

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE



Année universitaire 2019-2020

N° ...

INTERET DU DOSAGE DE LA PROTEINE C REACTIVE (CRP) ET DU TAUX DES LEUCOCYTES DANS LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.

Thèse

Présentée et soutenue publiquement, le / /2020

Devant la Faculté de Pharmacie Par :

M. Seydou Zié SANOGO

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat).

Jury

Président du jury : Pr Bakary Mamadou CISSE

Professeur titulaire de Biochimie

Directeur de thèse : Pr Bourèma KOURIBA

Professeur agrégé en Immunologie

Co-directeur de thèse : Dr Aboubacar Tiétiè BISSAN

Maître-assistant en biologie clinique

Membres : Djibril Mamadou Coulibaly

Maître-assistant en biochimie clinique

Dr Yaya GOITA

Maître-assistant en biochimie clinique

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.



PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahmane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie



DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie



4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie



4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation.
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie



4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie



CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique



Bamako, le 3 juin 2020

**P/Le Doyen/PO
Le Secrétaire Principal**

Seydou COULIBALY
Administrateur Civil



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut ...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude ;
l'amour, le respect, la reconnaissance ...*

Ainsi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse



A mon père Zié SANOGO

Qui m'a inscrit à l'école, encouragé et soutenu tout le long de mes études ; cher père ! Je suis fier de l'éducation que vous m'avez donnée ; je demande encore votre bénédiction qui d'ailleurs ne m'a jamais fait défaut. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que je te dois. Puisse ce modeste travail être une reconnaissance, et me rendre digne de toi. Que le bon Dieu te donne encore longue vie et bonne santé.



REMERCIEMENTS

A Allah, le Tout Puissant Miséricordieux

Créateur sans modèle préalable, des cieux et de la terre, L'Unique, le Parfait, le Sage, l'Omnipotent, le Miséricordieux par Qui et pour Qui nous sommes et à Qui nous serons, de m'avoir inspiré, donné la vie, la santé... guide nous sur le droit chemin car Tu es Celui qui guide et Celui qui égare. C'est par Ta grâce que je suis arrivé à ce niveau aujourd'hui. « Et ma réussite ne dépend que d'Allah, en Lui je place ma confiance et c'est vers Lui que je reviens repentant »
Sourate Hüd / Verset 88 Au prophète Mohamed (Paix et Bénédiction sur Lui)

Tu es le Prophète le plus sollicité, recours Te fera quand toute l'humanité sera face aux dures épreuves. Reçois ma reconnaissance, Prophète béni. Oui ma reconnaissance pour l'Islam. Sauve-moi le jour où toutes les âmes seront affaiblies, gloire à Toi, Serviteur d'ALLAH et des autres créatures.

A ma mère Bernadette DIAMOUTENE

Extraordinaire maman, que de larmes versées ! Que de souffrances ! Que de prières élevées vers les cieux ! Que de sacrifices !

Tu es pour moi la lumière qui me guide dans les moments les plus obscurs. Par ton courage nous n'avons manqué de rien et n'avons rien envié aux autres. Ton sens élevé de l'honneur, ton amour pour le prochain, ta générosité, ton affection pour les enfants d'autrui, tes sacrifices consentis, ont été le secret de notre réussite ; Maman, nous te demandons de persévérer dans cette démarche afin que nous puissions continuer à bénéficier de cette immunité. Aucun mot ne saurait traduire notre profond amour pour toi. Accepte ce modeste travail en reconnaissance des sacrifices et des efforts que tu n'as cessé de déployer. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour et d'estime me servir d'exemple dans ma vie privée et professionnelle. Puisse Dieu te donner santé et longue vie pour que je puisse te combler à mon tour.

A mes frères et sœurs : Mamadou Zié, Salia Zié, Fatogoma Zié, Fanta Zié SANOGO.

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour fraternel.



A tous mes oncles, mes tantes, mes cousins, et mes cousines

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur

A La mémoire de mon cousin **Feu Olivier N SANOGO** : Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes meilleurs amis

Bengali Fodé Diarra, Isaac Koloma, Habib Traoré, Bassirou Koné, Aboubacar Klezanga Dao, Aly Niang, Daouda Traoré, Bakary Coulibaly, Nouhoum Bâ, Anicet Foca, Youssouf Doumbia, Modibo K Goïta, Samba Diarra, Jean marie Dembélé, Mahamadou Sidibé dit Momo le Ché, Abdoulaye Camara....

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

En particulier, **Alvine Sissoko** : " Je ne sais pas comment te dire ce que je ne peux pas écrire, faudrait qu'j'invente des mots qui n'existe pas dans le dico..." Merci d'être toujours présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

A MES CO-INTERNES :

Mamadou Sidibé, Mahamadou Togola, Moussa BA, Mohamed Haguib Diallo, Hawa Sylla.

Vous êtes peu nombreux mais peu importe la quantité pourvu que la qualité soit là.

Merci pour votre motivation et votre aide qui m'ont permis de finir avec cette étude.



HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY Professeur Bakary CISSE

- **Responsable de l'enseignement de la biochimie à la faculté de pharmacie ;**
- **Coordinateur du projet d'Appui pour le Développement de l'Enseignement Supérieur ;**
- **Chevalier des Palmes Académiques de la République Française.**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Nous sommes honorés d'être parmi vos élèves. Nous avons vite admiré vos qualités scientifiques et humaines en tant que chercheur dévoué ; votre amour du travail bien fait et votre capacité d'écoute sont à imiter. Nous avons été émerveillés par l'intérêt que vous accordez à la recherche scientifique. Vos immenses connaissances intellectuelles dans une simplicité sans égale et votre rigueur dans le travail ont forcé l'admiration de tous et ont fait de vous un encadreur souhaité par tant d'étudiants. Que DIEU le Tout Puissant vous accorde longue vie pour que la population et l'école maliennes puissent continuer de bénéficier de votre expérience.



A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Bourèma KOURIBA

- ❖ **Maître de conférences Agrégé en Immunologie à la faculté de Pharmacie,**
- ❖ **Chef de l'unité d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC/DEAP,**
- ❖ **Directeur Général du centre d'Infectiologie Charles MERIEUX (CICM)**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre gentillesse et votre rigueur scientifique méritent toute admiration. Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect. Que DIEU le Tout Puissant vous accorde longue vie.



A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Aboubacar Tiétiè BISSAN

- **Maitre-assistant en biochimie clinique à la Faculté de Pharmacie**
- **Pharmacien Biologiste**
- **Praticien au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux**

Cher Maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de codiriger ce travail. Votre compétence, votre sens de l'humour tout en restant sérieux, votre gentillesse et votre amour pour la science nous ont énormément marqué. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.



A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Djibril Mamadou Coulibaly

- **Maitre-assistant en biochimie clinique à la Faculté de Pharmacie**
- **Pharmacien Biologiste**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître,

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury. Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration. Nous vous remercions pour vos encouragements et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond estime et respect.



A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Yaya GOÏTA

- **Maitre-assistant en biochimie clinique à la Faculté de Pharmacie**
- **Pharmacien Biologiste**
- **Praticien à l'hôpital du Mali**
- **Enseignant chercheur**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre respectable jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec modestie et beaucoup de simplicité. Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer, cher Maitre, notre respect et notre grande estime.



SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE	I
DEDICACES.....	VII
REMERCIEMENTS	IX
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY	XI
LISTE DES FIGURES.....	XIX
LISTE DES TABLEAUX	XX
LISTE DES ABREVIATIONS	XXI
INTRODUCTION	2
OBJECTIFS	5
1. GENERALITES	7
1.1. Historique :	7
1.2. L'inflammation :.....	7
1.2.1. Les phases de l'inflammation	8
1.2.1.1. Une phase d'initiation	8
1.2.1.2. Une phase d'amplification.....	10
1.2.1.3. Une phase de résolution et de réparation	13
1.2.2. Principales étiologies de l'inflammation	15
1.2.2.1. Pathologies infectieuses	15
1.2.2.2. Pathologies systémiques	15
1.2.2.3. Pathologies néoplasiques :	15
1.2.2.4. Autres causes :.....	16
1.2.3. Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation	17
Critères de la protéine idéale de l'inflammation	17
1.2.3.1. Les protéines d'apparition précoce.....	18
1.2.3.1.1. La Protéine C Réactive	18
1.2.3.1.1.1. Historique	18
1.2.3.1.1.2. Structure.....	18
1.2.3.1.1.3. Synthèse	21
1.2.3.1.1.4. Rôles et Fonctions biologiques de la CRP.....	21
1.2.3.1.1.5. Intérêt de la Protéine C Réactive :.....	22
1.2.3.1.1.6. Sensibilité et spécificité vis-à-vis de la réaction inflammatoire	23
1.2.3.1.1.7. Variation biologique	24
1.2.3.1.2. L'Orosomucoïde	25



1.2.3.2.	Les protéines d'apparition plus tardive.....	26
1.2.3.2.1.	L'α1-antitrypsine	26
1.2.3.2.2.	Haptoglobine	26
1.2.3.3.	Les autres marqueurs de l'inflammation	27
1.2.3.3.1.	Le fibrinogène.....	27
1.2.3.3.2.	La procalcitonine	27
1.2.3.3.3.	La fraction C3 du complément	27
1.2.3.3.4.	Le composant amyloïde P	28
1.2.3.3.5.	La protéine SAA (serum amyloid associated) :	28
1.2.3.3.6.	La vitesse de sédimentation :	28
1.2.3.3.6.1.	Mesure de la vitesse de sédimentation	28
1.2.3.3.6.2.	Comparaison avec les autres marqueurs de l'inflammation.....	30
1.3.	L'hémogramme	32
1.3.1.	Les leucocytes.....	32
1.3.1.1.	Rappel.....	32
1.3.1.2.	Physiologie.....	33
1.3.1.2.1.	Fonctions principales des polynucléaires neutrophiles	33
1.3.1.2.2.	Fonctions principales des polynucléaires éosinophiles.....	33
1.3.1.2.3.	Fonctions principales des polynucléaires basophiles.....	33
1.3.1.2.4.	Fonctions des monocytes et des macrophages.....	34
1.3.1.2.5.	Fonctions des lymphocytes	35
1.3.2.	Les hématies.....	36
1.3.3.	Les plaquettes.....	36
2.	MATERIELS ET METHODES	38
2.1.	Cadre et lieu d'étude.....	38
	Présentation et mission du laboratoire Rodolphe Mérieux.....	38
2.2.	Type d'étude.....	39
2.3.	Période d'études	39
2.4.	Population d'études	39
2.4.1.	Les critères d'inclusion	39
2.4.2.	Les Critères de non-inclusion	39
2.5.	Technique et outils de collecte.....	40
2.5.1.	Variables étudiées	40
2.5.1.1.	Variables sociodémographiques	40



2.5.1.2.	Variables biologiques	41
2.5.2.	Techniques procédurales	42
2.5.2.1.	Mode opératoire du dosage par immunoturbidimétrique de la protéine c- réactive sur le Kenza 450 tx.	42
2.5.2.2.	Procédure de la réalisation de la NFS sur le Cell- dyn Ruby	44
2.6.	Considérations Ethiques et Administratives	45
2.6.1.	Confidentialité	45
2.6.2.	Respect des références bibliographiques	45
2.7.	Analyse des données	46
3.	RESULTATS.....	48
3.1.	Résultats descriptifs	48
3.2.	Résultats analytiques.....	50
3.2.1.	Caractéristiques paracliniques	50
3.2.2.	Caractéristiques cliniques.....	53
4.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	56
4.1.	Caractères sociodémographiques	56
4.2.	Résultats cliniques	57
4.2.1.	Caractéristiques cliniques.....	57
4.2.2.	Diagnostics retenus_:	58
4.3.	Résultats paracliniques.....	59
5.	CONCLUSION	61
6.	RECOMMADATIONS	63
	LIMITE DE L'ETUDE	64
	PERSPECTIVES.....	64
	RESUME DE LA THESE.....	65
	SUMMARY	66
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
	FICHE SIGNALETIQUE.....	1
	DATA SHEET.....	2



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Modifications vasculaires (phase d'initiation)	10
Figure 2: Migration (diapédèse) des PNN	11
Figure 3 : La réaction inflammatoire schématisé.....	14
Figure 4: Structure pentamérique de la protéine C-réactive	18
Figure 5: Cavités présentes sur chaque sous unité	19
Figure 6 : position des deux ions calcium (orange) et d'une molécule de phosphocholine représentation illustrant le positionnement des 5 molécules de phosphocholine (orange et Noir) sur la protéine C réactive	20
Figure 7: Représentation schématique de l'activité des médiateurs de l'inflammation	20
Figure 8: Kenza 450 Tx analyseur de biochimie	43
Figure 9: Cell-dyn ruby	45
Figure 11: Répartition des patients selon le sexe.....	48



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Principales pathologies associées à une augmentation de la CRP.....	23
Tableau II: Comparaison des différentes protéines de la phase aiguë de l'inflammation	31
Tableau III: Interprétation des résultats de l'hémogramme	41
Tableau IV : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	48
Tableau V : Répartition des patients selon le milieu de résidence.	49
Tableau VI : Répartition de la CRP selon le sexe	50
Tableau VII : Répartition de la CRP selon l'âge	50
Tableau VIII: Répartition de la CRP selon le taux de leucocyte.....	51
Tableau IX : Répartition de la CRP selon le Sexe	51
Tableau X: Répartition de la CRP selon la tranche d'âge	52
Tableau XI: Répartition de la CRP selon le taux des leucocytes.....	52
Tableau XII : Répartition des patients selon les motifs de consultation.....	53
Tableau XIII : Variation de la CRP selon les diagnostics	54
Tableau XIV: Variation des leucocytes selon les diagnostics.....	54
Tableau I : Diagnostics retenus.....	59



LISTE DES ABREVIATIONS

- AAT** : α -1 antitrypsine
- AC** : Anticorps
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébrale
- ACTH** : Adrenocorticotrophique Hormone
- AG** : Antigène
- ALB** : Albumine
- Av.J-C** : Avant Jésus-Christ
- Ap . J-C** : Après Jésus-Christ
- BAMS** : *Bachelor* de Biologie Médicale Appliquée
- CICM** : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux
- CRP** : C-Réactive Proteine
- CCL3**: CC Ligand 3
- CSF**: Colony Stimulating Factor
- C1q** : L'un des 3 sous-coposants du complexe C1(C1q,C1r et C1s)
- C/EBP**: CCAAT/enhancer binding proteins
- E-CFA**: *Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*
- EDTA** : Acide éthylène diamine tetra-acétique
- GB** : Globules Blancs
- GR** : Globules Rouges
- GGT**: Gamma-glutamyl Transférase
- GM-CSF**: Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factor
- HB**: Hémoglobine
- HDL**: *High Density Lipoprotein*
- HPT** : Haptoglobine
- ICAM-1** : *Intercellular adhesion molecule-1*
- Ig**: Immunoglobine
- IgE** : Immunoglobine E
- IL-1** : Interleukine-1
- IL-3** : Interleukine-3
- IL-4** : Interleukine-4
- IL-5** : Interleukine-5



IL-6 : Interleukine-6
IL-8 : Interleukine-8
IL-10 : Interleukine-10
IL-12 : Interleukine-12
IL-13 : Interleukine-13
IP10: Interféron gamma IP-10
LTB4: Leucotriènes(B4)
Kda: Kilo dalton
LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux
LTC3 : Leucotriènes(C3)
LTD4 : Leucotriènes(D4)
MCP-1 : Monocyte chemo attractant
MGG : May Grünwald Giemsa
NCFA : *Neutrophil* inflammatoires chroniques de l'intestin
NFS : Numération Formule Sanguine
NO : Oxyde d'azote
ORL : Otorhinolaryngologie
ORO: Oromusocoïde
PAD: *Peptidyl-arginine désaminase*
PAF: *Platelet activating factor*
PCT : Procalcitonine
PNB : Polynucléaires basophiles
PNE : Polynucléaires eosinophiles
PNN: Polynucléaires Neutrophiles
SAA: *Serum Amyloid Associated*
SAP: Composant amyloïde P
STAT3: *Signal Transducer and activator of transcription 3*
SIL : Système Informatique du Laboratoire
TGF-3 : *Tumor Growth Factor*
TNF- α : Facteur de Necrose Tumorale alpha
VS : Vitesse de Sédimentation



INTRODUCTION



INTRODUCTION

L'utilisation des biomarqueurs en médecine est devenue courante, en révolutionnant la prise en charge des diagnostics biologiques et thérapeutique des patients, avec un gain en terme de morbi mortalité [1].

