

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة ابي بكر بلقايد-تلمسان-
Université Abou Bekr Belkaïd –Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention de MASTER en biologie

Spécialité : INFECTIOLOGIE

Par : * DERROUCHE HANANE
* BELARBI KAWTHER IKRAM

Thème :

*La protéine C réactive et les maladies
cardiovasculaires et COVID-19*

Soutenu le: 30/06/2022

Au près du Jury suivant :

Encadreur : Boukli Hacène Latifa

MCA Université de Tlemcen

Président : Lallam Souad

MAA Université de Tlemcen

Examineur : Bouali Waffa

MCA Université de Tlemcen

Année Universitaire 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier « Allah » le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste travail.

Nous aimerons exprimer toute notre reconnaissance et notre respect à Mme « **Boukli Hacene Latifa** », non seulement pour nous avoir encadrées tout le long de ce travail avec enthousiasme et dynamisme mais aussi pour ses précieux conseils, ses encouragements et son parfait sens de la responsabilité. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous sommes sensibles à l'honneur que nous faites Mme « **Lallam Souad** », Pour présider le jury de ce travail. Qu'elle veuille accepter notre profond respect et notre immense estime.

Nous sommes particulièrement heureuses que Mme « **Bouali Waffa** », nous fasse l'honneur de faire partie du jury et d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail. Qu'elle trouve ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été effectués au sein de laboratoire du l'Hôpital « Remchi » c'est pourquoi un vif remerciement est adressé au chef service « Abdeldjlil Karima » et l'équipe de labo Mr « Abdelkader » Mme « Fatima », « Roumisa », « Ahlem », « Asma », « Meriem »

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à l'ensemble de nos enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre parcours pédagogique, que ce soit en Licence ou en Master. Enfin merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Je dédie mon travail :

A ma mère Saliha, À la lumière de mes jours, la flamme de mon bonheur, source de générosité et de patience tout au long de ma carrière scolaire.

A mon père « Abderrahmane », qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour aider à avancer dans la vie, Que dieu vous protège et prête bonne santé et longue vie qu'il vous garde pour moi, que dieu vous guérit.

*A mon cher frère « Mohammed » et mes adorables sœurs :
« Fatima », « Wahiba », « Assma », pour leur appui et leur encouragement.*

A mon nièce « Ishak » et son père « Fethi ».

A mes chers(es) grands(es) parents qui m'ont accompagné par leurs prières, puisse dieu leurs prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chères tantes, « Khadra », « Zahra », « Amel », « Fatna », « Fatima », « Rabia ».

*A mes oncles « Draoui », « Mohammed », « Sidahmed », « Younes », « Hocine », « Fateh »,
« Djamel », « Moustapha », « Hmida » « Lahcen ».*

A mes cousins et cousines.

A « lhadj Mohammed Saim » mon brat droit qui m'a aidé tous au long de mon travail, Sa femme « Yamna » et ces deux fils « Réda et Walid ».

A ma chère copine, mon binôme « Kawther », qui a été pour moi une sœur que la providence m'a envoyée et qui a partagé avec moi cette aventure,

A Hamza merci infiniment pour votre présence et votre soutien durant ce travail.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Hanane



Dédicaces

*A mon père **DRISS** la lumière de mes yeux et le bonheur de mon existence et ma chère mère **RACHIDA** la source de l'amour, qui me soutient dans tous les moments de ma vie. je vous souhaite une bonne santé a mes parents .Mon frère **HICHAM** et ma belle sœur **ASMA** et leurs enfants **MOHAMED YASSER** et **FIRDAWS RIHANA**, ma sœur **SOUAD** et son mari **MOHAMED** et son fils **RIYAD**, et ma chère sœur **MANEL**.*

*A mes grands -pères **AHMED** et **RABAH** que Dieu bénissent leurs âmes.*

*A mes grands-mères **KHEIRA** et **FATNA** que Dieu les guérissent.*

A mes tantes et mes oncles et toute la famille et mes amies et les gens qui me connaissent.

*A ma chère amie **HANANE**.*



BELARBI KAWTHER IKRAM

Table des matières

Introduction	1
Synthèse bibliographique.....	4
Chapitre 01 : protéine C réactive (CRP)	5
1- Définition.....	6
2- Structure.....	6
3- Synthèse de CRP.....	8
4- Fonction de CRP.....	8
5- L'intérêt de dosage.....	10
5.1 Rôle de CRP.....	10
5.1 Symptômes qui accompagnent une élévation de la CRP.....	11
5.1 Son dosage.....	11
5.4 But d'examen.....	11
6- CRP et métabolisme des lipides.....	11
7- CRP marqueur d'inflammation.....	15
Chapitre 02 : CRP et maladies cardiovasculaires	17
1- Généralités sur les maladies cardiovasculaires.....	18
2- Epidémiologie.....	18
3- La physiopathologie des maladies cardiovasculaires.....	19
3.1 Athérosclérose.....	20
3.1.1 Définition.....	20
3.1.2 Rôle de CRP dans la pathogénèse de MCV.....	20
3.1.3 La fonction de la CRP dans l'athérosclérose.....	21
3.2 Risque cardiovasculaire.....	23
3.2.1 Définition.....	23
3.2.2 Les principaux facteurs de risque cardiovasculaire.....	24
a/- Les facteurs de risque constitutionnel (non modifiable).....	24
b/- Les facteurs de risque comportemental ou modifiable.....	24
3.2.3 CRP et risque cardiovasculaire.....	26

4- CRP et COVIDE 19.....	29
4.1 Définition.....	29
4.2 COVIDE 19 et maladie cardiovasculaire.....	30
4.3 Test CRP et COVIDE 19.....	30
5 -CRP et CANCER.....	31
Partie pratique.....	33
1. Matériel et Méthode.....	34
1- Population d'étude.....	35
2- Lieu de travail.....	35
3- Cadre d'étude.....	36
4- Prélèvement.....	36
5- Matériel.....	37
6- Dosage de la CRP.....	39
7- Technique de réalisation de la CRP.....	39
7.1 Principe.....	39
7.2 Intérêt clinique.....	39
7.3 Réactif.....	39
7.4 Echantillon.....	40
7.5 Mode Opérateur.....	40
a/- Méthode qualitatif.....	40
b/- Méthode semi quantitative (titrage).....	41
2. Résultats.....	43
3. Discussion.....	50
4. Conclusion.....	53
5. Annexes.....
6. Références Bibliographiques
7. Résumé.....

Résumé

Plusieurs marqueurs d'inflammation sont utilisés, L'un de ces marqueurs est la protéine C réactive (CRP).

Nous avons effectués une étude d'un échantillon composé de 30 patients au Laboratoire de « l'Hôpital du Remchi ». L'objectif de l'étude était de déterminer la concentration de la protéine C-réactive qui est un marqueur de l'inflammation vasculaire et d'infection à la COVID-19 chez les patients dans l'établissement public hospitalier de Remchi . Le dosage de la CRP se fait à partir de sérum par la technique d'immuno-agglutination associée à des dilutions sériées de deux en deux, en utilisant un anti- sérum contenant des anticorps anti-CRP fixés sur des particules de latex. Nous avons constaté que la majorité des femmes (71,5%) ont des valeurs supérieures de CRP plus élevées que les hommes (28,5%). Les valeurs du CRP supérieures à 6mg/l sont plus élevées dans les catégories d'âge de 40-60 et 60-80ans. Notre étude a montré que les maladies cardiovasculaires avec COVID 19 ayant des valeurs de CRP supérieures à 6 mg /l sont de 88%. Chez les diabétiques (80%), hypertendus (67%), obésité (50%), tabagiques (10%), cardiaques (40%), COVID 19 (30%), les valeurs de CRP augmentent avec l'âge à partir de 60 ans . Les facteurs de risque dans notre étude ont été : l'âge, sexe, diabète, l'hypertension artérielle, tabagisme, obésité. Les résultats ont montré que la tranche d'âge la plus touchée par l'augmentation de taux de CRP se situait entre 40 et 80 ans. La cause principale d'augmentation des valeurs de la protéine C - réactive réside dans la COVID 19. C'est important de faire le dosage de la protéine C- réactive parce que c'est un facteur de prévention de la maladie cardiovasculaire, les infections (COVID 19).

Les mots clés : la protéine C réactive (CRP), les maladies cardiovasculaires, COVID19, l'athérosclérose.

ملخص

يتم استخدام العديد من علامات الالتهاب، ومن هذه العلامات بروتين سي التفاعلي (CRP) أجرينا دراسة على عينة مكونة من 30 مريضا في مختبر مستشفى الرمشي. كان الهدف من الدراسة هو تحديد تركيز البروتين التفاعلي C الذي يعد علامة على التهاب الأوعية الدموية وعدوى COVID-19 في المرضى في مستشفى رمشي العام. يتم فحص بروتين سي التفاعلي من مصل الدم عن طريق تقنية التراص المناعي المرتبطة بالتخفيف المتسلسل مرتين في اثنين ، باستخدام مضاد للسيريوم يحتوي على أجسام مضادة لـ CRP مثبتة على جزيئات اللاتكس. وجدنا أن غالبية النساء (71.5٪) لديهن قيم أعلى من بروتين سي التفاعلي أعلى من الرجال (28.5٪) قيم CRP أعلى من 6 ملجم / لتر تكون أعلى في الفئات العمرية 40-60 و 60-80. أظهرت دراستنا أن أمراض القلب والأوعية الدموية المصابة بـ COVID 19 تزيد قيم CRP عن 6 ملجم / لتر تبلغ 88٪. في مرضى السكر (80٪)، ارتفاع ضغط الدم (67٪)، السمنة (50٪)، المدخنين (10٪)، القلب (40٪)، COVID (30٪)، تزداد قيم بروتين سي التفاعلي مع تقدم العمر من 60 سنة. عوامل الخطر في دراستنا هي: العمر، الجنس، السكري، ارتفاع ضغط الدم، التدخين، السمنة. أظهرت النتائج ان الفئة العمرية الأكثر تائرا بزيادة مستويات بروتين سي التفاعلي تتراوح بين 40 و 80 عاماً، لقد لاحظنا في بحثنا ان النساء هن الأكثر شيوعا. السبب الرئيسي لزيادة قيم البروتين التفاعلي سي هو كوفيد 19. من المهم اجراء اختبار البروتين التفاعلي سي لانه عامل في الوقاية من امراض القلب والاعوية الدموية.

الكلمات المفتاحية : بروتين سي التفاعلي ، امراض القلب و الاعوية الدموية ، كوفيد 19 ، تصلب الشرايين.

Abstract

Several markers of inflammation are used. One of these markers is C-reactive protein (CRP). We carried out a study of a sample composed of 30 patients at the Laboratory of the "Hospital of Remchi". The objective of the study was to determine the concentration of C-reactive protein which is a marker of vascular inflammation and COVID-19 infection in patients in the public hospital establishment of Remchi.

CRP is assayed from serum by the immuno-agglutination technique associated with serial dilutions of two by two, using an anti-serum containing anti-CRP antibodies fixed on latex particles. We found that the majority of women (71.5%) have higher upper CRP values than men (28.5%). CRP values above 6mg/l are higher in the 40-60 and 60-80 age categories. Our study showed that cardiovascular disease with COVID 19 having CRP values above 6 mg/l is 88%. In diabetics (80%), hypertensives (67%), obesity (50%), smokers (10%), cardiac (40%), COVID 19 (30%), CRP values increase with age from 60 years old. The risk factors in our study were: age, sex, diabetes, high blood pressure, smoking, obesity. The results showed that the age group most affected by the increase in CRP levels was between 40 and 80 years old. The main cause of increased C-reactive protein values is COVID 19. It is important to do the C-reactive protein assay because it is a factor in the prevention of cardiovascular disease, infections (COVID 19).

Key words: C-reactive protein (CRP), cardiovascular disease, COVID19, atherosclerosis.

Liste des abréviations

- ABCA-1** : ATP-binding cassette transporter A1
- ACE 2**: L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- Apo** : Apolipoprotein (apolipoprotéine)
- APP** : Protéine précurseur amyloïde.
- CAD** : Coronary Artery Disease
- CETP** : Cholesteryl Esters Transfer Protein (protéine de transfert des esters de cholestérol)
- CRP** : Protéine C Réactive.
- CRP hs** : Protéine C-réactive High Sensitivity (ultrasensible)
- eNOS**: Oxyde Nitrique Synthase Endothéliale
- ET1** : Endothéline 1
- HDL** : High Density Lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
- HL** : Hepatic Lipase (lipase hépatique)
- HTA** : Hypertension artérielle.
- IDL** : Intermediate Density Lipoprotein (lipoprotéine de densité intermédiaire)
- IDM** : Infarctus du myocarde
- IgG** : immunoglobulines G.
- IL** : Interleukine
- LCAT** : Lécithine-Cholestéro-Acyl-Transférase
- LDL** : low density lipoprotein (lipoprotéines de basse densité.)
- LPL** : lipoprotéine lipase
- LRP** : LDL Receptor related Protein (protéine apparentée au récepteur des LDL)

- LXR** : Liver X Receptor (récepteurs X du foie)
- LXRE** : Liver X Response Element (élément de réponse aux récepteurs X du foie)
- MCV** : Maladie Cardiovasculaire
- Mcp1** : Monocyte Chemoattractant Protein 1
- NO** : Oxyde Nitrique
- OMS** : Organisation Mondiale de Santé
- PAI1** : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
- PAF**: Platelet Activating Factor
- PLTP** : PhosphoLipid Transfer Protein (protéine de transfert de phospholipides)
- PRR**: Pathogen Recognition Receptor.
- RNPs**: small nuclear rib nucleoproteins.
- RXR** : Retinoids X Receptor
- SAP** : Composant amyloïde sérique.
- SARS**: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
- SR-B1** : Scavenger Receptor B1 (récepteur éboueur de classe 1)
- TNF**: Tumor Necrosing Factor
- VLDL**: Very Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de très faible densité)

Liste des Figures

Figure 01: Structure pentamérique de la protéine C-réactive.....	6
Figure 02: Cavités présentes sur chaque sous unité.....	7
Figure 03: Site de liaison de la phosphocholine.....	8
Figure 04 : Les différentes fonctions associées à la CRP.....	10
Figure 05 : La distribution en fonction de la taille et de la densité des principales classes De lipoprotéines humaines.....	12
Figure 06 : Influence du cholestérol intracellulaire sur la synthèse des récepteurs ABCA1 et SR-B1.....	14
Figure 07 : Principales causes de décès dans le monde en 2005.....	18
Figure 08: Mécanisme angiotoxique de la CRP.....	21
Figure 09 : Différences entre une artère normale et une artère rétrécie par l'athérome.....	23
Figure 10 : Risque relatif de développer une pathologie cardiovasculaire en fonction des biomarqueurs.....	28
Figure 11 : Structure de SARS –COV 2.....	29
Figure 12 : L'Hôpital de Remchi EPH.....	35
Figure 13 : Laboratoire du l'Hôpital de Remchi.....	36
Figure 14 : La réaction d'agglutination.....	41

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les dilutions s eries du dosage semi – quantitatifs.....**41**

Tableau 02 : Les résultats des calculs.....**42**



Introduction

Introduction

La protéine C réactive, communément appelée CRP, a été détectée par Tillet et Francis en 1930 dans le sérum de patients infectés par *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* ou *Staphylococcus*. En examinant la réponse immunitaire de ces patients, ils ont découvert que leurs sérums étaient précipités avec un extrait soluble de *Streptococcus pneumoniae*. Après avoir reconnu que cet extrait était la Fraction C, il a été nommé Fraction C. Polysaccharides de la paroi cellulaire (**Ablij, 2002**). En fait, ces auteurs ont décrit la réaction biochimique exacte. En présence d'ions calcium, le polysaccharide C de paroi pneumococcique est nommé parce qu'il est précipité par une protéine plasmatique non identifiée. L'abréviation correspondante est CRP du terme anglais C Réactive Protéine.

Le CRP a été affiné par Mac Leod et Avery en 1941. Mac Leod et Avery ont découvert que la substance responsable de la réaction de précipitation avec le fragment C était une protéine, et que le calcium était également essentiel pour la réaction de précipitation (**Ablij, 2002**). Ils ont développé un anticorps anti-CRP de lapin et l'ont cristallisé à partir de McCarthy en 1947. La séquence complète d'acides aminés de la CRP a été publiée par Oliveira et al en 1977. Établi et ne montre pas d'homologie avec les immunoglobulines (**Oliveira et al., 1977**).

Dès les années 2000 des études sont en cours pour mettre en rapport des variations du taux de protéine C-réactive avec diverses pathologies : diabète, affections cardiovasculaires (**Ridker, 2008**).

Il est important de coordonner le diagnostic et la gestion du traitement dès que possible. Des tests biologiques précoces, rapides, fiables et peu coûteux sont importants pour les médecins.

Les marqueurs idéaux de l'inflammation sont une cinétique évolutive rapide, une dépendance exclusive à la réponse inflammatoire quelle que soit l'étiologie clinique de l'inflammation, un dosage précis, rapide, simple, standardisable et peu coûteux, et une proportionnalité de grade modéré (**Beau , Partouche , 2000**).

La probabilité de développer une maladie cardiovasculaire est associée à un ou plusieurs de ces Facteur de risque. Ces facteurs ont des origines diverses et sont classés en fonction de leur implication.

Lorsqu'une condition médicale apparaît. Par conséquent, il existe des facteurs de risque clés, notamment : Hypertension artérielle (HTA), excès de cholestérol et de triglycérides, tabac, diabète, Augmentation des taux plasmatiques de protéine créative (CRP), facteurs de risque

Introduction

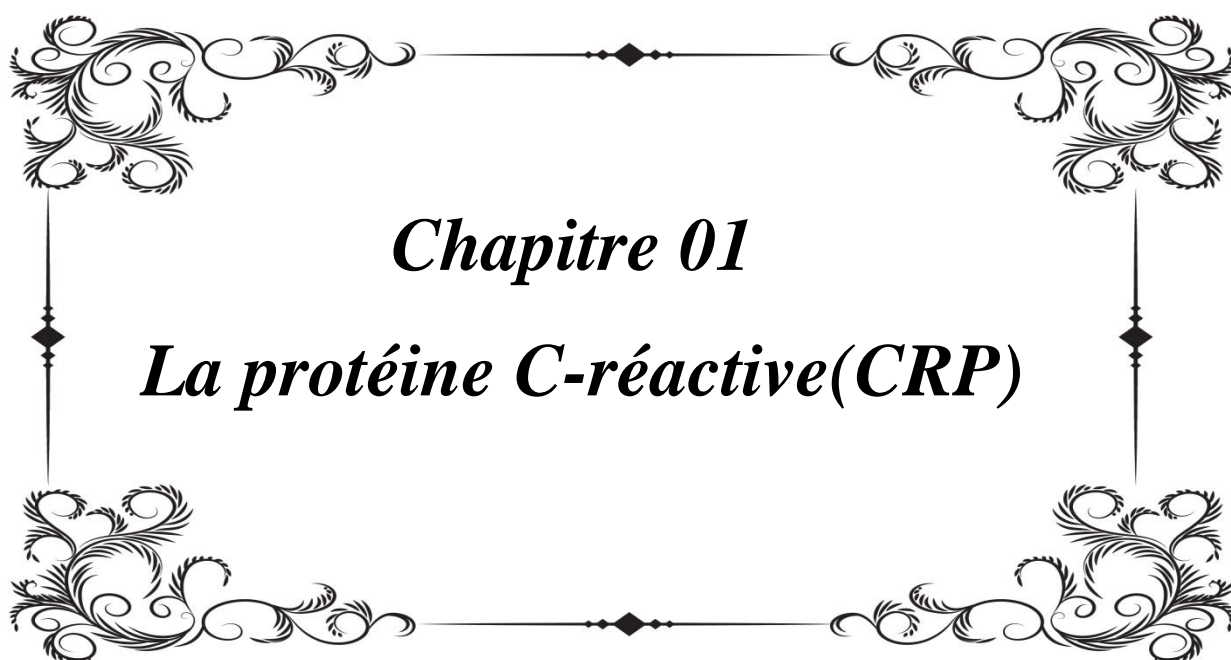
mineurs (vie assise, stress, obésité) et facteurs de risque dits invariants Sexe, âge, facteurs génétiques.

Plusieurs marqueurs sont utilisés en pratique clinique et d'autres sont utilisés en recherche clinique Mais peu de biomarqueurs inflammatoires répondent à tous ces critères. Dans, la protéine C-réactive (CRP) semble être le biomarqueur le plus puissant de l'inflammation prédicteurs indépendants du risque cardiovasculaire, mais leurs effets moléculaires et cellulaires ne sont pas encore clairement définis.

Le but de ce travail est d'étudier la concentration de la protéine C-réactive (CRP) qui est un marqueur de l'inflammation vasculaire et d'infection à la COVID-19 chez les patients dans l'établissement public hospitalier de Remchi.



Synthèse
bibliographique



Chapitre 01
La protéine C-réactive(CRP)

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

1- Définition :

La protéine C-réactive (CRP) est une glycoprotéine sécrétée pendant la phase aiguë de la réaction. Dont le taux augmente à la suite d'un processus inflammatoire, en particulier en présence d'infection bactérienne (pneumocoque), maladies histolytiques et de nombreuses autres conditions pathologiques (**Beau et Partouche, 2000**).

La CRP fait partie de la famille des pentraxines, un groupe de protéines très anciennes et hautement conservées entre les espèces, comprenant notamment la CRP, la SAP (composant amyloïde sérique) et l'APP (protéine précurseur de l'amyloïde) peptide précurseur β -amyloïde (**Dupuy et al., 2003**)

2- Structure :

La structure cristalline de la protéine C-réactive a été déterminée par rayons X avec une résolution de 3 angströms (**Volanakis, 2001**). Il se compose de cinq monomères identiques, chacun avec 207 acides aminés, organisés en anneau pour former un port central. Son poids moléculaire est de 120 kDa.

Il appartient à la famille des pentaxines : un ensemble de molécules présentant une homologie dans la séquence d'acides aminés, la composition et les propriétés des pentamères (**Baumann et Gauldie, 1994**) Il contient également du SAP (composant amyloïde sérique) (**Figure 01**).

Le gène CRP est sur le chromosome 1 (1q21– 1q23).

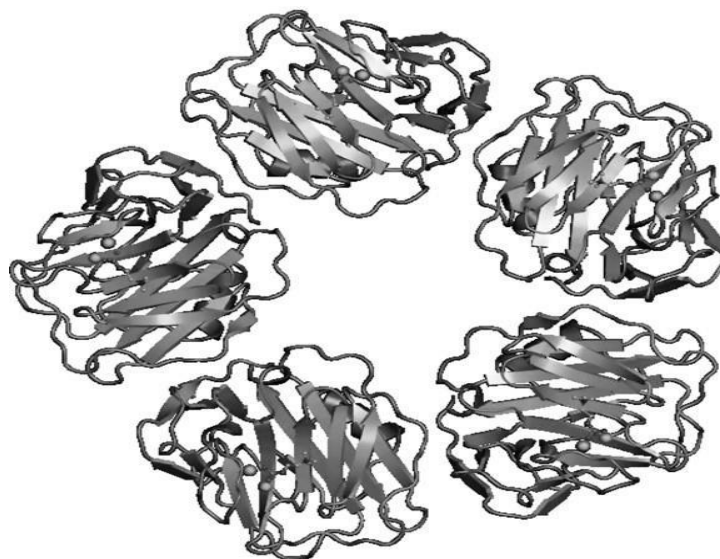


Figure 01 : Structure pentamérique de la protéine C-réactive (**Volanakis, 2001**)

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

Du côté opposé de la sous-unité, deux ions calcium se lient aux squelettes carbonyle des chaînes latérales et polypeptidiques à une distance de 4 angströms l'un de l'autre. Deux ions calcium sont nécessaires pour la liaison du ligand (**Figure 02**).

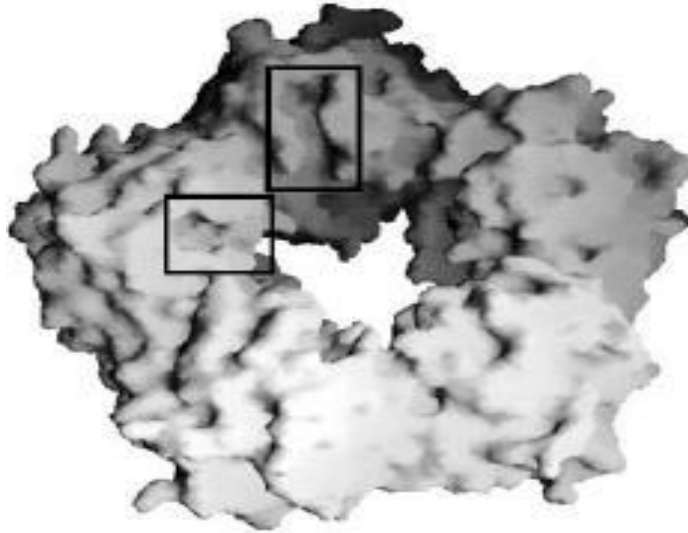


Figure 02 : Cavités présentes sur chaque sous unité (**Volanakis, 2001**)

Site de liaison de la phosphocholine :

Les protéines C-réactives se lient aux résidus de phosphocholine bactérienne et aux phospholipides du corps apoptotique, permettant l'activation de la voie classique du complément et la phagocytose. Il agit comme une opsonine. En revanche, les protéines C-réactives ne se lient pas à la phosphorylcholine, qui est présente dans la structure phospholipidique des membranes cellulaires humaines. Des études de mutations d'acides aminés ont montré l'importance des poches hydrophobes dans la liaison aux phosphocholines (**Prin et al., 2009**) (**Figure03**).

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

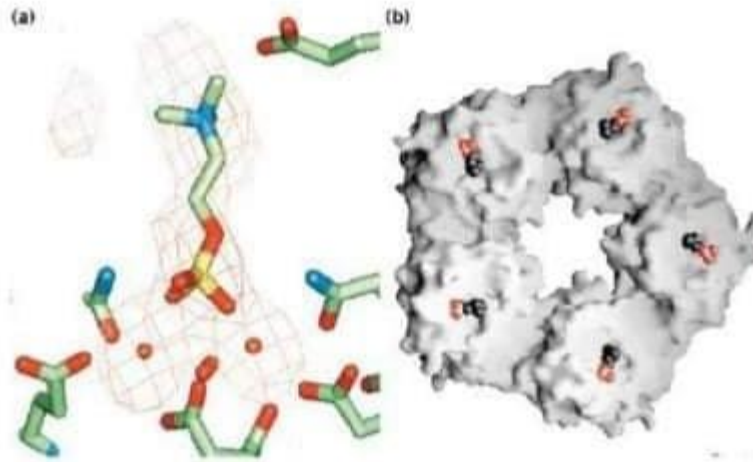


Figure 03 : Site de liaison de la phosphocholine (Volanakis , 2001)

a : Position de deux ions calcium (orange) et d'une molécule de phosphocholine.

b : Représentation de la position de cinq molécules de phosphocholine (orange et noir) sur une protéine C-réactive.

3- Synthèse et localisation de la CRP :

La CRP est synthétisée dans le foie principalement par les hépatocytes puis il a été libéré dans le plasma. La synthèse de CRP par les cellules est également décrite. Cependant, il existe également des muscles lisses et des macrophages dans l'athérosclérose (Jabs et al.,2003) (Calabro et al.,2003) Neurones (Yasojima et al.,2000), macrophages alvéolaires (Dong et Wright,1996) lymphocytes (Kuta et Baum ,1986 ; Rein et al.,2003).

La protéine est détectable à La forme de l'endomètre d'une artère, d'un pentamère ou d'un monomère dans un vaisseau sanguin bien qu'associé aux tissus sains (Diehl et al.,2000) , il est également aux premiers stades du développement de l'athérome et il s'accumule au fur et à mesure de la progression de la lésion (Hatanaka et al.,1995 ; Torzewski et al.,1998 ; Yasojima et al.,2001 ; Zhang et al.,1999).

4- Les fonctions de CRP :

La CRP est une partie importante de l'immunité innée. Elle est la première représentante Pathogen Recognition Receptor (PRR) grâce à sa capacité à reconnaître les pathogènes En se liant à des structures telles que la phosphorylcholine présente à leur surface (Le Gall et Desideri-Vaillant, 2011).

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

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

*Fixation à des ligands :

La phosphorylcholine représente le site de liaison de la CRP à son ligand Référence : Streptococcus pneumoniae polysaccharide C. Chaque monomère CRP a un site Liaison à la phosphorylcholine. Ceci n'est pas révélé par les cellules C'est un organisme normal et se produit uniquement dans les membranes cellulaires altérées. Cellules blessées. Cela se fait en liant CRP à un composant central tel que : B. Chromatine, histones, petite protéine ribonucléaire nucléaire (RNPs).

La CRP reconnaît également la phosphorylcholine dans les lipoprotéines de basse densité (LDL) s'oxyde. Ceci explique sa présence dans les lésions d'athérosclérose.

A liaison de ligands à la CRP permet sa reconnaissance par les récepteurs des immunoglobulines G (IgG), ce qui favorise la phagocytose des éléments bactériens ou cellulaires porteurs de ces ligands (**Le Gall et Desideri-Vaillant, 2011**).

*Activation du système du complément :

Lors de la liaison à un ligand, la CRP peut activer le système du complément La voie classique après liaison directe à C1q, comme c'est le cas avec les complexes immuns. Cette activation entraîne la formation des anaphylatoxines C3a et C4a, et des opsonines C4b et C3b. Cependant, contrairement aux IgG et aux complexes immuns, La supplémentation en CRP ne semble pas affecter la convertase C5 et n'a aucun effet Il est efficace dans la formation du complexe d'attaque membranaire du complément (C5C9) et donc dans la lyse de bactéries ou de cellules (**Du Clos, 2013**). Cela peut être dû à l'affinité de la CRP pour le facteur H, un inhibiteur de la convertase C5 (**Okemefuna et al., 2010**).

Les propriétés biologiques principales de la CRP présente au niveau des foyers inflammatoires (**Figure 04**) sont donc :

- 1/-Structure altérée ou endogène (membrane endommagée, Chromatine exposée, débris cellulaires, LDL oxydées) ou extrinsèque (bactéries, Parasite).
- 2/-Déclenché par cette liaison de divers mécanismes de défense de l'hôte : Initiation de l'adhésion, activation du système du complément, stimulation de l'opsonisation et de l'activité des cellules charognards.

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

3/-Reconnaissance de l'association entre inflammation et coagulation dans le sepsis : la CRP crée un état favorisant le thrombus en libérant le facteur tissulaire des monocytes, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses.

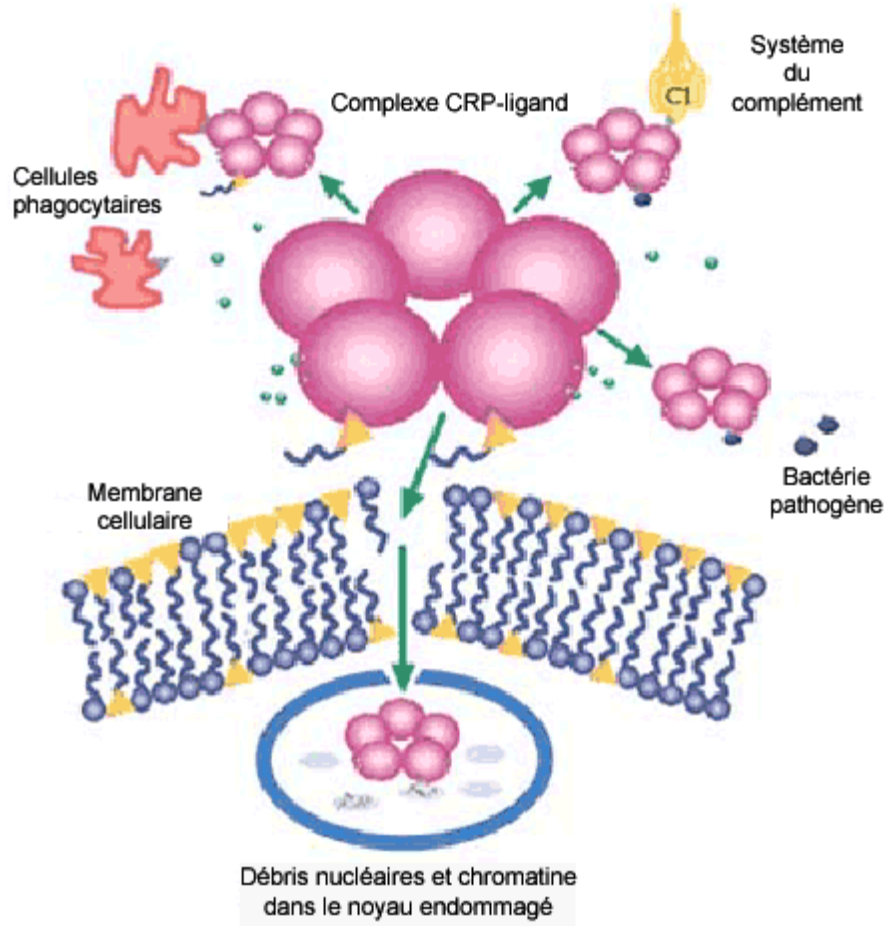


Figure 04 : Les différentes fonctions associées à la CRP. D'après Joan, M (modifié)

5- L'intérêt de dosage :

5.1 Rôle de la CRP :

La CRP joue un rôle important dans la réponse immunitaire. Non seulement ils permettent de mobiliser et d'activer les leucocytes (ou globules blancs), mais ils stimulent également la phagocytose, un processus bien connu de destruction cellulaire. En réponse à une agression Le pourcentage de protéines CR-réactives agressives peut être rapidement augmenté de 1000 fois (Anonyme, 2014).

5.2 Symptômes qui accompagnent une élévation de la CRP :

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

Signes communs généralement associés à une réponse inflammatoire aiguë Rougeur, gonflement, chaleur et douleur. Parfois elle est également associée à de la fièvre, de l'asthénie, des troubles du sommeil et une perte d'appétit.

5.3 Son dosage :

Le test CRP a un temps de réponse rapide à l'infection (6-12 heures) et convient à l'étude et à la surveillance des processus inflammatoires précoces. Une meilleure mesure des autres protéines inflammatoires est très utile compréhension : Certains d'entre eux apparaissent plus tardivement (SAA, procalcitonine) et permettent ainsi un suivi évolutif de l'infection. Il est logique d'exécuter le test CRP après des inspections de routine qui montrent des taux de sédimentation excessifs. **(Anonyme, 2014).**

5.4 But d'examen :

Cet examen permet de détecter un éventuel état inflammatoire et/ou infectieux, en déterminer la sévérité et suivre la réponse au traitement.

Votre médecin devrait être en mesure de prescrire ce test si vous pensez avoir Pour détecter des conditions inflammatoires (arthrites spécifiques, maladies auto-immunes, maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal, etc.) ou d'éventuelles infections (surtout pendant la période postopératoire). Ce test est largement utilisé en pédiatrie. **(Anonyme, 2014).**

6- CRP et métabolisme des lipides :

Les lipides jouent un rôle central dans le fonctionnement de l'organisme en y participant. Diverses fonctions telles que le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire, le métabolisme énergétique, la prolifération cellulaire ou la synthèse d'hormones stéroïdes. Parce que les lipides sont hydrophobes, ils sont emballés dans des particules spéciales appelées lipoprotéines qui peuvent être transportées dans les fluides corporels tels que le sang **(Gotto et al., 1986)**. Ces particules sont composées de trois couches : un noyau hydrophobe en ester Cholestérol, acides gras libres et triglycérides ; enveloppes constituées de phospholipides et de cholestérol, et une couche externe contenant diverses protéines.

Les lipoprotéines se répartissent en cinq classes selon leur diamètre, leur densité. Mobilité électrophorétique et sa composition **(Figure 05)**. Distinguons à des diamètres plus petits, les chylomicrons, les VLDL (lipoprotéines de très basse densité), les IDL (lipoprotéines

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

de densité moyenne), les LDL (lipoprotéines de basse densité) sont communément appelés « mauvais » cholestérol et le HDL (lipoprotéines de haute densité). Il est appelé « bon cholestérol ».

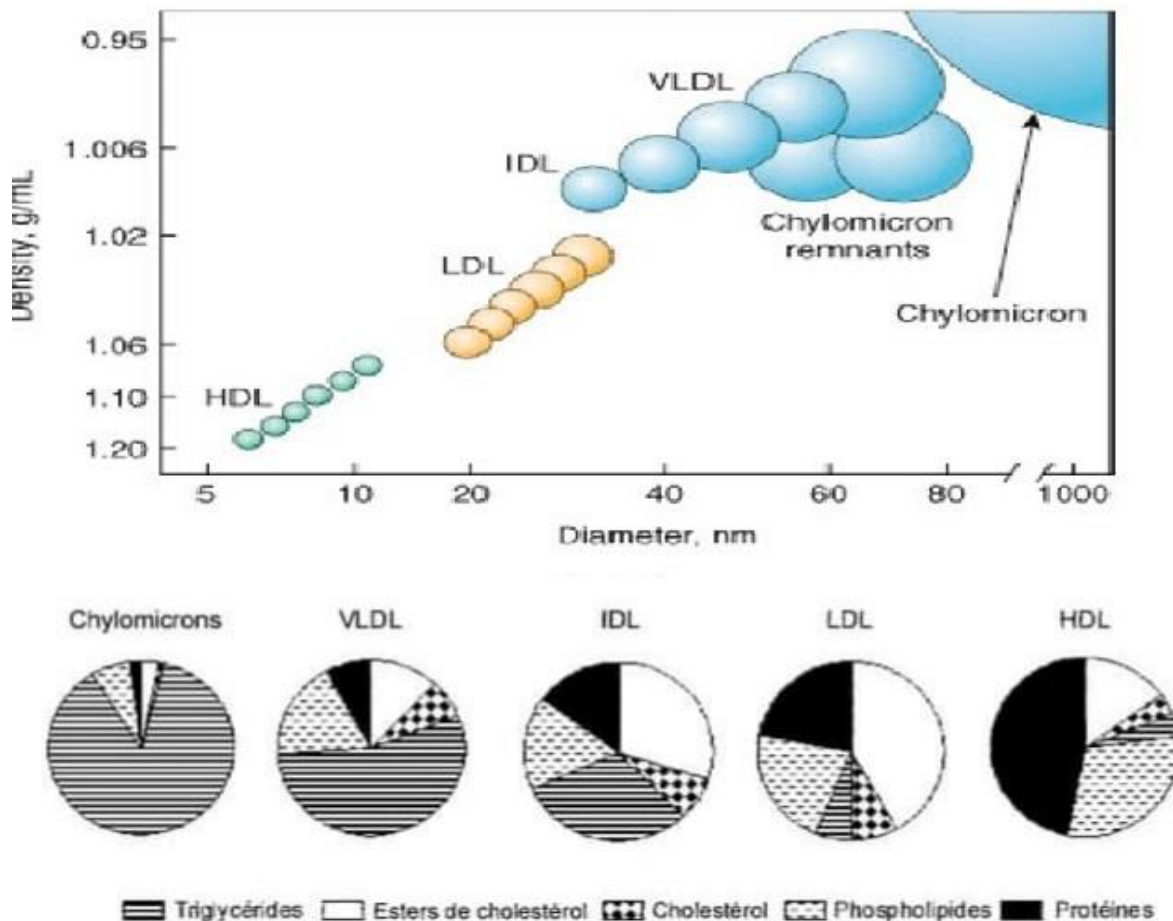


Figure 05 : La distribution en fonction de la taille et de la densité des principales classes de lipoprotéines humaines (Dan et al., 2008).

Les protéines de la couche externe comprennent les apolipoprotéines ou les apoprotéines (Apo), unique à chaque sous-classe de lipoprotéines, est impliquée à la fois dans la conversion des lipoprotéines et la reconnaissance cellulaire associée au métabolisme du cholestérol. Il existe deux flux de cholestérol dans le corps. Les voies impliquant les chylomicrons, les VLDL, les IDL et les LDL qui transportent le cholestérol des organes (foie, intestin) vers les tissus et cellules périphériques, et le transport inverse du cholestérol qui implique le HDL pour le transport. Le cholestérol est impliqué dans les cellules périphériques du foie.

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

VLDL synthétisé dans le foie et formé à partir du cholestérol d'origine endogène, contient l'apoprotéine apoB100 et est préparé pour le transport des triglycérides et du cholestérol du foie vers d'autres tissus. Cependant, il reste inactif jusqu'à ce que vous ingériez apoE et apoC2 fournis par HDL. ApoC2 peut activer une enzyme appelée lipoprotéine lipase (LPL) dans les capillaires, Conversion des VLDL en IDL par hydrolyse des triglycérides absorbés par le tissu adipeux ou le muscle adjacent (**Gotto et al., 1986**). Environ la moitié de l'IDL formée est acheminée directement dans le foie via le récepteur de reconnaissance apoB (**van Berke et al., 1995**). Le triglycéride IDL restant est hydrolysé par une autre enzyme, la lipase hépatique (HL), pour produire du LDL (**Taskinen et al., 1987**). Environ 75 % des LDL sont captés par le foie via des récepteurs apoB spécifiques et 24 % Est distribué aux autres tissus et 1% des LDL sont exclus de la circulation par les cellules qui présentent des récepteurs "éboueurs" (CD36 et SRA). Ces récepteurs reconnaissent la forme apoB oxydée présente lorsque les LDL persistent trop longtemps dans la circulation.

Par la voie exogène Les acides biliaires et le cholestérol du foie, ainsi que les lipides des aliments, forment des chylomicrons extrinsèques dans l'intestin. Ils portent une variante de l'apoB intestinale (apoB48) à la surface, en plus des mêmes apoprotéines apoE et apoC2 que les VLDL.

Ils sont transformés en résidus de chylomicrons par la perte de triglycérides après hydrolyse de la LPL au niveau capillaire. Ensuite, les résidus de chylomicrons riches en apoE sont recapturés directement par le foie via des récepteurs reconnaissant l'apoE et via LRP (LDL receptor-related protein), un récepteur associé au récepteur LDL catabolisé par HL dans les hépatocytes (**Beisiegel , 1995**).

Le HDL a pour fonction spécifique de renvoyer le cholestérol des cellules périphérique au foie. Trois mécanismes différents régulent la sortie du cholestérol accumulé dans le foie et les macrophages (**Brewer et al., 2004**) :

-Voie de transport ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) : Situé dans le foie, l'intestin et la membrane des macrophages, ce transporteur est pauvre en lipides et est l'accepteur préféré de l'apoA1 qui provoque la sortie du cholestérol cellulaire et des phospholipides. Cet effluent permet la formation de pré HDL matures sphériques (HDL3) incorporant l'apoA1. Arrière Estérification du cholestérol avec la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) Ils seront plus gros et plus denses HDL2

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

-Voie du récepteur « éboueur » SR-B1 (scavenger receptor B1) : Cette voie est l'apoA1 Permet indépendamment le passage du cholestérol libre des cellules vers le HDL matures.

-Diffusion passive : comme son nom l'indique, cette voie de sortie du cholestérol se produit directement à travers la membrane cellulaire sans l'intervention de récepteurs ou de régulateurs externes.

Les voies de signalisation ABCA1 et SRB1 sont régulées par les taux de cholestérol intracellulaire. Les augmentations intracellulaires du cholestérol entraînent une augmentation de la synthèse des récepteurs hépatiques X (LXR : Liver X receptor) qui se dimérisent en récepteurs rétinoïdes X (RXR : rétinoïdes X receptor), entraînant une augmentation des récepteurs ABCA1 et SRB1. La synthèse est activée et l'environnement extracellulaire du cholestérol (**Figure 06**).

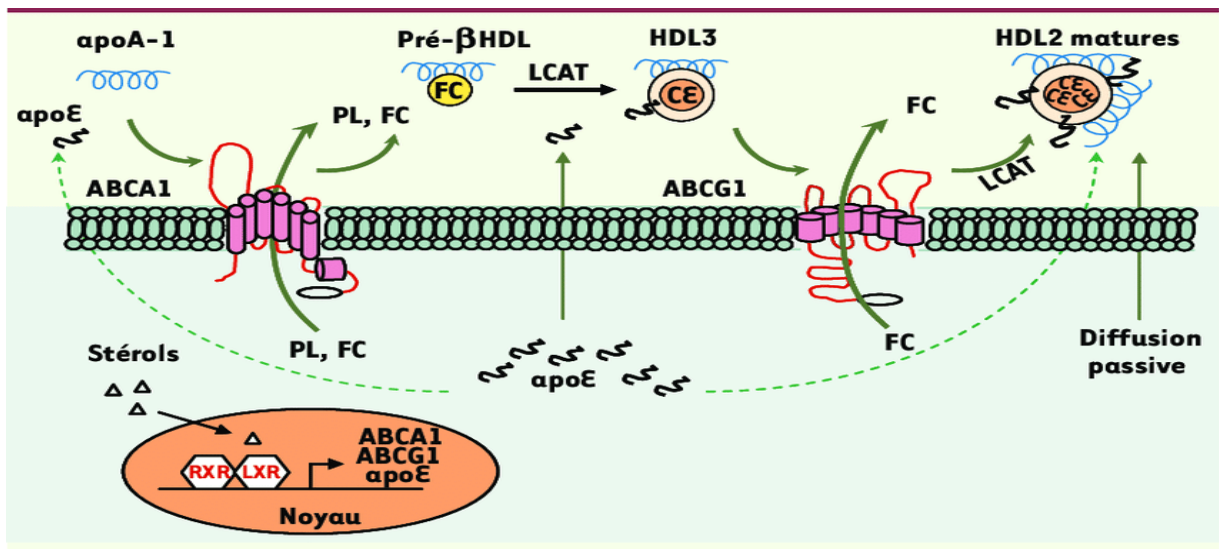


Figure 06 : Influence du cholestérol intracellulaire sur la synthèse des récepteurs ABCA1 et SR-B1 (David et Laurent, 2008)

Les oxystéroïdes formés à partir du cholestérol intracellulaire activent la synthèse de LXR qui se dimérise alors avec RXR. Ce complexe se fixe sur son élément de réponse (LXRE : liver X response element) présent dans la zone de régulation des gènes des transporteurs ABCA1 et SR-B1. Les protéines transporteurs formées seront transférées au niveau des membranes cellulaires où elles pourront accomplir leur fonction et ainsi diminuer la quantité de cholestérol intracellulaire.

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

Les HDL2 ainsi formés passent entre la dévolution et échangent à elles cholestérol estérifié par des triglycérides cédés par les VLDL et IDL et ce, à l'aide de protéines de déplacement des esters de cholestérol (CETP) et de protéines de échange de phospholipides (PLTP). Les triglycérides des HDL2 pourquoi formés sont hydrolysés par la HL convertissant les HDL2 en HDL3 accepteurs de cholestérol intracellulaire.

Alternativement, le cholestérol estérifié des HDL2 peut concerner délivré au foie par l'intermédiaire des récepteurs SR-B1 présents à la bauge des hépatocytes résultat puisque au quartette de HDL3. Enfin, les HDL2 peuvent concerner catabolisés franchement par le foie.

Le CRP interagit directement avec ce système. Peut être lié aux LDL, Cependant, les VLDL (**Pepys et al., 1985**) semblent se lier préférentiellement à certaines formes de LDL, telles que les LDL oxydées (**Chang et al., 2002**) et modifiées enzymatiquement (**Taskinen et al., 2002**). Le complexe ainsi formé peut induire et réguler la cascade du complément. Il est maintenant bien défini que les LDL modifiées par voie enzymatique (ELDL) peuvent déclencher la cascade du complément de deux manières différentes. La dépendance initiale à la CRP se produit à de faibles niveaux d'ELDL, probablement dans les premiers stades de l'athérosclérose.

La cascade du complément s'arrête alors avant la formation du complexe d'attaque membranaire du complément C5b9. La seconde, indépendante de la CRP, survient au cours de l'évolution pathologique de l'accumulation d'ELDL dans les lésions en présence de taux élevés d'ELDL (**Bhakdi et al., 2004**). Le complexe CRP/LDL peut également induire la fonction phagocytaire des macrophages et favoriser la conversion en cellules spumeuses au cours de l'évolution des plaques d'athérosclérose (**Zwaka et al., 2001**).

7- CRP est un marqueur d'inflammation :

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.

-Causes de l'augmentation de la CRP :

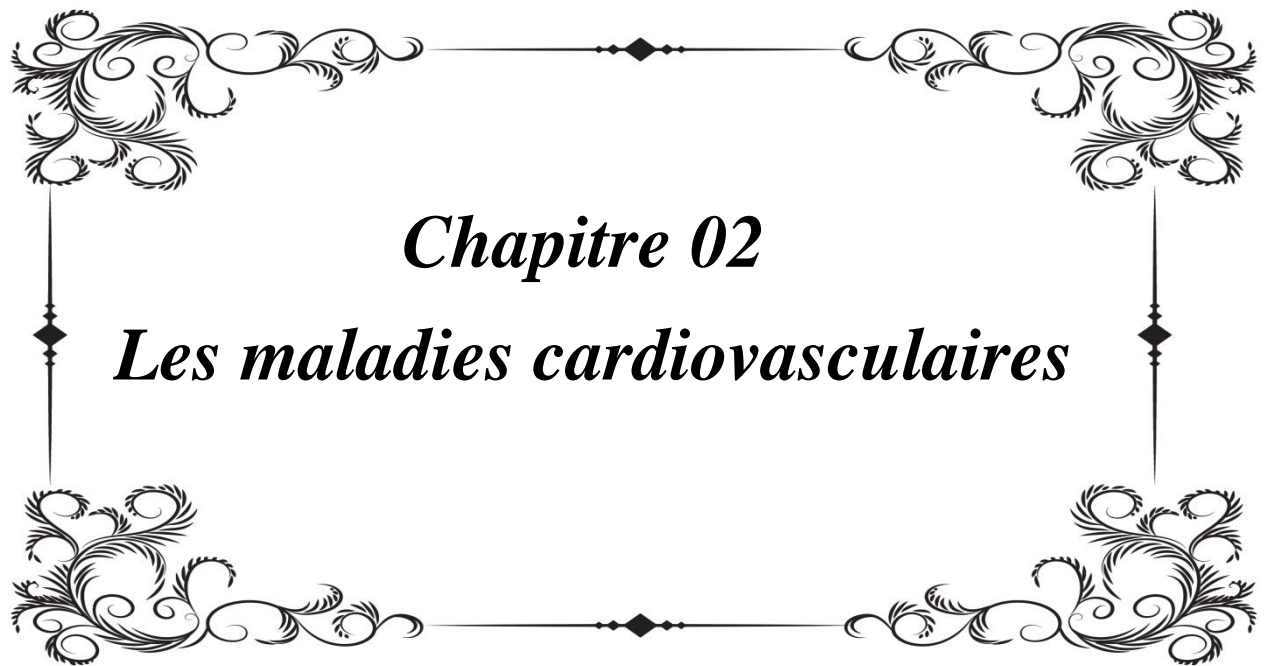
La CRP est augmentée suite à certaines pathologies inflammatoires tel que :

- Les maladies inflammatoires (rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, maladie de Crohn).

Chapitre 01 : La protéine réactive (CRP)

- Les infections bactériennes (pneumonies, abcès profond, méningite, infection urinaire)
- Les nécroses tissulaires (pancréatite, IDM).
- Certains cancers (carcinomes, sarcomes, lymphome).

-La CRP peut également augmenter de manière systémique après une situation non morbide Grossesse, utilisation d'œstrogène, inhalation de fumée de cigarette et en Postopératoire (Mauris et al., 2005).



Chapitre 02
Les maladies cardiovasculaires

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

1- Généralités sur les maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde, en particulier dans le monde occidental. En 2004, l'Organisation mondiale de la santé a estimé que 17,1 millions de personnes sont décédées (OMS, 2015). Les maladies cardiovasculaires font chaque année plus de victimes que le cancer : angine, infarctus du myocarde, mort subite et accident vasculaire sont les conséquences de l'athérosclérose. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2015).

2- Epidémiologie :

Les maladies cardiovasculaires affectent différemment les hommes et les femmes. Les hommes sont certainement plus à risque de développer une maladie cardiovasculaire et, en général, les hommes sont presque deux fois plus susceptibles de mourir d'une maladie cardiovasculaire que les femmes.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 17,5 millions de personnes sont une conséquence directe des maladies cardiovasculaires. Ils représentent 30 % de la mortalité totale, suivis du cancer (7,6 millions de décès) et des maladies respiratoires chroniques (4,1 millions) (**figure 01**).

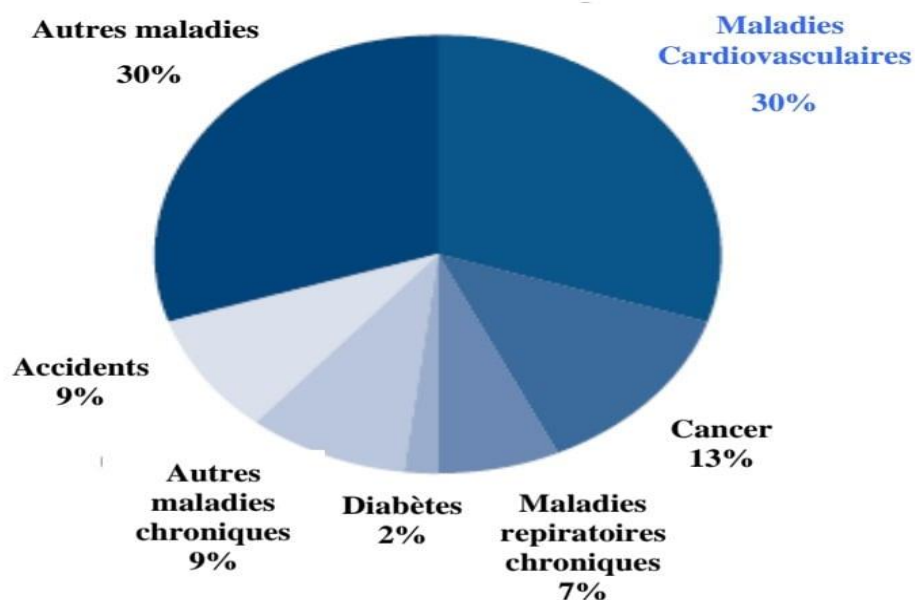


Figure 07 : Principales causes de décès dans le monde en 2005 (World Health Organization 2006 2007)

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès par maladies non transmissibles en Algérie, avec 3485 décès soit 44,5%, représentant 26% de tous les décès enregistrés (9eme Congrès international de cardiologie, mai 2010). Parmi les cardiopathies ischémiques représentant 9,7 % des décès, l'infarctus du myocarde représentait 1,7 % de tous les décès, 3,1 % des maladies non transmissibles et 6,5 % des maladies cardiaques. Sur les 3 485 personnes décédées de maladies cardiovasculaires, 51,6 % étaient des hommes et 48,4 % étaient des femmes. En revanche, les décès par cardiopathie ischémique étaient plus fréquents chez les hommes, avec 223 décès (65,3 % vs 34,2 %) (**Bertrand et Jacques, 1977**).

3- La physiopathologie des maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) correspondent à des conditions ou des événements chroniques distincts qui partagent une physiopathologie commune liée à l'athérosclérose. Il y a : maladie coronarienne (angor d'effort, angor instable, infarctus du myocarde, mort subite) ; risque cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral (hémorragique ou ischémique, transitoire ou définitif) ; maladie vasculaire périphérique (artères occlusives des membres inférieurs), anévrisme aortique, insuffisance due à la sclérose vasculaire. La maladie coronarienne (CAD) est généralement l'une des principales causes de décès et l'une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde (**Golia et al., 2014**).

L'endothélium vasculaire est la barrière physique entre le sang et les structures vasculaires. C'est également une source d'enzymes qui activent et inactivent les hormones cardiovasculaires, produisant des facteurs de relaxation, des facteurs endothéliaux, des facteurs de croissance, des suppresseurs de prolifération et des médiateurs inflammatoires. Ces facteurs dérivés de l'endothélium aident à affiner le contrôle circulatoire, l'homéostasie et l'inflammation par le biais d'activités endocrines, autocrines et paracrines (**Luscher et al., 1993**).

L'activation endothéliale vasculaire due à des facteurs de risque cardiovasculaires tels que des taux élevés de lipoprotéines de basse densité (LDL), l'hypertension (HTA), une glycémie élevée et le tabagisme contribue au dysfonctionnement endothélial de différentes manières. Ces affections sont considérées comme multifactorielles car elles résultent de l'association synergique de plusieurs facteurs de risque liés aux attributs, caractéristiques ou exposition d'un individu et sont associées à une incidence accrue de l'affection » (Causal Relationship Between Factors and Disease) (**Morganty et al., 2002**).

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

3.1 Athérosclérose :

3.1.1 Définition :

Le mot "athérosclérose" vient des mots grecs grec *athéra* = bouillie et *scléros* = durcissement (**Iassant, 2005**). "L'athérosclérose est une variété d'associations de changements dans l'intima des grandes et moyennes artères, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcifiés. Le tout avec des changements dans les média. (Définition de l'OMS, 1954). (**Jerome, 2001**).

3.1.2 Rôle de la CRP dans la pathogenèse de l'athérosclérose :

La protéine C réactive est un marqueur important du risque cardiovasculaire et le mécanisme de sa toxicité vasculaire est mal connu. Cependant, la CRP se caractérise par ses effets athérosclérotiques : l'effet de l'endothélium vasculaire sur les cellules, l'activation de l'adhésion et la promotion de l'agrégation des lipoprotéines de basse densité. Ceci, combiné à l'activité pro-inflammatoire des monocytes et des macrophages, peut nuire à la paroi vasculaire directement impliqué dans l'athérosclérose (**Sandhu et al., 2005**). In vitro, il a été démontré que la CRP se lie spécifiquement aux LDL oxydées (**Zhang et al., 1999**), (**Chang et al., 2002**), en particulier aux LDL dégradées dans les plaques d'athérosclérose (**Bhakdi et al., 1999**) . De plus, il a été démontré que l'ajout de CRP aux LDL dans les cellules en culture stimule la formation de cellules spumeuses. Ceci est typique des plaques d'athérosclérose. (**Torzewski, 1998**).

La CRP favorise et accélère le développement de l'athérosclérose en activant la voie classique du complément, opsonisant les ligands de la phagocytose (**Legrand, 2005**). De même, la CRP favorise l'expression des molécules d'adhésion et des protéines qui attirent les monocytes (MCP1, ET1). Cela permet aux monocytes et aux lymphocytes d'adhérer aux surfaces endothéliales, facilitant leur migration dans les artères. Progression de l'athérosclérose stimulée et instabilité de la plaque (**Mark et al., 2003**), (**Zhang, 2003**). En outre, la CRP sert à favoriser l'activation des macrophages en induisant la production de NO et la sécrétion de TNF et d'IL1. La CRP est liée spécifiquement avec la PAF (platelet activating factor) aux résidus de phosphorylcholine et présents dans les polynucléaires et inhibe la voie de la coagulation (effet pro-coagulant) et l'activation des cellules inflammatoires (**Cermak, 1993**).

En effet, il est bien connu que la réponse inflammatoire détermine l'évolutivité, en particulier l'instabilité de la maladie, donc les mesures de CRP représentent des paramètres

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

biologiques particulièrement important dans le but de détecter l'athérosclérose, en particulier chez les patients qui souffrent d'angor instable (**figure 08**).

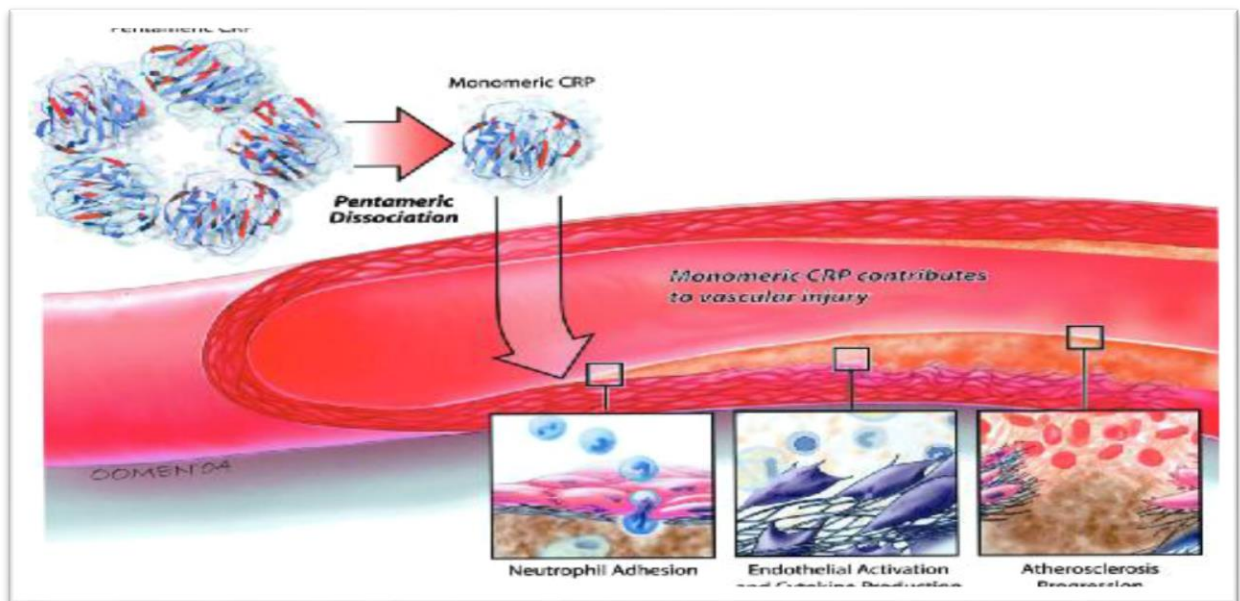


Figure 08 : Mécanisme angiotoxique de la CRP (ZHANG et al., 1999).

3.1.3 La fonction de la CRP dans l'athérosclérose :

Récemment, il a été démontré expérimentalement que la CRP a des effets directs pro-inflammatoires et favorisant l'athérosclérose (Verma et al., 2002).

Les cellules endothéliales veineuses saphènes humaines incubées avec la CRP recombinante humaine sécrètent plus d'endothéline 1 (ET1, hormone vasoconstrictrice) et IL6. La CRP favorise l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales et stimule la production de MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1 qui joue un rôle important dans le recrutement des monocytes dans les vaisseaux sanguins) et la phagocytose des LDL par les macrophages... De plus, ces effets semblent être dépendants de l'ET1 et de l'IL6 et sont atténués par les antagonistes des récepteurs de l'endothéline bosentan et les anticorps anti-IL6. Ces données (Verma et al., 2002) suggèrent une relation physiopathologique entre CRP, ET1 et IL6 et confirment le modèle de Libby & Ridker (Calabro et al., 2003).

Les éléments suivants sont des signes d'une association entre la CRP et l'étiologie de l'athérosclérose, sans prétendre à l'exhaustivité. La CRP agrégée se lie aux LDL et VLDL sériques frais (Pepys et Hirschfield, 2003). La CRP native se lie à la fois aux LDL oxydées (Chang et al., 2002) et aux LDL partiellement dégradées par voie enzymatique présentes dans les plaques d'athérosclérose activant le complément. La CRP améliore significativement cette

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

activation (**Bhakdi et al., 1999**) et est présente dans la plupart des plaques étudiées ex vivo (**Torzewski et al., 1998**).

Cette CRP est pro-inflammatoire car elle active le système du complément. L'ajout de CRP aux LDL dans les systèmes de culture cellulaire stimule la production de cellules spumeuses typiques des plaques d'athérosclérose (**Zwaka et al., 2001**). On ne sait pas si cela indique l'opsonisations des particules de LDL par la CRP ou l'effet de la CRP sur les cellules phagocytaires. La CRP stimule la production de facteur tissulaire (c'est-à-dire la thromboplastine, un activateur important du système de coagulation) par les monocytes du sang périphérique in vitro, et cette CRP peut jouer un rôle important dans l'activation de la coagulation. La CRP stimule la production de MCP1 (**Pasceri et al., 1992**).

La CRP réduit activement l'expression et l'activité biologique de l'enzyme eNOS (oxyde nitrique endothélial synthase) dans les cellules épithéliales aortiques humaines (**Venugopal et al., 2002**). L'oxyde nitrique dérivé d'eNOS stimule la vasodilatation artérielle et inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses, l'oxydation des lipoprotéines de basse densité, l'adhésion de la plaque, l'agrégation et l'adhésion monocyte-endothéliale. Dysfonction endothéliale présumée Une diminution de l'activité d'eNOS survient au tout début de l'athérosclérose.

Une étude récente (**Devara et al., 2003**) fournit des preuves convaincantes de l'association entre la CRP et la formation de thrombus, l'une des principales causes d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Avec la CRP, les cellules endothéliales aortiques produisent des niveaux élevés d'inhibiteurs de l'activateur du plasminogène¹. Des niveaux élevés d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI1) dans le sang empêchent les caillots sanguins de se décomposer correctement. Ce caillot sanguin bloque les vaisseaux sanguins, endommage les tissus sous-jacents et entraîne la formation de plaques. Par conséquent, la CRP est étroitement associée à l'athérosclérose. Cette protéine provoque une inflammation des vaisseaux sanguins, provoquant des caillots sanguins et de la plaque, ce qui peut entraîner des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux. Cela signifie que les médecins peuvent sérieusement sous-estimer le risque de maladie cardiaque possible en se basant uniquement sur le taux de cholestérol.

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

3.2 Risque cardiovasculaires :

3.2.1 Définition :

La probabilité de développer une maladie cardiovasculaire ou d'avoir un accident dû à l'obstruction d'une artère par la plaque est appelée « risque cardiovasculaire ». Cette dernière est liée à l'existence de plusieurs facteurs. Il est important de connaître votre propre risque cardiovasculaire car vous pouvez influencer un certain nombre de facteurs.

Les maladies cardiovasculaires sont le résultat de dépôts graisseux sur les parois des artères. Ces dépôts forment la plaque et finissent par entraver la circulation de l'approvisionnement en sang vers tous les organes et en particulier les organes vitaux tels que le cerveau ou le cœur. C'est l'athérosclérose. (**Figure 09**)

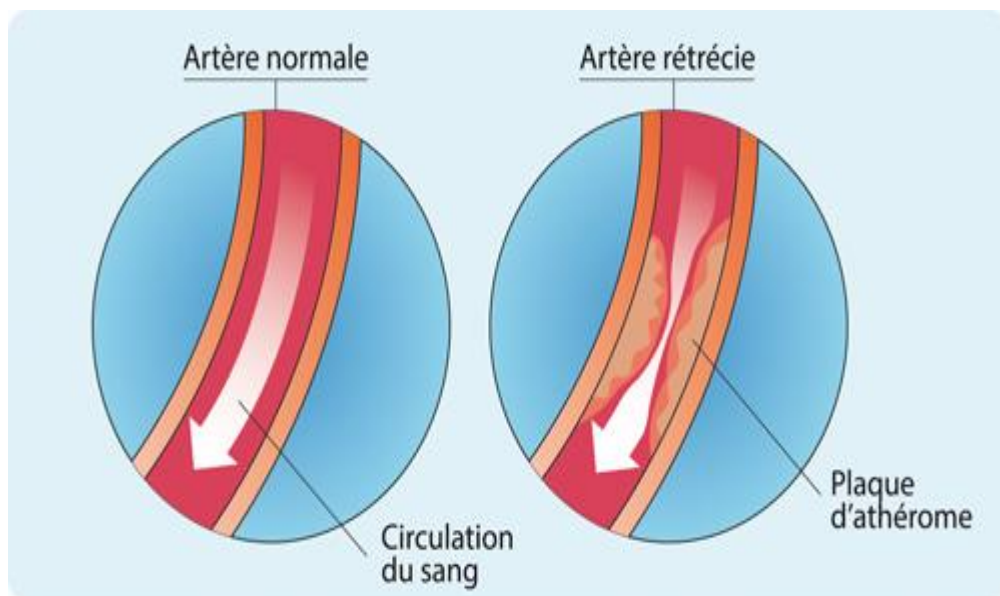


Figure 09 : Différences entre une artère normale et une artère rétrécie par l'athérome (ECN, 2019).

Dans une artère normale, les parois sont propres, sans blocage, circulation sanguine normale, des dépôts de graisse, connus sous le nom de plaques d'athérosclérose, peuvent se former sur la surface interne des parois des artères. Ces plaques existent en différentes tailles : de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. Lorsque cela se produit, la partie interne de l'artère se rétrécit, ce qui rend plus difficile la circulation du sang.

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

3.2.2 Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires :

On définit un facteur de risque cardiovasculaire comme un état clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'un événement cardiovasculaire.

Selon l'OMS ; les facteurs de risque de MCV issus d'enquêtes majeures (étude Framingham, étude Monica) peuvent être divisés en deux catégories :

- ✓ Les facteurs de risque (non modifiables) incluant l'âge, sexe et hérédité
- ✓ Les facteurs de risque (modifiables) tels que l'hypertension artérielle le diabète, l'obésité le tabagisme la consommation d'alcool.

La combinaison de plusieurs de ces facteurs de risque cardiovasculaire détermine la situation de risque cardiovasculaire élevé.

a/- Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables).

*L'âge :

C'est le facteur numéro un, mais irréversiblement, plus le risque artériel, que ce soit d'infarctus ou d'accident vasculaire, (**Rosengren et al., 2009**). Chez le nouveau-né, la CRP augmente lors des 2 premiers jours (jusqu'à 14 mg/L), puis revient à 5 mg/L. Chez l'adulte, la CRP augmente naturellement avec l'âge.

* Le sexe :

Les femmes sont relativement protégées par les hormones féminines, il y a donc un risque accru de ménopause (déclin hormonal) et les hommes sont touchés plus tôt. Les hommes ont un risque beaucoup plus élevé d'athérosclérose que les femmes, (**Rosengren et al., 2009**). La valeur de CRP n'existe pas de variation significative entre la femme et l'homme.

b/- Les facteurs de risques comportementaux ou modifiables :

* Le tabac :

Il s'agit d'un facteur de risque majeur pour les types de tabagisme actif et passif (**Akoudad et Benamer, 2004**) ; (**Joussein et al., 2006**) ; (**Baudin et Cohen, 2009**) ; (**Pessinaba et al., 2013**). Le tabagisme peut même être un facteur de risque plus important dans les régions où l'incidence des maladies cardiovasculaires augmente. la CRP augmente chez les fumeurs, Le tabagisme provoque un durcissement des parois artérielles, une condition qui peut aggraver l'inflammation et augmenter les niveaux de CPR.

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

Essayez d'arrêter le plus tôt possible afin d'obtenir de meilleurs résultats. Cela peut prendre jusqu'à dix ans pour que les artères retrouvent leur état normal et le processus de guérison ne peut commencer qu'après que vous avez arrêté de fumer.

*** L'hypertension artérielle :**

L'hypertension (HTA) est un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires et le facteur de risque le plus étudié pour les maladies cardiaques. Chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle, l'hypertension artérielle se développe dans les vaisseaux sanguins. Plus la pression est élevée, plus le cœur pompe (**Hajjar et Kothan, 2003 ; Kearney et al., 2005**). La CRP plasmatique est élevée dans l'hypertension, mais on ne sait pas s'il s'agit d'une conséquence de l'hypertension ou si elle contribue à la pathogénie de l'hypertension, ou des deux.

*** Le diabète :**

Le diabète favorise significativement l'athérosclérose par rapport aux autres personnes, et les diabétiques ont un risque 5 fois plus élevé d'infarctus du myocarde et un risque 3 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral (**Saydah et al., 2002**). Le diabète est une cause disproportionnellement élevée de mortalité cardiovasculaire, quelle que soit la population étudiée ; 65 % à 80 % des personnes atteintes de diabète meurent de maladies cardiovasculaires chez les hommes et les femmes. (**Ouhoumane et Emond, 2005**). L'inflammation observée dans le diabète se marque aussi par une augmentation du nombre de globule blancs, de la protéine C-réactive (CRP) et du fibrogène. D'ailleurs la CRP est un facteur prédictif de la survenue du diabète chez les patients en surpoids ou obèses.

***Le stress :**

Les facteurs de stress psychosociaux sont associés à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde. Le stress chronique, en particulier le stress professionnel, est un facteur indépendant associé à la tension artérielle.

La CRP est une protéine qui relie le stress, les signaux émotionnels et socio-économiques à l'inflammation chronique et aux maladies cardiaques.

La CRP est élevée dans le stress chronique et peut être le lien entre le stress et les maladies liées à l'inflammation de bas grade.

***Le régime alimentaire :**

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

L'alimentation est un déterminant important du risque coronarien. Une étude de 15 ans portant sur 16 personnes de 7 pays a rapporté une forte association entre la mortalité coronarienne et l'apport en graisses saturées (**Assmann et al., 1998**). Un régime plus riche en antioxydants (alimentation et compléments alimentaires) a un rôle important dans la baisse de la CRP, et donc dans la diminution de l'inflammation.

*l'obésité :

L'obésité ou le surpoids augmente le risque que les niveaux de CRP augmentent et restent élevés. Les cellules adipeuses produisent une plus grande quantité d'interleukine-6, une protéine qui augmente la production du CRP par le foie.

Bien que votre poids total soit important, vous devez faire plus attention à votre tour de taille. Les femmes et les hommes dont le périmètre abdominal est respectivement supérieur à 90 cm et 100 cm courent un plus grand risque de voir leur taux de CRP augmenter.

*L'alcool :

la CRP diminue lors d'une consommation modérée d'alcool, mais augmente si la consommation s'élève.

3.2.3 CRP et risque cardiovasculaire :

L'utilisation des dosages de CRP en pratique clinique pour estimer le risque cardiovasculaire semble plus intéressante que la plupart des biomarqueurs inflammatoires (**Ridker, 1999**). Par exemple, il n'y a pas de norme pour mesurer la lipoprotéine a. En ce qui concerne la variabilité circadienne du fibrinogène, ils compliquent sa quantification.

Bien que les niveaux d'homocystéine soient associés à la prédiction du risque cardiovasculaire, les données prédictives sur leur utilité prédictive, ainsi que les données prédictives pour la lipoprotéine a, restent incohérentes (**Greenland, 2003**). La capacité de prédire les taux plasmatiques de hsCRP et de fibrinogène s'ajoute aux taux de lipides plasmatiques (cholestérol total, triglycérides, HDL...).

Cependant, l'évaluation du risque repose sur une combinaison de mesures supplémentaires telles que la lipoprotéine a, l'homocystéine ou des marqueurs fibrinolytiques tels que l'activateur tissulaire du plasminogène ou l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI1). Il n'est pas clair s'il peut être amélioré.

En fait, l'analyse des marqueurs prédictifs du risque cardiovasculaire dans l'étude « Women's Health Study (**Ridker et al., 2000**) » montre que les taux plasmatiques de CRPhs

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

sont de loin les meilleurs marqueurs, et lorsqu'ils sont combinés avec les taux plasmatiques de cholestérol/cholestérol HDL, il a fourni le meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire (**Figure 10**).

Comme le montrent la plupart des critères (**de Ferranti et Rifai., 2007**), la CRP possède des propriétés idéales qui en font un marqueur de risque. En effet, de nombreuses études montrent aujourd'hui le rôle biologique de la CRP dans l'athérosclérose. Les taux de CRP détectés par analyse ultrasensible (hsCRP) sont associés au risque cardiovasculaire dans des études épidémiologiques prospectives. L'analyse à haute sensibilité est basée sur des méthodes immunoturbidimétriques basées sur l'agrégation immunologique de particules de latex avec des anticorps anti-CRP immobilisés.

Cette technique permet de détecter des concentrations de CRP inférieures à 0,1 mg/l (**Grandjean et al., 2006**). HsCRP complète les modèles de prédiction des maladies cardiovasculaires tels que le score de risque de Framingham. En revanche, la méthode de mesure de la CRP a été standardisée (**Kimberly et al., 2003**).

Enfin, les interventions qui réduisent le risque cardiovasculaire réduisent également les niveaux de hsCRP. L'objectif premier des programmes de dépistage du risque cardiovasculaire devrait être d'identifier les personnes à haut risque lorsqu'elles sont examinées en fonction de leur mode de vie (tabagisme, exercice physique, alimentation, tension artérielle, etc.). Il est clair que le respect des recommandations de style de vie est directement lié au risque absolu de développer une pathologie cardiovasculaire. Par conséquent, la prise en compte des niveaux de CRP diagnostiques en conjonction avec l'exploration des lipides fournit un puissant outil prédictif.

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

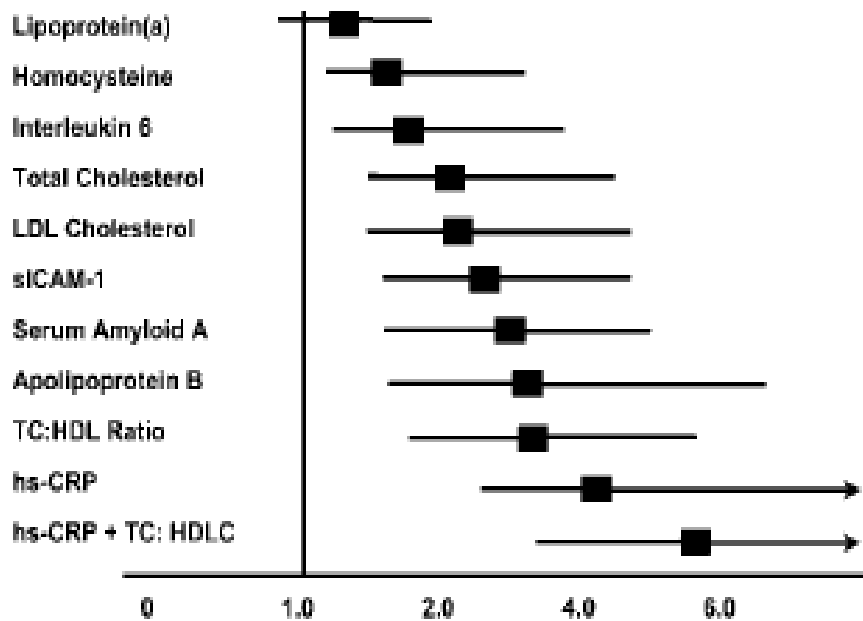


Figure 10 : Risque relatif de développer une pathologie cardiovasculaire en fonction des biomarqueurs (Ridker, 2003).

Caractéristiques idéales d'un marqueur sérique de risque cardiovasculaire (de Ferranti et Rifai, 2007) :

1. Présente un lien biologique avec le risque
2. Prédit les maladies cardiovasculaires en fonction des populations selon des méthodologies de recherches variées (épidémiologique, prospective...)
3. Agit indépendamment des autres facteurs de risque
4. Augmente la capacité à prédire la maladie à l'aide du score de risque Framingham
5. Présente une stabilité biologique relative au cours du temps
6. Dosable facilement à l'aide de techniques reproductibles et standardisées
7. Sa concentration varie lors de traitements thérapeutiques Lipoprotéines (a).

Cependant, il convient de noter qu'il n'y a aucune preuve que l'abaissement des taux de CRP réduit le risque d'événements cardiovasculaires. Cependant, de nombreuses interventions connues pour réduire le risque cardiovasculaire sont associées à des taux de CRP plus faibles, comme la perte de poids.

L'alimentation, l'exercice et l'arrêt du tabac. De plus, certains agents pharmacologiques qui réduisent le risque cardiovasculaire affectent également les niveaux de CRP. Parmi celles-

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

ci, les statines peuvent réduire les taux moyens de CRP de 15 à 25 % dès 6 semaines après le début du traitement.

4- CRP et COVID 19 :

4.1 Définition :

COVID-19 est une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, dans la ville de Wuhan, et causée par le coronavirus SARS-COV-2 (**Figure 11**).

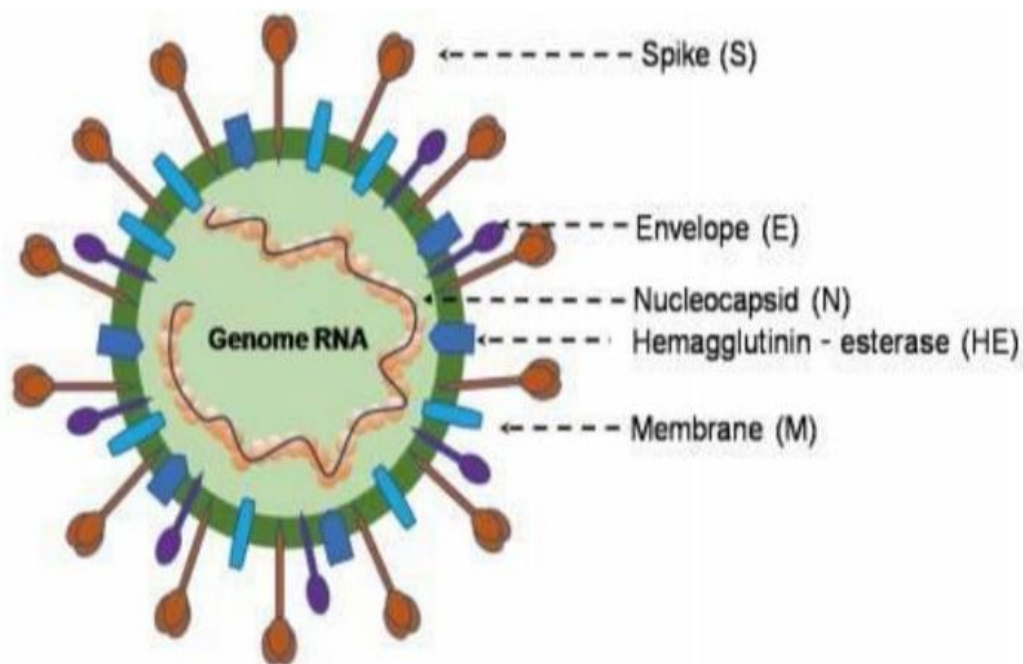


Figure 11. Structure de SARS –COV 2 (Zhu et al., 2020).

Le nom est donné par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Chronologiquement, la maladie est d'abord nommée 19- nCOV, ensuite à la mi-février 2020, elle a pris l'acronyme COVID-19, abréviation de « coronaVirus Disease 2019 » (Ait Addi et al., 2020).

La maladie est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie mondiale selon l'OMS, pouvant être mortelle chez des patients fragilisés par l'âge ou par une maladie chronique. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées, et pourrait aussi être transmise par des patients asymptomatiques (Julie, 2020).

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

4.2 COVID 19 et maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires occupent la première place de mortalité dans le monde. Causant des décès prématurés, par ailleurs le syndrome respiratoire aigu SARS- cov-2 en pénétrant par les récepteurs de l'angiotensine infecte les cellules de l'hôte (**Santos-Eggimann, 2006**).

Du côté cardiaque l'effet du virus double de perspicacité et les patients atteints de problèmes cardiovasculaire sont donc plus à risque. Le virus est responsable de certaines lésions cardiovasculaires pouvant présenter un danger pour la vitalité du sujet et l'aggravement de l'état de la maladie. Ajouté à cela les médicaments prescrits pour le traitement du Covid semblent avoir des effets nocifs cardiovasculaires, pouvant menacer la survie (**Boussadani et al., 2020**).

L'atteinte cardiovasculaire du COVID 19 peut être engendrée par différents types de maladies :

a) Atteintes myocardique direct :

Par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 exprimé de façon importante dans les cardiomyocytes provoquant des myocardites dangereuses (**Ruan et al., 2020**).

Une autopsie à Toronto a été effectuée sur les cœurs de personnes atteinte de SARS-cov-2, les auteurs ont annoncé que 35% de cette population portait des ARN SARS-cov-2. Les mêmes auteurs ont annoncé que la Covid peut être la cause de lésions myocardique dépendante de l'ACE2 (**Oudit et al., 2009 ; Lu et al., 2020**).

b) Atteintes myocardiques indirectes par infarctus :

Elles sont favorisées par une infection qui pourrait être la grippe causant la rupture de la plaque. Représentant l'atteinte myocardique indirecte de type 1 ou bien de type 2 répandant à une insuffisance respiratoire (**Boussadani et al., 2020**).

c) Lésion myocardique aigue

4.3 Test CRP et COVID 19 :

Il s'agit d'un dérèglement traduit par l'augmentation et diminution de la troponine associée à la myocardite. Selon une analyse effectuée sur 314 patients, il a été démontré que l'élévation de la troponine est exprimée de manière excessive chez les formes graves du COVID 19. La myocardite, l'arythmie cardiaque, et l'insuffisance cardiaque, les maladies

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

thromboemboliques veineuses peuvent aussi être la cause de complications cardiovasculaires aiguës (**Sarkisian et al., 2016**) ; (**Thygesen et al., 2018**).

Le résultat de la CRP aide le médecin généraliste à agir plus rapidement et de manière plus adaptée pendant la pandémie de COVID-19 en distinguant les patients gravement malades et les patients moins gravement malades.

Une éventuelle contamination par la COVID-19 semble augmenter considérablement les niveaux de protéine C-réactive (CRP) (moyenne de 30 à 50 mg/l) (**Chen et al., 2020** ; **Gao et al., 2020**). De plus, les concentrations de CRP chez un patient répondent à l'évolution de la maladie : le patient va-t-il mieux ou son état s'aggrave-t-il (**Gao et al., 2020** ; **Dang et al., 2020**) ? L'augmentation des taux de CRP due aux réponses inflammatoires et à la destruction des tissus associée a également été observée lors de l'épidémie de SRAS de 2002.

L'augmentation de la concentration de CRP chez un patient est déjà mesurable avant que des anomalies claires puissent être observées par le médecin généraliste. Cela permet un traitement de suivi plus rapide et plus adapté et cela complète le tableau clinique. La CRP n'est pas assez spécifique pour identifier la cause de l'inflammation, mais c'est une molécule de signalisation qui indique qu'un traitement ciblé ou une consultation (urgente) peut être nécessaire. Cela est particulièrement important avec la COVID-19.

Une explication possible de l'augmentation de la CRP en cas d'infection à la COVID-19 est la surproduction de cytokines inflammatoires. Les cytokines combattent l'agent pathogène. Cependant, en cas d'hyperactivité du système, les tissus pulmonaires peuvent être endommagés. La production de CRP est causée par les cytokines et par la destruction des tissus (**Zhang et al., 2019**).

En outre, des infections secondaires (y compris bactériennes) ont été signalées dans des cas graves (**Gabay et Kushner, 1999**).

5- CRP et cancer :

Il est de plus en plus évident que l'inflammation chronique joue un rôle important dans le développement du cancer chez l'homme (**Coussens et Werb, 2002**). Plusieurs processus inflammatoires chroniques ont été clairement associés à des cancers spécifiques, comme la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse chronique avec le cancer colorectal, la bronchite chronique avec le cancer du poumon et la pancréatite chronique avec le cancer du pancréas (**Schacter et Weitzman, 2002**).

Chapitre 02 : Les maladies cardiovasculaires

La composante inflammatoire des infections chroniques est un élément clé du risque cancérigène chez les porteurs, par exemple du cancer du foie chez les porteurs de l'hépatite B (IARC, 1994) et du cholangiocarcinome chez les personnes infestées par la douve du foie (IARC, 1994). La nature non spécifique du rôle de l'inflammation chronique dans la cancérogenèse humaine est corroborée par l'observation d'une réduction du risque de plusieurs types de cancer avec l'utilisation d'aspirine et d'agents anti-inflammatoires (Baron et Sandler, 2000).

La protéine C-réactive (CRP) est produite par le foie et d'autres organes en réponse à la libération d'interleukine-6 par les monocytes et d'autres cellules immunitaires (Castell et al., 1988) à la suite d'une infection et d'autres conditions associées à des lésions tissulaires et à une inflammation (Papanicolaou et al., 1998).

Des niveaux élevés de ce marqueur d'infection ont été associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire (Libby et al., 2002) ;(Ridker, 2003), ainsi qu'à une augmentation de la mortalité globale chez les personnes âgées (Harris et al., 1999). Quelques études ont été récemment publiées sur l'association entre le niveau de CRP pré diagnostique et le risque de cancer, qui suggèrent en particulier un risque accru de cancers du colorectum (Erlinger et al., 2004) et de l'ovaire (McSorley et al., 2005).

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer la relation entre des niveaux élevés de CRP et le cancer (IARC, 1994). La première hypothèse stipule que des niveaux élevés de CRP sont le résultat d'un cancer sous-jacent ou d'un état pré-malin, tandis que la seconde hypothèse stipule qu'une inflammation chronique et une CRP élevée pourraient avoir un rôle causal dans la carcinogenèse.



Partie pratique



Matériels et méthodes

Matériels et méthodes

Après avoir terminé le cadre théorique de notre travail, nous souhaitons aussi accomplir son côté pratique dans le but de consolider et concrétiser ce que nous avons déjà dit dans la partie théorique et de rendre notre recherche plus concrète. De ce fait, ce chapitre va exposer les démarches adoptées pour le recueil des informations et des données.

1- Population d'étude :

Notre échantillon a été constitué à partir des prélèvements des patients référés au laboratoire pour la détermination de la protéine C réactive, qu'ils soient hospitalisés au service de médecine interne et des urgences et des sujets sains.

2- Lieu de travail :

L'établissement de l'Hôpital Public de Remchi est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité juridique et de l'indépendance financière, et placé sous la tutelle du WALI.

Modifications et compléments au décret exécutif n° 07/140 du 19 mai 2007 portant création, organisation et fonctionnement des établissements publics hospitaliers et des agences territoriales de santé publique en application du décret exécutif n° 14/84 du 2 février 2014(**figure 12**).



Figure12 : l'Hôpital de Remchi EPH

Matériels et méthodes

3- Cadre d'étude :

Nous avons effectué notre étude au sein de laboratoire du « Etablissement Public Hospitalier EPH – Remchi - Tlemcen » sous la direction de chef service Mme « Abdeldjlil Karima » (**figure 13**).



Figure 13 : Laboratoire du l'Hôpital de Remchi.

L'étude à été réalisé du 24 avril au 24 mai .L'effectif des prélèvements testé au laboratoire a été de 30 prélèvements qui ont constitué notre échantillon de 30 patients.

4 - Prélèvements sanguins

L'échantillon de sang est obtenu par ponction veineuse au pli du coude. Le prélèvement ce fait à jeune. Nous avons fait la centrifugation de tubes secs dans une centrifugé à 4000 tr/mn pendant 10 min pour séparer les composants de sang (nous avons utilisé le sérum).

Matériels et méthodes

5- Matériel :



1/- Micropipette de 50 µl



2/-Des emboutes jetables



3/- portoir



4/- Tube sec

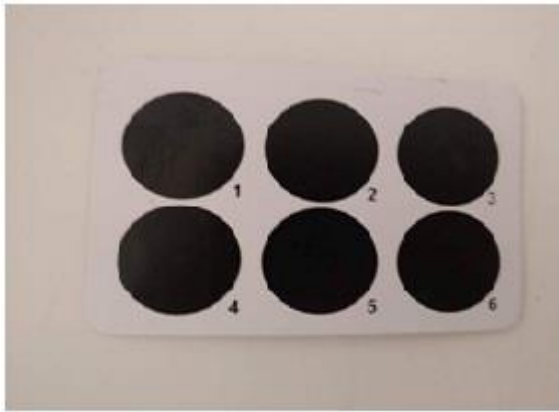


5/- Centrifuge

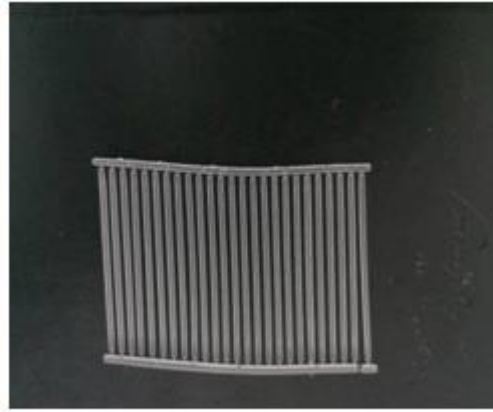


6/- Rotateur mécanique avec une Vitesse ajustable (80-100 t.p.m)

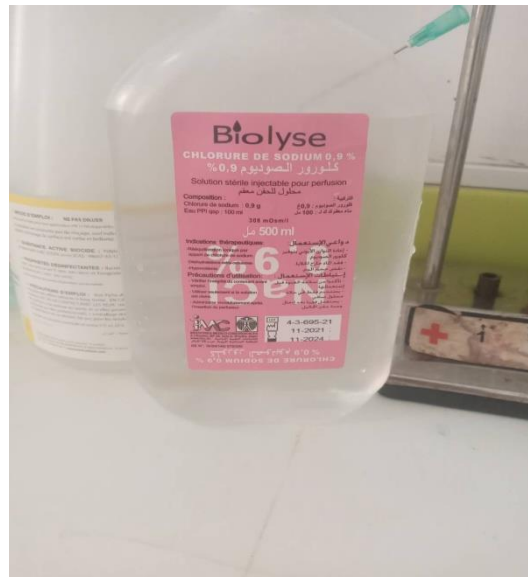
Matériels et méthodes



7/- La plaque



8/- Baguette (bâtonnet de mélange jetables)



9/- Eau physiologique



10/- contrôle positif de CRP



11/- contrôle négatif de CRP



12/- Réactif Latex du CRP

Matériels et méthodes

13/- seringue

14/- le garrot

15/- coton qui contiennent d'alcool

16/- sérum de malade

6- Dosage de la protéine C-réactive CRP :

Le dosage de la CRP se fait à partir de sérum par la technique d'immuno-agglutination associée à des dilutions sériées de deux en deux, en utilisant un anti- sérum contenant des anticorps anti-CRP fixés sur des particules de latex. Ce qui permet de doser la CRP par : un dosage qualitatif et un dosage semi quantitatif.

7- Technique de réalisation de la CRP :

7.1 Principe :

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humain. Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L (kit de CRP valeur de référence), taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique dans ce kit. Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de la protéine.

7.2 Intérêt clinique :

La CRP est une protéine de phase aiguë présente dans le sérum normal qui augmente considérablement après la plupart des lésions tissulaires, vasculaires et des infections virales, des inflammations des néoplasies malignes.

Lors d'une nécrose tissulaire et d'une inflammation résultantes d'infections microbiennes, la concentration de CRP peut augmenter de plus de 300 mg/l en 12 à 24 heures.

7.3 Réactif :

Le réactif est composé de :

- Réactif de Latex (1 goutte = 50µl) :

Particules de Latex recouvertes d'IgG monoclonale de chèvre anti-CRP humain (Ph 8.6 +/- 1 ; Azide de sodium 0.9g/l).

- Contrôle positif (1 goutte = 50 µl) :

Matériels et méthodes

(Sérum humain contenant de la CRP 20mg/l ; Azide de sodium 0.9mg/l).

- Control négatif (1 goutte = 50 µl) :

(Sérum animal ; Azide de sodium 0.9mg/l).

7.4 Échantillon :

Le réactif est conservé à 2-8 c° dans le réfrigérateur, il faut sortir le réactif à une température ambiante (18-25 c°) avant d'utiliser.

Les échantillons à restes de fibrine doivent être centrifugés dans un tube sec avant d'être utilisés. Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés ou lipémiques ou contaminés.

7.5 Mode opératoire :

Avant d'effectuer une série de détermination. Testez le réactif au Latex avec chaque contrôle .La réaction entre le contrôle positif et le réactif doit donner une agglutination autre que l'aspect uniforme du contrôle négatif.

Pour assurer une bonne distribution du réactif, tenir le compte- gouttes de réactif en position verticale et verser une seule goutte.

a/-Méthode qualitative :

- Nous avons déposé 1 goutte de contrôle positif ,1 goutte de contrôle négatif, 50 µl d'échantillon sérique qui sont placés dans des cercles séparés sur une plaque.
- Nous agitions le réactif de Latex vigoureusement avant utilisation et nous ajoutons une goutte dans chaque cercle près de l'échantillon à tester.
- Nous avons mélangé les deux gouttes de chaque cercle avec un bâtonnet de mélange jetable en répartissant le liquide sur toute la surface de champ de test ; nous avons utilisé des bâtonnets différents pour chaque échantillon.
- Nous faisons tourner la plaque sur un rotateur mécanique à 80-100 tr/min, sinon agiter la plaque dans les 4 sens pendant 2 min .De faux résultats positifs peuvent apparaître si le test est lu après 2 min.

Interprétation de résultats :

La présence d'agglutination indique la présence de protéine C-réactive dans le sérum à une concentration supérieure ou égale 6 mg/l.

Matériels et méthodes



Figure 14 : La réaction d'agglutination

* **Cercle 01** : la présence d'agglutination (CRP positif).

* **Cercle 02** : l'absence d'agglutination (CRP négatif).

b/-Méthode semi quantitative (titrage) :

Nous avons examiné à l'œil nu la présence ou l'absence d'agglutination dans la minute qui suit. Une agglutination visible indique la présence de protéine C-réactive égale ou supérieure à 6 mg/l.

Un résultat positif doit être titré. Pour titrer:

- Nous avons préparé des dilutions en série deux par deux ($1/2$; $1/4$; $1/8$; $1/16$; $1/32$) à l'aide de l'eau physiologique (**tableau 02**).

Tableau 01 : Les dilutions sériées du dosage semi-quantitatif :

Dilution	$1/2$	$1/4$	$1/8$	$1/16$	$1/32$	$1/64$	$1/128$
Sérum	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l
NaCl 9g/l (diluant)	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l	50 μ l

Chaque dilution est testez selon la procédure qualitative.

- ✚ Ensuite nous avons déposé 50 μ l d'eau physiologique sur chaque des cercles puis nous avons ajouté 50 μ l de sérum 2 à 6 de la plaque.

Matériels et méthodes

- ✚ Avec une pipette, nous avons déposé 50 μ l d'échantillon sur le cercle 1 et 50 μ l directement sur la goutte de la solution saline de cercle 2.
- ✚ À l'aide de la même pipette, nous avons aspiré et expulsé à plusieurs reprises le mélange obtenu dans le cercle 2, jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.
- ✚ Puis, nous avons prélevé 50 μ l du mélange obtenu et les transférons dans le cercle 3.
- ✚ Nous avons procédé aux mêmes opérations que celles précédemment décrites en vue d'obtenir le mélange correct des réactifs jusqu'au cercle 6, puis nous avons jeté 50 μ l.
- ✚ Enfin, nous avons déposé le réactif Latex sur chaque dilution, puis agité pendant 2 min.

Interprétation des résultats :

Le titre d'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat encore notamment positif (principe de calcul : $6 \times$ titre de la dilution = mg/l) (**tableau 03**).

Les résultats sont calculés selon la formule suivante :

Tableau 02 : Les résultats des calculs

(Seuil de détection) \times N° de la dilution	6 \times 2	6 \times 4	6 \times 8	6 \times 16	6 \times 32	6 \times 64	6 \times 128
	=	=	=	=	=	=	=
	12	24	48	96	192	384	768



Résultats

Résultats

2.1 Répartition selon le sexe :

Cette étude a porté sur une population de 30 patients. La répartition de la population étudiée selon le sexe montre que la plupart des patients sont des femmes (70%) (**Figure 01**).

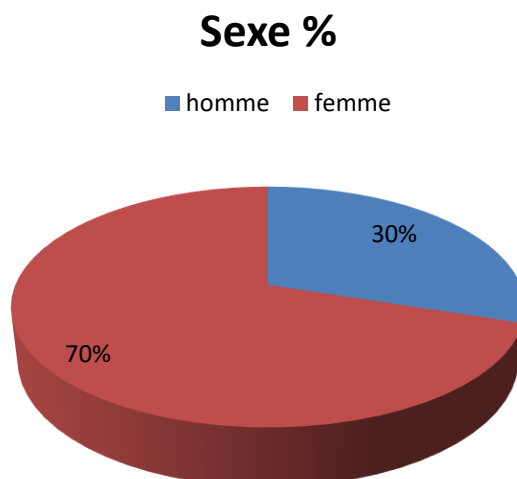


Figure 01 : Répartition des patients selon le sexe.

2.2 Répartition selon l'âge:

Le pourcentage de la tranche d'âge [40-60 [ans est de 46% qui représentent l'effectif le plus élevé. Le pourcentage de la tranche d'âge de [60-80 [ans est de 33% (**Figure 02**).

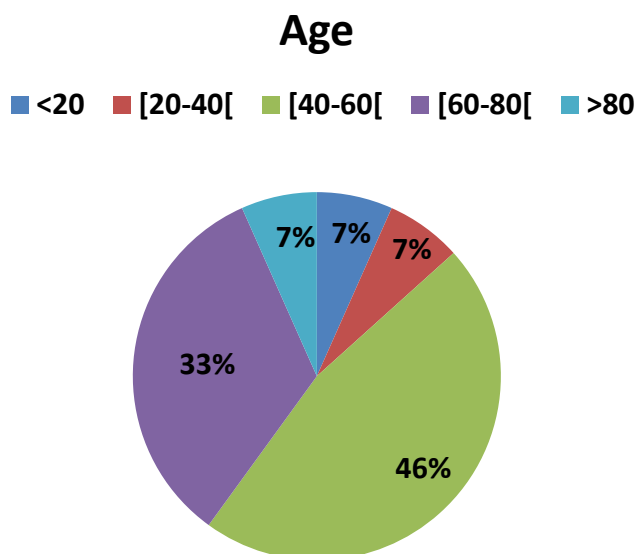


Figure 02 : Répartition des patients selon l'âge.

Résultats

2.3. Répartition des valeurs de CRP selon le sexe :

La CRP a été jugée faible pour des valeurs inférieures à 6mg/l, et élevée pour des valeurs supérieures à 6mg/l.

Nous avons constaté que la majorité des femmes (71,5%) ont des valeurs supérieures de CRP plus élevées que les hommes (28,5%) (**Figure 03**).

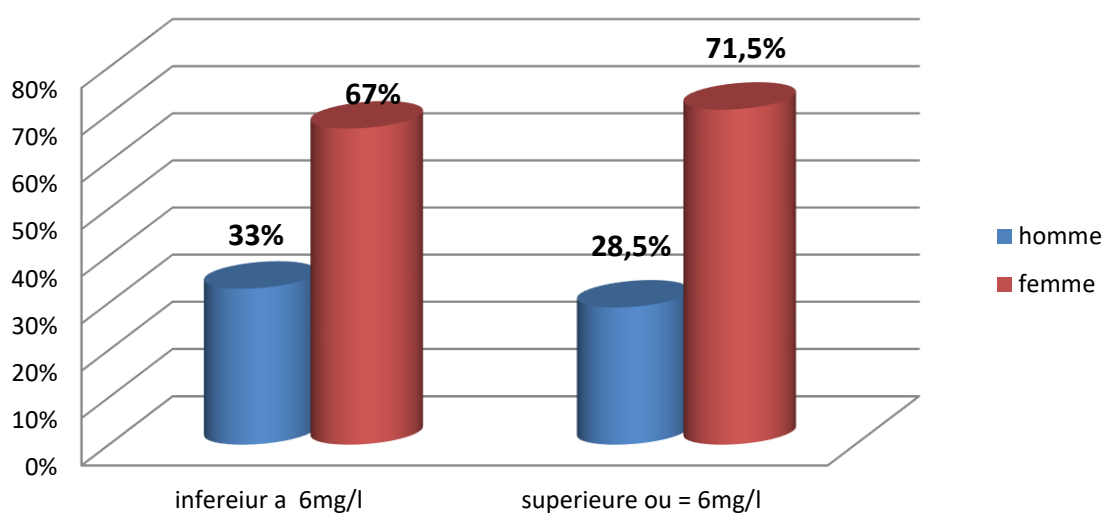


Figure 03 : Répartition des patients selon les valeurs de CRP et le sexe.

Résultats

4- Répartitions les valeurs de CRP selon l'âge:

Le nombre de valeurs élevées, relativement faible avant 40 ans, augmente entre 40 et 60 ans. Les valeurs du CRP supérieures à 6mg/l sont plus élevées dans les catégories d'âge de 40-60 et 60-80ans (**Figure 04**).

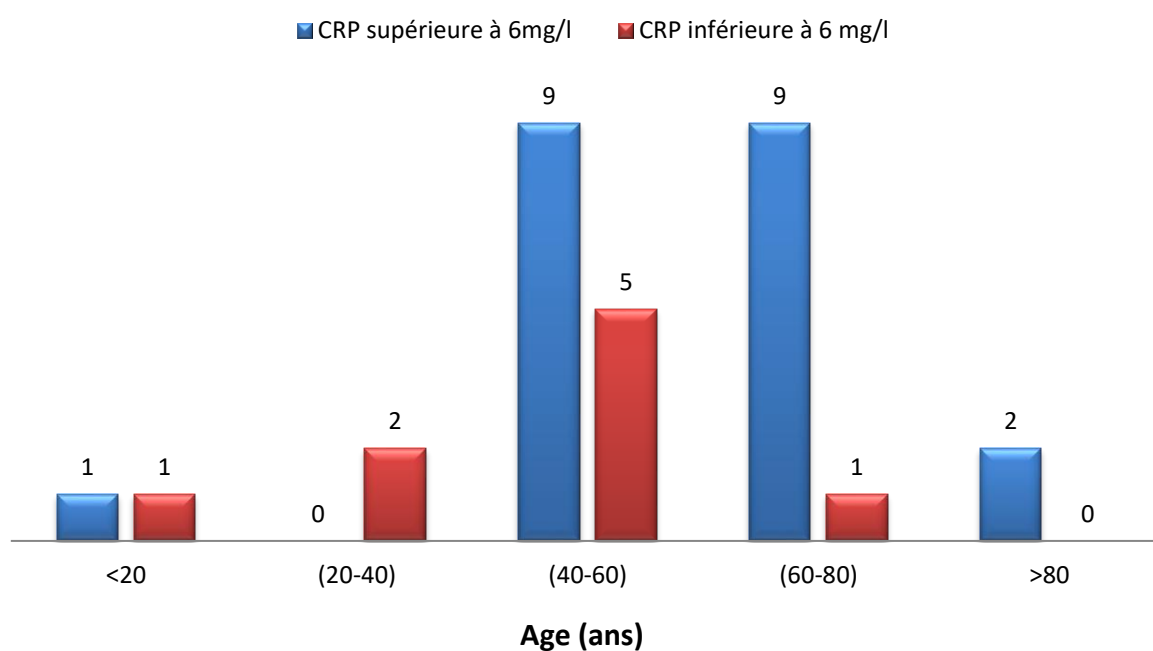


Figure 04 : Répartitions des patients selon les valeurs de CRP et l'âge.

Résultats

5- Répartitions les valeurs de CRP selon sexe et les pathologies :

Les pathologies associées à la valeur de CRP supérieure à 6mg/l chez les femmes sont l'obésité (27%), l'hypertension (22%), atteints de COVID 19 (21%), diabète (18%) et maladie cardiovasculaire (12%). Concernant la population masculine, 30% des sujets sont diabétiques, 10 % sont hypertendus, tabagiques, atteints de COVID 19 et MCV (20%)

(Figure 05) .Les femmes semblent avoir plus d'antécédents pathologiques que les hommes et ceci quelle que soit le type de pathologie.

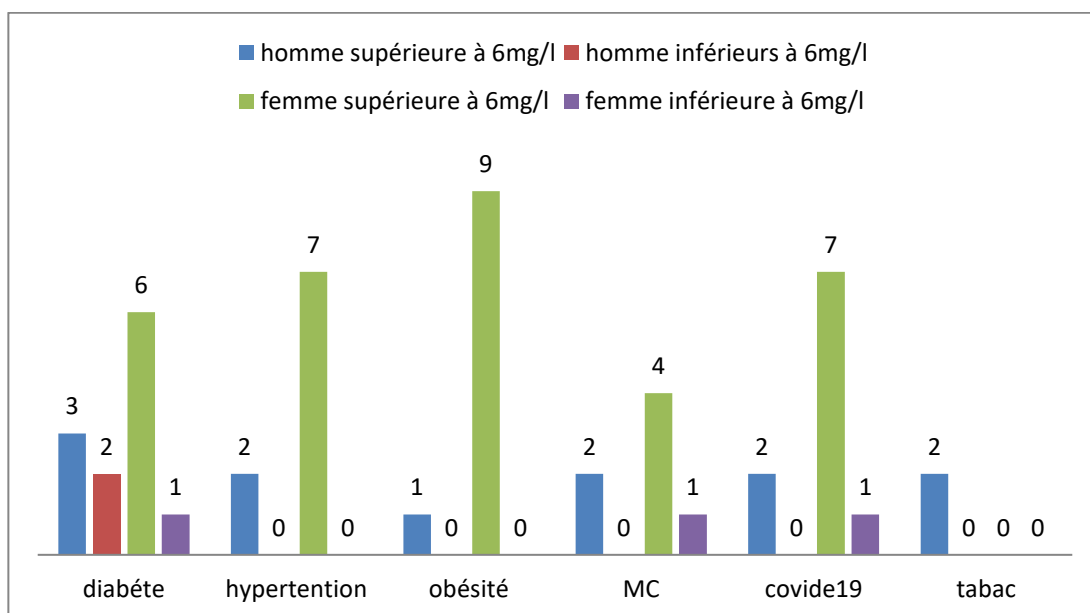


Figure 05 : Répartitions des patients selon les valeurs de CRP, le sexe et les pathologies

Résultats

6- . Répartition des patients selon les valeurs de CRP , l'âge et les pathologies

Dans les deux sexes ayant une CRP > 6mg/l, le diabète (80%), l'obésité (50%), l'hypertension artérielle (67%), les MCV (40%), les patients atteints de COVID (30%) augmentent avec l'âge à partir de 60 ans (Figure 06).

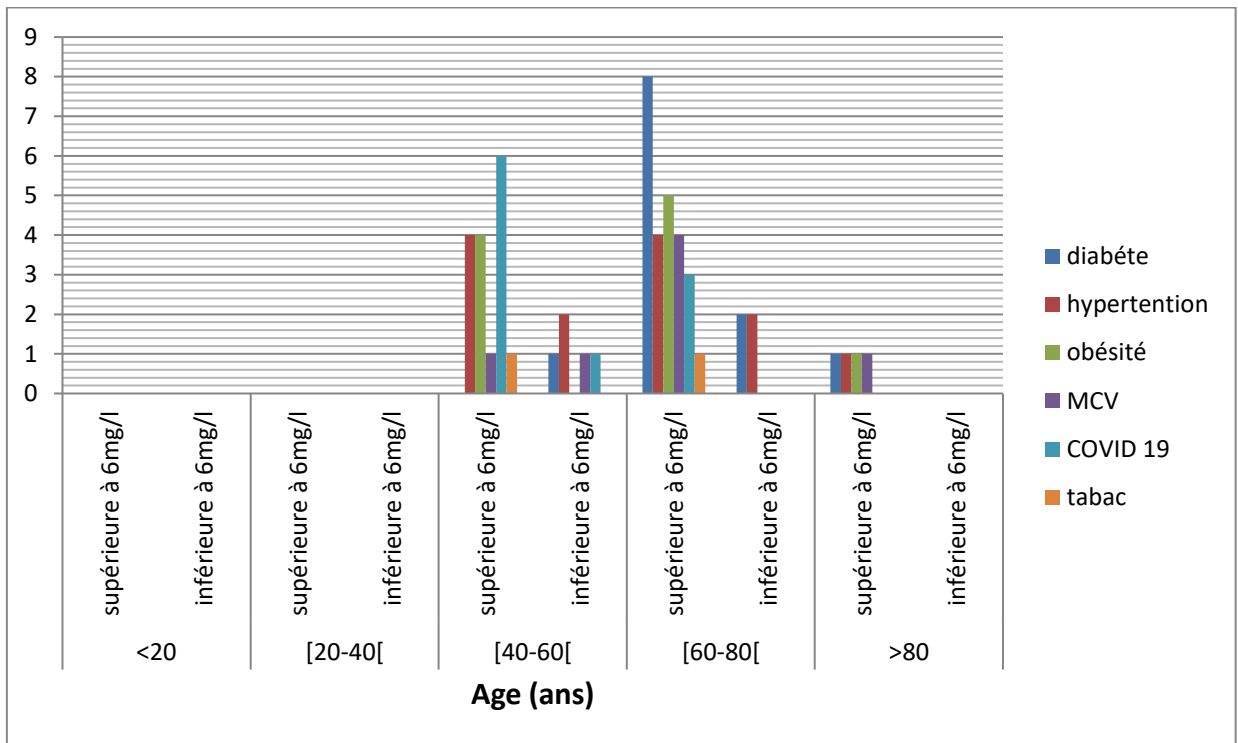


Figure 06 : Répartitions les valeurs de CRP de la pathologie selon l'âge chez les deux sexes.

Résultats

7- Répartition des valeurs de CRP selon MCV et COVID 19 :

Dans le **figure « 07 »**, nous avons pu constater qu'il y a une relation entre les taux de CRP et les maladies cardiovasculaires, COVID 19. Les valeurs de CRP supérieures ou =6mg/l sont plus élevées

chez les patients atteints de COVID 19 et de maladies cardiovasculaires (88 %).

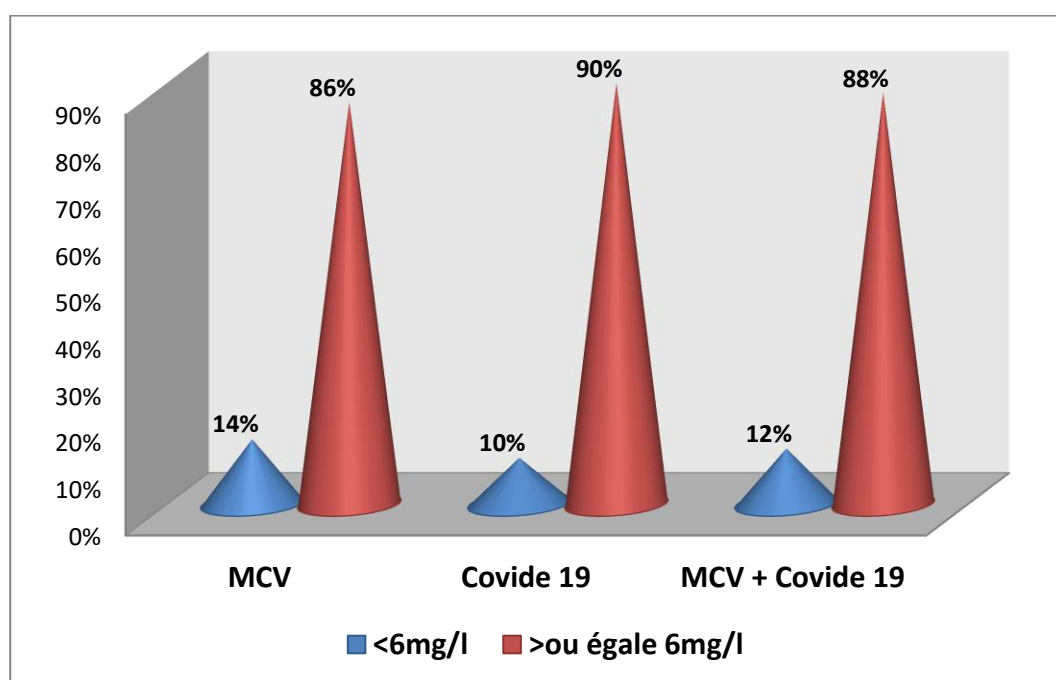


Figure07:Répartition des patients selon les valeurs de CRP, MCV et COVID 19.



Discussion

Cette étude a été effectuée au service du laboratoire biochimie de « l'Hôpital de Remchi EPH » durant une période de 1 mois ; Avril -Mai 2022.

Dans notre travail, une population de 30 patients (9 hommes et 21 femmes) a été étudiée.

Plusieurs études aux états unis et en Europe conduites ces dernières années notent qu'un nouveau facteur pourrait se révéler un meilleur indicateur du risque cardiaque, il s'agit de la protéine C réactive (**Backes ,2004**), (**Hamann, 2005**).

Dans notre population d'étude nous avons montré que la valeur de la CRP est plus élevée chez les femmes (71.5%) et (28.5 %) chez les hommes et dans la tranche d'âge 40-60 ans. Par contre dans la littérature l'âge et le sexe sont considérés comme des facteurs de risques des MC, l'homme a un risque plus élevé que la femme de développer les MCV (**Akoudad et Benamer, 2004 ; Joussein et al., 2006**). Des études rapportent aussi que la fréquence des hommes touchés par les MCV est de 2 à 5 fois plus élevée que chez les femmes (**Jackson R et al., 1997**).

Ce résultat opposé avec (**Boekholdt et al. 2006**) qui montrent que des taux élevés de la CRP chez des sujets, hommes et femmes apparemment en bonne santé, constituent des marqueurs prédictifs de la survenue ultérieure d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Les résultats de ce travail ont montré que la tranche d'âge à risque est celle des 40-80 ans mais selon **Dali-Sahi, en 2012**, la tranche d'âge à risque est celle des 40-54 ans, et selon **Metidji et Zekoum en 2017**, la tranche d'âge à risque est celle des 60-80 ans.

Les résultats observés sont similaires aux résultats rapportés par le projet MONICA. Ce dernier montre aussi que le risque des maladies cardiovasculaires augmentent avec l'âge (**MONICA., 1997 ; Tunstall-Pedoe et al., 2000**).

Notre étude a montré que les maladies cardiovasculaires avec COVID 19 ayant des valeurs de CRP supérieures à 6 mg /l sont de 88%. Chez les diabétiques (80%) , hypertendus (67%) , obésité (50%), tabagiques (10%), cardiaque (40%), COVID 19 (30%), Les valeurs de CRP augmentent avec l'âge à partir de 60 ans .

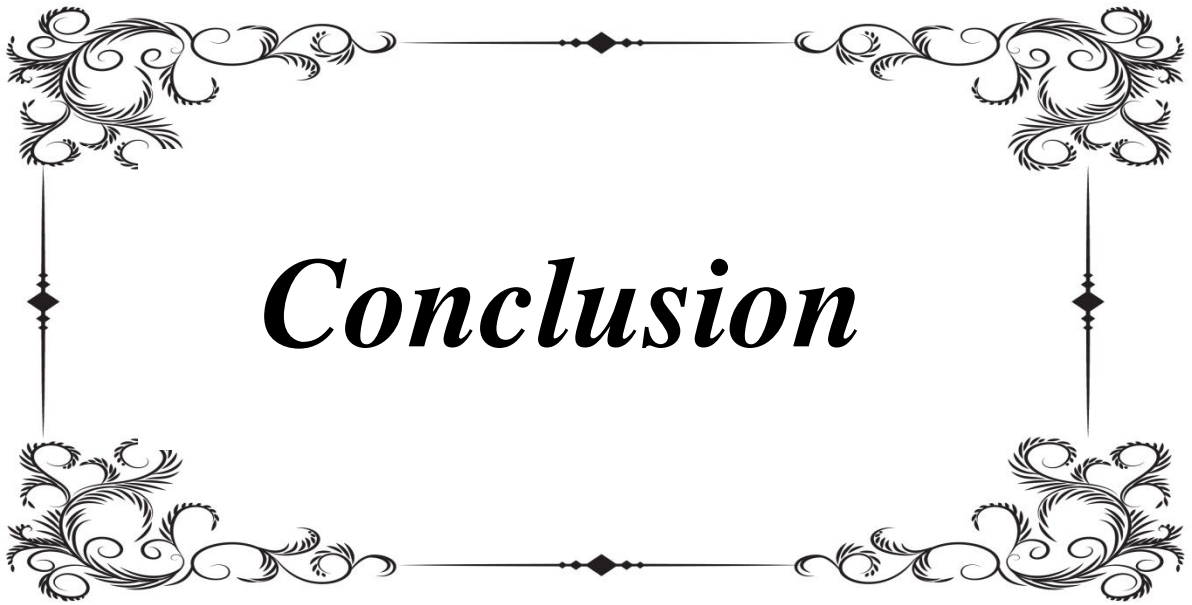
Ainsi, dans un registre américain réalisé au sein de maisons de soins, la grande majorité des résidents COVID-19 (+) étaient hypertendus ($\pm 67\%$), cardiaques ($\pm 60\%$), ou souffraient

d'une maladie rénale ($\pm 40\%$), ou d'un diabète ($\pm 31\%$). Cancers, maladies pulmonaires étaient aussi des pathologies chroniques fréquentes (MC Michael et al., 2020).

Cette enquête montre que les valeurs de CRP sont supérieures à 6mg/l chez les malades cardiovasculaires.

Les résultats du dosage des différents marqueurs de l'inflammation incluant la protéine C réactive, chez des femmes participant à la Nurse Health study (Jennifer et al., 2004) et chez des hommes participant à la Health professionals follow up study ont montré une association des marqueurs d'inflammation avec un risque élevé des maladies coronariennes mais d'une façon moindre que celle de la CRP qui contribue particulièrement et significativement dans la prédiction des maladies coronariennes (Danesh, 1999).

Notre résultat montre que la COVID 19 augmente la protéine C- réactive. Nos résultats sont en accord à ceux retrouvés dans l'étude de Chen et al., 2020 , (Mo et al., 2020) , (Gao et al., 2020) ; une éventuelle contamination par la COVID-19 semble augmenter considérablement les niveaux de protéine C-réactive (CRP) (moyenne de 30 à 50 mg/l) . Des taux de CRP supérieurs à la normale ont été détectés chez la majorité des patients diabétiques atteints du COVID-19(25%), et tout particulièrement chez les cas critiques (Guan et al., 2020).



Conclusion

De nombreuses études conduites ces dernières années notent qu'un nouveau facteur pourrait se révéler un meilleur indicateur du risque cardiaque, il s'agit de la protéine C réactive.

Notre étude qui a porté sur 30 patients a duré un mois (24 avril 2022 à 24 mai 2022).

Les facteurs de risque chez les maladies cardiovasculaires ont montré que les valeurs du CRP supérieures à 6mg/l sont élevées dans la tranche d'âge 40-60 ans et 60-80 ans. Cette enquête montre que que les valeurs du CRP supérieures à 6 mg/l chez les femmes sont plus élevées par rapport aux hommes.

Cette étude a permis de souligner les facteurs de risque suivants : Âge et Sexe, diabète, obésité, hypertension artérielle, tabagisme. Les pathologies associées à la valeur de CRP supérieure à 6mg/l chez les femmes sont l'obésité (27%), l'hypertension (22%) , atteints de COVID 19 (21%), diabète (18%) et maladie cardiovasculaire (12%). Concernant la population masculine, 30% des sujets sont diabétiques, 10 % sont hypertendus, tabagiques, atteints de COVID 19 et MCV (20%).

Dans cette étude, 88% des patients sont atteints de la maladie de cardiovasculaire et COVID 19.

Le dosage de la protéine C-réactive est utile pour la prévention des maladies cardiovasculaires et les infections.

Université Abou Bekr Belkaïd

Faculté SNV & STU
Département de Biologie

QUESTIONNAIRE MEDICAL

1\)- Information concernant le malade :

Nom :

Prénom :

L'âge :

Sexe :

La norme de la CRP :

La valeur de la CRP :

2\)-Les facteurs de risques :

Le diabète : Oui Non

L'hypertension artérielle : Oui Non

Le tabac : Oui Non

L'obésité : Oui Non

Est-ce que le malade fait cette analyse pour le cancer : Oui Non

Est-ce que le malade fait cette analyse pour le Covid 19 : Oui Non

References bibliographiques

- 1/-Ablij H. 2002. *C-reactive protein: history and revival. Eur. J. Intern. Med.* 13(7):412-22.
- 2/-Ait Addi.R, Benksim.A, Amine.M, et Cherkaoui.M. 2020. *COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. Electron J Gen Med.*
- 3/- Akoudad .H.,Benamer. H. 2004. *Physiopathology of myocardial infarction. EMCCardiologie Angéiologie*; 1: 49-67.
- 4/- Akoudad .H.,Benamer. H. 2004. *Physiopathology of myocardial infarction. EMCCardiologie Angéiologie* ; 1 : 49-67.
- 5/-Anonyme(2014).*C-Réactive Protéine (CRP) - Dosage, Symptômes, Explications.*Disponible sur <http://www.passeportsante.net>.Consulté le 16 /08/2016.
- 6/-Assmann. G., Carmena. R., Valencia.P. C., Munster.J.-C., Fruchart, Lewis.B.,Mancini. M., Olsson. A., Linkoping .R.,Paoletti, Milan .M. T. 1998. *Helsinki .Maladie coronarienne : réduire le risque. Nouvelle Société Française d'Athérosclérose.*
- 7/-Backes A. *Rôle of C réactive protein (CRP) in cardiovascular disease. The Annals of Pharmacotherapy* (2004) 38:110-118.
- 8/- Baudin.B., Cohen. A. 2009. *Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. Revue Francophone Des Laboratoires* ; 409 :27-39
Baumann H, Gauldie 1994. *The acute phase reponse, immunology Today*, 15(2),74-80.
- 9/- Baron JA, Sandler RS. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. Annu Rev Med* 2000 ; 51:511 – 23.
- 10/-Beau V, Partouche H, *membres de SFTG Paris-Nord. Exploration de la réaction inflammatoire en médecine générale. SFTG Paris-Nord* 2000 Juin.
- 11/- Beisiegel, U., *Receptors for triglyceride-rich lipoproteins and their role in lipoprotein metabolism .Curr Opin Lipidol*, 1995. 6(3): p. 117-22.
- 12/-Bertrand Garros et Jacques Vallin. ((1977) *Population French Edition*) 32(4/5):807-833.
- 13/-Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. *Complement and athero- genesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances comple- ment activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Oct; 19(10):2348-54.

- 14/- Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. *Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1999) 19:2348–2354.
- 15/- Bhakdi, S., et al., *Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. Circulation*, 2004. 109(15): p. 1870-6.
- 16/- Boekholdt S., Hack C., Sandhu M., Luben R., Bingham S., Wareham N., Peters R., Jukema J., Day N., Kastelein J., Khaw K. *C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. Atherosclerosis* (2006) 187(2) :415-22.
- 17/- Boussadani, B. E., Benajiba, C., Aajal, A., Brik, A. A., Ammour, O., Hangouch, J. E., et al. (2020, mai). *Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire*. Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0003392820300561>.
- 18/- Brewer, H.B., Jr., *High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(3): p.387-91.
- 19/- C. Le Gall, C. Desideri-Vaillant. *Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500 mg/l : à propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. Pathologie Biologie* 59 (2011) 319–320.
- 20/- Calabro, P., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation*, 2003. 108(16): p. 1930-2.
- 21/- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. *Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation*. 2003 Oct 21; 108(16):19302.
- 22/- Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. *Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. FEBS Lett* 1988; 232:347 – 50.
- 23/ - CERMAK J. *C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood* (1993) 82:513–520.

24/-Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. *C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 1; 99(20):13043-8.*

25/-Chang, M.K., et al., *C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(20): p. 13043-8.*

26/- Chang M., Binder C., Torzewski M., Witztum J. *C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A (2002) 99:13043–13048.*

27/- Chen et al. 2020. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:P507-513.*

28/- Chen et al. 2020. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020 ; 395 :P507-513*

29/- Coussens LM, Werb Z. *Inflammation and cancer. Nature 2002 ; 420:860 – 7.*

30/- DALI-SAHI (2012). *Étude De L'épidémiologie Du Diabète De Type 2 Dans Des Populations Endogames De L'Ouest Algérien.*

31/- Deng et al. 2020. *Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Chin Med J (Engl). 2020 Mar 20.*

32/-Devaraj S, Xu DY, Jialal I. *C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. Circulation. 2003 Jan 28; 107(3):398-404.*

33/- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. *C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. Circulation. 2003 Jan 28; 107(3):398-404.*

34/- Diehl, E.E., et al., *Immunohistochemical localization of modified C-reactive protein antigen in normal vascular tissue. Am J Med Sci, 2000. 319(2): p. 79-83.*

- 35/- Dong, Q. and J.R. Wright, *Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. J Immunol, 1996. 156(12): p. 4815-20.*
- 36/- Du Clos TW. *Pentraxins: structure, function and role in inflammation. ISRN Inflammation volume 2013, article ID 379 040, 22p.*
- 37/- Dupuy AM Terrier N, Sénécal L, Morena M, Leray H, Canaud B, Cristol JP (2003). *La CRP est-elle qu'un marqueur de l'inflammation? Néphrologie, 24: 337-241.*
- 38/- Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. *C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. JAMA 2004;291:585 – 90.*
- 39/ - Ferranti S.D. and Rifai N. (2007a) *C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. Cardiovasc.Pathol. 16, 14-21.*
- 40/- Gabay C, Kushner I. *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340(6).*
- 41/- Gao Et Al. 2020 *Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. J Med Virol. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.*
- 42/- Gao Et Al. 2020 *Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. J Med Virol. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.*
- 43/- Golia, E., et al., (2014) *Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. Current atherosclerosis reports.16:435.*
- 44/- Gotto, A.M., Jr., H.J. Pownall, and R.J. Havel, *Introduction to the plasma lipoproteins. Methods Enzymol, 1986. 128: p. 3-41.*
- 45/- Grandjean F., Berlage V., Auger L., Robert F., Vankerhoven P. and Cirriez J.M. (2006) *High sensitivity CRP, two approaches. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21, 168-171.*
- 46/-Greenland P. (2003) *Improving risk of coronary heart disease: can a picture make the difference? JAMA 289, 2270-2272.*
- 47/- Hajjar I, Kotchen TA. 2003. *Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. Jama-Journal of the American Medical Association ; 290: 199-206.*
- 48/- Hamann J. *Le marqueur CRP connaît d'étonnantes fluctuations chez les personnes atteintes des maladies cardiovasculaires. (2005).*
- 49/-Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. *Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. Am J Med 1999; 106:506 – 12.*

- 50/-Hatanaka, K., et al., *Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. Pathol Int, 1995. 45(9): p.6354.*
- 51/- IARC. *Hepatitis viruses. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 59. Lyon (France): IARC; 1994.*
- 52/- IARC. *Infection with liver flukes. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon (France): IARC; 1994. p. 121 – 75.*
- 53/-Jabs, W.J., et al., *Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. Circulation, 2003. 108(12): p. 1428-31.*
- 54/- Jabs, W.J., et al., *The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. Eur J Immunol, 2003. 33(1): p. 152-61.*
- 55/- Jackson R, Chambless L, Higgins, M, Kuulasmaa K, Wijnberg L, Williams D (WHO monica)
- 56/- Jerome Léoni. *Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose. Thèse pour l'obtention du diplôme docteur d'état en pharmacie (2001).*
- 57/- Joussein-Remacle .S. Delarche .N. Bader .H. Lasserre. R., Estrade. G. 2006 *.Risk factors in a young population with acute myocardial infarction: one-year prospective study. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie ; 55 : 204-209.*
- 58/- Joussein-Remacle .S. Delarche .N. Bader .H. Lasserre. R., Estrade. G. 2006 *.Risk factors in a young population with acute myocardial infarction: one year prospective study. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie ; 55 : 204-209.*
- 59/- Kearney P M, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. 2005. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet; 365:217-23.*
- 60/-Kimberly M.M., Vesper H.W., Caudill S.P., Cooper G.R., Rifai N., Dati F. and Myers G.L. (2003) *Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase me: evaluation of secondary reference materials. Clin.Chem. 49,611-616.a small number of normal human peripheral blood lymphocytes produces.*
- 61/-Kuta, A.E. and L.L. Baum, *C - reactive protein. J Exp Med, 1986. 164(1) : p. 321-6.*
- 62/Lassant. *Les principales pathologies : l'athérosclérose. Newsletter (2005).*
- 63/- Legrand V. *Atherosclérose et inflammation. Chu de liege belgique (2005).*

- 64/- Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis. Circulation* 2002 ; 105:1135 – 43.
- 65/-Lu R., Zhao X., J. Li., P., Niu, B., Yang H., Wu, et al. (2020) *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins.*
- 66/-Luscher, TF. Tanner, FC. Tschudi, MR., Noll, G. (1993) *endothelial dysfunction in coronary artery disease. Annual review of medicine. 44:395-418.*
- 67/- Mark B., Pepys P., Gideon M., Hirschfield. *C-reactive protein: a critical update. J. Clin. Invest (2003) 111:1805–1812.*
- 68/-Mauris A., Morandi P., Borghini T., Deom A. *L'intérêt clinique de la protéine de la phase aigue. Juin (2005).*
- 69/-McSorley MA, Alberg AJ, Allen NE, et al. *A collaborative study of the association between C-reactive protein concentrations and subsequent ovarian cancer risk [abstract 4376]. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2005; