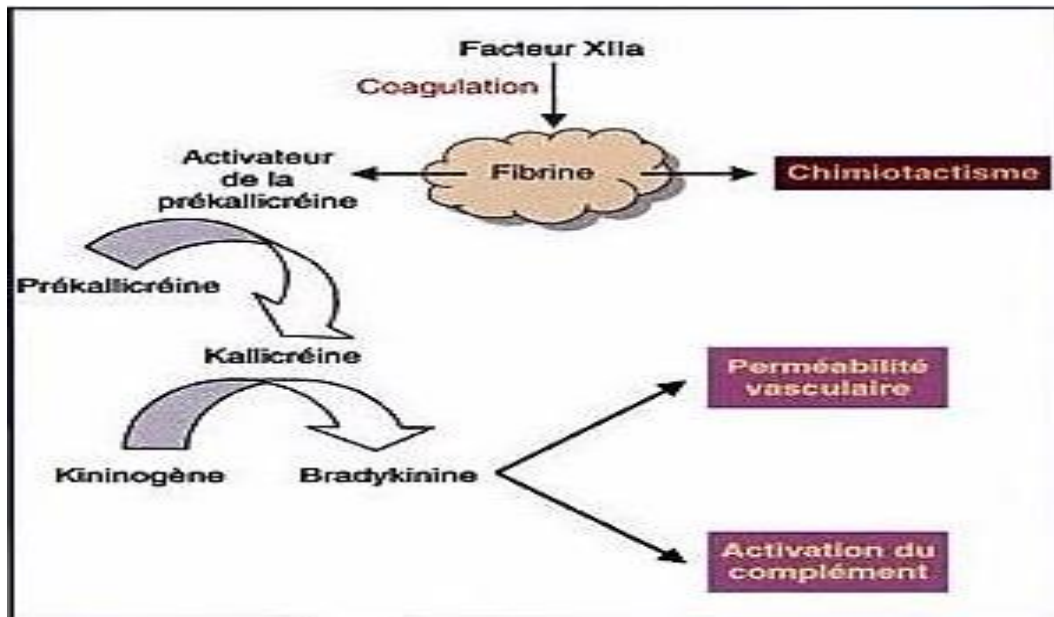


Figure 4: Activation du facteur XII et des kinines (Weill et Batteux ,2003)

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. (Ouhrich, 2017)

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. (Aymeric et al., 2009)

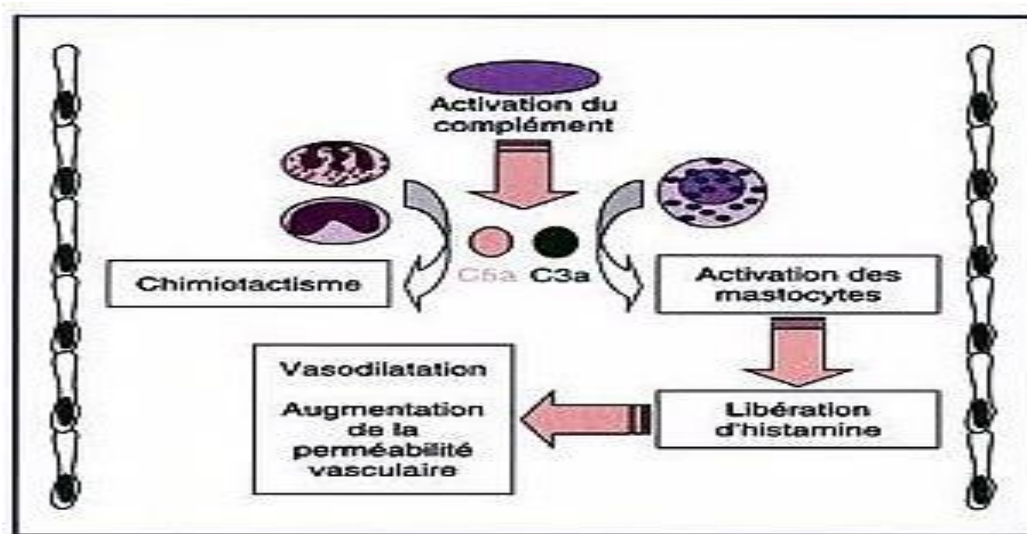


Figure 5: Activation du complément et son rôle dans la réponse inflammatoire (Weill et Batteux, 2003)

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. (Ouhrich, 2017)

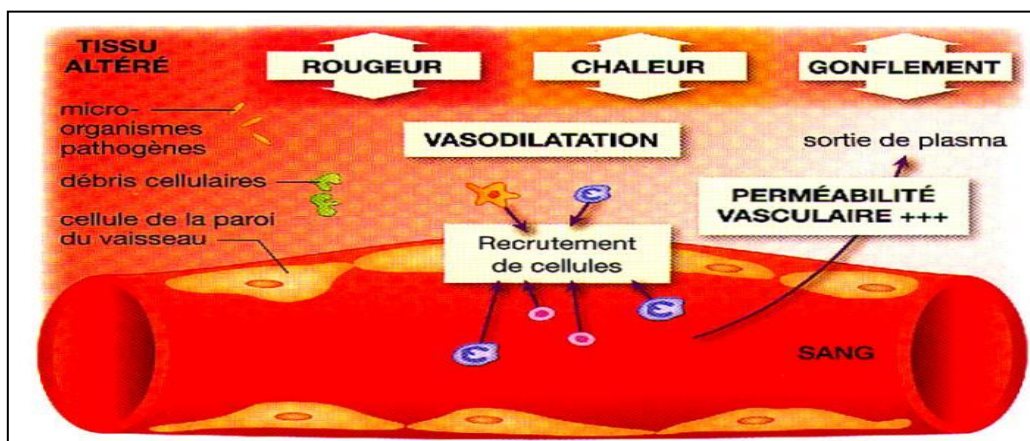


Figure 6: Modifications vasculaires (phase d'initiation) (Kumar et al., 2013)

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. (Weill et Batteux, 2003).

7.2. La phase d'amplification

Elle est déclenchée par une accumulation de facteurs d'activation qui s'échappent du tissu et activent des centres nerveux spécialisés. Les manifestations systémiques se caractérisent par une atteinte des centres thermiques hypothalamiques et secondairement, des altérations du métabolisme et de l'expression des gènes hépatiques. Trois cytokines l'IL-1 β , l'IL-6, TNF- α et une prostaglandine (la PGE2) semblent exercer un rôle central notamment dans la fièvre. Mais suivant un système de rétrocontrôle négatif, les interleukines agissent sur l'axe adrénocorticotrope (ACTH) et en conséquence induisent la production de cortisol.

Ainsi, l'initiation et la progression de la réponse inflammatoire impliquent un ensemble de coordonnés d'événements qui incluent, outre les cytokines, des médiateurs lipidiques complexes avec une activation des cellules endothéliales et l'adhésion de monocytes. Les polynucléaires attirés vers le foyer inflammatoire sont déjà activés, mais la poursuite de l'induction va conduire à la libération d'enzymes de dégradation (enfermés dans des granules ou surexprimés) dont la fonction principale est la destruction des tissus ou nécrose. Le foie est la cible principale de l'inflammation systémique et est l'organe responsable à la fois du maintien du niveau des métabolites essentiels et de l'éruption des toxines et des dégradations tissulaires. Lorsque la réponse inflammatoire s'accroît, elle entraîne un état pathologique. (Raymondjean, 2007)

7.3. La phase de résolution

Cette dernière sera plus ou moins importante et son intensité liée au degré de destruction cellulaire. A ce moment, les macrophages non seulement vont compléter l'action de polynucléaires neutrophiles, mais également jouer leurs rôles de présentateur de l'antigène et de réparateurs. Il s'agit de régénérescence due à des molécules comme les cytokines et les médiateurs dont le rôle est parfaitement prédestiné. Au début ce sont les cellules endothéliales qui vont-elles mêmes réparer l'endothélium. Ceci est dû à diverses molécules, lesquelles agissent sur le stroma cellulaire. Il est alors question de collagénase I ou III. Si la destruction est plus importante, non seulement les macrophages vont participer à l'angiogénèse, bientôt remplacés par les fibroblastes, ces derniers produisant la fibronectine, la laminine et du collagène. Ce collagène est élément clé de la reconstruction (Trabsa, 2015 ; Béné et al., 2005). Dans la

réaction aiguë, les vaisseaux, alors reconstruits, feront que cette dernière va arrêter. (Béné et al., 2005).

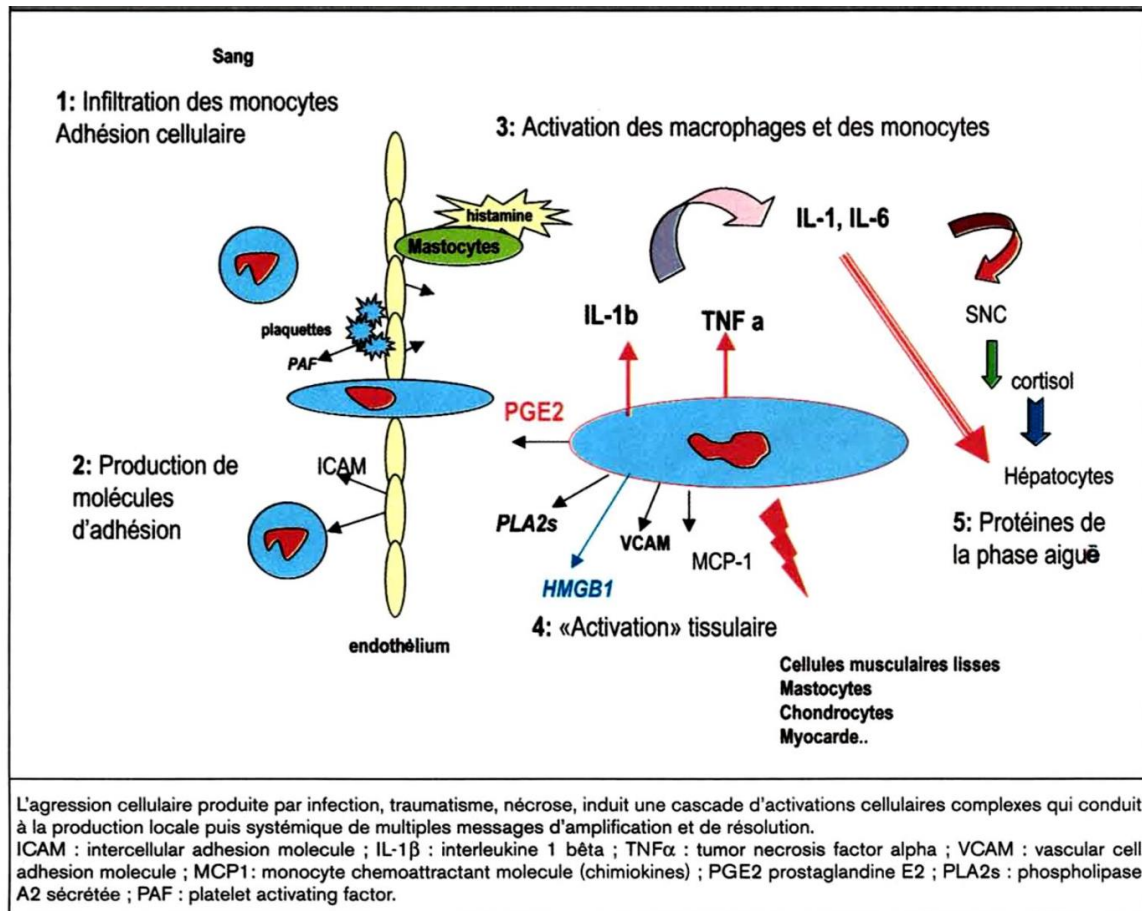


Figure 7: Récapitulatif de différentes étapes de l'inflammation (Raymondjean, 2007)

8. Les cellules et les médiateurs de l'inflammation

8.1. Les cellules de l'inflammation

8.1.1. Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (PNs) représentent 50% à 70% des leucocytes totaux et plus de 95% de la population granulocytaire. Elles sont les principales cellules de l'immunité qui migrent vers les sites inflammatoires, où elles ingèrent et détruisent les microorganismes infectieux. Les activités microbicides et cytotoxiques des PNs dépendent de différents mécanismes (Figure 10) qui sont d'ailleurs intriqués; libération d'enzymes protéolytiques stockés dans des granules spécifiques et production rapide et massive de radicaux libres, un processus que l'on appelle l'explosion oxydative des PNs. Les neutrophiles contiennent en effet quatre types de granules intracellulaires : les granules primaires ou azurophiles (élastase, myeloperoxydase), granules secondaires ou spécifiques, granules tertiaires ou gélatinases et

vésicules sécrétaires ou granules riches en phosphatase alcaline. Ces granules peuvent fusionner au phagolysosome à l'intérieur de la cellule et contribuer à la phagocytose ou fusionner à la membrane plasmique et larguer leur contenu dans le milieu extracellulaire par exocytose. C'est la mobilisation contrôlée de ces granules qui permet aux neutrophiles de passer de l'état de cellule circulante passive à celui de cellule immunitaire. (Meziti, 2018)

8.1.2. Polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles représentent de 1 à 5% des leucocytes circulants, ils possèdent de nombreux granules cytoplasmiques riches en une protéine basique, la MBP (major basic proteins) dont la fonction principale est de s'attaquer aux parasites et aux pathogènes de grande taille qui ne peuvent pas être endocytés. Les éosinophiles interviennent aussi dans la modulation et la propagation de la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T. (Kerbache, 2014)

8.1.3. Polynucléaire basophiles

Les Polynucléaire basophiles représentent moins de 1% des leucocytes circulants. Les basophiles possèdent des granulations cytoplasmiques volumineuses contenant des substances (Héparine, histamine, kalikreine) qu'ils libèrent pour réguler les réactions allergique et inflammatoire. (Meziti, 2018)

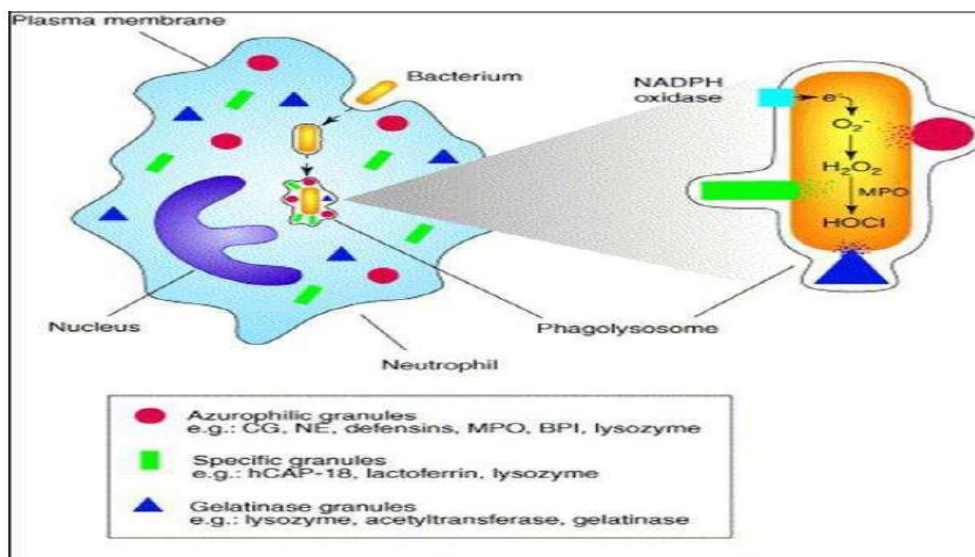


Figure 8: Mécanisme oxydatif et enzymatique du neutrophile durant la phagocytose (Meziti, 2018).

8.1.4. Les fibroblastes

sont des cellules du tissu conjonctif extrêmement versatiles qui présentent une capacité remarquable à se différencier des autres membres de la famille des tissus conjonctifs, notamment le cartilage, les os, les adipocytes et les cellules musculaires lisses, ils régulent l'inflammation, la cicatrisation des plaies et ils secrètent des composants fibrillaires de la matrice extracellulaire (MEC) (comme les collagènes de types I, III, IV) .(Douaouri, 2018)

8.1.5. Les lymphocytes

Sont la troisième lignée de leucocytes et sont divisés en deux sous-groupes principaux, les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse (Mansour, 2015). Les lymphocytes T médient la réponse immunitaire retardée (immunité à médiation cellulaire) en régulant les fonctions des lymphocytes B et des phagocytes macrophages. En revanche, les lymphocytes B ne jouent aucun rôle dans l'immunité à médiation cellulaire. Ils se transforment en cellules B productrices de plasma ou de mémoire, et grâce à la libération de divers cytokines par exemple; IF- γ , IL-2 et TGF- β), elles améliorent la fonction des macrophages. (Douaouri, 2018)

8.1.6. Plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines sont indispensables à l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le PAF, le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine Plus de cellules immunitaires compétentes au site d'inflammation. (Mansour, 2015)

8.1.7. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules granuleuses, dérivant de cellules progénitrices hématopoïétiques multipotentes. Les mastocytes sont localisés dans les tissus muqueux et épithéliaux à proximité des petits vaisseaux sanguins et des veinules post capillaires. Une des principales caractéristiques du mastocyte est d'exprimer à sa membrane la forme tétramérique du RFc ϵ I: on en dénombre environ 105 par mastocyte. Le mastocyte se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granules contenant différents médiateurs chimiques préformés. (Roulou, 2013)

8.1.8. Monocyte et macrophages tissulaires

Constituent le système des phagocytes mononucléés qui complète les fonctions du système phagocytaires des neutrophiles. De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages rencontre avec un micro-organisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps, thrombine, fibrine, facteurs de croissance, cytokines. (Sellal, 2009)

8.2. Les médiateurs de l'inflammation

8.2.1. Les médiateurs cellulaires

8.2.1.1. Les amines vasoactives

Il s'agit de sérotonine et l'histamine

* La sérotonine, stockée dans les plaquettes sanguines et dans les cellules chromaffines de la muqueuse intestinale libérée, elle stimule les fibres lisses vasculaires et la disjonction des cellules endothéliales . (Bounihi, 2016)

* L'histamine, libérée à partir des mastocytes et basophiles. Elle est retrouvée au niveau de l'épiderme de la muqueuse gastro-intestinale et du système nerveux. Dans toutes ces cellules, l'histamine se trouve stockée sous forme de complexes protéiques inactifs car elles sont liées à l'héparine. Elle est libérée lors de la dégranulation des cellules phagocytaires et a des propriétés chimiotactiques pour les phagocytes. (Bounihi, 2016)

8.2.1.2. Les cytokines

Les monokines et lymphokines forment un groupe de protéines jouant un rôle essentiel dans les communications intercellulaires et notamment entre les acteurs du processus inflammatoire. Elles sont sécrétées par les lymphocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes et d'autres types cellulaires, telles que les cellules épithéliales. Les cytokines pro-inflammatoires sont essentiellement l'interleukine IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8 et le tumor necrosis factor (TNF alpha). (Bounihi, 2016)

8.2.2. Les Médiateurs plasmatiques

8.2.2.1. Kinines plasmatiques

Ce sont des polypeptides plasmatiques. Elles sont vasodilatatrices et augmentent la perméabilité vasculaire. Elles favorisent la libération des prostaglandines. Les kinines dont la plus active est la bradykinine qui favorise une vasoconstriction à la base de la stase intracapillaire .(Bounihi, 2016)

8.2.2.2. Le système du complément

Est un système complexe de protéines très conservé dans l'arbre phylogénétique permettant comme son nom l'indique de compléter les réactions immunes et inflammatoires. Ce système fait partie de la première ligne de défense contre une invasion microbienne mais il participe aussi à la maturation synaptique, la clairance des complexes immuns, l'angiogénèse, la mobilisation des progéniteurs de cellules souches hématopoïétiques, la régénération tissulaire et le métabolisme lipidique. (Millet, 2014).

8.2.3. Les médiateurs lipidiques

Eicosanoides et PAF (platelet-activating factors) Les médiateurs lipidiques sont issus de phospholipides, comme la phosphatidylcholine, présents dans la membrane plasmique. A partir de ces phospholipides la phospholipase A2 va générer de l'acide arachidonique et de l'acide lysophosphatidique. L'acide arachidonique donnera les prostaglandines et les thromboxanes par l'action des cyclooxygénases (COX1 et COX2) et par l'action des lipooxygénases les leucotriènes et les lipoxines. Les prostaglandines PGE2 et PGI2 sont responsable d'une vasodilatation, et PGE2 est aussi un inducteur de fièvre et de sensations douloureuses. L'acétylation de l'acide lysophosphatidique donne le facteur d'activation des plaquettes (PAF) qui en plus de son action sur les thrombocytes peut provoquer une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'activation de neutrophiles. (Millet, 2014)

9. Marqueurs biologiques de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire s'accompagne d'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. (Betina-Benchair, 2014)

9.1. Protéine-C-réactive (CRP)

Elle a été découverte en 1930, lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoques, car elle réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque, d'où son nom « C-reactive protein ». C'est une glycoprotéine qui reflète l'inflammation aiguë. Elle s'élève très rapidement et est, de ce fait, un marqueur précoce de la réaction inflammatoire. Protéine synthétisée par les hépatocytes (cellules du foie), elle a pour rôle de mobiliser les défenses immunitaires de l'organisme par l'activation de la voie du complément. (Ghedadba, 2018)

*Caractéristiques de la CRP :

-Sa demi-vie est de 6 à 8 heures.

-Sa valeur physiologique est inférieure à 4-6 mg/L (chez le rat).

-Sa concentration s'élève dès la 6^{ème} heure de l'inflammation. En moyenne, elle devient pathologique 24 heures après le début de l'inflammation et se normalise rapidement après la disparition de la source de l'inflammation. Sa concentration peut être multipliée par 500 ou 1000 lors d'une inflammation aiguë. Le retour de la CRP à une valeur physiologique permet de juger de l'efficacité d'un traitement. **(Le Gall et al., 2011)**

9.2. Dosage du Fibrinogène (Fib) ou Facteur I

Le fibrinogène (Facteur I) est une protéine soluble, synthétisée par le foie, elle est présente dans le plasma sanguin et dont les taux augmentent dans les états inflammatoires. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène se transforme en fibrine, une protéine insoluble essentielle à la coagulation du sang, Il joue un rôle important dans la formation de caillots. **(Betina-Benchair, 2014)**

Cette protéine a une variation relativement modérée (de 200 à 400 fois la norme), ayant un délai de réponse plus long (12 à 14 heures) et une demi- vie allongée (2 à 6 jours), son dosage dans le sang permet de détecter plusieurs syndromes, notamment les syndromes inflammatoires aiguë. **(Hanss, 2005)**

9.3. Dosage de l'Haptoglobine (Hp) :

L'haptoglobine (Hp) a été découverte dans le sérum humain par M.F. Jayle avec M. Polonovski dans le département de biochimie de la faculté de médecine de Paris, ainsi que son rôle comme marqueur du processus inflammatoire en tant que glycoprotéine de la phase aiguë. Jayle a mis au point une technique de détermination basée sur l'activité peroxydasique de son complexe avec l'hémoglobine (Hb-Hp), utilisée au cours des décennies suivantes dans les laboratoires cliniques pour caractériser les processus inflammatoires, ensemble avec le dosage d'autres glycoprotéines de la phase aiguë comme l'orosomucoïde **(Robert, 2013)**. L'haptoglobine est une α 2-glycoprotéine synthétisée elle aussi par le foie qui présente la propriété de former un complexe stable avec l'hémoglobine libérée dans la circulation. **(Betina-Benchair, 2014)**.

L'haptoglobine n'est donc pas une protéine de "transport" au sens strict, mais plutôt une forme de "capture" de l'hémoglobine normale évitant son élimination urinaire .En l'absence

d'hémolyse *in vivo* ou de déficit de synthèse hépatique, L'augmentation de l'haptoglobine constitue un excellent marqueur d'un syndrome inflammatoire. (Robert, 2013)

Au cours de la réaction inflammatoire, l'augmentation de l'haptoglobine est corrélée à celle de l'orosomucoïde (une immunoglobuline α_1). (Betina-Benchair, 2014)

9.4. L'électrophorèse des protéines sériques :

L'étude des protéines de l'inflammation se fait dans le sérum. Il s'agit d'un examen simple qui donne un aperçu de l'état protéique d'un patient. La séparation électrophorétique des protéines plasmatiques donne 5 fractions, chacune d'entre elles contenant des protéines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation. (Coulibaly, 2019) (Figure9)

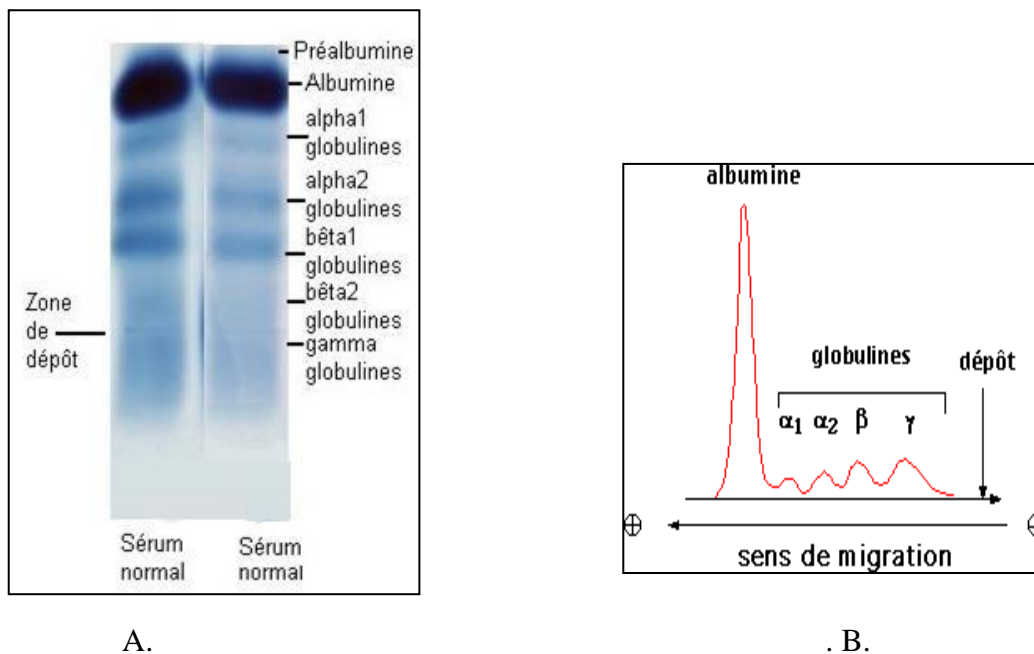


Figure 9 : Électrophorèse des protéines sériques (Betina-Benchair, 2014)

A : Gel représentant les différentes fractions des immunoglobulines et leur migration selon leur poids.

B : Représentation graphique de la migration des fractions des immunoglobulines.

Modification de la fraction d'albumine

Hypoalbuminémie : L'albumine est exclusivement produite par le foie. La diminution de son taux sera toujours due à l'un des mécanismes suivants :

- une diminution de sa synthèse due à une insuffisance hépatocellulaire (cirrhose, hépatites),

inflammation

- un hyper catabolisme dû à des syndromes inflammatoires sévères

Hyperalbuminémie : elle traduit une hémococoncentration locale ou systémique ou bien elle est due à une perfusion d'albumine.

Modification des zones des α -1-globulines et α -2-globulines :

Augmentation : on observe une augmentation dans les deux zones surtout dans les syndromes inflammatoires en raison de la localisation électrophorétique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

Diminution : on observe une diminution par insuffisance hépatocellulaire, dénutrition, fuite protéique ou hémolyse intra vasculaire.

Modifications de la zone des β -globulines :

Augmentation : on a une hyper β -1globulinémie par hypertransferrinémie dans les anémies ferriprives.

On observe une hyper β -2globulinémie par hypercomplémentinémie C3 d'origine inflammatoire ou secondaire à une obstruction biliaire.

Diminution : on observe une diminution par insuffisance hépatocellulaire, une dénutrition, une fuite protéique en rapport avec une diminution de la transferrine migrant en zone γ -1. On observe également une diminution par hypocomplémentémie C3 .

Modifications de la zone des γ -globulines :

Augmentation : Deux types d'augmentation se retrouvent :

1. une polyclonale correspondant sur le profil électrophorétique à une augmentation diffuse. On l'observe dans les syndromes inflammatoires d'origine hépatique, infectieuse ou auto-immune.
2. une monoclonal correspondant à un pic étroit, homogène, sur le profil électrophorétique. On l'observe lors de gammopathies bénignes, malignes (myélome) ou d'accompagnement (lymphomes).

Diminution : on observe une diminution chez le nourrisson (hypogammaglobulinémie physiologiques), lors de déficits immunitaires ou suite à l'utilisation de corticoïdes, d'immunosuppresseurs... . (Zerbato ,2010)

9.5. Complément

Est au carrefour de l'inflammation. l'hypercomplémentémie est constante quand l'inflammation n'est pas d'origine immunologique . Ce n'est pas le cas dans les maladies avec complexe immuns circulants (lupus systémique, maladie sérique, par exemple). Puisque ce que l'on mesure est la résultante de deux phénomènes opposés : une synthèse accélérée et une consommation augmentée, la seconde l'emportant le plus souvent sur la première. (Weill et Batteux, 2003)

9.6. Le composant amyloïde P

Le composant amyloïde P (SAP) est une glycoprotéine formée de dix peptides glycosylés organisés en deux disques pentamériques liés entre eux de façon non covalente. Son taux sérique est de 33+/-10 mg/ml chez les sujets normaux et peut atteindre 100 mg/ml en cas de cancers ou d'inflammation. (Zerbato ,2010)

9.7. La protéine SAA (serum amyloid associated)

C'est une apolipoprotéine de type HDL qui épure le cholestérol lors de la réaction inflammatoire. Elle est synthétisée par le foie, les poumons, les reins, l'intestin. Son taux normal est de 2,5 mg/L et sa demi-vie est de 1 jour. On observe une élévation précoce du taux de SAA lors de réaction inflammatoire, celui-ci pouvant atteindre 50 à 1000 mg/L. (Zerbato, 2010)

9.8. La procalcitonine

Cette protéine de 116 acides aminés pourrait également être un marqueur utile à doser lors des syndromes inflammatoires puisqu'elle n'augmente qu'au cours des infections bactériennes. (Zerbato, 2010)

9.9. Les cytokines :

Il existe des trousse de dosages des cytokines de l'inflammation. En effet, l'utilisation d'anticoagulant lors du prélèvement peut entraîner la sécrétion de nouvelles cytokines in vitro et ainsi fausser le dosage. (Zerbato ,2010)

10. Thérapeutiques de l'inflammation

Il est maintenant connu que l'inflammation est un processus complexe impliquant un réseau multifactoriel de signaux chimiques et que la production excessive de médiateurs pro-inflammatoires est impliquée dans plusieurs maladies inflammatoires. Par conséquent, l'inhibition de la surproduction de ces médiateurs est une cible cruciale dans le traitement de ces affections. (Mebirouk, 2017)

Les anti-inflammatoires sont des médicaments capables d'atténuer ou de supprimer le processus inflammatoire. On en distingue deux grands groupes les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), dont les cibles pharmacodynamiques sont différents. (Annick, 2018), (Figure 10) :

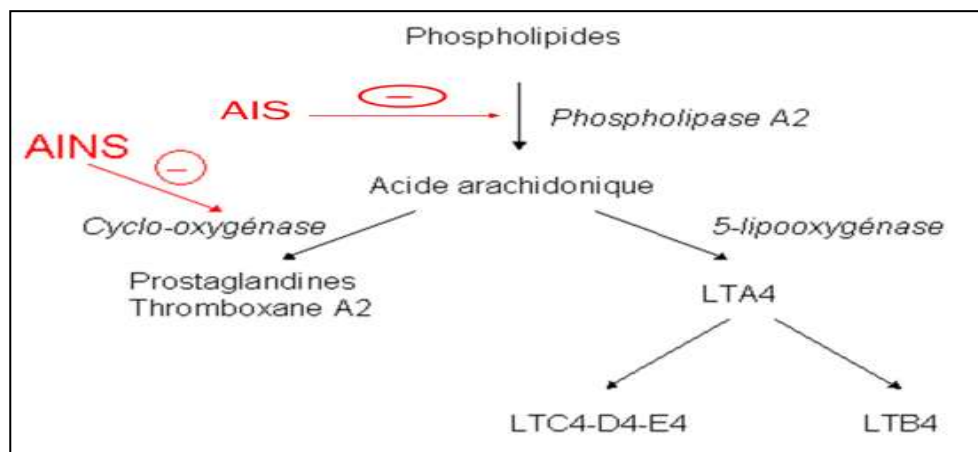


Figure 10: sites d'action des médicaments de l'inflammation (Annick, 2018)

10.1. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une classe thérapeutique de médicaments couramment utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques. (Dahmani, 2019 ; Annick, 2018)

10.1.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, et repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclo-oxygénase (COX), une enzyme qui permet la production de prostaglandines, à partir de l'acide arachidonique. La production de prostaglandines participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire), à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) mais contribue également, en dehors de toutes situations pathologiques, à la production basale au niveau de la muqueuse gastrique, de mucus et de bicarbonates intervenant dans le maintien de l'hémodynamique rénale et l'homéostasie tissulaire (Nicolas et al., 2001). Elles permettent ainsi de générer plusieurs

types de prostanoïdes ayant un rôle crucial dans l'inflammation, de limiter la quantité de médiateurs pro-inflammatoires produits lors de ce processus immunitaire, (Dahmani, 2019). Cette caractéristique commune à tous les AINS d'inhiber la COX conduit à une réduction d'importants médiateurs de l'inflammation notamment les prostaglandines (PGE2, PGI2) (Figure 11).

La cyclo-oxygénase comporte deux (2) iso-enzymes :

- cyclo-oxygénase 1 (COX-1) : constitutive
- cyclo-oxygénase 2 (COX-2) : inducible

Certains AINS inhibent les deux (2) COX, ils sont dits classiques ou non sélectifs. D'autres inhibent sélectivement la COX-2, ils sont dits sélectifs, ce sont les coxibs. (Annick, 2018)

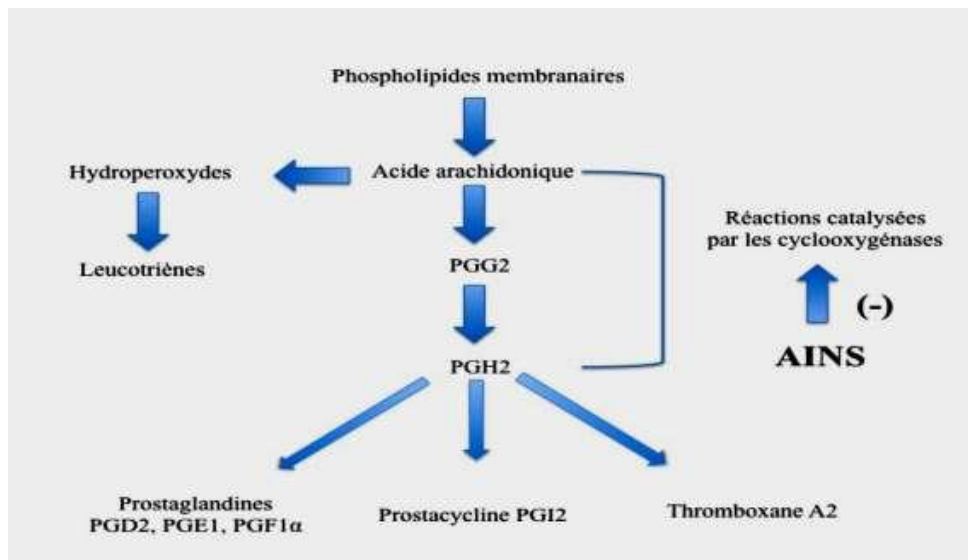


Figure 11 : Mécanisme d'actions des AINS (Nicolas et al., 2001)

10.1.2. Effets secondaires des AINS

Les effets secondaires des AINS dérivent soit de l'inhibition de la synthèse des Prostaglandines, soit de la déviation du métabolisme de l'acide arachidonique vers une voie autre que celle de la cyclo-oxygénase, notamment la voie de la lipo-oxygénase. Inhibition de la synthèse des prostaglandines Les conséquences sont plus ou moins importantes selon le rôle joué par ces molécules dans les tissus considérés. (Annick, 2018)

- effets gastroduodénaux

Les prostaglandines de la muqueuse gastrique augmentent la production de mucus, la perfusion sanguine gastrique, et diminuent la production de radicaux libres La conséquence de

l'utilisation à long terme d'AINS est l'apparition de troubles gastro-intestinaux pouvant aller de la simple dyspepsie à la survenue d'ulcère ou d'érosions gastriques. (Annick, 2018)

- effets sur l'hémostase

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines agit, par l'intermédiaire de la thromboxane A₂, sur l'agrégation plaquettaire en la diminuant. Les AINS ont donc pour effet d'augmenter le temps de saignement. (Annick, 2018)

- effets sur le rein

Complications réno-vasculaires : œdèmes par rétention hydro sodée, oligurie par insuffisance rénale aigüe.

➤ Effets secondaires liés à la déviation du métabolisme de l'acide arachidonique :

La voie de la cyclooxygénase étant bloquée, le métabolisme de l'acide arachidonique est dévié vers la voie de la lipo-oxygénase, et donc vers la synthèse de leucotriènes. Ce phénomène est à l'origine de manifestations allergiques qui peuvent être importantes (crise d'asthme ou syndrome de Widal). (Annick, 2018)

10.2. Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. (Dahmani, 2019)

Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune. Comme pour les AINS, l'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces derniers s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Les troubles observés peuvent être aigus tel que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement. Ils peuvent être chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids. (Caplan et al, 2017)

10.2.1. Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes ont, à l'image des AINS, une action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines qui s'exerce spécifiquement sur la phospholipase A₂, au début du métabolisme de l'acide arachidonique. Ils ont une action à la fois cytoplasmique et génomique, ayant pour conséquences une modulation de la transcription et de l'expression des médiateurs. En effet, les corticoïdes agissent par le biais d'un récepteur qui est composé de 3 domaines distincts : le

premier domaine fixe les glycoprotéines (partie N-terminale), le second sert à l'ancrage du complexe glucocorticoïde- récepteur à l'ADN nucléaire (partie intermédiaire), le troisième domaine va activer ou bloquer le promoteur des gènes (partie C-terminale). Ce récepteur est localisé dans le cytoplasme des cellules sous forme inactive et lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et des immunophilines (protéines facilitant l'association d'autres protéines). Lorsque les glucocorticoïdes se fixent à leur récepteur, ils l'activent, ceci induit automatiquement une modification de la conformation du complexe protéique (protéines chaperonnes) dans le cytoplasme. Conséquence, migration de l'ensemble ligand-récepteur dans le noyau (translocation nucléaire) pour se fixer sur des séquences d'ADN spécifiques appelés : les séquences GRE (Glucocorticoid Response Element). Ces séquences sont présentes sur le promoteur des gènes de nombreux médiateurs de la réponse inflammatoire. Les glucocorticoïdes en se fixant donc sur le promoteur des gènes vont soit bloquer l'action des facteurs de transcription nucléaire qui jouent un rôle important dans le cadre de la réponse à l'agression tels que NF- κ B, soit stimuler la transcription des gènes (par exemple la lipocortine-1, thymosine,..). En bref, les glucocorticoïdes se fixent sur le promoteur des gènes des médiateurs pro-inflammatoires et bloquent leur action. (Diallo, 2019)

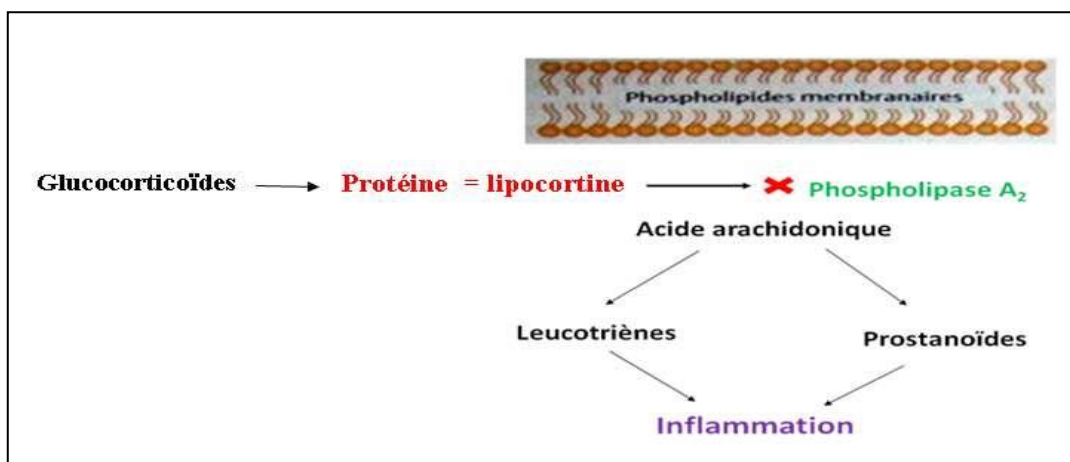


Figure 12 : mécanisme d'action des glucocorticoïdes (suite) (Annick, 2018)

10.3. La biothérapie

Une nouvelle génération de médicaments basée sur l'utilisation des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs spécifiques d'un récepteur contre une cellule ou une molécule de système immunitaire (cytokines, molécules de Co-stimulation, système du complément et molécules d'adhésion) a montré une efficacité dans le traitement de certaines maladies inflammatoires (Kernouf, 2019). Parmi ces médicaments, ceux qui visent à bloquer les cytokines dont les anti-TNF- α sont devenus actuellement comme

traitements de référence de certaines maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (Serrero et al, 2017). D'autres classes de biothérapie (anti-IL1, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-23, anti-IL17, anti-IFN, ...etc.) ont fait preuve aussi dans le traitement de telles **maladies** (Serrero et al, 2017). Malgré que ce type de thérapie présente des résultats encourageants, l'apparition de la résistance à ce type de traitement, les variations interindividuelles ainsi que les rôles redondants de cytokines dans l'organisme viennent à limiter son efficacité. De ce fait, les ressources naturelles, plus particulièrement les plantes médicinales sont des importants traitements alternatifs à explorer afin de découvrir des médicaments efficaces à moindre effets secondaires. (Kernouf, 2019)

11. Régulation de l'inflammation

La réaction inflammatoire est le plus souvent transitoire parce qu'elle est rapidement interrompue par des mécanismes de contre-régulation qui sont nécessaires à sa résolution. Elle implique la synthèse de différents types de molécules anti-inflammatoires (glucocorticoïdes, les eicosanoïdes, les cytokines et les neuropeptides) qui interrompent l'action des médiateurs pro-inflammatoires par plusieurs mécanismes. (Kernouf, 2019)

11.1. Désensibilisation des cellules inflammatoires

L'interruption de la réaction inflammatoire par désensibilisation des cellules inflammatoires est la conséquence soit d'une disparition de récepteurs spécifiques des médiateurs pro-inflammatoires à la surface des cellules cibles ou d'une inactivation des voies de signalisation impliquées par ces médiateurs eux-mêmes. Au cours du processus inflammatoire, la liaison des médiateurs pro-inflammatoire comme la cytokine TNF- α ou d'autres comme les interférons à leurs récepteurs induit une cascade de signalisations qui est finie par l'activation de certains facteurs de transcription incluant le NF- κ B et le STAT (signal transducer and activator of transcription) (Baud, 2001). Dans le noyau, ces facteurs activés vont induire la transcription de multiples gènes cibles exprimés au cours de la réaction inflammatoire, avec lesquels d'autres molécules telles que l'I κ B α et le SOCS (suppressor of cytokine signalling) seront synthétisées. Dans le cytoplasme, l'accumulation progressive d'I κ B α va séquestrer le facteur NF- κ B ce qui prévient toute nouvelle activation de cette voie de signalisation. De son tour le SOCS désactive la voie STAT en empêchant leur phosphorylation. (Baud, 2001)

11.2. Inactivation des médiateurs pro-inflammatoires

Les médiateurs pro-inflammatoires ont une demi-vie brève. Ils sont dégradés rapidement par oxydation comme le NO ou par protéolyse comme les neuropeptides et les cytokines. L'inactivation des cytokines pro-inflammatoires, en particulier IL-1, IFN et TNF- α , est aussi provoquée par leur interaction avec des récepteurs spécifiques présents dans l'environnement inflammatoire sous forme soluble. (Baud, 2001)

11.3. Arrêt de la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires

La synthèse des médiateurs pro-inflammatoires cesse progressivement avec la disparition de l'agent pathogène. En parallèle, d'autres médiateurs anti-inflammatoires apparaissent et empêchent la synthèse de ces médiateurs pro-inflammatoires. En effet, des cytokines comme l'IL-10 et le TGF- β , sont connus par leur capacité à inhiber la synthèse de plusieurs médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-6, l'IL-8, l'IL-1 et le TNF- α . Par ailleurs, ces médiateurs diminuent la production de l'anion superoxyde et de monoxyde d'azote. De même, avec l'évolution de l'inflammation, la production de l'IL-10 induit un changement dans le métabolisme de l'acide arachidonique qui sera mobilisé vers la production de la PGD₂ et son dérivé la 15 désoxy $\Delta^{12,14}$ PGJ₂, Ce dernier exerce des effets anti-inflammatoires en se liant avec le peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ), qui inactive les facteurs de transcription NF- κ B et STAT. De la même manière, l'IL-4 induit l'expression de la 15-lipoxygénase et la formation de l'acide 15 hydroxyeicosatétraénoïque et les lipoxines qui participent aux mécanismes d'interruption de la réaction inflammatoire, en induisant une désactivation des PMNs et en augmentant la phagocytose des PMNs apoptotiques par les macrophages. D'un autre côté, la production des glucocorticoïdes inhibe aussi la production des cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages activés. (Kernouf, 2019)

12. Test utilisés in vivo pour étudier ou évaluer la réaction inflammatoire

On a plusieurs méthodes qui permettent de donner une simple explication sur les formes générales de l'inflammation parmi eux : méthodes in vivo.

12.1. Test de l'œdème induit par la carragénine chez le rat

La méthode de la carragénine induisant un œdème au niveau de la patte, le diamètre de la patte a été mesuré à l'aide du micromètre avant et après l'injection de la carragénine pour évaluer l'augmentation et la réduction du diamètre. (Tayeb Cherif, 2011)

L'expérimentation s'est déroulée comme suit : les rats femelles ont été mis à jeun 12 h avant l'expérimentation ; le diamètre (Do) de la patte postérieure droite de chaque rat, avant traitement a été mesuré, une heure avant le test à l'aide d'un pied à coulisse ; les extraits ou l'aspirine ou l'eau distillée ont été administrés par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique à 6 lots de 03 rats ; une heure après gavage, 0,1 ml de suspension de carragénine à 1% a été injectée sous le coussinet plantaire de la patte droite de chaque rat femelle ; le diamètre de la patte au niveau de la voûte plantaire a été mesuré toutes les heures, jusqu'à la cinquième heure. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème (PI) a été calculé à partir de la formule suivante :

Où Dt : diamètre de la patte postérieure droite au temps t ;

$$PI = \frac{(Dt - Do)_{\text{groupe contrôle}} - (Dt - Do)_{\text{groupe traité}}}{(Dt - Do)_{\text{groupe contrôle}}} \times 100$$

Do : diamètre de la patte postérieure droite au temps 0. (Etamel Loe et al .,2018).

Cet œdème est dû à la libération initiale d'histamine et sérotonine, suite à une augmentation de la perméabilité vasculaire. Après la première heure, les kinines agissent de manière continue et après 6 heures, les prostaglandines se montrent d'importants médiateurs. Cette libération de prostaglandines est associée à la migration leucocytaire vers la zone enflammée. (Habibatni, 2017)



Figure 13: Injection sub-plantaire de la carragénine (Douaouri, 2018)



Figure 14 : Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse digital
(Mansour, 2015)

12.2. Poche d'air

La poche d'air est réalisée selon la méthode décrite par Toby (2003). Les souris sont anesthésiées, puis une poche d'air dorsale est formée dans la région intra scapulaire par l'injection sous-cutanée de 3 ml d'air stérile. Trois jours plus tard, la poche est regonflée par l'injection de 1.5 ml d'air stérile. Cette opération est répétée le sixième jour pour assurer la formation de la poche d'air. Sept jours après l'injection initiale d'air, 0.1 ml de λ -carragénine (1%) est injectée dans la cavité de la poche d'air pour induire une inflammation. Une heure après l'induction de l'inflammation, les souris reçoivent par injection l'extrait (1 mg/poche) ou l'indométacine (0.15 mg/poche) et sont sacrifiées par dislocation cervicale 4 h après le traitement. Ensuite, 1 ml d'eau physiologique est injecté dans la poche, après un léger massage, une incision est effectuée et l'exsudat de la poche est récupéré. Afin de déterminer le nombre de leucocytes ayant migrées vers la poche d'air, une dilution au 1/10 de l'exsudat est réalisée par la solution Turk. Le comptage des PMNs est effectué à l'aide d'une cellule Thoma avec un objectif X 40. Le pourcentage d'inhibition de l'inflammation est calculé par la comparaison de pourcentage d'infiltration leucocytaire chez les souris des groupes traités avec celui du groupe témoin considéré comme 100% d'activation selon la formule suivante:

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(\text{n}^{\circ} \text{ de PMNs du groupe témoin} - \text{n}^{\circ} \text{ de PMNs du groupe traité})}{\text{n}^{\circ} \text{ PMNs de groupe témoin}} \times 100$$

(Kada, 2018)

12.3. Perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique chez la souris

La perméabilité vasculaire chez la souris a été évaluée selon la méthode de Kou et ses collaborateurs (2006). Cinq groupes de dix souris sont utilisés, les souris traitées reçoivent un volume de 0,2 ml d'une concentration de 200 mg/Kg d'extrait méthanolique des fruits, ou d'extrait éthanolique ou aqueux des feuilles, ou 50 mg/Kg d'indométacine, par voie orale. Les souris du groupe témoin reçoivent 0,2 ml d'une solution de NaCl 0,9 %. Une heure après, les souris reçoivent une injection intraveineuse de 10 ml/kg d'une solution de bleu d'Evans 1%, suivie d'une injection intra-péritonéal de 10 ml/Kg d'acide acétique 0,7%. Trente minutes après, les souris sont sacrifiées par dislocation cervicale. Après lavage de la cavité péritonéale par 3 ml d'une solution physiologique. L'exsudat est récupéré puis centrifugée et l'absorbance du surnageant est mesurée à 610 nm contre une solution NaCl 0,9% (blanc). Le pourcentage d'inhibition de la perméabilité vasculaire est calculé selon la formule: **%inhibition = [(Atémoin – Atraité)/Atémoin] x 100 . (Ferradji, 2011)**

12.4. Œdème de l'oreille induit par l'huile de croton

Ce modèle a été réalisé selon le protocole décrit par Sosa et al. L'inflammation cutanée a été induite sur la surface interne du pavillon de l'oreille droite de la souris, et cela par l'application de 10 µl d'une solution acétonique de l'huile de croton (5 %). L'oreille gauche non traitée a servi de témoin. Cinq microlitres de différentes doses de la solution de substance à étudier ont été appliqués localement à l'oreille droite 30 minutes avant le dépôt de la solution de l'huile de croton. Les différents lots de souris (n = 6) ont été traités comme suit – un lot témoin ne recevant que la solution de l'huile de croton ;

- un lot recevant l'aspirine (0,5 mg/oreille) + la solution de l'huile de croton ;
- deux lots recevant l'EHM (1 et 2 mg/oreille) + la solution de l'huile de croton.

Quatre heures après l'induction de l'inflammation, les souris ont été sacrifiées. Les oreilles droite et gauche ont été alors sectionnées au ras de leur implantation. À l'aide d'une perce bouchon de 5,5 mm de diamètre, un morceau du pavillon de l'oreille a été prélevé au niveau de la marge en pointe et pesé immédiatement.

L'activité anti-inflammatoire topique a été calculée selon la formule suivante :
% d'inhibition de l'œdème = [(PD – PG) souris témoin – (PD – PG) souris traitée]/ (PD – PG) souris témoin

PD = poids de l'oreille droite.

PG = poids de l'oreille gauche. **(Krimat et al., 2017)**

Chapitre 2 : Les maladies inflammatoires

Parmi les maladies inflammatoires les plus répandues dans le monde, on trouve la polyarthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer, l'asthme, le psoriasis, la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires de l'intestin . **(Mebirouk, 2017)**

La MC : est une MICI qui peut toucher tous les segments du tube digestif et accompagné des manifestations extra intestinales. **(Chetouani ,2021)**

La PR : est le premier rhumatisme inflammatoire chronique en France et en Europe. Nous avons assisté ces trente dernières années à une véritable révolution des traitements et une amélioration spectaculaire de la prise en charge de cette pathologie. **(Benfriha, 2018).**

La SEP: est la plus fréquente des pathologies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central. **(Sefraoui, 2019)**

1. La maladie de Crohn

1.1. Définition

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique de cause inconnue qui peut atteindre tous les segments du tube digestif, mais le plus souvent l'iléon et le colon, (atteinte iléo-caecale), et a un moindre degré la région de l'anus. **(HAS, Haute Autorité de Santé .2008)**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire granulomateuse chronique du tractus gastro-intestinal. C'est une maladie auto-immune progressive qui engendre des dommages intestinaux, une fatigue physique accrue et une perte de poids. Ces dommages intestinaux (ulcération, obstruction, perforation) se manifestent par des douleurs abdominales en barre douloureuses invalidantes. D'un point de vue anatomopathologique, la muqueuse intestinale apparait ulcérée. **(Derisquebourg, 2019) (Figure 15 et 16)**



Figure 15 : Photographie par coloscopie montrant un large ulcère de la muqueuse du colon. (Derisquebourg ,2019)

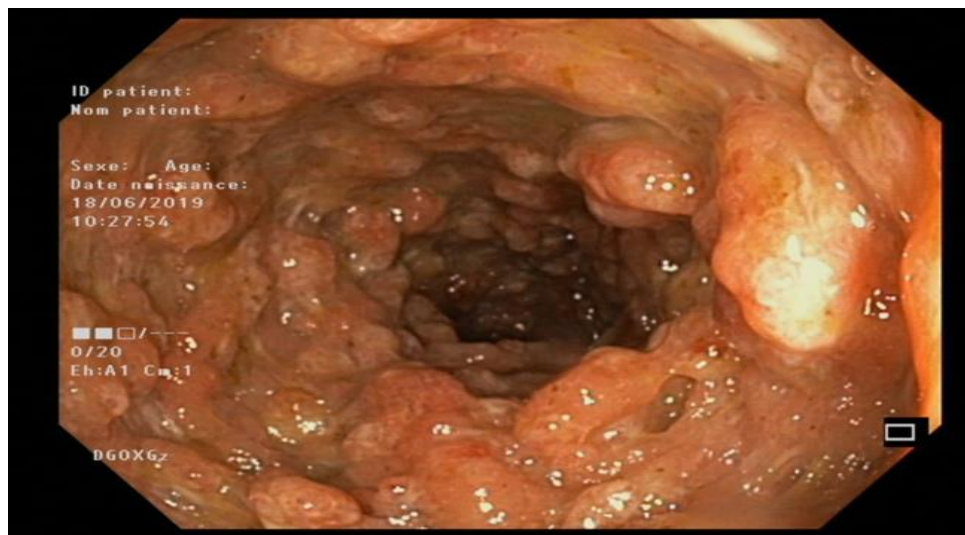


Figure 16: Photographie par coloscopie montrant une colite sévère avec des ulcères creusants et des pseudopolypes inflammatoires. (Derisquebourg, 2019)

1.2. Epidémiologie descriptive

La maladie de Crohn est une pathologie de l'adolescent et de l'adulte jeune, mais un deuxième pic de moindre importance est décrit autour de 50 à 60 ans. Elle se déclare avant l'âge de 20 ans chez 25% des patients. Une discrète prédominance de la maladie chez les femmes était décrite dans les pays à haute incidence, mais celle-ci est en voie de disparition et on considère actuellement que les hommes et les femmes sont globalement touchés de façon égale. (Zappa MD, 2017)

La maladie de Crohn est une **maladie acquise** ; elle est diagnostiquée chez la plupart des patients entre 20 et 40 ans. (Derisquebourg, 2019)

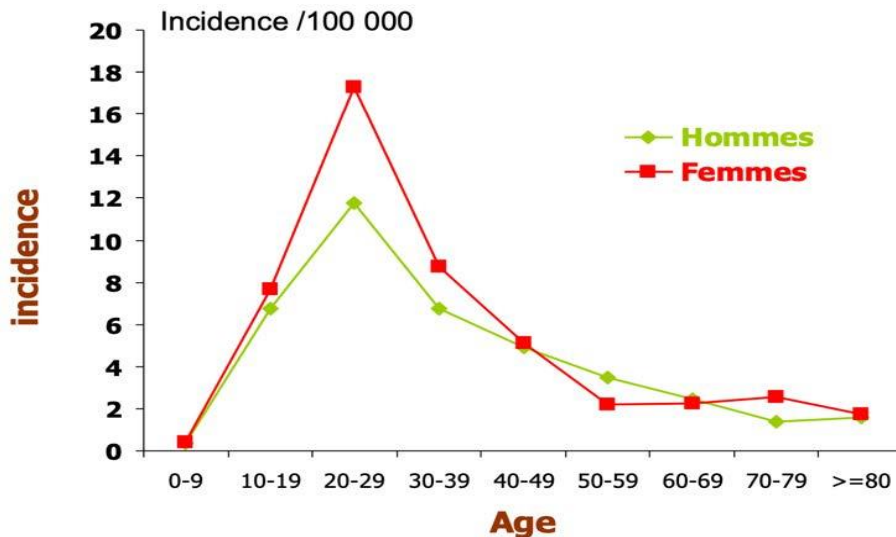


Figure 17 : Variation de l'incidence de la maladie de Crohn en France. (Derisquebourg, 2019)

1.3. Symptômes de la maladie

La maladie de Crohn est le plus souvent responsable de symptômes qui perdurent et finissent par alerter : (Parienté, 2018)

1.3.1. Des signes généraux

Une altération de l'état général avec amaigrissement, fatigue, fièvre, et chez l'enfant une cassure des courbes du poids et de la taille. (Parienté, 2018)

1.3.2. Des signes digestifs

Maux de ventre, diarrhées qui traînent malgré l'absence d'infection intestinale (les coprocultures sont négatives), fausses envies de déféquer, émissions de glaires et de sang en cas d'atteinte du rectum, et/ou, en cas de localisation ano-périnéale de la maladie, des douleurs anales avec saignements en allant à la selle liées à une fissure anale, des douleurs anales et une tuméfaction du périnée lié à un abcès du périnée ou un écoulement périnéal lié à une fistule périnéale. (Parienté, 2018)

1.3.3. Des manifestations extra-digestives

Plus rarement, ce sont des manifestations extra-digestives qui attirent l'attention : rhumatismes inflammatoires des articulations périphériques (arthrites) ou de la colonne vertébrale, atteinte inflammatoire de l'œil (uvéïte), ou encore atteintes dermatologiques (érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes invalidants). Il arrive parfois que la maladie de Crohn soit découverte de façon fortuite, à l'occasion d'une complication digestive aiguë, pouvant survenir

précocement dans l'histoire de la maladie ou après des années d'évolution silencieuse : une occlusion intestinale survenant sur une sténose, une perforation intestinale responsable de péritonite ou d'abcès intra-abdominal, une fistule interne... Chez l'enfant atteint de maladie de Crohn, un tableau d'appendicite (en réalité lié à une atteinte de l'iléon) peut parfois révéler la maladie. (Parienté, 2018)

1.4. Complications

Poussées et rémissions alternent à un rythme variable d'un sujet à l'autre, et sont émaillées de complications. Il existe aussi des formes chroniques continues. Avec le temps, on observe souvent la constitution progressive de lésions fibrosantes de la paroi intestinale, responsable de phénomènes occlusifs et résistantes aux médicaments purement anti-inflammatoires. (Dray et Marteau, 2007)

Les complications font toute la gravité de la maladie et peuvent résulter soit de l'épaississement pariétal par l'inflammation et la sclérose (sténose, compression d'organes de voisinage), soit du caractère pénétrant des ulcérations (fistules, abcès, perforation). Ces complications sont habituellement des indications chirurgicales. La MC à localisation colique augmente également le risque de cancer colique. (Dray et Marteau, 2007)

Mais cependant les complications de l'inflammation sont cependant fréquentes comme la dénutrition (la zone malade de l'intestin n'absorbe pas les nutriments de manière efficace, ce qui entraîne des carences en protéines, en calories et en vitamines), les anémies inflammatoires et/ou carencielles, le retard de croissance chez l'enfant. Les enfants atteints de la maladie de Crohn peuvent ne pas se développer normalement et avoir une taille insuffisante pour leur âge. (Delette, 2017)

Tableau 1 : Principales complications de la maladie de Crohn (Dray et Marteau, 2007)

<ul style="list-style-type: none"> ■ Sténose(s) digestive(s) ■ Compression d'organes de voisinage ■ Fistules (ano-périnéales, recto-vaginales, entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales) ■ Abcès ano-périnéaux ou intra-abdominaux ■ Perforations 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hémorragies ■ Destruction du sphincter anal aboutissant à une incontinence fécale ■ Dénutrition et, chez l'enfant, retard staturo-pondéral ■ Syndrome du grêle court après résections répétées ■ Cancer colique
---	---

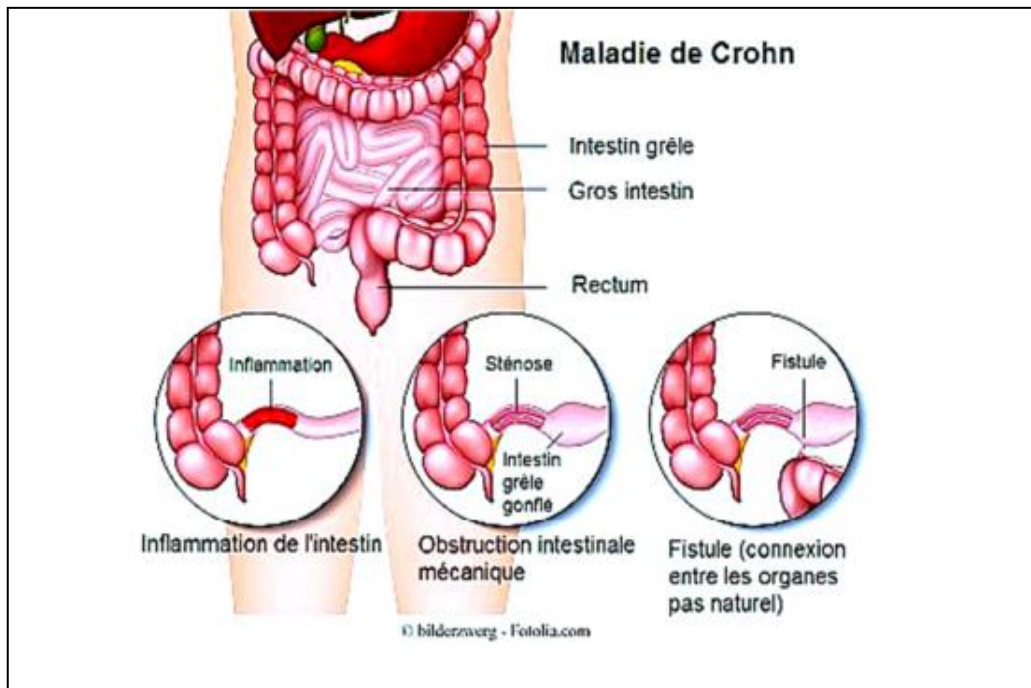


Figure 18: Les complications de la maladie de Crohn. (Delette, 2017)

1.5. Diagnostic

Le diagnostic nécessite une approche interdisciplinaire pour être posé. Celui-ci doit en effet être établi après un recueil de données issues de la clinique, de l'histoire des troubles, ainsi que d'examen endoscopiques, radiologiques et histologiques. La maladie de Crohn peut se manifester chez le patient, sur des zones allant de la bouche à l'anus. Néanmoins, elle affecte principalement le colon et le gros intestin. (Lainé, 2017)

Le diagnostic de la maladie est souvent source d'erreur car les symptômes principaux de la maladie ressemblent à ceux d'une gastroentérite. De plus, sa rareté complique le processus diagnostique. La maladie peut cependant être diagnostiquée lorsque le patient présente une diarrhée persistante depuis plus de deux semaines, pouvant être de nature hémorragique. Celle-ci s'accompagne généralement d'un état de fatigue chez le patient, d'une carence en fer, d'une perte de poids ainsi que de douleurs abdominales intenses. Le diagnostic n'est finalement affirmé qu'à la suite d'une coloscopie. (Lainé, 2017)

1.6. Physiopathologie

A l'heure actuelle, la cause exacte de la MC n'est pas encore entièrement identifiée. Cette pathologie est multifactorielle et de nombreuses composantes semblent être étroitement intriquées pour provoquer ce phénotype complexe. La MC implique une susceptibilité génétique,

une flore intestinale perturbée, un dysfonctionnement immunitaire et un rôle de l'environnement. (Derisquebourg, 2019)

1.6.1. Théorie de la génétique

Dès 1934, le Docteur Crohn décrivait une forme familiale de la maladie et actuellement 8 à 10% des sujets atteints de maladie de Crohn ont un ou plusieurs parents atteints de maladie de Crohn. Lorsqu'un parent est atteint de la maladie de Crohn, les risques de transmission ont été estimés à 5,2 % pour la survenue respectivement d'une MC chez les descendants au premier degré d'un parent atteint. Le risque décroît très vite pour les apparentés au deuxième degré (oncle, neveu) puisqu'il est de l'ordre de 10 fois moins. Dans le cas très rares de couples où les deux conjoints sont atteints de MICI (maladie de Crohn ou RCH) leurs enfants ont un risque de l'ordre de 30% à 50% après 20 ans d'avoir une maladie de Crohn quelle que soit la maladie initiale des parents. La recherche d'une cause génétique dans ces formes familiales a reposé sur les études des jumeaux ayant une maladie de Crohn. Dans 20 % à 62 % des cas l'un des jumeaux ne développe pas la maladie ce qui confirme l'implication d'autres facteurs favorisants. Le gène CARD15/NOD2 a été le premier découvert sur le chromosome 16. Son rôle dans la maladie de Crohn est actuellement confirmé. Son rôle est de participer par l'intermédiaire de la paroi bactérienne à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte vis à vis de bactéries. Nous voyons donc que la flore ou les infections situées dans le tube digestif peuvent intervenir comme facteur favorisants. (Khalifé, 2016)

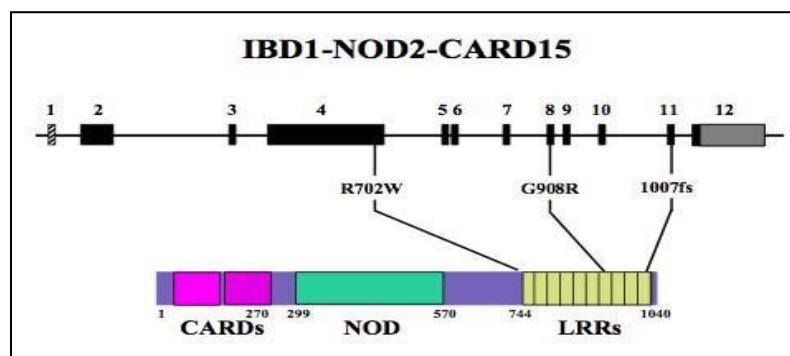


Figure19: Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes (Khalifé, 2016)

Ce gène présente des mutations chez seulement 50% des malades et tout de même chez 20% des sujets sains. Le gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie s'exprime. La valeur diagnostique du génotypage de CARD15/NOD2 ne permet donc pas aujourd'hui de remettre en question les outils diagnostiques classiques que sont la clinique, l'endoscopie,

l'histologie, la biologie et la radiologie. Il n'est donc pas utile actuellement de rechercher les sujets à risque de maladie de Crohn pour ce gène. **(Khalifé, 2016)**

1.6.2. La Flore du tube digestif

La flore que nous avons dans le tube digestif est constituée de nombreux germes bactériens mais qui vivent en équilibre avec notre système immunitaire. Elle est dite « endogène » (à l'intérieur) et « saprophyte » (qui vit dans l'organisme sans provoquer de maladie). Lorsqu'il existe un déséquilibre (infections, prises d'antibiotiques) des troubles digestifs apparaissent. Dans la maladie de Crohn, le rôle de cette flore intestinale semble exister. En effet, après une résection chirurgicale lors d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal avec anastomose iléocolique une récurrence endoscopique survient jusqu'à 80% des cas à un an. Il existe une modification de la flore bactérienne au niveau de cette anastomose avec une colonisation par une flore intestinale de type colique constituée en grand nombre d'*Escherichia coli* et d'*Entérocoque*. Cette modification de la flore intestinale n'apparaît pas chez les sujets présentant la même intervention pour une autre cause. La flore intestinale semble avoir une action sur le système immunitaire par l'intermédiaire des lipopolysaccharides qui interviennent comme activateur notamment sur les macrophages, les polynucléaires et les lymphocytes qui agissent dans la réponse de défense de l'organisme. La protéine NOD 2 en particulier intervient dans cette réponse immunitaire. Pour intervenir sur cette flore intestinale, l'utilisation des probiotiques qui sont des microorganismes non pathogènes ingérés vivant sous la forme de médicaments ou de produits alimentaires semblent avoir une efficacité dans le maintien de la rémission ou de prévention de la rechute de la maladie de Crohn. De la même façon, l'utilisation de prébiotiques qui sont eux des éléments alimentaires non digestibles (*Psyllium*) semblent aussi améliorer les patients avec une efficacité dans la maladie de Crohn aussi efficace que la sulfasalazine dans le maintien de la rémission. **(Khalifé , 2016)**

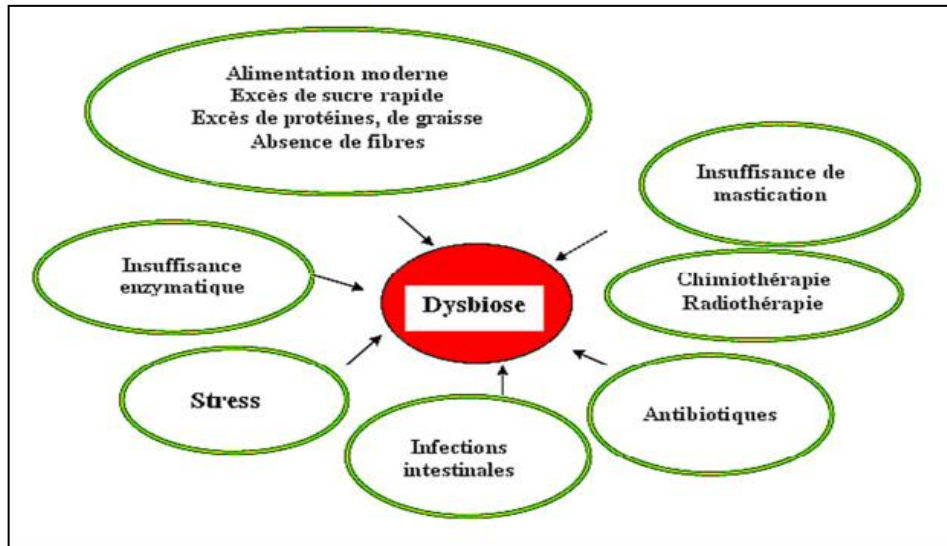


Figure 20 : Un déséquilibre de la flore ou dysbiose. (El Harrar, 2018)

Tableau 2: Les différentes bactéries de la dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn. (Delette, 2017)

Les bactéries	Commentaire
<i>Firmicutes (F. prausnitzii)</i>	Diminution
<i>Bifidobacterium (Bifidobacterium adolescentis)</i>	Diminution
<i>Clostridium grappes (IV et IXV)</i>	Diminution
<i>D. invisus</i>	Diminution
Lactobacilles	Diminution
<i>Entérobactéries (E. Coli)</i>	Augmentation
<i>R. gnavus</i>	Augmentation
<i>Pseudomonas</i>	Augmentation
<i>Bacteroidetes</i>	Augmentation

1.6.3. Théorie de l'immunité

Il semble de plus en plus clair que l'inflammation est de nature auto-immune (c'est-à-dire un dysfonctionnement du système immunitaire qui ne reconnaît plus certaines cellules appartenant pourtant à l'organisme). Il est de plus en plus probable qu'une telle réaction soit déclenchée par un agent infectieux. (Khalifé, 2016)

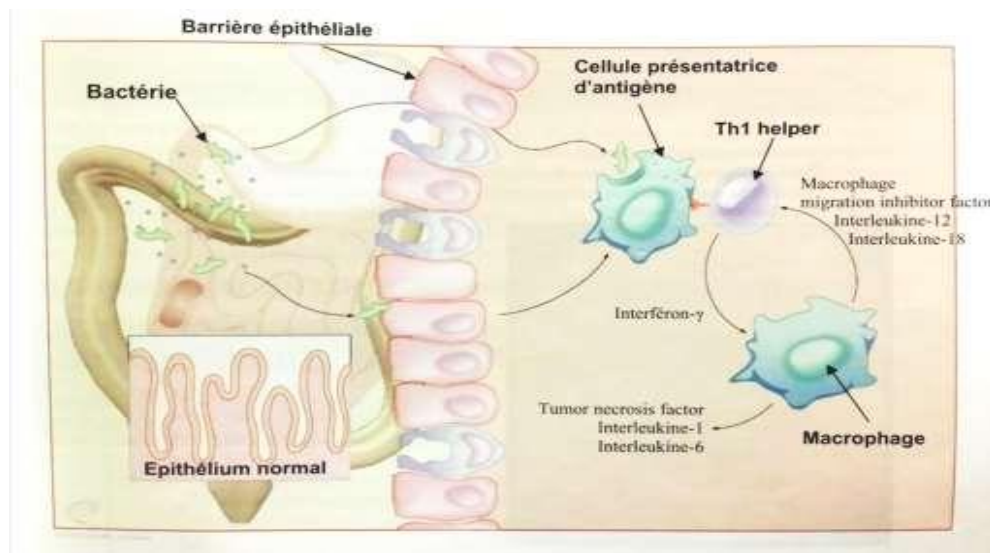


Figure 21 : Schéma représentant le mécanisme immunitaire intestinal d'un patient atteint de la maladie de Crohn, (Khalifé , 2016)

1.6.4. La théorie de l'environnement

Il est quasiment certain que les facteurs environnementaux ont un rôle important dans l'étiologie de la maladie de Crohn. Des études ont montré l'implication de plusieurs facteurs tels que le tabac, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alimentation, le stress et les infections. Les mécanismes par lesquels ces facteurs induisent ou réactivent une MC quiescente ne sont pas encore bien compris. De façon générale, ces facteurs pourraient altérer l'intégrité de la muqueuse, la réponse immunitaire ou la flore intestinale et favoriser l'inflammation. Le tabac reste le facteur le plus largement étudié dans la MC. Il a des effets opposés selon les MICI ; favorisant le développement de la MC, mais protégeant contre la recto-colite hémorragique (RCH). En effet, il y a plus de fumeurs chez les patients atteints de la MC que dans la population générale et le tabagisme entraîne une MC plus sévère et récidivante. (Morel, 2014)

Le stress a longtemps été proposé comme facteur de risque dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin. L'étude rétrospective de Goodhand et al. a montré une réduction des rechutes symptomatiques chez les patients traités par des antidépresseurs. Cependant le lien de causalité entre stress et MC reste à démontrer. (Morel, 2014)

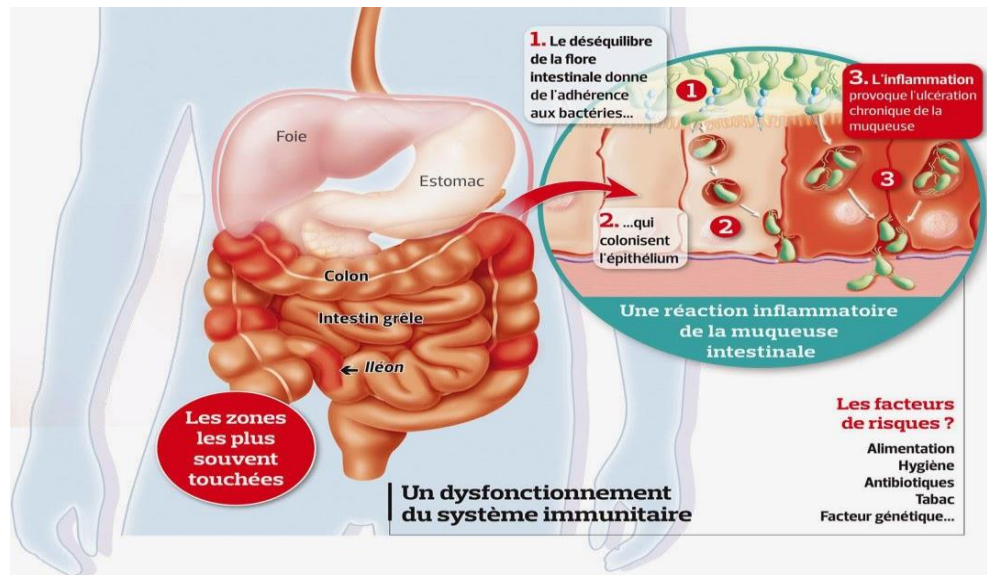


Figure 22 : schéma récapitulatif sur la physiopathologie de la maladie de Crohn

1.7. Stratégie thérapeutique

Objectif

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Crohn. Néanmoins, une prise en charge pluridisciplinaire permet de vivre normalement. Le traitement vise essentiellement à réduire les symptômes, calmer les poussées, prévenir les rechutes et améliorer la qualité de vie du patient. Pour cela, des mesures diététiques, médicamenteuses voire chirurgicales sont possibles. **(Parienté, 2018)**

La finalité du traitement est d'obtenir la cicatrisation des lésions de la muqueuse intestinale et de faire disparaître l'inflammation. **(Joubert et Juanati, 2018)**

1.7.1. Les mesures d'hygiène

Le traitement repose sur plusieurs approches, avec en premier lieu des mesures d'hygiène, et notamment l'arrêt du tabac, primordial. "Chez les fumeurs atteints de la maladie de Crohn, l'arrêt du tabac est extrêmement bénéfique : les poussées de la maladie s'espacent et deviennent moins sévères avec moins de complications. Il n'est pas rare qu'elles disparaissent. Arrêter le tabac aide à maintenir l'état de rémission. **(Parienté, 2018)**

1.7.2. Régime et plan diététique

Sur le plan alimentaire, les patients ne sont pas astreints à un régime particulier en période de rémission, les recommandations étant d'avoir une alimentation équilibrée. Pendant les poussées en revanche, les médecins conseillent un régime sans fibre (éviter les fruits et légumes, la

farine...), sans lait (mais avec yaourts et fromages) et sans polyols (tels que le sorbitol et autres édulcorants présents dans les sodas, gâteaux, bonbons, confitures... dits "sans sucre") afin de limiter les douleurs, la diarrhée et le risque d'occlusion. Les poussées sévères avec dénutrition peuvent nécessiter une alimentation assistée. **(Parienté, 2018)**

1.7.3. Le traitement médicamenteux

1.7.3.1. Médicaments anti diarrhéiques

Ces médicaments, qui peuvent soulager les crampes et la diarrhée, comprennent notamment le diphénoxylate, le loperamide, la teinture d'opium désodorisée et la codéine. Ils sont pris par voie orale, de préférence avant les repas. **(Walfish et Companioni ,2020)**

1. Les aminosalicylés

Les aminosalicylés sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation provoquée par la maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La sulfasalazine et les médicaments apparentés comme la mésalamine, l'olsalazine et la balsalazide sont des types d'aminosalicylés. Ces médicaments peuvent contrôler les symptômes et réduire l'inflammation, en particulier au niveau du côlon. Ces médicaments sont en général absorbés par voie orale. La mésalamine est également disponible sous forme de suppositoires ou de lavement. Les aminosalicylés ne sont pas aussi efficaces pour soulager les poussées sévères. **(Walfish et Companioni ,2020)**

2. Les corticoïdes

Ils sont utilisés en cas de poussées et généralement sur une période la plus courte possible en raison de leurs effets indésirables **(Waljee et al ,2017)** . peuvent être utilisés à la fois dans la RCH et la MC. Ils ont une action anti-inflammatoire et immunosuppressive particulièrement recherchée dans les pathologies étudiées ici. Les cortisones de synthèse vont agir en se fixant sur les récepteurs du cortisol. **(Masia , 2018)**

1.7.3.2. Les immunosuppresseurs

Ils sont utilisés historiquement comme le traitement de référence de la rémission pour les patients corticodépendants pour le maintien de la rémission et sont de moins en moins prescrits seuls mais plutôt en association avec les anti-TNF pour éviter l'immunisation contre ces derniers. l'azathioprine, methotrexane **(Hadoux, 2020)**.

1.7.3.3. Les biothérapies : (agents biologiques)

Les biothérapies ont vu le jour au début des années 2000. Elles s'opposent aux médicaments «classiques» issus de la chimie. Ce sont des protéines produites par des organismes vivants cellulaires, utilisées dans un but thérapeutique. Elles sont produites dans des bioréacteurs à partir de cultures de bactéries ou de cellules animales dont les gènes ont été modifiés pour produire les anticorps d'intérêt qui sont par la suite extraits et purifiés. Ces traitements ont permis de réduire de manière considérable la mortalité, la morbidité et d'améliorer la qualité de vie des malades. **(Hadoux, 2020)**

1.7.3.3.1. Les anti TNF alpha

Les anti-TNF infliximab puis adalimumab et le dernier golimumab ont révolutionné la prise en charge des MICI en repoussant les limites du traitement médical. Les premiers objectifs qui étaient le sevrage des corticoïdes, l'amélioration de la qualité de vie, la réduction des hospitalisations et du recours à la chirurgie ont été atteints avec succès. Aujourd'hui les objectifs du traitement sont encore plus ambitieux en essayant d'obtenir une rémission endoscopique. Ils sont indiqués dans la RCH ou MC actives modérées à sévères, de l'adulte et de l'enfant n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels. Cependant ils sont utilisés de plus en plus précocement. Les schémas thérapeutiques sont assez variables d'un patient à un autre et sont souvent individualisés afin de s'adapter au mieux à chacun. **(Masia, 2018)**

1.7.3.3.2. Les anti intégrines

L'anticorps intégrine $\alpha 4\beta 7$ vedolizumab **(Masia, 2018)**, médicament anti-adhésion des globules blancs, sélectif du tube digestif. Le mode d'action consiste à empêcher la migration des lymphocytes depuis l'endothélium vasculaire digestif vers la muqueuse intestinale. Cette action est ciblée puisqu'elle s'exerce exclusivement sur les vaisseaux digestifs. Les lymphocytes n'accèdent plus au tissu malade, l'inflammation n'est plus « entretenue » et s'éteint progressivement. **(Dewit, 2018)**

1.7.3.3.3. Les antagonistes des interleukines

L'interleukine (IL) -12 et l'IL-23 sont des cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines hétérodimériques partagent une sous-unité p40 commune. L'ustekinumab : un anticorps monoclonal IgGK entièrement humain **(Masia, 2018)**, En bloquant les interleukines 12 et 23, il empêche la différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes Th1/Th17, la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (dont le TNF α), la multiplication des lymphocytes

activés, et dès lors l'ensemble du processus inflammatoire. La première dose est intraveineuse, suivie d'injections sous-cutanées tous les 2 à 3 mois. (Dewit, 2018)

Quelques médicaments préconisés :

Tableau 3: médicaments dans la maladie de crohn en 2018 (Dewit, 2018)

Poussée	Maintien en rémission
<p>(Aminosalicylés): - Sulphasalazine, dérivés 5-ASA</p> <p>Antibiotiques : (abcès/fistule) - ciprofloxacine, métronidazole</p> <p>Corticoïdes - classiques - topiques (budésonide, Entocort®, Budenofalk®) action iléocolique droite</p> <p>Ac Anti-TNF - Infliximab (Remicade®, biosimilaires) iv - Adalimumab (Humira®) sc</p> <p>Anti α4β7 - Vedolizumab (Entyvio®) iv</p> <p>Anti IL12-IL23 - Ustekinumab (Stelara®) 2017 iv puis sc</p>	<p>(Aminosalicylés)</p> <p>Immunosuppresseurs - Azathioprine (Imuran®) - Mercaptopurine (Puri-Nethol®) - Méthotrexate (Ledertrexate®)</p> <p>Ac anti-TNF - Infliximab (Remicade®, biosim.) iv/8 sem - Adalimumab (Humira®) sc /2 sem</p> <p>Anti α4β7 - Vedolizumab (Entyvio®) iv /8 sem</p> <p>Anti IL12-IL23 - Ustekinumab (Stelara®) sc /8-12 sem</p>

1.7.4. Le traitement chirurgical :

Les indications d'un traitement chirurgical sont les suivantes :

- Obstruction intestinale
- Abcès ou fistule
- (parfois) une atteinte du gros intestin

Le traitement chirurgical consiste à réséquer le segment malade de l'intestin qui pourrait être à l'origine d'une obstruction. Il parfois difficile de définir les limites de la partie lésée et exérèse ne garantit aucunement l'absence de récurrence ; la moitié des patients traités chirurgicalement doivent subir une nouvelle intervention dans les 10 ans. Une stricturoplastie permet d'élargir une lumière rétrécie, à condition que l'affection ait cessé d'être évolutive ; cette méthode est moins radicale qu'une exérèse. les déviations pratiqués lorsqu'une résection risquait de poser des problèmes ne sont plus effectuées actuellement. (Henry et Thompson, 2004)

1.7.5. Les traitements naturels en cas de maladie de Crohn :

Plusieurs remèdes naturels (bicarbonate de soude, aloe vera...) peuvent contribuer à soulager les symptômes de la maladie de Crohn. Des premiers travaux se sont intéressés à leurs bénéfices, qui demandent toutefois à être précisés par des études de plus grande ampleur. Ces

remèdes ne doivent en aucun cas se substituer au traitement médicamenteux. Il est indispensable d'en parler à son médecin et de ne pas s'automédiquer. (Ysabelle, 2019)

2. La maladie polyarthrite rhumatoïde

2.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle touchant les articulations. Il s'agit plus précisément d'un Rhumatisme Inflammatoire Chronique (RIC), terme regroupant des pathologies très diverses ayant pour socle commun une inflammation chronique des articulations qui entraîne leur destruction irréversible.

La polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par une atteinte bilatérale et symétrique des articulations, évoluant par poussées avec tuméfaction synoviale et douleurs. L'évolution naturelle de la maladie se fait vers la déformation et l'érosion des articulations touchées avec une impotence fonctionnelle plus ou moins marquée.

Les principales articulations atteintes sont : les poignets, les métacarpo-phalangiennes, les inter phalangiennes proximales, les genoux, les métacarpo-phalangiennes, les épaules. Les hanches sont rarement atteintes et les inters phalangiens distaux sont constamment préservés. (Benfriha, 2018)

Les éléments constituant une articulation saine (**Figure 23**), sont les suivants : on retrouve notamment le cartilage qui recouvre les extrémités des os et des ligaments les reliant entre eux. Cet ensemble est enveloppé dans une capsule dont l'intérieur est tapissé par la membrane synoviale. Celle-ci est l'origine de la sécrétion de la synovie ou liquide synovial, dont le rôle est de lubrifier afin de faciliter les mouvements. (Gerhard, 2014)

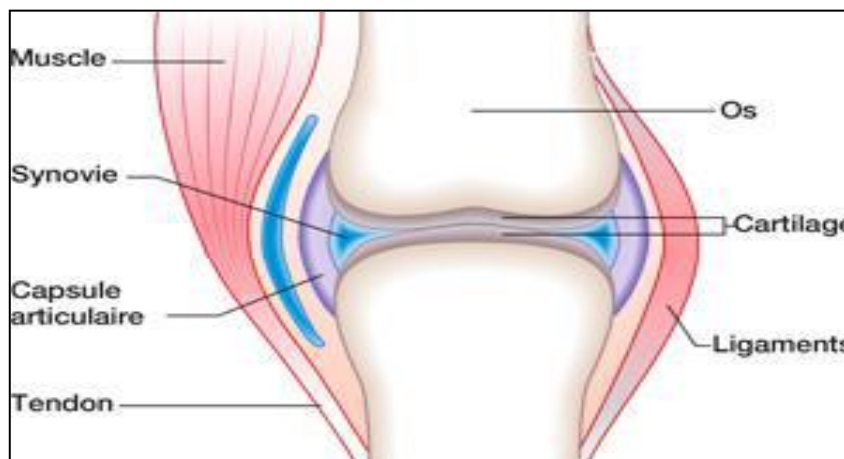


Figure 23: schéma d'une articulation saine (Société française de rhumatologie ,2012)

Lorsque le rhumatisme affecte plus précisément le cartilage ou la membrane synoviale, le terme utilisé est alors « maladie articulaire » ou « arthropathie ».

Le mot arthrite (**Figure 24**) désigne toute inflammation d'une ou plusieurs articulations de l'organisme. Cette inflammation peut être aiguë, c'est-à-dire d'apparition brutale et d'évolution rapide, ou au contraire chronique. Elle se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale (synovite) qui va sécréter de la synovie en quantité anormale et qui va s'accumuler dans l'articulation, et produire un épanchement de synovie. La synovite va engendrer un gonflement de l'articulation et la rendre douloureuse. (**Gerhard, 2014**)

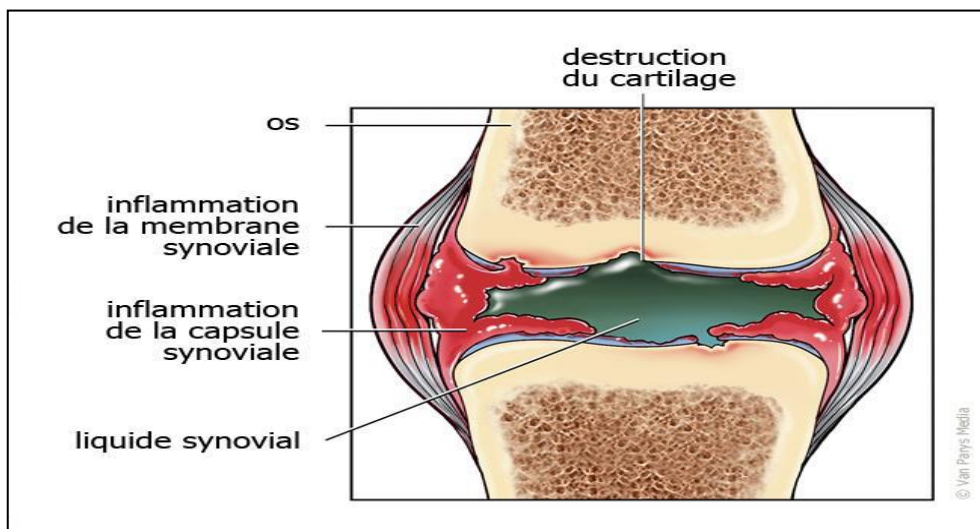


Figure 24 : Arthrite : inflammation d'une articulation (**Gerhard, 2014**)

2.2. Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle débute habituellement autour de cinquante ans, mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans. La PR est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans, mais ce déséquilibre du sex ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge. Sa prévalence en population générale est de l'ordre de 0,3 à 0,8 % chez l'adulte. Sa prévalence chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR est de l'ordre de 2 à 4 %, ce qui signifie en pratique que, malgré le sur-risque de nature génétique et environnementale conféré par l'existence d'un antécédent familial, plus de 95 % des apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR seront indemnes de la maladie. (**Marotte, 2018**)

2.3. Les facteurs déclenchant

2.3.1. Facteurs hormonaux

Une incidence plus importante de la PR chez la femme avec une sex-ratio d'1 homme pour 4 femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la PR. Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible. Ceci a été relié à une action immunomodulatrice de l' α foetoprotéine. Cependant, le post-partum immédiat et l'allaitement maternel constituent une période cruciale de flambée de la maladie. L'implication des facteurs hormonaux endogènes a été soulignée par plusieurs études décelant une hypo-androgénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas. En revanche, l'hormonothérapie exogène, que ce soit une pilule contraceptive ou un traitement hormonal substitutif, ne semble pas modifier l'incidence de la PR mais plutôt retarder son début et atténuer sa sévérité. (Ghozlani et al .,2017)

2.3.2. Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux sont actuellement incriminés dans le déclenchement de la PR. Parmi lesquels, des agents infectieux tel le Porphyromonas Gingivalis, germe responsable des parodontopathies, et par conséquent dans le développement de la PR est indiscutablement établie. D'autres agents viraux (Epstein- Barr), bactériens (Escherichia coli) et mycobactériens ont été impliqués dans le déclenchement de la PR. En effet, une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait initier la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants infectieux avec ceux de l'articulation. (Ghozlani et al .,2017)

La protéine de choc thermique HSP65 possède une structure voisine à celle d'une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 de l'Escherichia coli est reconnue par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR. Les agents infectieux peuvent ainsi induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR) qui reconnaissent les molécules exprimées par les micro-organismes. (Morel et al . ,2004).

Concernant le tabac, il est actuellement un acteur principal de l'activité et de la sévérité de la PR. Enfin, d'autres facteurs environnementaux sont impliqués dans le déclenchement de la PR comme le statut social, la vie urbaine, le climat froid et humide, mais le lien de causalité reste à prouver. (Ghozlani et al .,2017)

2.3.3. Facteurs génétiques :

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes est en moyenne de 13 %. L'association génétique la plus forte est celle observée avec les gènes codant pour les molécules human leukocyte antigen (HLA) de classe II et qui sont surtout exprimées sur la membrane des cellules présentatrices d'antigène (CPA). En effet, les gènes HLADR1 et DR4 sont présents respectivement dans 30 et 60 % des cas de PR. Ces molécules HLA se caractérisent spécifiquement par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond étrangement au site impliqué dans la reconnaissance antigénique au cours de la PR. Cette séquence commune, appelée également "épitope partagé", pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T. (Morel *et al*, 2004)

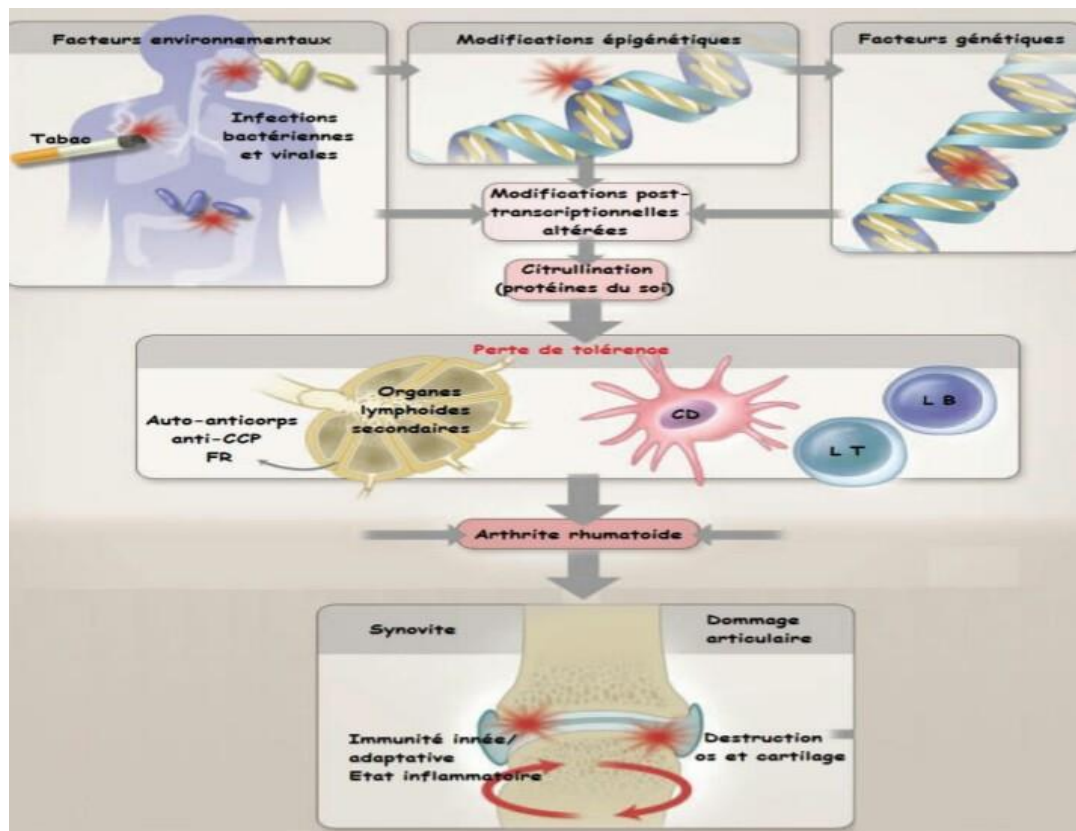


Figure 25: les différents facteurs intervenant dans la survenue de la PR (Beramtane Raaf, 2017)

2.4. Physiopathologie

Le siège inflammatoire de la PR est la membrane synoviale. Une surproduction de liquide synovial au niveau de l'articulation est observée, générant son gonflement et une douleur, ayant pour origine une multiplication anormale des cellules entraînant un épaissement de la membrane synoviale (le pannus synovial). La persistance de l'inflammation se répercute sur tous les éléments de l'articulation : cartilage, os, ligaments, tendon. La PR est liée à des anomalies de l'immunité à

médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : l'initiation, le recrutement cellulaire et l'inflammation et la prolifération synoviale, la destruction de l'articulation et la réparation. Ces différentes phases peuvent être individualisées de manière schématique, mais sont en réalité très intriquées. **(Pillon et Michiels, 2013)**

2.4.1. Phase d'initiation

Le premier événement de la PR pourrait être une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor (TNF) α et l'IL-6. Des autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) pourraient être incriminés, comme des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus. **(Pillon et Michiels, 2013)**

2.4.2. Phase de recrutement et inflammation

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ces derniers contribuent ensuite au recrutement non spécifique des lymphocytes T et des polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNF α , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

Les macrophages interagissent in situ avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). **(Pillon et Michiels, 2013)**

2.4.3. Phase de réparation

La phase de réparation : qui est responsable de la fibrose articulaire, est contemporaine de celle de destruction, mais ne compense pas ce dernier processus. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF β . **(Pillon et Michiels, 2013)**



Figure 26 : déformation de la main

Figure 27: déformation de l’avant pied

(Faure et Bouvard .2011)

2.5. Diagnostic

Les progrès effectués dans la recherche moléculaire ont modifié l’approche diagnostic de la PR. Jusqu’à quelques années les critères de références étaient ceux de l’American collège of rheumatology (ACR) de 1987.

Tableau 4 : (Moutet, 2013)

Critères	Définition
1. Raideur matinale	Raideur articulaire ou périarticulaire \geq 1 h
2. Arthrites touchant au moins 3 groupes articulaires	Gonflement simultané d’au moins 3 articulations par hypertrophie des tissus mous ou par épanchement articulaire (et non hypertrophie osseuse), observés par un médecin, parmi 14 groupes articulaires : IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles et MTP
3. Arthrites touchant la main	Gonflement d’au moins un des groupes articulaires suivants : IPP, MCP et poignet
4. Arthrites symétriques	Atteinte simultanée d’un même groupe articulaire de façon bilatérale (l’atteinte bilatérale des MCP, IPP et MTP est acceptée, même en l’absence de symétrie parfaite)
5. Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés observés par un médecin, sur les crêtes osseuses, les faces d’extension ou les régions périarticulaires
6. Facteur rhumatoïde sérique	Taux sérique de FR anormal par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale
7. Anomalies radiographiques	Anomalies radiographiques typiques de la PR sur les clichés de mains et de poignets par voie antéropostérieure, incluant érosions osseuses ou déminéralisation en bande indiscutable

Ces critères sont précis pour une PR en phase d'état mais limitatifs pour déceler une polyarthrite précoce.

Aujourd'hui les critères de référence diagnostique sont ceux de l'ACR/EULAR de 2010. (Moutet, 2013)

Tableau 5 : Critères de classification de l'ACR /EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde (Moutet, 2013)

TABLEAU 2 Critères de classification de l'ACR/EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde	
Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations	1
1 à 3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4 à 10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif OU ACPA fortement positif	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

ACPA : anticorps antiprotéines citrullinées ; CRP : protéine C-réactive ; FR : facteur rhumatoïde ; IPP : interphalangienne proximale ;

2.5.1. Signes cliniques

Le diagnostic sera envisagé dès la présence d'une synovite articulaire. L'atteinte des poignets et des métacarpo-phalangiennes souvent symétrique, associée à une raideur matinale évoquera la maladie. (Moutet, 2013)

2.5.2. Examens biologiques

Ils permettront de contrôler la présence d'un syndrome inflammatoire. On recherchera la présence de facteurs rhumatoïdes (souvent absents les six premiers mois) et on dosera les anticorps anti CCP dont la sensibilité est de 50% et la spécificité de 97% dans la PR débutante. (Moutet, 2013)

2.5.3. Examens radiographiques

On effectue des radiographies de face, profil et trois quart des pieds et des mains, à la recherche d'une déminéralisation épiphysaire, un pincement articulaire et des érosions. Cet examen est souvent peu significatif dans la PR débutante. (Moutet, 2013)

2.5.4. Stratégie : tableau 2 dans la figure = tableau 5

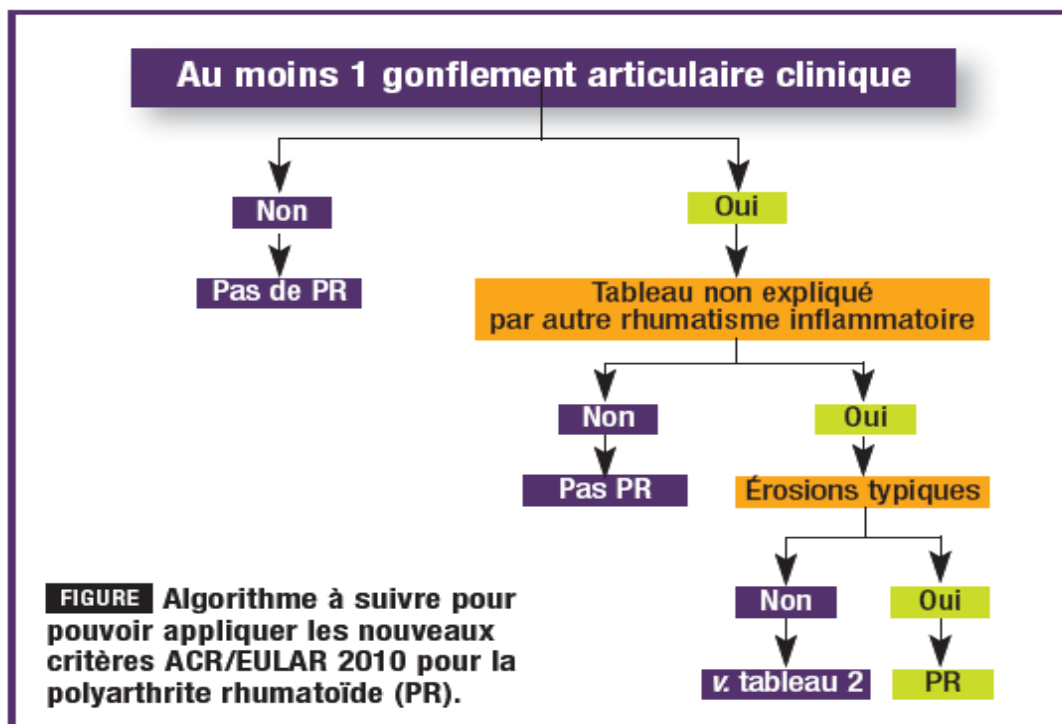


Figure 28 : Algorithme à suivre pour pouvoir appliquer les nouveaux critères de l'ACR /EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde (Moutet, 2013)

La recherche d'une synovite puis le diagnostic différentiel d'avec un autre rhumatisme inflammatoire sont les premiers éléments. Vient ensuite la biologie et les examens radiologiques. Le dosage des ACPA est important, il permet de diagnostiquer une PR ACPA+ dite séropositive (présence d'ACPA anti CCP) représentant 80% des PR, ou ACPA- séronégative. La PR ACPA+ est prédictive d'une atteinte structurale articulaire plus importante. (Moutet, 2013)

2.6. Stratégie thérapeutique

La mise en oeuvre d'un traitement approprié au cours de la PR est essentielle pour maintenir l'intégrité articulaire. Plus la maladie évolue, moins elle répond au traitement. Il est démontré qu'un traitement précoce contrôle l'inflammation de la synoviale et ralentit et peut même stopper la progression radiologique de la maladie. Les objectifs du traitement sont de contrôler les signes et symptômes de la PR et de restaurer la fonctionnalité articulaire en prévenant les dégâts articulaires. Si les lésions sont établies, le traitement a pour objectif d'en interrompre l'évolution (**Kaye et al., 2008**). Cependant, quel que soit le traitement entrepris, il est impossible d'obtenir une rémission complète. De nouveaux traitements sont maintenant utilisés.

2.6.1. Traitements pharmacologiques

Leur objectif est d'induire une rémission et d'empêcher une dégradation ultérieure de la mobilité articulaire. Il existe plusieurs possibilités d'associations et chacun des médicaments concernés peut être introduit dans le traitement suivant un ordre variable. Il existe cinq grandes classes de traitements : les AINS, les corticoïdes, les traitements de fond antirhumatismaux (DMAR) et les traitements biologiques. (**Kaye et al., 2008**).

2.6.1.1. Analgésiques :

Les antalgiques contrôlent la douleur dans les formes légères ou modérées de la PR. Les agents utilisés sont le paracétamol, le tramadol, la capsaïcine et les opiacés. Ces agents sont souvent associés aux autres traitements. (**Kaye et al., 2008**)

2.6.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ont à la fois un effet analgésique et des propriétés anti-inflammatoires mais ne changent pas l'évolution de la maladie. Les agents les plus utilisés sont l'ibuprofène, l'aspirine. Ils inhibent les cyclooxygénases de type I et II. Le principal problème tient à leur toxicité gastrique. Les inhibiteurs sélectifs des COX-2 sont aussi efficaces que les AINS classiques avec une moindre toxicité gastrique. Les anti-COX-2 actuellement commercialisés sont le célécoxib et le valdécoxib. La diminution du métabolisme de prostacycline et de thromboxane est compensée par une production accrue de prostacycline de la part des cellules endothéliales et non endothéliales. Les plaquettes dépourvues de noyau ne peuvent augmenter la production de thromboxane et la conséquence en est une diminution de l'agrégation plaquettaire. Les anti-COX-2 n'ont aucun effet sur l'agrégation plaquettaire et préservent l'hémostase. (**Kaye et al., 2008**)

2.6.1.3. Glucocorticoïdes

Les plus communs des glucocorticoïdes sont la prednisone et la prednisolone. Les glucocorticoïdes peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse ou intra-articulaire. Leur puissance est supérieure à celle des AINS mais ils induisent de nombreux effets secondaires, tels que l'insuffisance surrénale, les ulcères gastriques et l'ostéoporose. La décision de l'initiation d'un traitement corticoïde doit prendre en compte les risques liés au traitement. Certains facteurs peuvent en contre-indiquer l'usage comme l'hypertension, le diabète, la cataracte et le glaucome et les facteurs de risque d'ostéoporose). Les cliniciens doivent expliquer les risques potentiels, attirer l'attention sur la nécessité de limiter la durée et sur la difficulté d'arrêter le traitement. De plus, les patients doivent être éduqués à la limitation des risques cardiovasculaires (arrêt du tabagisme. . .). (Kaye et al .,2008)

2.6.1.4. Traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs)

Ces agents comprennent un large groupe de médicaments qui réduisent la progression de l'érosion articulaire. Ces agents ont un début d'activité progressif et aucune efficacité analgésique. Ils incluent l'hydroxychloroquine, le cyclophosphamide et le méthotrexate. Leur action est probablement liée à la réduction de la phagocytose et de la réponse immune . (Kaye et al, 2008)

2.6.2. Traitement chirurgical

De nos jours encore, la polyarthrite rhumatoïde peut provoquer de profondes lésions osseuses et articulaires, obligeant le patient à recourir à la chirurgie. Cette dernière sera essentiellement recommandée dans les cas de troubles articulaires persistants. La chirurgie sera particulièrement indiquée en cas de symptômes articulaires locaux persistants. (Gerhard,2014)

L'intérêt de la chirurgie est, tout d'abord, de réguler la douleur tout en améliorant le fonctionnement de l'articulation afin de limiter l'incapacité fonctionnelle. Elle permet également d'éviter les déformations articulaires ainsi que les ruptures de tendons .(HAS, 2007)

Elle répond à deux principes généraux :

-la chirurgie dite conservatrice ayant pour but de tenter d'arrêter la destruction de l'articulation via l'excision du pannus synovial, Les interventions chirurgicales possibles au cours de la pathologie sont variables et nombreuses. En effet, elles dépendent de la localisation et de la gravité de l'atteinte articulaire. Les principaux actes chirurgicaux sont :

- l'arthrodèse qui consiste au blocage incomplet ou total de l'articulation,

- l'arthroplastie se définit par la pose d'une prothèse,
- la synovectomie qui consiste en l'ablation partielle ou totale de la membrane synoviale.

L'arthroplastie et l'arthrodèse seront réservées aux stades avancés de l'évolution de la PR. (Gerhard, 2014)

3. Sclérose en plaque

3.1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap d'origine non traumatique chez le sujet jeune. Il s'agit d'une pathologie auto-immune chronique qui touche le système nerveux central (SNC) dont l'origine est un mécanisme à la fois inflammatoire et neurodégénératif. La sclérose en plaques a été définie en 1868 par J-M Charcot, les premières descriptions cliniques qui évoquaient cette pathologie date du XIV^{ème} et XIX^{ème} siècle. (Fouchard-Lecoite, 2016)

3.2. Epidémiologie

L'incidence de la SEP (nombre de cas observés par an) se situe de 3 à 5 pour 100 000 habitants par an en Europe et aux Etats-Unis. Sa prévalence (nombre de cas pour une population déterminée) varie entre 30 et 100 pour 100 000 habitants , l'affection est plus fréquente chez la femme avec un ratio approximatif de trois pour deux , le pic d'incidence maximum se situe autour de l'âge de trente ans , l'affection débute rarement chez l'enfant ou chez les adultes au-delà de soixante ans , on pense que l'affection est à une atteinte virale préalable de système nerveux centrale chez des sujets génétiquement prédisposé , ensuite survient une réponse immunologique anormale dans le système nerveux central . Il n'a jamais été découvert de matériel viral dans le cerveau de sujets atteints. (Perkin.2000)

3.3. Symptômes

Les symptômes de la SEP sont caractérisés par des phases aiguës de déficits neurologiques en récurrence. Ils dépendent des régions du système nerveux central qui sont atteintes, et du niveau de démyélinisation et d'inflammation présentée par ces zones .Les axones démyélinisés peuvent ainsi devenir hyperexcitables et générer spontanément la perception de lumière clignotante. Pour la grande majorité des patients, la maladie débute par un épisode clinique isolé, régressant spontanément, qui implique le nerf optique, le tronc cérébral ou la moelle épinière. Les symptômes observés sont très hétérogènes et non spécifiques. Ils peuvent être uniques ou associés. On distingue différents symptômes cliniques. (Thompson et al., 2018)

-Les troubles visuels (perception de flashes lumineux, oscillopsie, baisse de l'acuité visuelle lors des mouvements oculaires).

-Les troubles de l'humeur (dépression et instabilité émotionnelle).

-Les troubles cognitifs (langage).

- Les troubles de la sensibilité.

-Les troubles de l'équilibre (vertiges).

Ces troubles sont souvent associés à une fatigue importante et à des douleurs (neuropathique, névralgie du nerf trijumeau, musculosquelettique, migraine). (**Talmont et al ., 2020**)

3.4. Physiopathologie :

La SEP est une maladie neurodégénérative démyélinisante du SNC. La progression de la SEP se fait en plusieurs étapes (**Kamm et al., 2014**) (**Figure 29**) :

- D'abord une atteinte de la gaine de myéline qui a pour conséquence un ralentissement et une perturbation de l'influx nerveux .Ensuite, pour faire face à ce défaut de conduction, une remyélinisation plus ou moins complète s'accompagnant d'une cicatrisation et une récupération de la gaine de myéline et donc un rétablissement de l'influx nerveux ; ceci permet d'atténuer les symptômes de la SEP après une poussée .Au fil du temps, la démyélinisation peut en revanche s'aggraver, conduisant à une dégénérescence de l'axone lui-même et par conséquent à un blocage de l'influx nerveux. Ceci traduit cliniquement par l'aggravation des symptômes et l'installation des handicaps irréversibles. (**Sghaier, 2019**)

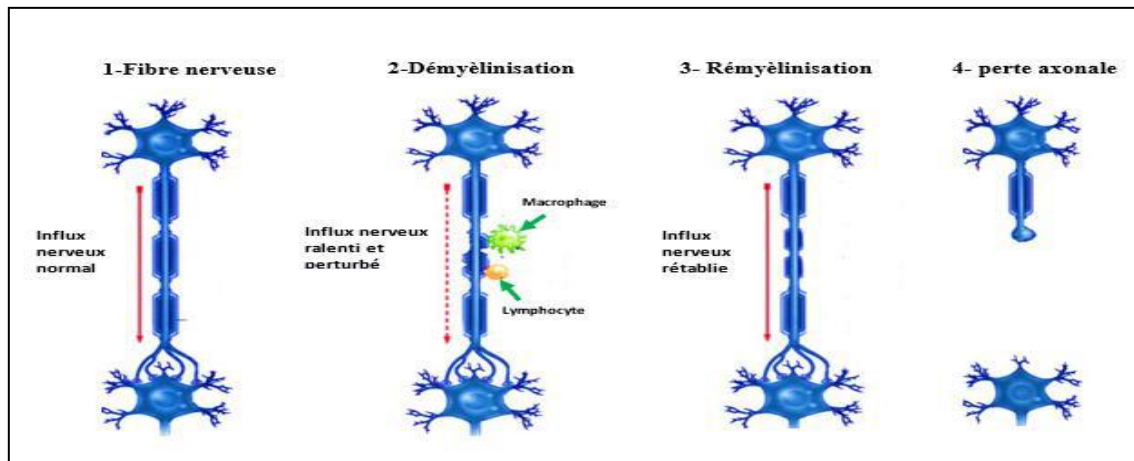


Figure 29 : la physiopathologie de la sclérose en plaque (Sghaier, 2019)

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Au début de la SEP récurrenterémittente (SEP-RR), la pathologie de la maladie est dominée par des lésions inflammatoires focales de la substance blanche résultantes de la rupture de la BHE, caractérisée par une démyélinisation primaire qui peut évoluer vers une altération de la conduction nerveuse, une perte axonale et une gliose réactive. (Kamm *et al.*, 2014)

Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus. Cependant, il est bien connue que le processus inflammatoire met en jeu une altération de la réponse immunitaire qui pourrait contribuer à la mort des oligodendrocytes, à la démyélinisation, et même à des lésions axonales ou neuronales. Il est généralement admis que ce processus immunitaire met en jeu l'activation inhabituelle des lymphocytes T et B. Les lymphocytes T auto-réactifs, activés en dehors du SNC, traversent la BHE, sont réactivés par des cellules présentatrices d'antigène (Ag) locales, tels que les macrophages, suite à une expression excessive de certains Ag du soi. La sécrétion des cytokines pro inflammatoires stimule les cellules microgliales et les astrocytes, recrute d'autres types cellulaires inflammatoires tels que les lymphocytes B, qui à leur tour stimulent les plasmocytes pour sécréter des immunoglobulines dirigées contre la gaine de myéline. Ce processus inflammatoire conduit à une lésion partielle ou totale de la gaine de myéline et secondairement à une dégénérescence axonale. (Sghaier, 2019) (Figure 30)

Une remyélinisation plus au moins complète est possible afin de réparer les tissus endommagés, ceci se traduit cliniquement par l'apparition des plaques de remyélinisation dites séquelles ou « fantômes ». (Sghaier, 2019)

La lésion axonale est généralement considérée comme un événement secondaire aux lésions de la myéline. Cependant, une lésion axonale primaire pourrait également déclencher une

démýélinisation secondaire et une inflammation. Ceci reste toujours un sujet de débat. (Sghaier, 2019)

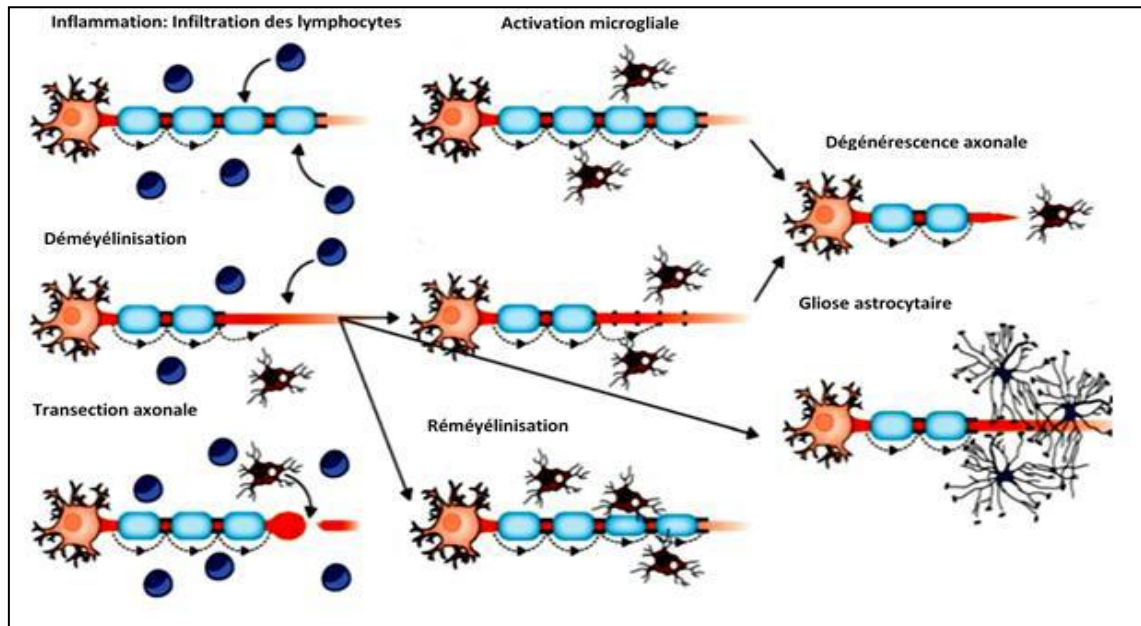


Figure 30 : La pathogenèse de la SEP (Sghaier, 2019)

La pathogenèse de la SEP fait appel à plusieurs mécanismes: d'abord une rupture de la BHE et une inflammation provoquée par les lymphocytes; ensuite une démyélinisation altérant l'influx nerveux; une remyélinisation peut se produire afin de restaurer la conduction saltatoire normale de l'influx nerveux; au fil du temps, une gliose astrocytaire caractérisée par une activation microgliale accru ce qui pourrait conduire à une dégénérescence axonale. (Sghaier, 2019)

Les plaques de démyélinisation sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire de lymphocytes et de macrophages. Il existe ainsi deux types de plaques selon le degré d'atteinte de la myéline et de l'axone. Des plaques dites **récentes ou actives**, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats des cellules lymphocytaires T (CD8 et CD4), des macrophages contenant les débris myéliniques, d'une gliose réactionnelle (réaction des astrocytes) peu abondante et d'un oedème témoignant de la rupture de la BHE. Des plaques dites **anciennes, inactives**, où le processus de démyélinisation est complété. Elles sont caractérisées par une gliose cicatricielle intense qui est la cause d'une perte axonale. (Sghaier, 2019)

3.5. Diagnostic

Le diagnostic de la SEP impose un lourd fardeau à la personne atteinte. (Pike et al., 2012). Le médecin doit se fier à un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. Ainsi, le diagnostic de la SEP repose à la fois sur la description de symptômes cliniques par le patient, sur l'examen clinique et sur les résultats d'examens complémentaires notamment les preuves par imagerie par résonance magnétique (IRM) .(Sghaier, 2019)

3.5.1. L'Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic de la SEP. Il constitue actuellement l'examen paraclinique le plus utile pour le diagnostic positif et différentiel de la SEP. Cet outil permet un examen précoce de la maladie en s'appuyant sur les critères établis par McDonald en 2001 et actualisés par Polman en 2005. Les nouveaux critères diagnostiques de McDonald 2010 permettent d'établir le diagnostic de SEP dès la première IRM pour les patient ayant présenté un SCI .Il existe plusieurs types de séquences et d'images IRM:

- **Les séquences pondérées en T1** : ces séquences anatomiques ont un faible contraste .Les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, communément appelées **lésions hypo intenses** ou « **trous noirs** ». Ces séquences sont utilisées pour mettre en évidence une fixation anormale de produit de contraste, le gadolinium qui traverse la BHE endommagée par l'inflammation (notons que dans un cerveau normal, la BHE étant intacte, le produit de contraste ne peut pas y pénétrer). Après injection de gadolinium, on observe ainsi une coloration blanche et très intense de la lésion. Cette augmentation de contraste montre ainsi l'existence d'une rupture de la BHE et donc d'une activité inflammatoire évolutive ou « plaque active » (critère de dissémination temporelle) (*MIPSEP*). L'injection de gadolinium permet donc de rehausser les signaux et de localiser des plaques datant de moins d'un mois, permettant de distinguer les plaques récentes des anciennes et donc de suivre l'évolution de la maladie. (Sghaier, 2019)

- **Les séquences pondérées en T2/ FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)**: ici la substance grise est plus claire que la substance blanche. Contrairement aux séquences pondérées en T1, les **plaques** sont **hyperintenses**, c'est à dire qu'elles apparaissent plus claires que la substance blanche (**Figure 33**)

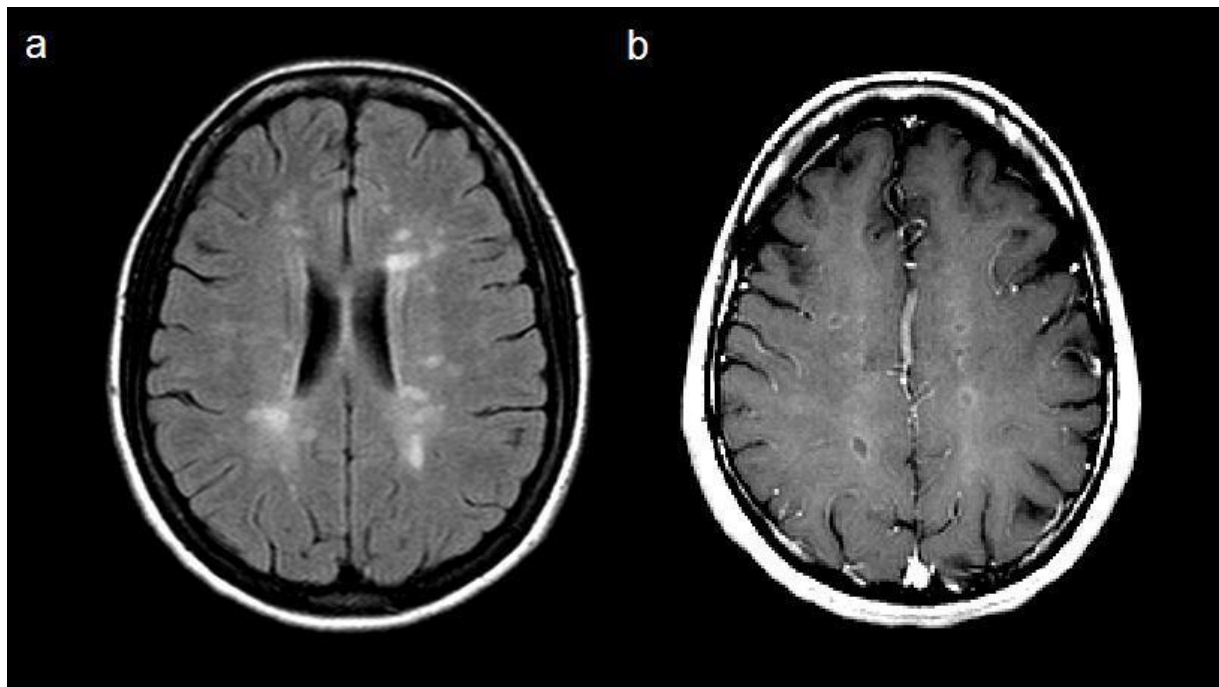


Figure 31 : (a) IRM cérébrale en T2 (b) Lésions T1 prenant le gadolinium (**Buzzard et al ., 2012**)

3.6. Stratégie thérapeutique

3.6.1. Traitement de poussé

3.6.1.1. Par corticoïde

Il repose sur les corticoïdes à fortes doses par voie intraveineuse et le repos. Le traitement des poussées nécessite des injections intraveineuses de méthylprednisolone. Elles permettent de réduire la durée et l'intensité des symptômes. Néanmoins, ce traitement n'apporte aucune amélioration à moyen et long termes, et ne permet pas de prévenir la réapparition d'une poussée . (**Pérennes et al., 2008**).

Tandis que la corticothérapie per os au long cours n'est pas recommandée en raison des nombreux effets indésirables des corticoïdes (ostéoporose, insomnie, hyperglycémie, hypertension artérielle transitoire...). (**Azouni, Rajhi, 2015**)

3.6.2. Traitement de fond

Le traitement de fond vise à ralentir l'évolution de la maladie. Il est représenté deux principaux mécanismes d'action: l'immunomodulation et l'immunosuppression. (**Azouni.Rajhi, 2015**)

3.6.2.1. Les immunomodulateurs

Le traitement de référence repose sur l'interféron bêta (IFN β , tableau 1), analogue recombinant de la protéine endogène sécrétée par l'organisme en réponse à l'agression d'un agent étranger et capable de se lier à ses récepteurs spécifiques présents à la surface des lymphocytes et des macrophages. Sont actuellement commercialisées différentes formes : naturelle (IFN β 1a) et légèrement modifiée, avec la substitution d'une sérine par une cystéine, et non glycosylée (IFN β 1b). De son côté, l'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique constitué de quatre acides aminés naturels (L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine) qui lui confèrent une structure proche d'un antigène majeur de la myéline (protéine basique la myéline [PBM]), homologie qui permettrait une déviation de la réponse immunitaire. Par ailleurs, l'interféron et le glatiramère sont capables de réguler la leucodiapédèse en modifiant la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE), limitant ainsi l'accès des globules blancs immunocompétents au niveau du SNC. (Faure, 2016)

Le tériflunomide : inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déhydrogénase (DHO-DH), enzyme mitochondriale, permet de ralentir la prolifération des lymphocytes B et T activés. (Faure, 2016)

3.6.2.2. Les immunosuppresseurs

Le mitoxantrone : est un agent intercalant initialement utilisé en cancérologie ayant démontré son intérêt dans la SEP.

Le fingolimod : est un modulateur, antagoniste fonctionnel, des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) présents à la surface des lymphocytes T, empêchant leur sortie des ganglions lymphatiques. Cette séquestration des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques entraîne une redistribution de ces cellules immunitaires avec une baisse du taux circulant et de leur infiltration dans le SNC. (Faure, 2016)

Des alternatives sont proposées

L'azathioprine: constitue un traitement de fond historique de la SEP. Ce médicament est progressivement remplacé par le mycophénolate mofétil, immunosuppresseur mieux toléré. Le cyclophosphamide : est utilisé en pratique dans les formes progressant rapidement. Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une protéine de surface des lymphocytes et monocytes appelée intégrine alpha 4. Le blocage de l'interaction VLA-4/VCAM-1 empêche l'adhésion et la migration des leucocytes à travers la barrière hématoencéphalique pour atteindre le SNC. (Faure, 2016)

Tableau 6 : Principaux traitements médicamenteux de la sclérose en plaque (Faure ,2016)

Tableau 1. Principaux traitements médicamenteux de la sclérose en plaques.					
Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Immunomodulateurs	Interféron (IFN) β 1a	Avonex®	Sol inj en seringue ou stylo 30 μ g/0,5 mL (6 MUI)	30 μ g en IM une fois/semaine	10 heures
		Rébit®	Sol inj en seringue ou stylo 8,8 μ g (2,4 MUI), 22 μ g (6 MUI) et 44 μ g (12 MUI), sol inj en cartouche 22 μ g/0,5 mL et 44 μ g/0,5 mL	44 μ g en SC trois fois/semaine (instauration progressive)	50-60 heures
	IFN β 1a pégylé	Plégridy®	Sol inj en seringue ou stylo 125 μ g	125 μ g en SC tous les 14 jours (instauration progressive)	78 heures
	IFN β 1b	Bétaféron®, Extavia®	Pdre p sol inj 250 μ g/mL (8 MUI)	250 μ g en SC tous les deux jours (instauration progressive)	5 heures
	Acétate de glatiramère	Copaxone®	Sol inj en seringue 20 mg/mL	20 mg en SC tous les jours	
	Térfilunomide	Aubagio®	Cp pell 14 mg	14 mg une fois/jour avec ou sans aliment	19 jours
	Diméthylfumarate	Tecfidéra®	Gélule gastro-résistante 120 et 240 mg	120 mg deux fois/jour pendant sept jours, puis 240 mg deux fois/jour au moment des repas	1 heure
Immunosuppresseurs	Mitoxantrone	Eisep®, Novantrone®	Sol à diluer p perf 2 mg/mL	12 mg/m ² /mois en perfusion IV pendant six mois (maximum 20 mg/perfusion)	3 heures
	Fingolimod	Gilenya®	Gélule 0,5 mg	0,5 mg une fois/jour plutôt au cours des repas	6 à 9 jours
	Natalizumab	Tysabri®	Sol à diluer p perf 300 mg	300 mg en perfusion IV toutes les quatre semaines	16 jours

IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutané.

Conclusion

L'inflammation est la première réaction de l'organisme et occupe une part importante de la réponse immune innée. Elle est souvent nécessaire au développement de la future réponse adaptative. Elle est dirigée contre des agressions qui sont infectieuses le plus souvent, mais aussi traumatiques, tumorales et auto-immunes. La finalité d'une réaction inflammatoire, réaction physiologique de défense de l'organisme contre une agression, est triple : détruire l'agent agresseur, détruire les tissus lésés et aboutir à une cicatrisation. Supprimer un processus inflammatoire ne constitue donc pas forcément un acte thérapeutique bénéfique. Cependant en devenant chronique, elle peut présenter des effets délétères.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et stéroïdiens sont largement prescrits en raison de leur efficacité dans la prise en charge de la douleur, de la fièvre, de l'inflammation et des troubles rhumatismaux. Cependant, leur utilisation thérapeutique à long cours est souvent associée à des effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale. Ces effets indésirables sont généralement liés à l'inhibition des isoenzymes cyclo-oxygénases (COX 1 et COX 2) par les anti-inflammatoires. L'apparition des AINS sélectifs de la COX 2 appelés coxibs vient réduire les effets secondaires gastro-intestinaux, mais ils induisent un risque cardio-vasculaire. Dans ce contexte, le recours aux ressources naturelles et plus particulièrement aux plantes médicinales devient une importante voie alternative à explorer afin de découvrir des médicaments efficaces à moindre effets secondaires.

Les maladies inflammatoires chroniques sont la troisième cause de la mortalité, après les affections cardiovasculaires et les cancers. Une modulation thérapeutique à différentes étapes de l'inflammation et de la production de ses médiateurs, afin d'empêcher l'activation inappropriée des cellules inflammatoires, a été envisagée et constitue la cible privilégiée de plusieurs molécules anti-inflammatoires. Plusieurs chercheurs se sont intéressés à de nouvelles alternatives thérapeutiques comme la phytothérapie, l'aromathérapie, la supplémentation alimentaire et la mycothérapie.

*Références
bibliographiques*

Amar, M. (2015). Récidives postopératoires de la maladie de crohn facteurs prédictifs et prévention. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université 1Ahmed Ben Bella d'Oran, Algérie. P: 11-12

Annick,A.A.(2018). Evaluation des activités anti-inflammatoire et antioxydante de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn. (Fabaceae).Thèse de doctorat en pharmacie .Université de Félix Houphouet Boigny, Cote d'Ivoire .P : 8-10

Aymeric ., Jean-Luc ., Gérard Lefranc .(2009). Immunologie humaine. *De Boeck Supérieur*. 59p

Azouni Rajhi,M.(2015). La sclérose en plaques ; physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. Thèse de doctorat en pharmacie .Université Joseph Fourier .P : 86-87

Baud, L. (2001). Mécanismes d'interruption de la réaction inflammatoire et leur contrôle. *Nutrition Clinique Métabolique* , **15**, 11-15.

Béné,M-C ., Faure , G-C ., Genetet , B .,Kolopf Sakda , M-N., Perdriger,A.(2005) :Cahier de formation Bioforma ; L'inflammation. Chapitre 1. 23p

Benfriha, A. (2018) : Polyarthrite rhumatoïde ; de la physiopathologie à la thérapie. Université de Limoges. P : 19

Beramtane Raaf, N. (2017). Aspects immunogénétiques de la polyarthrite rhumatoïde en Algérie. Thèse de doctorat en sciences médicales .Université d'Alger 1BenYousef Ben Khedda, Algérie .P : 48

Betina-Benchair, S. (2014). Isolement et caractérisation de saponosides extrait deux plantes médicinales *Cyclamen africanum*, *Zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire .Thèse de doctorat en biologie et écologie et en pharmacognosie .Université de Constantine 1, de bourgogne .Algérie, France .P :58-61

Boukhira,S.(2017) .Vers d'innovants conservateurs naturels pour la cosmétique Applications du challenge test et évaluation de leurs activités biologiques. Thèse de doctorat en biologie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. P : 36

Bounihi, A. (2016). Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées).Thèse de doctorat en Sciences du Médicament, Université Mohamed V. Rabat. P: 52

Burmester ,T.,Weich , B., Reinhardat,S.,Hankeln, T.(2000).A vertebrate globin expressed in the brain .*Nature* 407: 520-523

Buzzard, K., Broadley, S., Butzkueven, H. (2012). What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *International journal of molecular sciences* **13**, 12665-12709.

Caplan, A., Fett, N., Rosenbach, M., Werth, V, P., Micheletti, R, G. (2017). Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects; a comprehensive review: a review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *Journal of the American Academy of Dermatology* **76**, 1-9.

Chetouani, I. (2021). Maladie de crohn ; quoi de neuf en chirurgie .Thèse de doctorat en médecine. Université Mohammed V de Rabat, Maroc. P : 6

Coulibaly, O,N. (2019) : Apport de la Protéine C Réactive dans les pathologies infectieuses chez les enfants de 0 à 15 ans. Thèse de doctorat en pharmacie .Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, Mali. P : 8

Diallo,I.(2019) : Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de *Lentinula edodes* (Shiitake) sous différentes conditions de culture. Thèse de doctorat en science des aliments et nutrition. Université de Montpellier, France .P : 50-51

Driouich, I. (2017) : Les traitements médicamenteux de la maladie de Crohn. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohamed V. Rabat. P : 16 ,19 ;**Gower-Rousseau, C. (2013).** Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France ; apport du registre EPIMAD. Thèse de doctorat en épidémiologie .Université Lille Nord de France .P :19-20

Delette, S. (2017). Maladie de Crohn : Prise en charge thérapeutique et Enquête qualitative menée auprès de spécialistes. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2, France. P : 25, 62, 59 ,65

Derisquebourg, M. (2019). Maladie de Crohn ; Nécessite d'une collaboration entre le gastro-entérologue et le chirurgie- dentiste. Thèse de doctorat en chirurgie dentaire. Université de Lille, France. P : 18, 21

Dewit,O.(2018) .Maladie de Crohn et rectocolite ;quelle stratégie thérapeutique ?.*LouvainMed* ; 137(5) : 298-303

Douaouri, N.H. (2018). Contribution à une étude phytothérapeutique, anti-inflammatoire et antioxydante du grenadier (*Punica granatum* L.) – Etude in vivo. Thèse de doctorat en science biologique .Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganam, Algérie. P : 8-9

Dray, X ; Marteau, P. (2007) : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. La revue du praticien .57 : 2310

Dupond, J. (2003) : Inflammation et anti-inflammatoires ; pour la pratique. revue pratique. 53: 520-2.

ElHarrar, L. (2018). Indication de la chirurgie lors des maladies inflammatoires de l'intestin .Thèse de doctorat en médecine .Université de Marrakech, Maroc. P : 49, 76

Essakalli, M ., Atouf ,O ; Bennani, N., Benseffaj, N .,Ouadghiri S ., Brick C, (2009) .Toll-like récepteurs. Pathology Biology, 57, 430-438.

Etame Ioe,G., Ngabai ,G,P ., Kamdomi,M., Emmanuel Mpondo Mpondo ,E., Dibong,S ,D.(2017) : Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur *Psidium guajava* au Cameroun . Lavoisier SAS. p : 3

Faure,S .,Bouvard ,B.(2011) . La polyarthrite rhumatoïde ;une maladie évolutive. Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), Rhumatologie. 4e édition. Masson. 13 p

Faure,S.(2016) . Médicaments de la sclérose en plaques. Fiche pharmaco-thérapeutique pratique, Elsevier Masson SAS ; 55-57

Faure, S., Bouvard, B. (2011) .La polyarthrite rhumatoïde : prise en charge et rôle du pharmacien. Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), Rhumatologie. 4e édition. Masson.13 p

Ferradji,A.(2011) : Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies *Pistacia lentiscus*. Mémoire de magister en biochimie. Université Ferhat Abbas –Sétif-, Algérie. P : 49-50

Fouchard-Lecoite, A-A. (2016) .Etude observationnelle, en condition de vie réelle, sur l'efficacité et la tolérance des traitements oraux de première ligne ; le teriflunomide et le diméthyl fumarate dans la sclérose en plaque, dans les centres hospitaliers de Blois, Orléans et Tours. Thèse de doctorat en médecine .Université François- Rubelais .P : 19

Gerhard, W. (2014). La polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte ; Stratégies thérapeutiques et concept du patient – expert. Thèse de doctorat en pharmacie .Université de Lorraine, France .P: 17-18, 129

- Ghedadba, N. (2018).** Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé *in vitro* et *in vivo*. Thèse de doctorat. Université Mustapha Ben-Boulaïd, Batna 2, Algérie. P: 24
- Ghozlani,I .,Labrini,F .,Ghazi ,M ., Kherrab,A ., Moutaoukil,M ., Niamane,R .(2017) .**La polyarthrite rhumatoïde ; actualités physiopathologiques et implications thérapeutiques. Journal de Biologie Médicale. (6), 62-63 ; (62-69)
- Habibatni,S.(2017).** Etude phytochimique et pharmacologique de deux plantes appartenant à la famille des Astéraceae et Fabaceae ; Cas de : *Onopordum acanthium* L. et *Spartium junceum* L.Thèse de Doctorat en Sciences en Biochimie . Université des Frères Mentouri – Constantine, Algérie .P : 68
- Hajjaj, G. (2016).** Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *Matricaria Chamomilla*L. et de *L'Ormenis Mixta* L. (Asteraceae) .Thèse de doctorat en sciences du médicament, Université Mohamed V. Rabat. P : 39
- Hanss, M. (2005) .**Anomalies du fibrinogène, une thrombophilie d'actualité. Journal des Maladies Vasculaires 30(4, Part 2): 7.
- HAS, Haute Autorité de Santé. (2007) .**Polyarthrite rhumatoïde ; aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Service communication.
- Henry,M,M .,Thompson , J,N .(2004) .**Chirurgie clinique : Technique et pratique .1^e Edition , De Boeck . 735p
- Joubert .H .,Juanati.O, (2018) .**Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive
- Kada,S.(2018) .**Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques. Thèse de doctorat en science. Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie. P : 48
- Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., Polman, C. H., (2014).** Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. European neurology 72, 132-141
- Kaye,D,A .,Baluch,A,R .,Kaye,A,J.,Niaz,R,S.,Sanders,G.,Samm,P,L .(2008).** Polyarthrite rhumatoïde, mise au point sur le traitement et prise en charge anesthésique. Le Praticien en anesthésie réanimation. 12 ; 401 :398—407

- Kerbache.A. (2014).** Propriétés anti-inflammatoire et antioxydante des extraits d'*Anacyclus clavatus*. Mémoire de magister en biologie. Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie. P : 8
- Kernouf, N. (2019)** .Effet des extraits de *Capparis spinosa* sur la production des médiateurs inflammatoires des neutrophiles et des monocytes. Thèse de doctorat en science. Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie .P :3
- Khalifé, M. (2016)** .Relation entre la maladie de Crohn et la maladie parodontale. Thèse de doctorat en chirurgie dentaire. Université de Lorraine, France .P :16- 17, 19
- Krimat ,S., Metidji ,H., Tigrine,C., Dahmane ,D., Nouasri,A., Dob,T.(2017)** . Analyse chimique, activités antioxydante, anti-inflammatoire et cytotoxique d'extrait hydrométhanolique d'*Origanum glandulosum* Desf. Lavoisier SAS. P : 3
- Kumar, Vinay, Abul K. Abbas., Jon C. Aster. (2013).** Robbins Basic Pathology. Elsevier Health Sciences.
- Labrach, H. (2018).** La place de la chirurgie dans le traitement des colites inflammatoires chez l'enfant. Thèse de doctorat en médecine. Université Mohammed V Rabat, Maroc. P : 114
- Lacavé-Lapalun, J.V. (2013)** .Réponse immunitaire induite par l'irradiation colorectale : manipulation thérapeutique des toll like receptors.Thèse de Doctorat en immunologie (Physiologie Physiopathologie), Université Pierre et Marie-Curie, Paris, France, P : 27
- Lainé, A. (2017)** .Vécu subjectif de la maladie de Crohn et facteurs psychosociaux prédictifs de la rechute ; vers une approche intégrative. Thèse de doctorat de l'établissement. Université de Bourgogne Franche Comté. P : 26
- Landry.Y .,Gies.J-P. (2003).** Pharmacologie des cibles à la thérapeutique. 3e Edition *Dunod*, Paris, 429p
- Le Gall, C., C. Désidéri-Vaillant and X. Nicolas (2011)** ."Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500 mg/l : à propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. *Pathologie Biologie* 59(6): 319-320.
- Magro, F.,Langner, C.,Driessen, A.,Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, and al. (2013).** European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7, 827-851.

Mansour, A. (2018). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales ;*Artemisia absinthium L* , *Artemisia herba alba Asso* et *Hypericum scarboides* - *Etude in vivo*- . Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, Algérie. P : 12

Masia,A.(2018) .La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ;(Etude prospective observationnelle descriptive : enquête de pratique).Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne, .P : 10, 12-13

Marotte,H.(2018) . Rhumatologie. Elsevier Masson SAS. *6e édition*, France. 253p

Mebirouk, R. (2017).Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique) : Activités anti-inflammatoire, anti tumorale et anti-angiogénique. Thèse de doctorat en Biotechnologie, Biologie et Environnement. Université de frère mentouri Constantine, Algérie .P :10, 17

Meziti, A. (2018). Régulation de l'inflammation par les extraits de *Rubus fruticosus* et *Zizyphus vulgaris*.Thèse de doctorat en science. Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie. P : 9

Millet,A.(2014).Rôle pro-inflammatoire et immuno-modulateur de la proteinase 3 membranaire exprimée au cours de l'apoptose ;Implications dans la granulomatose avec polyangéite.Thèse de doctorat de Biologie et Biotechnologie. Université Paris Descartes, France .P : 14-16

Morel,A.(2014). La maladie de crohn, épidémiologie , traitements actuels et en development dont l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier .P : 27

Morel,J ., Miossec , P .,Combe, B.(2004). Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde . Elsevier SAS ; 219-220 : (219-230)

Moutet,F.(2013) .L'école de la polyarthrite rhumatoïde : Évolution, bilan et perspectives. Diplôme inter-universitaire de rééducation et d'appareillage en chirurgie de la main 2011-2013. Université Joseph Fourier. P : 18-20

Nicolas J-F., Florence C., Jean T. (2001) .Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, P : 55-58.

Ouhrich, I. (2017) . Les biomarqueurs actuels de l'inflammation. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V, Rabat .P :5-13

Parienté,S.(2018) : Tout savoir sur la maladie de Crohn. 1-38 : 3

Pérennes, M., Ollivier, C., Lorillon, P. (2008) . La sclérose en plaques, première cause non traumatique de handicap sévère acquis. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* ; 4(13) : 14-16.

Pillon,F .,Michiels,Y.(2013) .Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Elsevier Masson SAS.1-2

Perkin, D. (2000) . Neurologie et manuel et atlas. *1^e édition*, De boeck

Prin et al, 2000

Rakotoninindrina,N,H.(2013) . Evaluation de la tolérance digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens en rhumatologie .Thèse de doctorat en pharmacie .Université d'Antananarivo.P : 3

Raymonjean, M. (2007) .Les mécanismes de l'inflammation périphérique .Revue des laboratoires. 38 :21-28

Robert, L. (2013). Serum haptoglobin in clinical biochemistry; Change of a paradigm. *Pathologie Biologie* 61(6): 277-279

Roulou, H. (2013) .Les allergies ; Donnés générales et protocole diagnostique .Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V –Souisi-, Maroc. P : 13

Schawartz. , K. (2011) . Inflammations et maladies: clés de compréhension. Inserm, 74p.

Sefraoui, M. (2019). Prise en charge médicamenteuse de la sclérose en plaque ; Actualités et nouvelles stratégies. Thèse de doctorat en médecine. Université Mohammed V de Rabat, Maroc. P: 2

Sellal , A.(2009) . Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique du gingembre. Mémoire de magister. Université Ferhat Abbas – Sétif- .Algérie .P : 1,5

Serrero, M., Grimaud, J, C., Peyrin-Biroulet, L. (2017) . Actualités thérapeutiques dans les MICI. *Colon & Rectum*, **11**, 152-158.

Sibilia,J .,Mariette,X.(2008). Immunopathologie pour le praticien. Chapitre : 3-4p

Sghaier,R.(2019) . Caractérisation des activités cytoprotectrices de molécules utilisées dans le traitement de la sclérose en plaques (diméthyle fumarate, monométhyle fumarate, biotine) sur des oligodendrocytes 158N ; impact sur le stress oxydant, le statut mitochondrial, le statut lipidique, l'apoptose et l'autophagie. Thèse de doctorat en Sciences Biologiques, Biotechnologiques, en Biochimie et Biologie Moléculaire. Université de Monastir, de Bourgogne Franche-Comté. P : 12-13, 17.

Talmont, F ., Hatzoglou, A ., Cuvillier, O.(2020) . La sclérose en plaques et les médicaments immunomodulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate. *Revue Medical Science (Paris)* ; 36 : 243-252

Thompson,A,J ., Baranzini ,S,E ., Guerts,J et al.(2018) . Multiple sclerosis, *Lancet* ; 391 :1622-1636

Trabsa, H. (2015). Activité antioxydante et anti-inflammatoire des fractions des plantes médicinales ; *Sedum sediforme* et *Lycium arabicum*. Thèse de doctorat en science .Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie .P : 17

Walfish, A, E., Companioni, R, A. (2020).Maladie de Crohn ; (Granulomatous Ileitis; Granulomatous Ileocolitis; Regional Enteritis). *Manuels MSD pour le grand public.* : 5

Waljee, A. K. et al. (2017). Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* **357**, j1415

Weil, B ., Batteux, F. (2003) . Immunopathologie et réactions inflammatoires. *De Boeck*. Edition Bruxelles.

Ysabelle,S.(2019) . Quels traitements pour soulager la maladie de Crohn ?

ZappaMD, M. (2017). Intérêt de l'IRM pour l'évaluation de la fibrose intestinale dans un modèle murin de colite radio-induite. Thèse de doctorat de Physiologie et Physiopathologie. Université Sorbonne Paris Cité, France .P : 17

Zerbato, M. (2010). Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Poincaré –Nancy 1, France .P :31-32

Résumé

L'inflammation est une composante de système immunitaire à une agression, ayant pour but de détruire ces éléments étrangers grâce à l'activation d'un certain nombre de médiateurs moléculaires et cellulaires dans notre système biologique.

La thérapie anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse de type anti-inflammatoire stéroïdienne ou non stéroïdiennes qui va inhiber le chimiotactisme des cellules de défense de l'organisme.

L'étude de la réaction inflammatoire est évaluée par des tests spécifiques in vivo sur les animaux (rats ou souris) et in vitro par la création d'un milieu favorable, ces tests peuvent provoquer une inflammation locale.

Les maladies inflammatoires sont un groupe de maladies dues à une dérégulation du système immunitaire, elles se caractérisent par l'inflammation aiguë ou chronique, il existe des formes multifactorielles comme la maladie de Crohn et des formes débutantes en général chez l'enfant, un diagnostic précoce permet d'initier un traitement adapté, d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur éviter des complications comme le déficit fonctionnel majeur.

Mots clés : l'inflammation, les maladies inflammatoires, les tests, les anti-inflammatoires, les médiateurs

التلخيص

الالتهاب هو عنصر من مكونات الجهاز المناعي للعدوان ، بهدف تدمير هذه العناصر الأجنبية من خلال تفعيل عدد من الوسائط الجزيئية والخلوية في نظامنا البيولوجي.

عادة ما يتم العلاج المضاد للالتهابات بواسطة جزيئات اصطناعية من النوع الستيرويدي أو غير الستيرويدي المضاد للالتهابات الذي يسيمنع العلاج الكيميائي للخلايا الدفاعية في الجسم.

يتم تقييم دراسة رد الفعل الالتهابي من خلال اختبارات محددة في الجسم الحي على الحيوانات (الجرذان أو الفئران) والمزود عن طريق إنشاء وسيطة مواتية ، يمكن أن تسبب هذه الاختبارات التهابا محليا.

الأمراض الالتهابية هي مجموعة من الأمراض بسبب تحرير الجهاز المناعي ، وتتميز بالتهاب حاد أو مزمن ، وهناك أشكال متعددة العوامل مثل مرض الكروم والأشكال المبكرة بشكل عام في الأطفال ، والتشخيص المبكر يجعل من الممكن بدء العلاج المناسب ، وتحسين نوعية حياة المرضى وتجنب المضاعفات الوظيفية الرئيسية مثل العجز الوظيفي.

الكلمات المفتاحية: التهاب، أمراض التهابية، اختبارات، مضادات الالتهاب، الوسائط.

Abstract

Inflammation is a component of the immune system to an attack aimed at destroying these foreign elements through the activation of a number molecular and cellule mediators in our biological system.

Anti-inflammatory therapy is generally carried out by synthetic molecules of the steroidal or non-steroidal anti-inflammatory type which will inhibit the chemo taxis of the body's defence cells.

The study of the inflammatory reaction is evaluated by specific in vivo tests on animals /rats or mice / and in vitro by the creation of the favourable environment, these tests can cause locale inflammation.

Inflammatory diseases are a group of disease due to deregulation of the immune system, they are characterized by acute or chronic inflammation, there are multi-factorial forms such as chron disease and forms generally beginning in children, a diagnostic early allows to initiate an adapted treatment, to improve the quality of life of the patients and to avoid them complication such as the major functional.

Key words: the inflammation, inflammatory diseases, tests, anti-inflammatory, mediators.