Dans le domaine médical, le biomarqueur est une caractéristique mesurable biologique lié à un processus normal ou non, le plus souvent une protéine (dosable dans le sang). Il peut être utilisé pour le dépistage médical, le diagnostic, la réponse à un traitement médical, la rechute après un traitement ou la toxicité d'une molécule [1]. En médecine, le biomarqueur serait un métabolite permettant à lui seul de confirmer ou d'infirmer un diagnostic, quel que soit le contexte clinique. Les biomarqueurs sont le plus souvent des aides au diagnostic biologique qui s'intègrent dans une stratification de survenue d'évènement. Ainsi ils ne se conçoivent qu'à travers une probabilité clinique pré-test attitude thérapeutique (abstention ou intervention) [2]. La probabilité pré-test d'une maladie dépend généralement de trois indicateurs majeurs, à savoir, l'expérience du clinicien, la prévalence de la maladie recherchée au moment de la consultation, et les données de l'examen clinique réalisé [3]. La demande d'examens complémentaire ne doit se concevoir que dans le cadre d'une stratégie diagnostique.

Pour orienter le plus rapidement possible le diagnostic biologique et la conduite thérapeutique, il est important pour le médecin de disposer d'un test biologique précoce, rapide, fiable et moins couteux [4].

Certaines études valident l'utilisation de la CRP comme biomarqueur diagnostique du fait de sa reproductibilité, sa fiabilité et de sa disponibilité [5,6]. Son utilisation initiale en tant que biomarqueur retenait sa grande sensibilité, car elle s'élève au cours de la plupart des processus inflammatoires dans un délai de 6 à 12 h, sauf en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Elle est en revanche très peu spécifique, s'élevant dans les infections bactériennes, fongiques, virales, ainsi que dans les maladies inflammatoires auto immunes, la post chirurgie, les brûlures ou les processus néoplasiques. D'autres travaux en pointent les limites en raison de son délai d'élévation et de sa pauvre spécificité. [7]



Concernant son intérêt en tant que marqueur pronostique, la cinétique de la CRP a été décrite comme un marqueur prédictif de pronostic dans les premiers jours de traitement antibiotique chez les patients hospitalisés en réanimation pour sepsis [8].

Son taux initial à l'admission en réanimation n'apporte néanmoins pas d'information sur le devenir des patients septiques, suggérant que son utilité pronostique est davantage liée au suivi avec des dosages répétés [9].

Les anomalies de la numération formule sanguine (NFS), en plus des critères hématologiques, essentiellement l'hyperleucocytose, restent des marqueurs classiques dans le diagnostic biologique ; mais ils sont insuffisamment réévalués et mal interprétés[10]. Les neutropénies acquises constituent la pathologie clinique prédominante mais ne feront pas l'objet de notre étude qui s'intéresse plutôt aux diverses causes des leucocytoses et leucopénies.

L'hyperleucocytose est définie par un taux de globules blancs totaux qui excède 13.000/mm³ (13 x 10⁹/L), la stratégie rationnelle la plus utile dans la mise au point d'un patient présentant un taux élevé de globules blancs inclut :

- une mise au point clinique permettant d'obtenir une orientation diagnostique la plus probable -
- une mise au point biologique permettant de préciser la lignée (lymphoïde ou myéloïde) anormale.
Il s'agit de faire rapidement la distinction entre un taux de globules blancs élevé qui sera une leucocytose réactionnelle (très fréquent) ou liée à un désordre hématologique primaire (rare mais sérieux) [11].

Devant ces études contradictoires, et la demande systématique de la CRP et du taux de leucocytes dans notre contexte dans la majorité des bilans, nous avons cherché à affirmer la place de ces biomarqueurs dans le diagnostic biologique.

Dans ce but, nous nous sommes posé la question : en quoi le dosage de la CRP et la détermination du taux de leucocyte puisse appuyer ou rendre moins probable l'hypothèse diagnostique du clinicien.



OBJECTIFS



OBJECTIFS

➤ **Objectif général**

Etudier l'apport de la CRP et du taux des leucocytes dans le diagnostic biologique des patients venus au CICM.

➤ **Objectifs spécifiques**

1. Déterminer la fréquence de la prescription de la CRP
2. Evaluer les variations de la CRP et des Leucocytes
3. Chercher les motifs de la prescription de la CRP et ceux de la CRP couplée au taux de Leucocytes
4. Chercher l'existence d'une corrélation entre la CRP et le taux de leucocytes.



1. GENERALITES



1. GENERALITES

1.1. Historique : [12]

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

Ainsi, Giovanni Maria Scavini, dans son "*Précis historique de la doctrine de l'inflammation depuis Hippocrate jusqu'à nos jours*" publié en 1811 à Turin cite Hippocrate (460 – 370 av. J.-C.) : « (il) a observé l'inflammation dans tous les organes où elle a coutume de se manifester ; il en a connu les formes diverses, ainsi que les circonstances qui en favorisent le développement ». Il cite aussi Gallien (131 – 201 ap. J.-C.) : « Tous les auteurs tant anciens que modernes sont convenus de donner le nom général d'inflammation au gonflement plus ou moins étendu de quelques parties du corps vivant, accompagné de chaleur, de rougeur, de tension, d'une douleur ordinairement pulsative, et très souvent de la fièvre ». La description de l'inflammation *Rubor, Calor, Tumor, Dolor*, encore en usage aujourd'hui, est-elle attribuée à Celse, médecin romain du Ier siècle av. JC.

1.2. L'inflammation :

La réaction inflammatoire (RI) est un des modes de réponse de l'organisme à une agression qui peut être physique, infectieuse, chimique, immunologique, tumorale ou traumatique [13]. Ces événements sont contrôlés localement par un réseau complexe d'interactions cellulaires et tumorales dont parmi les intervenants principaux, l'interleukine 6 (IL-6) produite par les fibroblastes et les cellules endothéliales, l'interleukine 1 (IL-1) et le tumor necrosis factor (TNF), produits par les macrophages et/ou les neutrophiles, à l'origine d'un contrôle sophistiqué de la réponse inflammatoire [14].

On distingue arbitrairement l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique, mais ces deux processus constituent habituellement un continuum. De nombreuses agressions tissulaires déclenchent une réaction inflammatoire aiguë, mais certaines lésions peuvent provoquer d'emblée une réaction inflammatoire chronique (ex : infections virales, réactions à corps étrangers, mycoses). Si une inflammation aiguë peut disparaître (résolution) ou aboutir à une



cicatrisation, elle peut aussi évoluer vers une inflammation chronique et il est fréquent d'observer la coexistence des deux processus [15].

La RI peut être locale avec par exemple au niveau d'une plaie, une vasodilatation et un afflux local de cellules inflammatoires mais aussi systémique avec des signes généraux comme la fièvre et la synthèse par les cellules hépatiques des protéines de la phase aigüe [16]. Selon son intensité, cette réaction se traduit au niveau clinique par des signes locaux qualifiés de signes cardinaux : œdème, rougeur, douleur et chaleur, plus ou moins accompagné de phénomènes généraux tels la fièvre, un amaigrissement, une asthénie, une anorexie, une fonte musculaire, et une insomnie [16,17].

La réponse inflammatoire dépend aussi la virulence de l'agent infectieux, de l'état général du patient, c'est-à-dire de son âge, de son état nutritionnel, et de son état de stress [18].

1.2.1. Les phases de l'inflammation

Le phénomène inflammatoire se décompose en trois phases principales : l'initiation, la généralisation et la résolution ou réparation [15,16].

- Une phase **d'initiation** qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
- Une phase **d'amplification** avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- Une phase de **résolution** et de **réparation** qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé

1.2.1.1. Une 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 [19], ces derniers interviennent de deux manières en colmatant d'abord la brèche et en synthétisant de la thromboxane A2 qui est



douée de propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes. Cette phase vasculaire immédiate a pour fonction d'isoler le micro-organisme pathogène susceptible de pénétrer dans l'organisme par la plaie [19]. L'activation du facteur XII (par les LPS bactériennes, plasmine, collagène,...) déclenche deux cascades:

- 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

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

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

- Lyse cellulaire, qui conjuguée au phénomène d'opsonisation accélère la phagocytose par les macrophages.

- Augmentation des cellules présentant au niveau du foyer inflammatoire à savoir :

- Plaquettes sécrétant la sérotonine, PAF-acether à action chimiotactique (pour les PNN) et agrégante plaquettaire.
- PNN libérant les leucotriènes (LTB₄, LTC₃ et LTD₄) qui vont exercer une activité chimiotactique pour d'autres cellules et augmenter la perméabilité vasculaire.
- Les mastocytes sécrétant l'histamine, E-CFA et NCFA chimiotactiques respectivement pour les éosinophiles et PNN [20].

Tous ces médiateurs vont entraîner une vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire avec augmentation du débit sanguin local et extravasation des protéines plasmatiques 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'expliquent les sensations de tuméfaction et de douleur.

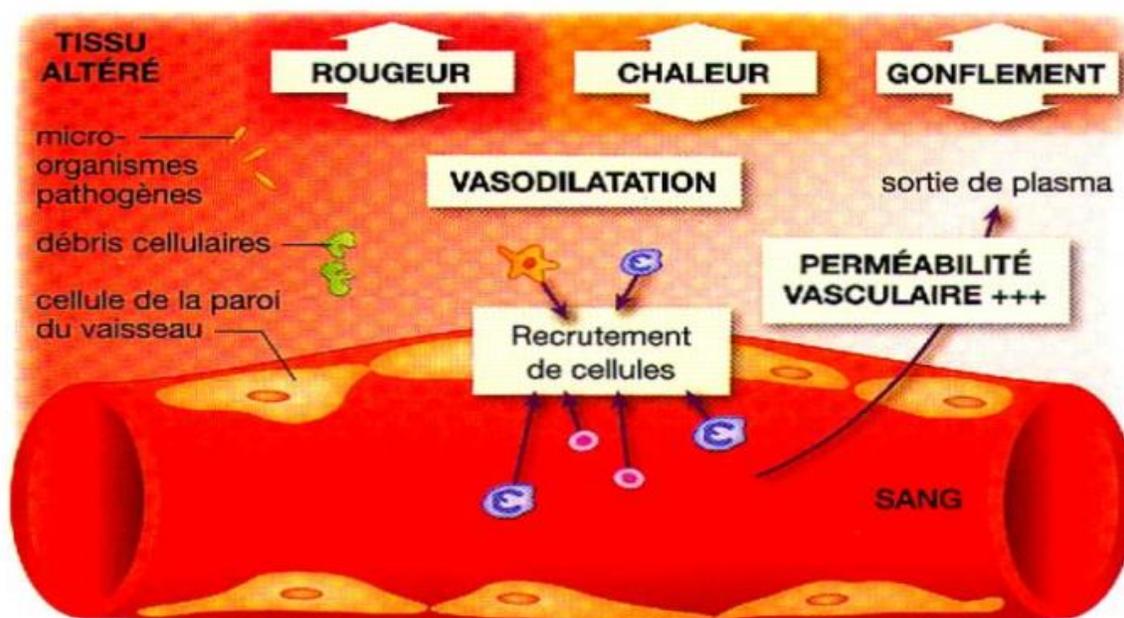


Figure 1: Modifications vasculaires (phase d'initiation) [17]

1.2.1.2. Une phase d'amplification

L'augmentation de la perméabilité vasculaire, la présence de plusieurs substances chimiotactiques attirent un grand nombre de cellules au niveau du foyer inflammatoire telles que les polynucléaires, les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes. Les différentes cellules parvenues au foyer inflammatoire vont, avec les médiateurs, attiser le foyer inflammatoire plutôt que de l'éteindre.

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

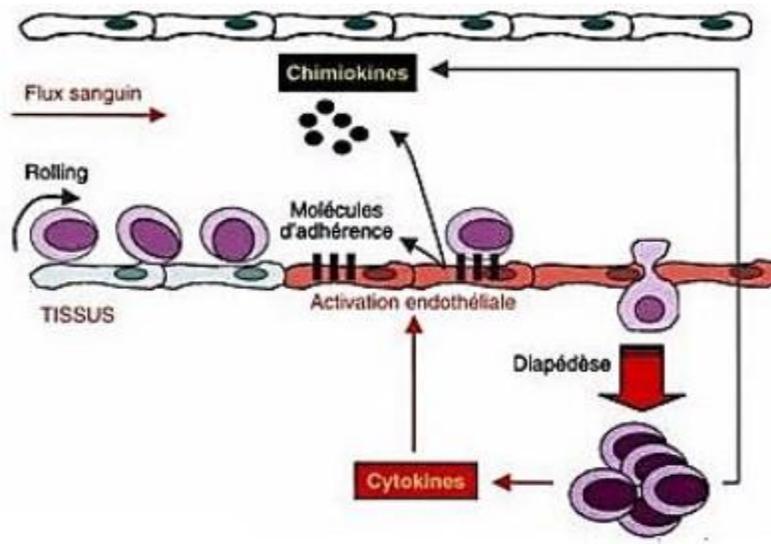


Figure2: Migration (diapédèse) des PNN [19]

La première étape implique la fixation réversible des leucocytes à l'endothélium par des interactions entre les selectines de l'endothélium et leur ligand présent sur les leucocytes. Cette interaction ne permet pas un ancrage stable du leucocyte qui va simplement rouler à la surface de l'endothélium (phénomène de "Rolling"). La fixation stable nécessite des interactions plus fortes qui mettent en jeu le couple ICAM-1 sur l'endothélium et son ligand LFA1 sur le leucocyte (phénomène de "Flattening"). L'interaction de ces deux molécules bloque le leucocyte et permet sa migration à travers l'endothélium [20]. La migration du leucocyte dans le tissu conjonctif dépend du gradient de concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site de l'infection. Au niveau des tissus infectés, les polynucléaires neutrophiles peuvent éliminer de nombreux pathogènes par phagocytose. Cette phagocytose peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de structures présentes à la surface de la bactérie, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément.

Les neutrophiles, après ingestion de corps étranger, produisent des métabolites toxiques de l'oxygène, du monoxyde d'azote, des protéases (élastase, collagénase), des phospholipases, ainsi que des peptides antibactériens capables d'éliminer des bactéries Gram+ ou Gram-, des levures, voire certains virus enveloppés. Les neutrophiles contribuent ainsi à l'évacuation de ces corps étrangers et permettent un nettoyage optimisé de la zone enflammée, contribuant aussi à

limiter le phénomène inflammatoire local. La réaction inflammatoire pourrait s'arrêter là. Si les neutrophiles ne suffisent pas pour détruire l'agresseur, les macrophages, attirés par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les neutrophiles, vont arriver sur le site (2-4 h plus tard), phagocyter les neutrophiles sénescents et tout autre corps étranger, et produire des cytokines, des radicaux activés de l'oxygène (anion super oxyde, peroxyde d'hydrogène...) [19]. L'anion super oxyde paraît être l'un des facteurs d'extension et de dissémination de l'inflammation les plus actifs. De surcroît il exerce un effet chimiotactique sur les polynucléaires, il dégrade les fibrilles de collagène, ce qui entraîne l'extension, des phénomènes inflammatoires : c'est un puissant agent microbicide et cytolitique.

Les médiateurs ou cytokines sécrétés pérennisent la phase aiguë, activent et recrutent d'autres cellules. Par exemple, CCL3 attire les lymphocytes T CD8, les cellules dendritiques, les cellules NK, les éosinophiles et plus faiblement les basophiles ; l'IL-12 active les lymphocytes NK et oriente la différenciation des LT CD4. L'ensemble des cellules recrutées interagissent pour optimiser leur efficacité dans la réponse antimicrobienne et orienter l'immunité adaptative vers la voie la plus adaptée à la nature de l'agression. Ainsi, les lymphocytes NK synthétisent de l'IFN- γ qui augmente l'efficacité de la phagocytose, active la maturation des cellules dendritiques et favorise le développement d'une immunité adaptative cellulaire : en cas d'infection par des pathogènes intracellulaires, ils lisent les cellules infectées. L'IL-1, IL-6 et le TNF- α agissent également au niveau des tissus impliqués dans la production des cellules et des molécules de l'immunité. L'action de ces 3 cytokines sur les hépatocytes se traduit par une augmentation de la synthèse des protéines de la phase aiguë, à savoir des lectines dont la CRP pour laquelle le taux sérique est multiplié par 1000, de facteurs du complément et du fibrinogène. L'IL-6 et le TNF- α agissent sur les cellules stromales de la moelle osseuse qui répondent par l'augmentation de la production des CSF de la lignée myéloïde; le taux de synthèse des neutrophiles et des monocytes est accru [20].

L'inflammation est dite chronique lorsqu'elle perdure plusieurs jours sans entrer dans la phase de résolution. À ce stade, un aspect important de la réponse aiguë est la modification du tonus vasculaire par dilation et augmentation de l'espace intercellulaire caractérisé par l'œdème et de rougeurs sous l'effet des radicaux libres de l'oxygène, l'oxyde d'azote (NO) et de nombreux métabolites de l'acide arachidonique [21].



1.2.1.3. Une phase de résolution et de réparation

La première réaction à l'agression est clairement locale et circonscrite. Les phases successives concernent la résolution. C'est un processus complexe dont les mécanismes moléculaires sont encore mal compris. Néanmoins, la résolution est à l'origine des phases précoces de la réparation. On observe une apoptose rapide des neutrophiles avec une disparition des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (IL-1, d'IL-6, d'IL-8 et TNF).

Cette commutation s'exercerait par dégradation ou perte d'expression des enzymes de synthèse des

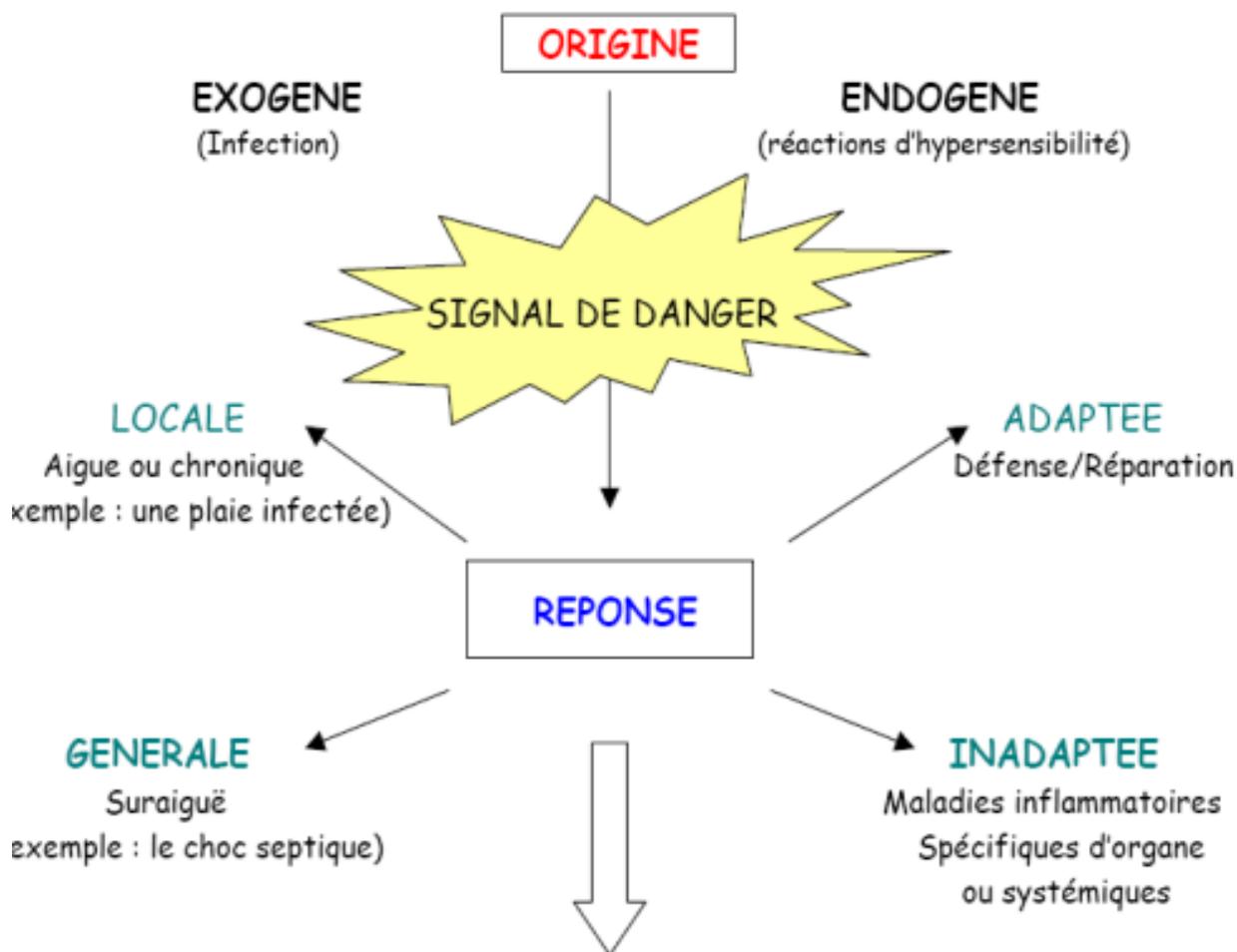
médiateurs pro-inflammatoires. Les cellules apoptotiques engendrent des signaux comme le TGF-3 (tumor growth factor) et stimulent la production de l'inhibiteur naturel de l'IL-1, l'IL1Ra (IL-1 récepteur antagoniste). Des animaux, dont le gène codant l'IL1Ra est invalidé, présentent une prédisposition à l'inflammation. Ces signaux pourraient être à l'origine de l'induction d'enzymes détruisant les prostaglandines pro-inflammatoires, comme la prostaglandine déshydrogénase.

Dans les expériences d'ischémie/reperfusion, ces médiateurs réduisent le nombre de leucocytes et bloquent l'activation des macrophages. Ils limitent la transmigration et le recrutement des leucocytes. De même, le traitement de cellules musculaires lisses par ces acides gras conduit à une diminution, voire un arrêt de la transition phénotypique qui survient rapidement dans un contexte inflammatoire [21].

Un certain nombre de maladies, telles que l'arthrite, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer et le cancer, sont en partie au moins la conséquence d'un déficit des processus de résolution. L'un des agonistes de la résolution, bien caractérisé dans le cas de fibrose cystiques, est le lipoxine (LTXA4) dérivé de l'acide arachidonique.

Il contribue à limiter l'accès des neutrophiles au site de l'inflammation en réduisant la perméabilité vasculaire [22].





3 Séquences d'événements

1. Une phase d'initiation (effecteurs primaires)
2. Une phase d'amplification (effecteurs secondaires)
3. Une phase de résolution efficace ou inefficace



Figure 3 : La réaction inflammatoire schématisé[23].

1.2.2.Principales étiologies de l'inflammation

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

1.2.2.1. Pathologies infectieuses

La plupart des infections (bactéries, virus, parasites, champignons) peuvent être responsables d'une inflammation. Les infections chroniques s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire comme la tuberculose sous toutes ses formes, l'endocardite subaiguë, les foyers infectieux pulmonaires, urinaires, digestifs, ORL, dentaires, gynécologiques, osseux ou hépatobiliaires [16].

1.2.2.2. Pathologies systémiques

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

- les vascularites comme la maladie de Horton ou la péri-artérite noueuse.
- les connectivites auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique et les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces pathologies, la recherche des autoanticorps est courante mais actuellement il n'existe pas de techniques standardisées et les résultats dépendent des techniques utilisées [16].

1.2.2.3. Pathologies néoplasiques :

La maladie de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens s'accompagnent souvent d'un syndrome inflammatoire. Environ un cancer sur deux est associé à un syndrome inflammatoire biologique, il s'agit surtout des cancers du poumon et du rein et des cancers digestifs [16].



1.2.2.4. Autres causes [12]:

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

On doit souligner que :

L'agent pathogène peut être endogène ou exogène.

Les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation. Une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection. Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte, en particulier selon l'état des défenses immunitaires.

Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.



1.2.3. Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Critères de la protéine idéale de l'inflammation [24]

- ✓ **Ses variations ne dépendent que du syndrome inflammatoire :** En effet, différents facteurs peuvent influencer la concentration sérique des protéines de la phase aiguë.
- ✓ **Elle est élevée quel que soit l'étiologie de l'inflammation :** Prenons le cas de la CRP : son taux est élevé lors d'une infection bactérienne mais pas dans les viroses. Dans ce cas, on préférera le dosage de l' α 1 antitrypsine qui est un meilleur marqueur d'infection d'origine virale.
- ✓ **Elle a une cinétique rapide :** La protéine idéale doit voir son taux s'élever très rapidement et revenir également rapidement à la normale grâce à sa demi-vie courte, permettant ainsi un meilleur suivi de l'évolution de la pathologie.
- ✓ **Elle s'élève fortement pour un syndrome inflammatoire modéré :** L'haptoglobine correspond bien à ce critère.
- ✓ **Sa détermination est simple et précise :** Evidemment, aucune protéine ne remplit tous ces critères. Il sera donc utile de doser des protéines de caractéristiques complémentaires :
 - Une protéine à demi-vie courte, de cinétique rapide et de grande amplitude de variations : la CRP constitue le modèle des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation.
 - Une protéine ayant une réponse plus lente et une demi-vie plus longue : l'haptoglobine et l'orosomucoïde sont de bons marqueurs de la phase chronique de, l'inflammation.

La société française de biologie clinique a proposé le dosage couplé de la CRP avec celui de l'haptoglobine et/ou de l'orosomucoïde pour le diagnostic et le suivi des maladies inflammatoires [25].



1.2.3.1. Les protéines d'apparition précoce

1.2.3.1.1. La Protéine C Réactive [26]

1.2.3.1.1.1. Historique

La protéine C-réactive, plus couramment appelée CRP a été détectée en 1930 par Tillet et Francis à l'université Rockefeller en observant le sérum d'un patient atteint de pneumopathie à pneumocoque. En effet, ces auteurs ont décrit une réaction biochimique précise : en présence d'ions calcium, le polysaccharide C pariétal du pneumocoque est précipité par une protéine non identifiée du plasma. Celui-ci a reçu de ce fait, le nom de protéine C-réactive [24]. Cette réaction de précipitation disparaît rapidement une fois la pneumopathie guérie. La CRP a été purifiée en 1941 par MacLeod et Avery, qui ont développé un anticorps de lapin anti-CRP [27]. En 1944, Lofstrom détecte la présence de la CRP non seulement dans de nombreuses infections mais également au cours de processus inflammatoire et néoplasique. Cependant du fait de son manque de spécificité, et de l'absence de techniques fiables de dosage ; la CRP est tombée un peu en désuétude. De nouvelles méthodes de titrage font leur apparition dès 1968[28]. Son intérêt renaît en 1976 dans le diagnostic et l'évolution des infections néonatales et méningées, puis d'autres infections [29,30]. Les techniques de dosages sont alors simplifiées et pratiquées en routine [29,31]. La séquence complète en acides-aminés de la CRP a été établie par Oliveira et collaborateurs en 1977 et n'a aucune homologie avec les immunoglobulines [28].

1.2.3.1.1.2. Structure

La structure cristallographique de la protéine C réactive a été déterminée au rayon X avec une résolution de 3 angströms [32].

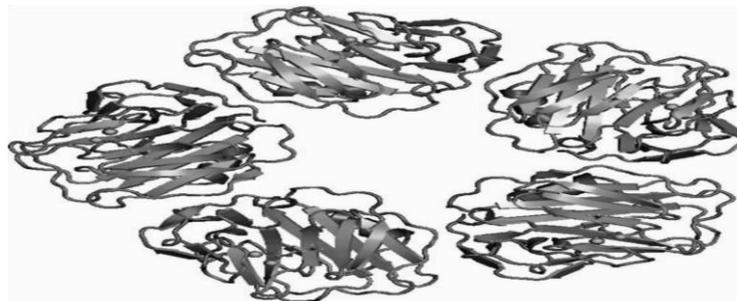


Figure 4: Structure pentamérique de la protéine C-réactive [32].



Elle est constituée de cinq monomères identiques comportant chacune 207 acides aminés qui s'organisent en anneau et constituent un port central. Son poids moléculaire est de 120 KDa. Elle appartient à la famille des pentraxines: un ensemble de molécules possédant des homologies dans la séquence des acides aminés, la configuration pentamérie et les propriétés [33]. Le SAP (Sérum amyloïde P component) en fait également partie. Le gène de la CRP est situé sur le chromosome 1 (en 1q21 – 1q23)

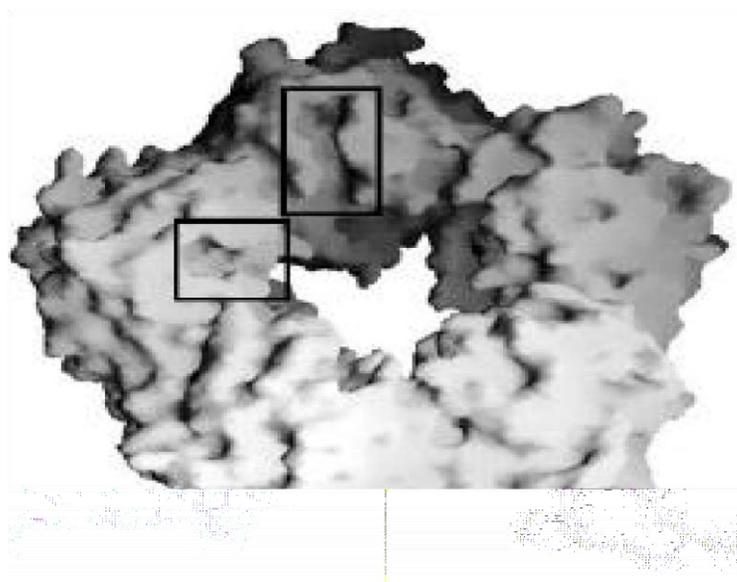


Figure 5: Cavités présentes sur chaque sous unité [32]

De l'autre côté des sous unités, deux ions calcium sont liés aux chaînes latérales et à la principale chaîne carbonyle de la chaîne polypeptidique à une distance de 4 angströms l'un de l'autre. Les deux ions calcium sont nécessaires à la fixation d'un ligand.

➤ **Site de liaison de la phosphocholine**

La protéine C réactive se fixe aux résidus phosphocholine des bactéries et aux phospholipides des corps apoptotiques permettent ainsi l'activation de la voie classique du complément et la phagocytose. Elle agit comme une opsonine. Par contre, la protéine C réactive ne se lie pas à la phosphorylcholine présente dans la structure phospholipidique des membranes des cellules humaines.

Des études ou des mutations des acides aminés ont été effectuées démontrant l'importance de la poche hydrophobe dans la liaison avec la phosphocholine [25].

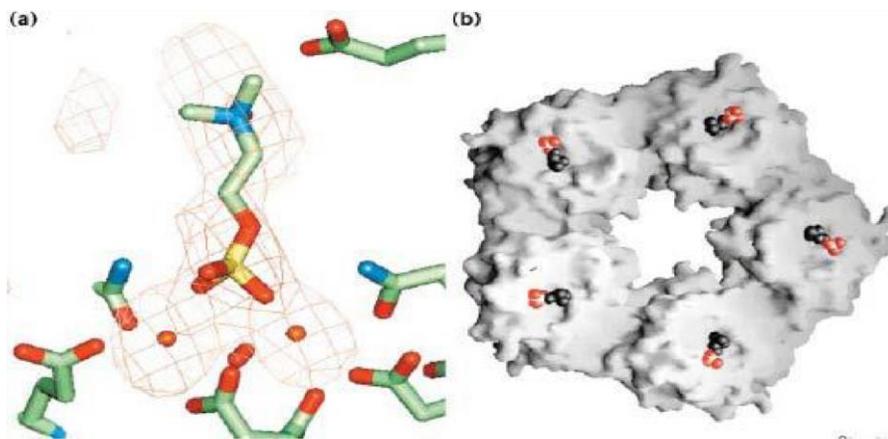


Figure 6 : position des deux ions calcium (orange) et d'une molécule de phosphocholine représentation illustrant le positionnement des 5 molécules de phosphocholine (orange et Noir) sur la protéine C réactive [32]

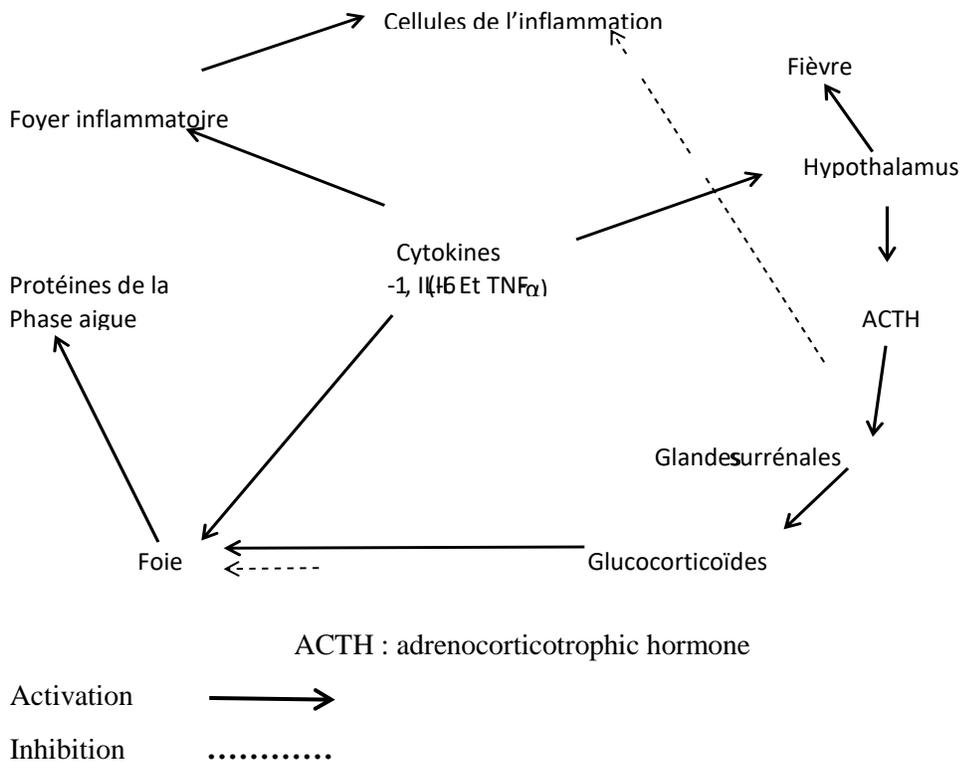


Figure 7: Représentation schématique de l'activité des médiateurs de l'inflammation [34]

1.2.3.1.1.3. Synthèse

La CRP est essentiellement synthétisée par l'hépatocyte sous l'action de l'interleukine (IL-6) qui active les facteurs de transcription STAT3 et C/EBP β [35]. Le rôle primordial de l'IL-6 dans la synthèse de la CRP est confirmé par la diminution très importante de la concentration de cette protéine chez les patients souffrant d'une réaction inflammatoire et traités par l'anticorps monoclonal tocilizumab dirigé contre le récepteur de l'IL-6 (gp80). L'IL-1 a une action synergique sur cette synthèse [33]. Les transcripts sont très instables, ce qui explique l'extinction rapide de la synthèse de la CRP dès que la transcription n'est plus activée par l'IL-6. Des sites de synthèse locale tels que les macrophages, les cellules musculaires lisses des plaques athéromateuses, les cellules épithéliales du tractus respiratoire, les adipocytes et les lymphocytes ont été rapportés [36].

La synthèse hépatique de la CRP débute rapidement après un stimulus inflammatoire avec des concentrations circulantes qui s'élèvent dès six à huit heures après ce stimulus, et un pic sanguin est observé à 48 heures environ [37]. La demi-vie de la CRP est de 19 heures et elle est constante dans toutes les situations physiopathologiques: ceci signifie que le seul facteur déterminant la concentration circulante de cette protéine est son taux de synthèse, lui-même en relation directe avec l'intensité du processus inflammatoire pathologique [37].

1.2.3.1.1.4. Rôles et Fonctions biologiques de la CRP

Les différents rôles joués par la CRP sont [4,38] :

- Se lier à des structures de membranes bactériennes ;
- Augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose
- Favoriser l'opsonisation indépendamment du complément ;
- Fixer le C1q de la voie classique du complément et d'activer celui-ci.

Les principaux rôles biologiques de la CRP [39]:

- Action antibactérienne
- Élimination des débris cellulaires
- Protection des vaisseaux
- Action antitumorale



1.2.3.1.1.5. Intérêt de la Protéine C Réactive :

De nombreuses études ont établi le lien entre une CRP élevée et diverses manifestations de l'athérosclérose. La CRP est augmentée dans l'angor chronique tout comme lors des syndromes coronariens aigus. Son taux est proportionnel à l'extension et à la sévérité des lésions [40,41]. Il a été démontré que chez les sujets appartenant au quantile supérieur de la distribution de la CRP, le risque relatif d'infarctus était multiplié par 3 et celui d'AVC par 2 par rapport au sujet appartenant au premier quantile. Des études ont également démontré une corrélation entre un taux de CRP élevé et la présence de diabète [42]. Enfin la protéine C réactive est plus augmentée lors d'inflammation d'origine bactérienne que lors d'infection d'origine virale. Le dosage de celle-ci permet au médecin, après validation ou non de son hypothèse initiale, de s'orienter quant au choix du traitement et des autres examens biologiques à effectuer. Il existe 3 problèmes ne permettant pas l'affirmation d'une infection bactérienne qui nécessite des investigations complémentaires :

- De nombreuses pathologies différentes d'une infection bactérienne entraînent une augmentation de la CRP.
- L'augmentation de la CRP ne se voit qu'après plusieurs heures après le début de l'infection : si la valeur est prise dans les 24 premières heures, la sensibilité ne sera pas très bonne.
- Certaines bactéries telles les mycobactéries n'entraînent que très rarement une élévation de la CRP.

Les examens à effectuer pour affirmer le diagnostic bactérien et guider l'antibiothérapie sont :

- Des hémocultures
- Un examen cyto bactériologique
- Le test du streptocoque A [43].

Au final, le dosage de la CRP permet de raccourcir la prise en charge des patients et de suivre l'évolution d'un traitement par antibiothérapie. En effet, un traitement efficace permet la diminution par moitié du taux de CRP toutes les 24 h. Il permet également de réduire les coûts de prise en charge d'un patient et d'éviter toute antibiothérapie lourde et inutile chez le jeune enfant.



1.2.3.1.1.6. Sensibilité et spécificité vis-à-vis de la réaction inflammatoire

Tableau II. Principales pathologies associées à une augmentation de la CRP [13]

Pathologies	CRP élevée	CRP peu ou pas élevée
Rhumatologiques	Polyarthrite rhumatoïde	Lupus érythémateux disséminé
	Maladie de Horton	Dermatomyosite
	Spondylarthrite ankylosante	Sclérodermie
	Maladie de Behcet	Syndrome de Gougerot-Sjögren
	Vascularites	
Digestives	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
	Appendicite aiguë	
	Péritonite aiguë	
	Pancréatite aiguë	
Néoplasiques	Lymphome malin	Leucémie
	Certaines tumeurs solides	
Ischémiques	Infarctus du myocarde	Insuffisance coronarienne
Traumatiques	Traumatisme crânien avec fracture	Traumatisme crânien non compliqué
	Brûlures	
	Chirurgie	
Infectieuses	Infections bactériennes :	Infections virales
	pneumonie, méningite,	Infections urogénitales basses
	infections urogénitales hautes,	Prostatite chronique...
	prostatite aiguë, septicémie	

Une augmentation de la CRP indique la présence d'une affection inflammatoire. Il n'existe pas de faux positif car il n'y a pas de déficience congénitale ou acquise de la CRP. La CRP s'élève dans les affections inflammatoires, quelle que soit leur étiologie [4].



1.2.3.1.1.7. Variation biologique

❖ Variations physiologiques [44]

L'âge : Chez le nouveau-né, la CRP sérique est légèrement plus élevée dans les 2 premiers jours de vie : 5 mg/l à la naissance, 14 mg/l à J1 et 9,7 mg/ en moyenne à J2. Chez l'adulte, elle augmente avec l'âge et cette augmentation est généralement associée à un risque cardiovasculaire accru. Toutefois, le dosage de la CRPus chez les seniors est difficile car il existe de nombreux facteurs interférents (infections légères et passagères, inflammation souvent subclinique...)

Le Sexe : la CRP ne varie pas de manière significative entre hommes et femmes de 5 à 39 ans. Au-delà, il convient de tenir compte de l'existence ou non d'un traitement hormonal substitutif.

L'obésité : la CRP augmente chez les sujets ayant un index de masse corporelle élevé

Le tabac : la CRP augmente chez le fumeur et cette augmentation accroît le risque cardiovasculaire.

L'alcool : la CRP diminue pour une consommation modérée d'alcool puis augmente si la consommation s'élève.

Variations intra-individuelles : la CRP est relativement stable tout au long de la journée, toutefois, il existe des variations intra-individuelles (selon une étude menée chez 20 individus sains suivis 6 mois, la dispersion des valeurs atteint 30 à 63 %, ou environ 10 % après exclusion des valeurs aberrantes).

❖ Interférences avec les médicaments

Il est à supposer que l'apport de médicaments peut modifier la concentration sérique en CRP et sa synthèse hépatique même si les avis divergent sur ce point. Certains pensent que les corticoïdes administrés agissent comme leurs analogues endogènes en diminuant la libération des cytokines par les macrophages et donc la synthèse hépatique de CRP [44]. D'autres, au contraire, suggèrent que les doses prescrites pour une action anti-inflammatoire ou même immunosuppressive n'ont aucun effet [45] . Quant aux antibiotiques et aux stéroïdes, un article de médecine humaine décrit qu'ils peuvent modifier la concentration en CRP [46].



❖ Variations pathologiques

- Chez l'homme la concentration sérique de la CRP peut être modifiée en fonction de [46]
- L'étendue des tissus atteints (chirurgie, brûlures),
- L'agent infectieux
- La maladie,
- La durée (chronicité)
- Maladies inflammatoires : rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde ...) et dans les maladies systémiques (lupus érythémateux, vascularites...)
- De maladies infectieuses : infection bactérienne, infection virale, infection parasitaire.

1.2.3.1.2. L'Orosomucoïde

Cette protéine a des concentrations normales inférieures à 0,24 g/l au cours des 2 premiers jours de vie, puis inférieures à 0,42 g/l par la suite. Sa cinétique est sensiblement parallèle à celle du fibrinogène, en conséquence les mêmes limites de fiabilité au stade précoce de l'infection. Cependant, son élévation dans les infections est lente et souvent modérée. Sa normalisation, par contre, serait un bon critère de guérison [47].



1.2.3.2. Les protéines d'apparition plus tardive

1.2.3.2.1. L' α 1-antitrypsine [26]

C'est une glycoprotéine de 54 KDa. Elle est synthétisée par le foie et les lymphocytes. Sa demi-vie sérique est de 4 jours. Son taux sérique normal est compris entre 2 et 4 g/l. La production de cette protéine est soumise à un rythme circadien.

1.2.3.2.2. Haptoglobine [13]

L'haptoglobine est de cinétique plus lente, et a une demi-vie de 3 à 5 jours.

Comme pour la CRP, de nombreux paramètres sont associés à des variations de l'haptoglobine. Certains paramètres, comme les leucocytes, le BMI, l'hémoglobine se retrouvent aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Par contre d'autres paramètres sont plutôt sexe-dépendant comme l'apolipoprotéine AI, la GGT, la TGO chez les femmes et la glycémie, l'apolipoprotéine B, les antihistaminiques, les antalgiques chez les hommes. L'âge des individus semble également intervenir sur l'influence de certains paramètres, ainsi le BMI, les antalgiques modifient de façon significative les variations de l'haptoglobine uniquement chez les garçons. Par contre, la glycémie et la GGT sont des paramètres uniquement rencontrés chez les adultes. L'ensemble de ces paramètres expliquent de 15 à 25% des variations de l'haptoglobine. Si nous classons ces paramètres selon leur poids respectif dans la variance globale, ce sont les leucocytes et le BMI qui ont l'influence la plus importante (respectivement $R^2 = 0,137$ et $0,098$) puis le tabac, les apolipoprotéines, les plaquettes, les antalgiques, l'hémoglobine, les anti-inflammatoires et la PAD. Les autres paramètres ont une variance inférieure à 2%.

Certains paramètres sont associés à des coefficients de régression négatif : hémoglobine, apolipoprotéine AI, TGO, printemps et les antihistaminiques.



1.2.3.3. Les autres marqueurs de l'inflammation

1.2.3.3.1. Le fibrinogène

Le fibrinogène a été la première protéine retenue comme pouvant signaler une infection. Sa cinétique, étudiée par Relier, montre son élévation, dans les 24 à 48 heures après le début de l'infection, à des concentrations dépassant 3,4 g/l au cours des 2 premiers jours et 4 g/l les jours suivants. Avec ces valeurs, la sensibilité est proche de 70 % et la spécificité de l'ordre de 80 %. L'hyperfibrinogénémie persiste tant que l'infection est évolutive. Les faiblesses de ce marqueur sont la lenteur de sa cinétique qui ne permet pas de l'utiliser comme marqueur précoce d'infection, la réduction de sa spécificité avec le temps en raison de son augmentation physiologique dans les premiers jours et l'existence de faux négatifs lors d'association à certaines pathologies (hypofibrinogénémie en cas de coagulation intravasculaire disséminée) [38].

1.2.3.3.2. La procalcitonine

Dans les conditions physiologiques, la PCT n'est produite que par les cellules C de la thyroïde mais en cas d'infection sévère ou choc septique, elle est synthétisée par de nombreux organes comme le foie mais aussi le tube digestif, le cerveau et le poumon sous l'effet d'une endotoxine bactérienne[4].

Face à une infection, la PCT pourrait jouer un rôle dans la réponse inflammatoire de l'organisme en favorisant la synthèse par les monocytes de cytokines pro-inflammatoire (IL-1 β , TNF- α et IL-8) [48].

1.2.3.3.3. La fraction C3 du complément [26]

L'hypercomplémentémie est constante quand l'inflammation n'est pas d'origine immunologique. Il existe deux voies d'activation, l'une initiée par le complexe Antigène-Anticorps et l'autre, initiée par des substances naturelles (paroi bactérienne, venin...). Elles aboutissent au carrefour de la fraction C3 dont le clivage aboutit à la voie terminale et à l'action biologique. Une baisse de la fraction C3 est observée lors de l'activation du complément. La fraction C3 augmente en cas de syndrome inflammatoire et de cirrhose biliaire primitive. Le taux normal de la fraction C3 est de 0,15 à 2 g/L et ne varie pas avec l'âge.



1.2.3.3.4. Le composant amyloïde P [26]

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.

1.2.3.3.5. La protéine SAA (serum amyloid associated) [26] :

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.

L'élévation du taux de la SAA est plus spécifique que celui de la CRP mais elle n'est malheureusement pas dosable en ville.

1.2.3.3.6. La vitesse de sédimentation [26] :

La vitesse de sédimentation ou VS reste un examen très utilisé. C'est un examen biologique simple pour détecter un syndrome inflammatoire mais dont il faut bien en connaître les limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut parfois rassurer à tort. De plus, il faut savoir que les cas d'une VS augmentée isolée ne sont pas rares (20%) ! En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser une électrophorèse des protéines sériques pour éliminer une dysglobulinémie mono ou polyclonale.

1.2.3.3.6.1. Mesure de la vitesse de sédimentation

Cette analyse consiste à mesurer, en millimètres, la hauteur de la colonne de sédiments constitués par les éléments du sang et les protéines sériques, lorsque le sang est mis dans un étroit tube appelé tube de Westergren, dressé à la verticale. Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en "rouleaux " qui sédimentent plus vite que les hématies isolées. La première lecture de résultats se fait au bout d'une heure ; la deuxième au bout de deux heures et la troisième après vingt-quatre heures. Bien que classiques, les mesures de la VS à la deuxième heure sont inutiles



car elles n'apportent pas plus de renseignement qu'une mesure à la première heure. Les valeurs standards de la VS sont données dans le tableau.

Tableau 3 : Valeurs standards de la VS chez l'être humain

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

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

➤ **Augmentation non pathologique de la VS**

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

➤ **Accélération pathologique de la VS**

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

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



➤ VS faussement basse

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

- ✓ une polyglobulie : par un phénomène électrostatique, les globules rouges se repoussent quand l'hématocrite croît, ce qui fait chuter la VS
- ✓ une hyperleucocytose
- ✓ un syndrome d'hyperviscosité
- ✓ des hémoglobinopathies
- ✓ un déficit de certaines protéines sériques : hypofibrinémie, hypohaptoglobulinémie...
- ✓ une prise de médicaments tels que des anti-inflammatoires stéroïdiens (pas l'anti-inflammatoires non stéroïdiens).

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

1.2.3.3.6.2. Comparaison avec les autres marqueurs de l'inflammation

En comparaison, la vitesse de sédimentation (VS), autre marqueur de l'inflammation utilisée en routine, s'élève plus tardivement et peut nécessiter plusieurs semaines pour se normaliser (3 à 6 semaines). Au cours de l'inflammation, processus non spécifique de défense, la CRP permet une bonne cicatrisation tissulaire en assurant une clairance sensiblement accrue des débris cellulaires ou de divers corps étrangers. De plus, la CRP a un rôle opsonisant en se fixant sur la paroi des bactéries pour faciliter leur phagocytose en complétant l'action non spécifique de certaines fractions du complément, et l'action spécifique des immunoglobulines. Enfin, elle a un rôle immunomodulateur vis à vis des lymphocytes T [39].

La procalcitonine est synthétisée sous forme d'une pro hormone ; elle est plutôt un marqueur biochimique de l'infection que de l'inflammation [48].



Tableau III: Comparaison des différentes protéines de la phase aiguë de l'inflammation [10]

	Normale	Variation (x N)	½ Vie	Délai	Pic	Retour	Autre mécanisme
CRP	< 5 mg/l	100 à 500	≈ 8 H	6 –10 H	24–36 H	3– 4 j	↗ moindre si hypercatabolisme
AAT	0,8 – 2g/l	2 à 3	4 à 5 J	-	3– 4 J	-	-
ORO	0,5 – 1,3g/l	3 à 4	2 à 3 J	-	≈ 2 J	≈ 10 J	↘ fuite urinaire
HPT	0,3 – 2g/l	3 à 4	3 à 5 J	24H	≈ 2 J	10– 15 J	↘ hémolyse IV
FIB	2– 5 g/l	2 à 4	3 à 5 J	-	3 – 4 J	Plusieurs semaines	-
ALB	40 – 45 g/l	↘	2 à 3 semaines	-	-	-	↘ si pertes, carence nutritionnelle
TRF	2 – 3,8 g/l	↘	≈ 7 J	-	-	-	↗ Carence martiale



1.3. L'hémogramme [26]

1.3.1. Les leucocytes

1.3.1.1. Rappel

Les leucocytes sont issus d'une cellule souche multipotente médullaire qui donnera naissance aux différentes lignées. L'étude du frottis sanguin après coloration a permis, en première approche, de reconnaître deux grands types de leucocytes :

❖ Les polynucléaires

Caractérisés par un noyau multilobé, comportent dans leur cytoplasme des granulations qui ont des affinités tinctoriales différentes lorsque le frottis est coloré au May Grünwald Giemsa (MGG). On peut ainsi classer les polynucléaires en trois catégories :

- **Polynucléaires neutrophiles** (granulocytes neutrophiles) dont granulations, fines prennent des colorants neutres.
- **Polynucléaires éosinophiles** qui comportent de grosses granulations réfringentes de couleur orange.
- **Polynucléaires basophiles**, peu abondants, qui contiennent de grosses granulations violettes masquant le noyau appelé métachromatiques.

Les polynucléaires sanguins naissent dans la moelle osseuse. Jusqu'au stade de promyélocyte, les cellules ne possèdent pas de granulations spécifiques et on ne peut pas distinguer morphologiquement les lignées granuleuses loblastes, promyélocytes éosinophiles et basophiles). Les temps de maturation sont variables : 14 jours pour les polynucléaires neutrophiles, 3 jours pour les polynucléaires éosinophiles par exemple.

❖ Les mononucléaires qui comprennent deux types de cellules totalement différentes :

- **Les monocytes** : cellules macrophagiques circulantes.
- **Les lymphocytes** : support de l'immunité et la mémoire immunitaire. Dans quelques cas circulent dans le sang des cellules dérivées des lymphocytes : les plasmocytes.



1.3.1.2. Physiologie

1.3.1.2.1. Fonctions principales des polynucléaires neutrophiles

La mobilité : Les polynucléaires se déplacent le long des cellules endothéliales auxquelles ils sont accolés en émettant des pseudopodes. Ils peuvent sortir des vaisseaux : diapédèse.

La phagocytose : Une fois dans les tissus, les polynucléaires sont "attirés" par certains fragments bactériens ou des éléments du complément : chimiotactisme. Ils pourront ensuite ingérer les particules de plus ou moins grande taille.

1.3.1.2.2. Fonctions principales des polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules essentiellement tissulaires : ils naissent dans la moelle osseuse, transitent brièvement dans le sang avant de passer par diapédèse dans les tissus où ils exercent leurs fonctions. Ils ont des fonctions proches du polynucléaire : ils sont doués de chimiotactisme, d'une faible capacité de phagocytose. Cependant, l'absence de lysozyme les prive de pouvoir bactéricide efficace. Ils synthétisent un certain nombre de cytokines : IL-1, IL-3, IL5, GM-CSF. Une hyper éosinophilie sanguine et tissulaire accompagne de nombreuses maladies allergiques ou parasitaires. Dans certains cas, l'accumulation importante d'éosinophiles pourrait être responsable de lésions tissulaires, dues aux substances présentes dans les granulations.

1.3.1.2.3. Fonctions principales des polynucléaires basophiles

Les polynucléaires basophiles sont doués de chimiotactisme. Ils n'ont pratiquement pas de capacité de phagocytose et ne sont pas bactéricides. Ils interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate grâce aux récepteurs de surface pour des IgE. Les interactions des IgE membranaires avec l'antigène correspondant entraînent une dégranulation des basophiles. La dégranulation libère des produits très actifs :

- L'histamine qui est une amine vasoactive entraîne la contraction des fibres musculaires lisses et une augmentation de perméabilité capillaire responsable d'œdème.
- L'héparine qui est un mucopolysaccharide acide. Le rôle de l'héparine des polynucléaires basophiles est peu connu. C'est elle qui est responsable de la métachromasie.
- Le PAF (platelet activating factor), qui intervient probablement dans les phénomènes de chocs mais aussi dans certains cas d'asthmes.
- Divers autres constituants : la sérotonine et la bradykinine.



1.3.1.2.4. Fonctions des monocytes et des macrophages

Les fonctions des monocytes sont très nombreuses. On en distingue deux principales :

✚ **La phagocytose** : identique à celle des polynucléaires neutrophiles.

A la différence de ces derniers, le monocyte ne meurt pas après la phagocytose.

- dans certains cas, il détruit les particules de la cellule ingérée grâce à ses enzymes mais il garde la capacité de présenter l'antigène correspondant aux cellules immunitaires.
- dans d'autres cas, l'agent causal persiste ou se multiplie. Ceci peut aboutir à la formation de cellules géantes par fusion de plusieurs macrophages ou de cellules épithélioïdes, participant au granulome inflammatoire.

La phagocytose peut toucher :

Soit des **substances endogènes**

- globules rouges : l'hémolyse physiologique a lieu dans les histiocytes macrophages qui récupèrent le fer et dégradent l'hémoglobine. Cette hémolyse peut être exagérée lorsque les globules rouges sont recouverts d'anticorps (anémie hémolytique auto-immune)
- plaquettes : de la même façon, des plaquettes recouvertes d'anticorps peuvent être détruites par les macrophages : thrombopénie immunologique.
- lipides : les monocytes macrophages sont parmi les premières cellules concernées dans le processus de l'athérome.

Soit des **substances exogènes**

- la phagocytose des bactéries, des virus, des parasites et des champignons est un phénomène essentiel dans les défenses de l'organisme (rôle de présentation de l'antigène).
- les monocytes macrophages ingèrent aussi des particules inertes charbon, goudron, silice...

✚ **Activités de synthèse et sécrétion** : Les activités de synthèse et de sécrétion des monocytes macrophages sont très importantes. Les principaux produits sont les suivants :

- ✓ cytokines et facteurs de croissance hématopoïétiques
- ✓ facteur tissulaire de la coagulation
- ✓ enzyme : lysozyme, hydrolases, protéases
- ✓ protéine transporteuse : transferrine, ferritine, transcobalamine
- ✓ inhibiteur d'enzyme
- ✓ facteur du complément
- ✓ prostaglandine

1.3.1.2.5. Fonctions des lymphocytes

Bien qu'ils soient de morphologie identique, les lymphocytes appartiennent à deux sous populations très différentes :

- les lymphocytes B qui portent des immunoglobulines de surface. Les lymphocytes B dérivent de cellules pré-B caractérisées par la présence de chaînes lourdes μ intracytoplasmiques qui précèdent l'apparition des Ig de surface.
 - les lymphocytes T acquièrent leur spécificité dans le thymus. Dans le sang circulant, la majorité des lymphocytes sont de type T (70 à 80 %). Les lymphocytes T4 représentant 60 à 80 % de lymphocytes T
 - les cellules NK : qui n'appartiennent ni à la sous-population B ni à la sous population T.
- **Mécanismes physiopathologiques :**

L'hyperleucocytose est classiquement retrouvée dans différentes conditions telles que les infections bactériennes, les maladies systémiques, les néoplasies ou lors d'un stress aigu ou encore chez le fumeur. Les anomalies hématologiques constatées peuvent relever de plusieurs mécanismes. Ainsi, la réponse au stress est connue pour être associée à une sécrétion hormonale. Celle-ci se caractérise par une sécrétion de cortisol [49] qui est responsable d'une modification dans la répartition des leucocytes circulants : augmentation des polynucléaires neutrophiles, par d'émargination, ainsi que par chasse des cellules du pool médullaire [49] et diminution des lymphocytes circulants, par augmentation de leur diapédèse [50].

Lors d'une infection, d'autres mécanismes interviennent : production d'interleukines et stimulation médullaire de la myélopoïèse [51,52]. Il serait intéressant de rattacher la diminution du taux des éosinophiles circulants à l'hypercortisolisme du stress, puisqu'une éosinopénie est un signe classique de la maladie de Cushing, par exemple [53]. Cependant, on considère qu'au cours de l'infection, l'éosinopénie sanguine est liée à la sécrétion de substances chimiotactiques entraînant une margination de ces cellules [54].



1.3.2.Les hématies

L'anémie n'apparaît qu'après trois à quatre semaines d'inflammation et reste souvent modérée : entre 8 et 11 g d'hémoglobine par décilitre. Son intensité est en rapport avec la gravité de l'affection. Habituellement elle est normochrome et normocytaire mais devient microcytaire si l'inflammation persiste. Le taux de fer sérique est abaissé [19].

1.3.3.Les plaquettes

On note parfois une hyperplaquettose qui peut atteindre 106 plaquettes/mm³. Les interactions plaquettes-cellules endothéliales et leucocytes-cellules endothéliales jouent un rôle déterminant au cours d'une réaction inflammatoire, notamment grâce à l'action des molécules d'adhérence qui existent sous forme soluble dans le plasma.



2. MATÉRIELS ET MÉTHODES



2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau du laboratoire Rodolphe Mérieux.

Présentation et mission du laboratoire Rodolphe Mérieux

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (C.I.C.M) a constitué notre cadre d'étude. Le C.I.C.M est situé dans le quartier de l'ex-base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles Mérieux. Le CICM a été mis en place suite à la signature de l'accord- cadre N°0956/1899 du 18 février 2004 entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux ainsi que la Convention du 16 janvier 2005 et son protocole annexe du 11 mai 2011 entre le Ministère en charge de la Santé et la Fondation Mérieux.

- 8 Décembre 2003 : Création de la Fondation Mérieux Mali
- 15 Janvier 2004 : Pose de la première pierre du CICM
- 17 Janvier 2005 : Inauguration du CICM
- 2 Mai 2005 : Démarrage des activités

Le CICM comprend :

- Une administration générale.
- Un centre de formation avec une formation diplômante le BAMS (Bachelor de Biologie Médicale Appliquée) en cours pour un Master de Biologie Médicale appliquée, des formations qualifiantes et des formations par compagnonnage.
- Un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) avec des activités de recherche et des activités de routine. La présente étude s'est déroulée dans le Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM). Le CICM a pour mission de participer tout comme les autres structures du Ministère en charge de la Santé au développement sanitaire du Mali par le service rendu aux malades, la formation, la recherche et le renforcement des capacités dans le domaine du diagnostic biologique dans des conditions désintéressées au bénéfice de la population.

Les ressources humaines du CICM sont composées de 29 agents, répartis entre les services techniques du LRM (17 agents) et les fonctions de support administratif, financier et logistique (12 agents).



Le LRM se compose des Laboratoires 1 et 2 au sein desquels les activités de recherche et de diagnostic de routine sont effectuées. Le Laboratoire 1 offre le cadre et le matériel pour la réalisation des examens d'hématologie, de biochimie et d'immunologie et le Laboratoire 2 prend en charge les examens de microbiologie (bactériologie, mycologie et parasitologie).

2.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude ambispective (Avoir des composantes rétrospectives et prospectives), analytique et descriptives chez les patients venus au laboratoire Rodolphe Mérieux avec un bulletin d'analyse.

2.3. Période d'études

Elle a été rétrospective de 2016 à 2019 et prospective de Janvier 2019 à Décembre 2019.

La partie rétrospective de l'étude s'est effectuée sur 3 ans : de 2016 à 2019. L'étude prospective s'est faite sur 12 mois : de Janvier 2019 à Décembre 2019.

2.4. Population d'études

2.4.1. Les critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients venus au laboratoire Rodolphe Mérieux pour des examens biologiques sans distinction d'âge et sexe dont la prescription médicale contenait la CRP, CRP et/ou hémogramme.

2.4.2. Les Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Les Patients dont la CRP n'était pas prescrite sur le bulletin d'analyse.
- Les Patients reçus en dehors de la période d'étude.
- Les sérums ou les Plasmas hémolysés des patients inclus.
- Les patients dont la NFS n'était pas prescrite sur le bulletin d'analyse
- Les bulletins d'analyses incomplètement remplis



2.5. Technique et outils de collecte

Outils de collecte

Les outils utilisés dans notre étude pour la collecte des données étaient :

- Une feuille de calcul Excel
- Les supports de collecte des données
 - le registre du laboratoire d'analyse médicale,
 - les bulletins d'analyses
 - le Système informatique de laboratoire : logiciel SYSLAM
- Le **KENZA 450 tx** pour le dosage de la CRP
- Le **CELL-DYN RUBY** pour la réalisation de l'hémogramme

Technique de collecte des échantillons

Les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques ont été collectées au moyen d'un formulaire préétabli élaboré suivant les objectifs de l'étude.

Les échantillons au sein du LBM passent par les 3 processus classiques de réalisation d'une analyse à savoir les processus : pré-analytique, analytique et post-analytique.

2.5.1. Variables étudiées

2.5.1.1. Variables sociodémographiques

Les données sociodémographiques suivantes ont été recueillies : l'âge, le sexe, à partir du bulletin d'examen biologique des patients établis par les médecins.

La tranche d'âge est répartie comme suit : [00-14 Ans] ; [15-24 Ans] ; [25-64 Ans] ; \geq 65 ans

Variable clinique

- La variable clinique mesurée étaient les motifs de consultation (**Maladies inflammatoires, Infections abdominales, Infections urinaires, Infections pulmonaires, Infections cutanées**), recueillis à partir des bulletins d'examens biologiques des patients.



2.5.1.2. Variables biologiques

Les variables biologiques mesurées étaient :

Le taux d'hémoglobine, la CRP, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles, les leucocytes globules blancs et les plaquettes.

L'inflammation a été constaté lorsque le taux de CRP était **>10 mg/L**.

Pour l'hémogramme, l'interprétation a été faite selon les valeurs de références définies par le fabricant :

Tableau IV: Interprétation des résultats de l'hémogramme

Paramètres hémogramme	Valeurs de référence	Interprétation
Hémoglobine(g/dl)	13-16	>16g/dl Polyglobulie < 13g/dl Anémie
Nb de GB G/L($10^3/mm^3$)	3,75-13	>1300G/L Hyperleucocytose <3750G/L Leucopénie
Nb de PLQ G/L($10/mm^3$)	150-400	>400 G/L Thrombocytose <150G/L Thrombopénies
PN Neutrophiles($10^3/mm^3$)	2,50-7,50	PNN>7500/mm³ Polynucléose PNN<2500/mm³ Neutropénie
PN Eosinophiles($10^3/mm^3$)	0,04-0,50	PNE>500/mm³ Eosinophilie PNN<40/mm³ Eosinopénie
PN Basophiles($10^3/mm^3$)	Inf. à 0,10	PNB > 100/mm³ Basophilie PNB<100/mm³ Basopénie
Lymphocytes($10^3/mm^3$)	1,00-4,00	Lymphocyte>4000/mm³ Lymphocytose Lymphocyte<1000/mm³ Lymphopénie
Monocytes($10^3/mm^3$)	0,40-1,00	Monocytes>1000/mm³ Monocytose Monocytes<40/mm³ Monocytopénie



2.5.2. Techniques procédurales

2.5.2.1. Mode opératoire du dosage par immunoturbidimétrique de la protéine c- réactive sur le Kenza 450 tx.

❖ Principe

Méthode photométrique du trouble, amenée par la réaction antigène-anticorps en méthode point final à 340 nm.

❖ Mode opératoire :

Après prélèvement et centrifugation, on passe à l'étape analytique.

✓ Après avoir mis l'automate KENZA 450 Tx en position « Power on »

✓ Nous procédons aux tests d'auto contrôles mécanique, la calibration puis passe les contrôles (Normal et Pathologique).

Saisie des patients

- Cliquer sur l'icône Saisie Patient ;
- Entrer l'identifiant du patient ;
- Choisir le type : cupule ou tube si nécessaire ;
- Sélectionner le test CRP et valider
- Définir le type d'échantillon : Patient ou STAT ou Offline ou Contrôle (en routine) ;
- Cliquer sur Suivant pour entrer le patient suivant et répéter les étapes précédentes ;
- Aller dans le menu principal. Cliquer sur Sélectionner Tests puis Depuis saisie patient ;
- Cliquer sur Détails pour une dernière vérification puis (Calibration) + Patients
- A la question « Vérifier » :
 - 1- Le bidon d'eau est plein.
 - 2- Le bidon de déchets est vide.
 - 3- Les échantillons, Std, calibrants et contrôles sont sur le portoir. Répondre OK pour démarrer la routine.

La transmission des résultats est réalisée manuellement de l'automate au logiciel SYSLAM.

NB : les résultats sont automatiquement imprimés par l'imprimante.

✓ Cliquer sur l'icône **liste de travail** puis sur + ; une fenêtre s'affiche ;



- ✓ Saisir le **numéro** de l'échantillon dans le cadran correspondant et cliquer sur le **bouton position** pour avoir la position sur le portoir, sélectionner le test **CRP** et **valider**.
- ✓ Placer le tube contenant le sérum ou le plasma de l'échantillon à analyser tout en les débouchant sur le portoir ; ensuite mettre le portoir dans la **chambre d'échantillon**.
- ✓ En fin cliquer sur l'icône **Démarrer** pour réaliser le test.
- ✓ La transmission des résultats est réalisée manuellement de l'automate au logiciel SYSLAM.



Figure 8 : Kenza 450 Tx analyseur de biochimie (Photo du laboratoire Rodolphe Mérieux / Bamako)

❖ Analyse des résultats

Les automates calculent la concentration en CRP dans l'échantillon au moyen d'une courbe de calibration préparée à partir de calibreurs de concentration connue. Les résultats sont exprimés en mg/L. Le taux de CRP est considéré comme normal s'il est inférieur à 10 mg/L.

2.5.2.2. Procédure de la réalisation de la NFS sur le Cell- dyn Ruby

❖ Principe

Les technologies utilisées par l'appareil, comprenant la MAPSS (Multi- Angle Polarized Scatter Séparation, c'est-à-dire séparation de la diffraction polarisée multi-angulaire) et la cytométrie par faisceau laser, associées à un logiciel graphique. Un canal optique permet la détermination des données WBC, RBC et PLT (globules blancs, globules rouge et plaquettes) et un canal hémoglobine pour la détermination des données HGB. A chaque cycle d'analyse, l'échantillon est aspiré, dilué et homogénéisé avant la mesure de chaque paramètre.

❖ Matériels

- Automate CELL-DYN RUBY
- Rotor
- Tube EDTA contenant l'échantillon

❖ Mode opératoire

- Vérifiez que le statut de l'analyseur indique « **Prêt** » et qu'il se trouve en mode « **Ouvert** ».
- Saisir une ID échantillon dans la zone Saisie tube ouvert suivant :
- Scannez ou saisissez l'ID échantillon dans le champ « **ID échantillon ou ID CQ** ».
- Sélectionnez la sélection de test dans le menu déroulant.
- Sélectionnez le bouton « Plus d'info » pour vérifier, ajouter ou modifier les informations démographiques relatives à l'échantillon dans la fenêtre de dialogue « **Saisie tube ouvert suivant (Détailée)** ».

✓ Homogénéiser le tube échantillon

- Laissez le bouchon sur le tube pour homogénéiser délicatement l'échantillon.
 - Agiter ou retourner délicatement le tube au moins 5 fois pour homogénéiser soigneusement l'échantillon.
- ✓ Aspirer l'échantillon
- Ouvrez le tube échantillon et placez-le sous l'aiguille d'aspiration en mode ouvert.
 - Remontez le tube jusqu'à ce que l'extrémité de l'aiguille soit profondément immergée dans l'échantillon.
 - Appuyez sur la touche de démarrage pour activer l'aspiration.



- Retirez le tube après le bip sonore et rebouchez-le.
- ✓ Vérifier les résultats :
- Lorsque le cycle est terminé, les résultats sont transmis à la base de données et affichés dans l'écran « **Numération** ».
 - Le statut de l'analyseur indique « **Prêt** »



Figure 9:CELL-DYN RUBY (Photo du laboratoire Rodolphe Mérioux /Bamako)

2.6. Considérations Ethiques et Administratives

2.6.1. Confidentialité

Les renseignements recueillis dans les registres ont été totalement confidentiels et ne s'auraient être divulgués. Les renseignements personnels concernant chaque patient ont été codifiés par un numéro qui ne permettra pas d'identifier le malade lors de la publication des résultats de l'étude.

Risques liés à l'étude : Les patients ont été informés des risques tels que la douleur aux points de piqûre et les possibles infections du site de prélèvement.

2.6.2. Respect des références bibliographiques

Les textes des références bibliographiques n'ont pas fait l'objet de modifications. La propriété intellectuelle des auteurs de nos références bibliographiques a été respecté.



Analyse des données

Les données recueillies ont été saisies sur Microsoft Excel 2016 ; l'analyse a été faite à l'aide des logiciels statistiques SPSS-IBM 25 et Microsoft Excel 2016. Un contrôle pendant la saisie et après la saisie a permis de nettoyer les incohérences dans la base de données. Le traitement de texte a été fait par Microsoft Word 2016.

Les variables quantitatives ont été évaluées par les moyennes \pm écart type et les variables qualitatives par les pourcentages. Le test du Khi-deux de Pearson a été utilisé pour la comparaison des groupes des variables qualitatives. Le test t de student a été utilisé pour la comparaison des moyennes des variables quantitatives. Le seuil de significativité pour l'ensemble des tests statistiques a été fixé à $p < 0.05$.

Les résultats ont été représentés sous formes de tableaux et de graphiques.



3. RESULTATS

3. RESULTATS

3.1. Résultats descriptifs

Durant notre période d'étude 35765 patients ont effectué le dosage du taux de la CRP et de la NFS ; 8988 patients répondaient aux critères d'inclusion de notre étude dont 2908 dossiers avec des renseignements cliniques.

Tableau V : Répartition des patients selon la tranche d'âge

AGE (ans)	FRÉQUENCE	POURCENTAGE (%)
[00 - 14 Ans]	710	7,89
[15 - 24 Ans]	495	5,50
[25 - 64 Ans]	7295	81,16
≥ 65 Ans	488	5,45
Total	8988	100,0
Âge moyen	39,55 ans	

L'âge moyen de nos patients était de 39,55 ans avec des extrêmes allant de 0 à 99 ans.

Le sexe masculin était le plus représenté soit 54% de l'effectif avec un sex-ratio de 1,18

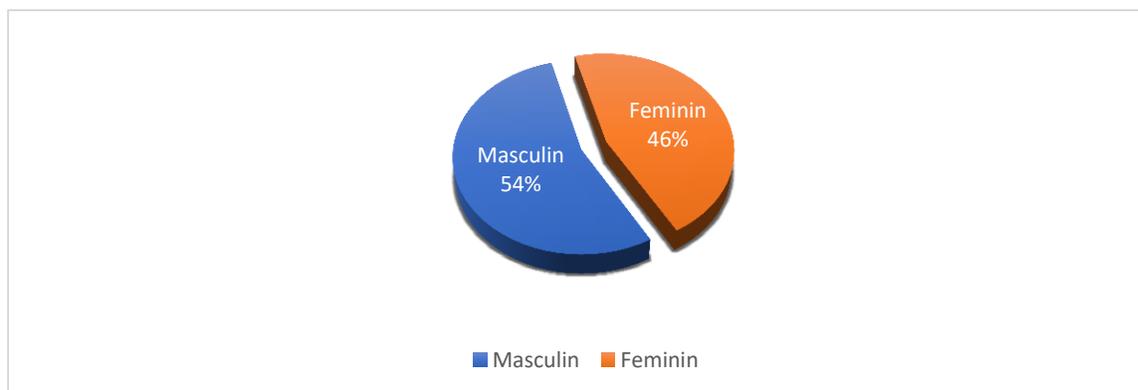


Figure 10: Répartition des patients selon le sexe



Tableau VI : Répartition des patients selon le milieu de résidence.

Milieu de Résidence	Fréquence	Pourcentage (%)
URBAIN	8820	98.13
RURAL	168	1.87

Sur les 8988 patients, 8820 venaient de milieu urbain soit 98,13%, 168 étaient des ruraux.



3.2. Résultats analytiques

3.2.1. Caractéristiques paracliniques

➤ Partie Rétrospective

❖ Fréquence de la prescription de la CRP

En Rétrospective, la CRP a été dosée chez 5545 patients parmi lesquels elle est revenue positive chez 1386 patients soit une fréquence de positivité de 25%.

Tableau VII : Répartition de la concentration moyenne de la CRP selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)	Moyenne CRP (mg/L) ± Ecart type
F	2510	45,26	12,14 ± 0,34
M	3035	54,74	16,18 ± 0,38
Total	5545	100	14,16 ± 0,37

P < 0,0001

Le rapport statistique entre la CRP et le Sexe a été significatif (P < 0,001).

Tableau VIII : Répartition de la concentration moyenne de la CRP selon les tranches l'âge

ÂGE	Moyenne CRP (mg/L) ± Ecart type	Effectif
[00 - 14 Ans]	12,22 ± 0,45	530
[15 - 24 Ans]	14,30 ± 0,50	985
[25 - 64 Ans]	16,10 ± 0,37	1670
≥ 65 Ans	18,35 ± 0,40	2360
Total	15,2425	5545

P < 0,0001

On constate une augmentation progressive de la CRP avec l'âge et cette différence entre les groupes d'âge est statistiquement significative (P < 0,0001).



Tableau IX: Répartition de la concentration moyenne de la CRP en fonction de la valeur absolue des leucocytes

Nbre de GB 10 ³ /uL	Effectif	Moyenne CRP (mg/L) ± Ecart type
<3,75	261	5,40 ± 2,07
>13	487	25,40 ± 14,38
P < 0,0001		

Le rapport statistique entre la CRP et les leucocytes a été significatif (P < 0,0001). On constate une augmentation de la CRP (CRP>10) dans les hyperleucocytoses (>13) et une CRP négative lorsque le taux de leucocytes est normal ou bas.

➤ **Partie prospective**

❖ **Fréquence de la prescription de la CRP**

En prospective, la CRP a été dosée chez 2908 patients parmi lesquels elle est revenue positive chez 967 patients soit une fréquence de 33%.

Tableau X : Répartition de la concentration moyenne de la CRP selon le Sexe

Sexe	Effectif	Moyenne CRP (mg/l) ± Ecart type	Pourcentage %
F	970	14,13 ± 0,45	33
M	1938	18,17 ± 0,58	67
Total	2908	32,30 ± 1,04	100
P < 0,0001			

On constate une augmentation de la CRP chez les sexes masculin et cette différence entre les groupes de sexe est statistiquement significative (P < 0,0001). La CRP était prescrite chez 67% des hommes contre 33% des femmes.



Tableau XI: Répartition de la concentration moyenne de la CRP selon la tranche d'âge

Âge	Moyenne CRP (mg/L) ±Ecart type	Effectif
[00 – 14]	13,26 ± 0,40	180
[15 – 24]	14,30 ± 0,35	425
[25 - 64]	20,45 ± 0,45	720
≥ 64	25,18 ± 0,26	1583
P < 0,0001		

Le rapport statistique entre la CRP et l'âge a été significatif ($P < 0,0001$) On constate une augmentation progressive de la CRP avec l'âge ($P < 0,05$).

Tableau XII: Répartition de la concentration moyenne de la CRP selon le taux des leucocytes

Nbre de GB $10^3/uL$	Effectif	Moyenne CRP (mg/L) ± Ecart type
<3,75	1035	12,78 ± 8,10
>13	1634	25,70 ± 10,5
P = 0,0001		

Le rapport statistique entre la CRP et les leucocytes était significatif ($P < 0,001$).

On constate une augmentation de la CRP ($CRP > 10$) dans les hyperleucocytoses (> 13) et une CRP négative lorsque le taux de leucocytes est normal ou bas.



3.2.2.Caractéristiques cliniques

Dans notre étude, les différents diagnostics posés par les prescripteurs en tant que renseignements cliniques sont les suivants :

- **Maladies inflammatoires** (stomatite, rhumatisme articulaire, Arthrite, lombalgie, Discopathie, Gonalgies),
- **Infections abdominales** (appendicite, cholécystite, gastro-entérite),
- **Infections urinaires**,
- **Infections pulmonaires**,
- **Infections cutanées** (pustule, chéilite), **ORL** (amygdalite,) et
- **Les affections non infectieuses** (Vertiges, Diabète, AVC, Anémie, Anorexie, Bilan fertilité...).

Tableau XIII : Répartition des patients selon les motifs de consultation

Motifs de consultation	Effectif	Pourcentage %
Infections abdominales	727	25
Maladies inflammatoires	580	19,94
Infections pulmonaires	437	15,03
Infections urinaires	407	13,99
Infections cutanées	291	10
Affections O.R. L	272	9,35
Bilan de santé	145	4,98
Affection non infectieuse	50	1,71

Les Infections abdominales ont constitué les motifs de consultation les plus représentés avec un effectif de 727 soit 25% de l'effectif.



Tableau XIV : Variation de la CRP selon les diagnostics

Diagnostics	Effectif	CRP (+)	Moyenne (mg/L)
Infections abdominales	727	242	56,57
Maladies inflammatoires	580	193	53,52
Infections pulmonaires	437	145	30,66
Infections urinaires	407	135	23
Infections cutanées	291	97	40,32
Affections O.R. L	272	90	10
Affections non infectieuses	195	65	8,25
P=0,01			

Le rapport statistique entre les moyennes de la CRP a été significatif (P=0,01)

Les taux les plus élevés de CRP positive ont été retrouvés au cours des infections abdominales et inflammatoires.

Tableau XV: Variation de la valeur absolue des leucocytes selon les diagnostics

Diagnostics	Effectif	Hyperleucocytose	Moyenne (g/L)
Infections abdominales	727	121	13,5
Maladies inflammatoires	580	96	14,56
Infections pulmonaires	437	72	17,70
Infections urinaires	407	67	7,65
Infections cutanées	291	29	4,22
Affections O.R. L	272	45	9,33
Affections non infectieuses	195	32	13,66
P=0,04			

Le rapport statistique entre les moyennes des leucocytes a été significatif (P=0,04)



Les taux les plus élevés ont été retrouvés au cours des affections non infectieuses et des maladies inflammatoires.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION



4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1. Caractères sociodémographiques

❖ Age

Dans notre étude nous ne nous sommes pas limités à une tranche d'âge précise, afin de bien évaluer l'intérêt du dosage de la CRP chez tous les patients reçus au laboratoire. Les adultes étaient les plus représentés, soit 70% et les adolescents de 15 à 24 ans étaient les moins représentés, avec un taux de 4,4%. La majorité de nos patients avaient un âge compris entre 19 et 70ans, soit un taux de 70%. Dans les **Tableaux VII, IX** l'analyse statistique montre une différence significative ($P < 0,001$), ce qui explique que l'âge influence la distribution des valeurs de la CRP.

Selon la littérature scientifique nos résultats semblent en accord avec ceux de (**Wener MH et al**)[55].

Cette différence de CRP entre les tranches d'âge pourrait s'expliquer par les taux d'infection ou de maladies inflammatoires fréquentes chez cette population. La vérification de cette affirmation témoignerait de l'importance de prescription de la CRP par les médecins dans certaines pathologies bien données.

❖ Sexe

Le sexe masculin était prédominant avec un nombre de 4877 sur 8988 (54%) avec un sex-ratio de 1,18. Dans plusieurs études similaires, les hommes étaient plus représentés, sans différence statistique entre les deux sexes. **Cheick Oumar DIALLO** [56] au Mali, **Chokoteu Yossa** au Mali[57]. Dans notre étude l'analyse statistique montre une différence significative ($P < 0,001$), ce qui témoigne que la CRP est influencée par le sexe.

❖ Milieu de résidence

Près de (98,13%) de notre population d'étude venait essentiellement du milieu urbain, ceci s'explique par la situation géographique du laboratoire qui donne un accès facile à nos patients résidant à BAMAKO et environ (1,87%) était des ruraux.



4.2. Résultats cliniques

4.2.1. Caractéristiques cliniques

Dans notre étude les contextes de prescription de la CRP ont été dominés par les infections, à savoir : Infection abdominale (**25%**), Maladies inflammatoires (**19,94%**), Infection pulmonaire (**15,03%**), Infections urinaires (**13,99**).

Ces résultats sont comparables à certaines études :

Dans l'étude de **NOUREDDINE BOUADEL [10]** au Maroc le mode d'expression clinique était : les Infections abdominales (**38%**) , pulmonaires (**16%**) et Urinaires (**14%**).

Dans celle menée par **Lyse DENIMAL [1]** en France le mode d'expression clinique était les infections pulmonaires (**37%**) ,abdominales (**23%**) et urinaires (**21%**) .

En effet, cette prescription plus fréquente de la CRP démontre l'importance de la CRP dans les pathologies ou les bilans. Ceci met en exergue la place de la CRP dans le diagnostic en tant que marqueur d'inflammation comme décrit dans la littérature, mais aussi comme marqueur d'infection.

Par ailleurs, le manque de renseignements cliniques dans l'ensemble des données rétrospectives a été le plus grand biais de notre étude. En effet, en comparaison avec la partie prospective, les renseignements cliniques se sont avérés être indispensables à la bonne interprétation des résultats de la CRP et à la mise en évidence de l'importance de la CRP selon les diagnostics retenus par le prescripteur.



4.2.2. Diagnostiques retenus :

Tableau XVI : Diagnostiques retenus

Diagnostics	Concentration moyenne de la CRP (g/L)	Taux moyenne des Leucocytes
Infections abdominales	56,57 mg/L	13,5 g/L
Maladies inflammatoires	53,52 mg/L	14,56 g/L
Infections pulmonaires	30,66 mg/L	17,70 g/L
Infections cutanées	40,32 mg/L	4,22 g/L
Affections ORL	10 mg/L	9,33 g/L
Affections non infectieuses	8,25 mg/L	13,66 g/L

Ces résultats confirment la littérature scientifique selon laquelle la CRP varierait en fonction des pathologies. Dans plusieurs études similaires [58–60] des conclusions ont été formulées à savoir que le seuil est différent selon la pathologie et la population étudiée.

Ainsi, selon **Leconte et al** [58], lors de son étude portant sur 80 patients ; le taux de CRP pris comme référence était de **85 mg/L** pour le diagnostic d'infection bactérienne avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 81%, tandis que **Dupond et al** [59] lors de son étude portant sur la décision d'antibiothérapie lors de la prise en charge d'une dyspnée aiguë du sujet âgé aux urgences ont suggéré un taux de **100 mg/L** corrélé à une hyperleucocytose. Alors que **Fournier et al** [60] pour la prise de décision d'antibiothérapie en rapport avec une infection bactérienne aux urgences se sont référés à un taux de **130 mg/L**. D'autres auteurs suggèrent qu'un taux inférieur à **50 mg/L** peut être spécifique d'une infection bactérienne dans les services de soins intensifs [5,61]. Contrairement à toutes ces études qui se sont intéressées seulement aux infections, la nôtre a concerné tous les diagnostics évoqués par les prescripteurs, ce qui nous a permis de mettre en évidence les différences réelles entre les seuils de CRP.

On constate que l'hyperleucocytose est plus importante dans les infections pulmonaires avec une moyenne de CRP moindre par rapport aux infections abdominales et aux maladies inflammatoires. Aussi, on note une absence de concordance entre le taux de CRP dans les infections cutanées avec une leucocytose normale. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'on ne s'est pas focalisé sur une seule infection à la fois, mais aussi selon que l'on est au début ou



non de l'infection au moment de la réalisation de l'hémogramme. Mais cet état de fait relève bien le fait que la CRP soit un meilleur marqueur précoce d'infection que le taux de leucocyte.

4.3. Résultats paracliniques

Les leucocytes sont un des paramètres biologiques connus pour être perturbés pour certaines pathologies. Nous avons mis en évidence dans les **Tableaux VIII et XI**, qu'il existe une corrélation entre une hyperleucocytose et une élévation de la **CRP** ($P < 0,001$). Une hyperleucocytose est constatée à partir d'une valeur moyenne de CRP supérieur à **20 mg/L**.

Il y a une différence avec l'étude menée par **Dupond et Al [59]** dans le même contexte qui ont suggéré un taux de **100 mg/L** Corrélé à une hyperleucocytose.

Nos résultats sont contradictoires par rapport à ceux de **Ousmane N COULIBALY [4] au Mali** qui mentionne une hyperleucocytose à partir d'une valeur moyenne de **CRP** supérieur à **50 mg/L**.

Ces différences peuvent s'expliquer par le fait du choix de la pathologie pour l'étude de la CRP avec une prise en compte d'un groupe témoin chez lequel la maladie est absente. Cette méthode leur a permis de calculer le seuil de CRP le plus sensible par rapport à la pathologie choisie.



5. CONCLUSION



5. CONCLUSION

La CRP occupe une place importante dans la démarche clinique et biologique puisqu'elle permet d'apprécier la réaction de défense de l'organisme, d'adapter un traitement au patient et d'émettre un pronostic. L'utilisation combinée et ciblée de la CRP et du taux des leucocytes semblent prometteuse par amélioration complémentaire de leur performance. Une utilisation généralisée de ces biomarqueurs sans bonne réalisation d'un examen clinique minutieux permettant de guider une suspicion diagnostique peut amener à des décisions médicales erronées.

Nos résultats montrent que l'apport de la CRP est significatif en complément de l'examen clinique dans le dépistage de certaines pathologies, sans pour autant atteindre des performances suffisantes pour préconiser une utilisation systématique. Le manque de spécificité de la CRP ne permet pas de discriminer dans notre étude les maladies infectieuses des autres causes d'inflammation lorsqu'elle est élevée.

Cependant, et par rapport aux données de la littérature, nos résultats restent encourageants mais ceci ne peut être confirmé qu'avec des études de vraisemblance.



6. RECOMMADATIONS



6. RECOMMADATIONS

Nous recommandons :

Au personnel du laboratoire du CICM de :

- Renseigner tous les Renseignements cliniques sur les fiches de prescription
- Mettre en place un système de surveillance des renseignements cliniques enregistrés sur le SIL
- Enregistrer comme non-conforme tout bulletin d'analyse sans renseignements clinique
- Mettre en place le dosage de la CRP us pour une détection plus précoce des pathologies cardiovasculaires et secondairement des pathologies inflammatoires et infectieuses
- Renforcer la collaboration entre le laboratoire et les services de santé dans la transmission des résultats et pour un prélèvement conforme.
- Mettre à la disposition des prescripteurs la liste des analyses disponibles

Aux autorités de tutelle du CICM :

- Assurer la formation continue du personnel du laboratoire.

Aux Médecins prescripteurs

- Prescrire toujours la CRP avec le taux de leucocytes (hémogramme) pour une meilleure sensibilité diagnostic, mais aussi parce qu'une absence d'hyperleucocytose n'exclue pas un diagnostic d'inflammation ou d'infection (CRP positive)
- Privilégier la prescription précoce de la CRP pour un meilleur suivi de la cinétique et une meilleure prise en charge
- Enumérer sur la fiche d'analyse toutes les informations liées à l'identité du patient.
- Mentionner la nature de l'examen demandé, le service d'origine et surtout les renseignements cliniques.
- -Nous leur proposons d'actualiser les connaissances médicales à l'aide d'une revue systématique de la littérature ciblant l'utilité du dosage de la CRP et de la NFS dans le diagnostic.
- Plus de dialogue entre le biologiste et le prescripteur
- Nous proposons aux médecins prescripteurs le dosage couplé de la CRP avec une autre protéine de cinétique lente pour le diagnostic et le suivi des maladies inflammatoires.



LIMITE DE L'ETUDE

Notre étude étant couplée à une étude déjà réalisée pourrait souffrir de quelques biais :

Le biais du au recrutement rétrospectif pour une partie de nos données avec le manque de certaines informations importantes tels que les renseignements cliniques dans le dossier dans le registre du laboratoire.

Le biais du au recrutement prospective pour certaines informations qui permettraient d'étudier l'apport du taux de la CRP en termes de sensibilité, de spécificité, de la VPP et de la VPN. En d'autres termes, le choix d'une pathologie donnée et la comparaison avec un groupe témoin chez qui la CRP est prescrite.

L'absence des renseignements cliniques dans la majorité des dossiers, ce qui pose un problème d'interprétation et de contextualisation vis-à-vis des différentes pathologies.

PERSPECTIVES

Cette étude reste préliminaire, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, il serait intéressant de poursuivre la recherche en :

- ✓ Considérant la validité de ces marqueurs pour le diagnostic étiologique, leur valeur pronostique ainsi que leur intérêt dans le suivi de l'efficacité d'un traitement

- ✓ Faisant la discrimination entre les infections bactériennes des infections parasitaires ainsi que des infections virales.

- ✓ Couplant ces paramètres à d'autres plus spécifiques des infections et de l'inflammation.



RESUME DE LA THESE

Objectifs : Etudier l'apport de la CRP et du taux des leucocytes dans le diagnostic biologique en général chez les patients venus au CICM

Matériels et Méthodes :

Notre étude s'est déroulée au niveau du Laboratoire Rodolphe Mérieux. Il s'agissait d'une étude ambispective chez les patients venus au laboratoire Rodolphe Mérieux avec un bulletin d'analyse. La partie rétrospective de l'étude s'est effectuée sur 3ans : de 2016 à 2019. L'étude prospective s'est faite sur 12 mois : de Janvier 2019 à Décembre 2019. Nos données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office 2016 et l'analyse a été faite sur SPSS 25.0 et le Microsoft Excel 2016.

Résultats :

Notre étude montre que, 727 patients faisaient une infection abdominale avec une CRP moyenne de 56,57 mg/L corrélée à une leucocytose moyenne de 13,5 G/L ; 580 patients souffraient d'une maladie inflammatoire avec une CRP moyenne de 53,52 mg/L corrélée à une leucocytose moyenne de 14,56 G/L ; 437 patients avaient des signes d'infection pulmonaires avec une CRP moyenne de 30,66 mg/L corrélée à une leucocytose de 17,70 G/L ; 291 patients faisaient des infections cutanées avec une CRP moyenne de 40,32 mg/L liée à une leucocytose de 4,22 G/L. Et aussi 272 patients présentant des affections ORL avaient une CRP moyenne de 10 mg/L corrélée à une leucocytose de 9,33 G/L ; 195 patients avaient une CRP moyenne de 8,25 mg/L liée à une leucocytose de 13,66 G/L

Conclusion :

L'utilisation combinée et ciblée de la CRP et du taux des leucocytes semblent prometteuse par amélioration complémentaire de leur performance. Une utilisation généralisée de ces biomarqueurs sans bonne réalisation d'un examen clinique minutieux permettant de guider une suspicion diagnostique peut amener à des décisions médicales erronées.

Mots clés : CRP – Leucocytes – Inflammations- Infections



SUMMARY

Objectives: To study the contribution of CRP and the level of leukocytes in the biological diagnosis in general in patients coming to the CICM

Materials and methods:

Our study took place at the Rodolphe Mérieux Laboratory. This was an ambispective study in patients who came to the Rodolphe Mérieux laboratory with an analysis report. The retrospective part of the study was carried out over 3 years: from 2016 to 2019. The prospective study was carried out over 12 months: from January 2019 to December 2019. Our data were entered on Microsoft Office 2016 software and the analysis was done on SPSS 25.0 and Microsoft Excel 2016.

Results:

Our study shows that, 727 patients had an abdominal infection with a mean CRP of 56.57 mg / L correlated with a mean leukocytosis of 13.5 G / L; 580 patients suffered from inflammatory disease with an average CRP of 53.52 mg / L correlated with an average leukocytosis of 14.56 G / L; 437 patients had signs of pulmonary infection with an average CRP of 30.66 mg / L correlated with leukocytosis of 17.70 G / L; 291 patients had skin infections with an average CRP of 40.32 mg / L linked to leukocytosis of 4.22 G / L. And also 272 patients with ENT had a mean CRP of 10 mg / L correlated with leukocytosis of 9.33 G / L; 195 patients had a mean CRP of 8.25 mg / L linked to leukocytosis of 13.66 G / L

Conclusion: The combined and targeted use of CRP and leukocyte count seem promising by further improving their performance. Widespread use of these biomarkers without proper performance of a careful clinical examination to guide diagnostic suspicion can lead to erroneous medical decisions.

Key words: CRP - Leukocytes - Inflammations - Infections

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Denimal L. Intérêt de la CRP en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies des patients suspects de sepsis admis aux urgences. 2016.
2. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. avr 2010;112(4):1023-40.
3. Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence Based Emergency Medicine; Part 4: Pre-test and Post-test Probabilities and Fagan's nomogram. *Emergency*. 2016;4(1):48-51.
4. Coulibaly O. Apport de la Protéine C-Réactive dans les pathologies infectieuses chez les enfants de 0 à 15 ans [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [Bamako]: Faculté de Pharmacie; 2019.
5. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1 oct 1998;24(10):1052-6.
6. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, Pedraza S. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. nov 2004;30(11):2038-45.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2004;39(2):206-17.
8. Póvoa P, Am T-P, Ah C, undefined. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 15 juill 2011;15(4):R169-R169.
9. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med*. mai 2009;35(5):909-13.
10. Bouadel N. Apport des biomarqueurs (CRP, GLOBULES BLANCS) dans le diagnostic de l'infection bactérienne aux urgences «A propos de 100 cas» [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [Faculté de Médecine et de pharmacie MARRAKECH]: Université CADI AYYAD; 2010.
11. D. Bron. Approche rationnelle d'une hyperleucocytose. 2013;(34):339-42.
12. OUHRICH I. Les biomarqueurs actuels de l'inflammation [Internet] [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [Faculté de Médecine et de pharmacie Rabat]: Université Mohamed V; 2017. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15450/P%2023%202017.pdf>
13. Chenillot O. CRP, haptoglobine, orosomucoïde: variations biologiques et valeurs de références, relation entre CRP et risque cardiovasculaire [Internet] [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [NANCY I]: Université HENRI POINCARÉ; 2000. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738859/document>
14. Godeau P, Herson S, Piette J-C. Traité de médecine [Internet]. 4e éd. Paris: Flammarion Médecine; 2004. 3300 p. Disponible sur: <http://bibliotheque.bordeaux.fr/in/details.xhtml>



15. Stevens A, Lowe J, Barbara Y. Anatomie pathologique [Internet]. 1er éd. 2004 [cité 14 févr 2020]. (Histologie). Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782804144289-anatomie-pathologique>
16. Beaudoux J-L, Durand G. Biochimie medicale : marqueurs actuels et perspectives (2e edition) [Internet]. 2 éd. Médecine science; (Lavoisier). Disponible sur: https://complements.lavoisier.net/9782257204721_biochimie-medicale-marqueurs-actuels-et-perspectives-2-ed_Sommaire.pdf
17. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Elsevier Health Sciences; 2013. 925 p.
18. Sahlmann C, Stroebel P. Pathophysiology of inflammation. Nuklearmedizin. 1 janv 2016;55:1-6.
19. Weill B, Batteux F. Immunopathologie et réactions inflammatoires [Internet]. 1er éd. Paris: Science médicale; 2003 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/immunopathologie-reactions-inflammatoires/sciences-medicales/de-boeck-superieur/Livre/2346>
20. Aymeric J-L, Lefranc G. Immunologie humaine. De Boeck Supérieur; 2011. 146 p.
21. Raymondjean M. Les mécanismes de l'inflammation périphérique. Rev Francoph Lab. 1 févr 2007;2007(389):21-8.
22. Schwab J, Serhan C. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. Curr Opin Pharmacol. 1 sept 2006;6:414-20.
23. Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M. la reaction inflammatoire - Bibliothèques de l'Université de Lorraine [Internet]. yumpu.com. 2009 [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/16548796/la-reaction-inflammatoire-bibliotheques-de-luniversite-de-lorraine>
24. Tillett WS, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction from pneumococcus. J Exp Med. 30 sept 1930;52(4):561-71.
25. Maiga H. Contribution à l'assurance qualité dans la détermination de la protéine C-réactive au laboratoire du CHU GABRIEL TOURE [Internet] [Thèse de Doctorat en Médecine]. [Bamako]: Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie; 2013 [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2013/med/pdf/13M163.pdf>
26. Zerbato M. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [Nancy I]: Université Henri Poincaré; 2010.
27. MacLeod CM, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. Isolation and purification of the reactive protein. J Exp Med. 31 janv 1941;73(2):191-200.
28. Oliveira EB, Gotschlich C, Liu TY. Primary structure of human C-reactive protein. J Biol Chem. 25 janv 1979;254(2):489-502.
29. Cambau E. Protéine C-réactive: revue générale et place dans l'étude des infections. In Paris: SemHop. 1989;1224-8.



30. Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R. Quantitation of « acute-phase proteins » postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol.* nov 1976;66(5):840-6.
31. Ribeiro MA. Levels of C-reactive protein in serum samples from healthy children and adults in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* sept 1997;30(9):1055-9.
32. Volanakis J. Human C-reactive Protein: Expression, Structure, and Function. *Mol Immunol.* août 2001;2-3(38):189-97.
33. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* févr 1994;15(2):74-80.
34. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today.* févr 1994;15(2):81-8.
35. Hrira MY, Mnif W, Kerkeni M, Jaidane Z, Kasab A, Ferchichi S, Laradi S, Addad F, Limam HB, Miled A. C-réactive protéine ultrasensible et facteurs de risque cardiovasculaire dans une population tunisienne. *Immuno-Anal Amp Biol Spéc.* 26(3):107-12.
36. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56:131-42.
37. C. Le Gall, C. Desideri-Vaillant. Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500 mg/l : à propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. *Pathol Biol.* 2011;319-20.
38. Soukaina M. Infections Maternofoetales Bactériennes:Place de la CRP et des autres marqueurs biologiques [Internet] [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [Rabat]: Université Mohamed V; 2016 [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15314/P-122-2016a%20%27.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
39. Gillet. La protéine c-réactive chez le chien.Etude bibliographique et essai d'un kit utilisant une technique E.L.I.S.A [Thèse de Doctorat vétérinaire]. [Lyon I]: Université Claude Bernard; 2002.
40. Deron SJ. Protéine C-réactive: tout ce que vous devez savoir à ce sujet et pourquoi il est plus important que le cholestérol pour votre santé. 1 édition. Chicago: McGraw-Hill; 2003. 208 p.
41. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem.* févr 2009;55(2):209-15.
42. Marcovecchio ML, Giannini C, Widmer B, Dalton RN, Martinotti S, Chiarelli F, Dunger DB. C-reactive protein in relation to the development of microalbuminuria in type 1 diabetes: the Oxford Regional Prospective Study. *Diabetes Care.* mai 2008;31(5):974-6.
43. Bourrillon A, Heuzey M-FL, Lorette G, Perel PY, Rybojad DM, Sebag PG, Abbeele TVD, Guen PCG-L, Bremond-Gignac PD, Chabrol B, Chantepie A, Faye A, Jarreau P-H, Labrune P, Lechevallier J, Léger J. Pédiatrie. 6e édition. Vol. 837. Elsevier Masson; 2011. 984 p.
44. Hachulla E, Peltier A, Polla B, Marie F. Protéines de la phase [Internet]. France: John Libbey Eurotexte; [cité 15 févr 2020]. (Médecine-science). Disponible sur: https://oatao.univ-toulouse.fr/955/1/debouch_955.pdf



45. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet Lond Engl.* 21 mars 1981;1(8221):653-7.
46. Hanson L, Lindquist L. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. *Current Opinion In Infectious Diseases.* 1997;10:196-201.
47. Messer P, Kuhn P. Marqueurs biologiques de l'infection maternofoetale. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 1999;(1,2):41-5.
48. Baudy C. Intérêt du dosage de la protéine C-réactive par microméthode dans la prise en charge de l'enfant fébrile sans point d'appel infectieux : étude prospective de 95 patients [Internet] [Thèse de Doctorat en Médecine]. [Paris V]: Faculté de médecine Paris Descartes; 2008 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/7023602/thèse-sur-ce-sujet>
49. Loriaux DL, Gold PW. *Mechanisms of Physical and Emotional Stress.* 1988 edition. Chrousos GP, éditeur. Springer; 2013. 544 p.
50. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol.* déc 1980;17(4):506-14.
51. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med.* sept 2000;28(9 Suppl):S4-8.
52. Guilhot F. Hyperleucocytoses avec Polynucléose neutrophile. In Dreyfus B Breton - Gorius J Reyes FRochant HRossa J Vernant JP. 567(8):1992.
53. Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J.* août 1994;70(826):536-52.
54. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest.* juin 1980;65(6):1265-71.
55. Wener M, Pr D, Gm M. The Influence of Age, Sex, and Race on the Upper Reference Limit of Serum C-reactive Protein Concentration [Internet]. Vol. 27, *The Journal of rheumatology.* *J Rheumatol*; 2000 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11036829/>
56. DIALLO CO. Intérêt de la « C- REACTIVE PROTEIN » (CRP) dans le diagnostic des infections bactériennes néonatales au CHU-GABRIEL TOURE [Thèse de Doctorat en Médecine]. [Bamako]: Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie; 2010.
57. CHOKOTEU YOSSA. Infections bactériennes du nouveau-née dans l'unité de réanimation néonatale du CHU GABRIEL TOURE [Thèse de Doctorat en Médecine]. [Bamako]: Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie; 2005.
58. Leconte C, Asseray N, El Kourj D. Utilité du dosage de la CRP pour la prise en charge des infections bactériennes aux urgences. *Presse Med.* 2005;561-5.
59. Dupond JL, de Wazieres B, Million P, Humbert Ph, Gibey R. Polynucléoses neutrophiles d'origine systémique ou bactérienne: valeur discriminante de la C Réactive Protéine? *Rev Médecine Interne.* 1 juill 1990;11(4):289-92.



60. Fournier J-P, Ingenuo G, Thiercelin D, Elslande LV, Bertrand F. Impact de la protéine C réactive (CRP) dans la décision d'antibiothérapie lors de la prise en charge d'une dyspnée aiguë du sujet âgé aux urgences. /data/revues/09939857/0020001S/14_2/ [Internet]. 7 mars 2008 [cité 22 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/110534>
61. Yentis S, N S, J S. C-reactive Protein as an Indicator of Resolution of Sepsis in the Intensive Care Unit [Internet]. Vol. 21, Intensive care medicine. Intensive Care Med; 1995 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7593905/>



FICHE SIGNALÉTIQUE



Nom : SANOGO

Prénom : Seydou Zié

E-mail : seydouzie2011@gmail.com

Nationalité : Malienne

Année universitaire : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako

Section : Pharmacie

Secteurs d'intérêt : Biologie médicale,
Santé publique et Epidémiologie.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako, Mali.

Titre de la thèse : intérêt du dosage de la protéine-c réactive (CRP) et du taux des leucocytes dans le diagnostic biologique **au laboratoire Rodolphe Mérieux.**

RESUME

Objectifs : Etudier l'apport de la CRP et du taux des leucocytes dans le diagnostic biologique en général chez les patients venus au CICM

Matériels et Méthodes : Notre étude s'est déroulée au niveau du Laboratoire Rodolphe Mérieux. Il s'agissait d'une étude ambispective chez les patients venus au laboratoire Rodolphe Mérieux avec un bulletin d'analyse. La partie rétrospective de l'étude s'est effectuée sur 3ans : de 2016 à 2019. L'étude prospective s'est faite sur 12 mois : de Janvier 2019 à Décembre 2019. Nos données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office 2016 et l'analyse a été faite sur SPSS 25.0 et le Microsoft Excel 2016.

Résultats : Notre étude montre que, 727 patients faisaient une infection abdominale avec une CRP moyenne de 56,57 mg/L corrélée à une leucocytose moyenne de 13,5 G/L ; 580 patients souffraient d'une maladie inflammatoire avec une CRP moyenne de 53,52 mg/L corrélée à une leucocytose moyenne de 14,56 G/L ; 437 patients avaient des signes d'infection pulmonaires avec une CRP moyenne de 30,66 mg/L corrélée à une leucocytose de 17,70 G/L ; 291 patients faisaient des infections cutanées avec une CRP moyenne de 40,32 mg/L liée à une leucocytose de 4,22 G/L. Et aussi 272 patients présentant des affections ORL avaient une CRP moyenne de 10 mg/L corrélée à une leucocytose de 9,33 G/L ; 195 patients avaient une CRP moyenne de 8,25 mg/L liée à une leucocytose de 13,66 G/L

Conclusion : L'utilisation combinée et ciblée de la CRP et du taux des leucocytes semblent prometteuse par amélioration complémentaire de leur performance. Une utilisation généralisée de ces biomarqueurs sans bonne réalisation d'un examen clinique minutieux permettant de guider une suspicion diagnostique peut amener à des décisions médicales erronées.

Mots clés : CRP – Leucocytes – Inflammations- Infections

DATA SHEET



Name: SANOGO

First name: Seydou Zié

E-mail: seydouzie2011@gmail.com

Nationality : Malian

Academic year : 2019-2020

Defense city: Bamako

Section: Pharmacy

Sectors of interest: Medical Biology,
Public Health and Epidemiology.

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology and of the Faculty of Pharmacy, Bamako, Mali.

Title of the thesis: interest of the assay of the c-reactive protein (CRP) and the rate of leukocytes in biological diagnosis at the Rodolphe Mérieux laboratory.

ABSTRACT

Objectives: To study the contribution of CRP and the level of leukocytes in the biological diagnosis in general in patients coming to the CICM

Materials and Methods: Our study took place at the Rodolphe Mérieux Laboratory. This was an ambispective study in patients who came to the Rodolphe Mérieux laboratory with an analysis report. The retrospective part of the study was carried out over 3 years: from 2016 to 2019. The prospective study was carried out over 12 months: from January 2019 to December 2019. Our data were entered on Microsoft Office 2016 software and the analysis was done on SPSS 25.0 and Microsoft Excel 2016.

Results: Our study shows that, 727 patients had an abdominal infection with an average CRP of 56.57 mg / L correlated with an average leukocytosis of 13.5 G / L; 580 patients suffered from inflammatory disease with an average CRP of 53.52 mg / L correlated with an average leukocytosis of 14.56 G / L; 437 patients had signs of pulmonary infection with an average CRP of 30.66 mg / L correlated with leukocytosis of 17.70 G / L; 291 patients had skin infections with an average CRP of 40.32 mg / L linked to leukocytosis of 4.22 G / L. And also 272 patients with ENT had a mean CRP of 10 mg / L correlated with leukocytosis of 9.33 G / L; 195 patients had a mean CRP of 8.25 mg / L linked to leukocytosis of 13.66 G / L

Conclusion: The combined and targeted use of CRP and leukocyte count seem promising by further improving their performance. Widespread use of these biomarkers without proper performance of a careful clinical examination to guide diagnostic suspicion can lead to erroneous medical decisions.

Key words: CRP - Leukocytes - Inflammations - Infecti



Nom : SANOGO
Prénom : Seydou Zié
E-mail :
seydouzie2011@gmail.com
Nationalité : Malienne
Année universitaire : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako
Section : Pharmacie
Secteurs d'intérêt : Biologie médicale,
Santé publique et Epidémiologie.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako, Mali.

Titre de la thèse : intérêt du dosage de la protéine-c réactive (CRP) et du taux des leucocytes dans le diagnostic biologique **au laboratoire Rodolphe Mérieux.**

RESUME

Objectifs : Etudier l'apport de la CRP et du taux des leucocytes dans le diagnostic biologique en général chez les patients venus au CICM

Méthodes et Patients :

Notre étude s'est déroulée au niveau du Laboratoire Rodolphe Mérieux. Il s'agissait d'une étude ambispective chez les patients venus au laboratoire Rodolphe Mérieux avec un bulletin d'analyse. La partie rétrospective de l'étude s'est effectuée sur 3ans : de 2016 à 2019. L'étude prospective s'est faite sur 12 mois : de Janvier 2019 à Décembre 2019. Nos données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office 2016 et l'analyse a été faite sur SPSS 25.0 et le Microsoft Excel 2016.

Résultats :

Notre étude montre que, 727 patients faisaient une infection abdominale avec une CRP moyenne de 56,57 mg/L corrélée à une leucocytose moyenne de 13,5 G/L ; 580 patients souffraient d'une maladie inflammatoire avec une CRP moyenne de 53,52 mg/L corrélée à une leucocytose moyenne de 14,56 G/L ; 437 patients avaient des signes d'infection pulmonaires avec une CRP moyenne de 30,66 mg/L corrélée à une leucocytose de 17,70 G/L ; 291 patients faisaient des infections cutanées avec une CRP moyenne de 40,32 mg/L liée à une leucocytose de 4,22 G/L. Et aussi 272 patients présentant des affections ORL avaient une CRP moyenne de 10 mg/L corrélée à une leucocytose de 9,33 G/L ; 195 patients avaient une CRP moyenne de 8,25 mg/L liée à une leucocytose de 13,66 G/L

Conclusion : L'utilisation combinée et ciblée de la CRP et du taux des leucocytes semblent prometteuse par amélioration complémentaire de leur performance. Une utilisation généralisée de ces biomarqueurs sans bonne réalisation d'un examen clinique minutieux permettant de guider une suspicion diagnostique peut amener à des décisions médicales erronées.

Mots clés : CRP – Leucocytes – Inflammations- Infections

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;**
- **D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**
- **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.**
- **Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.**
- **Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**
- **Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.**

Je le jure !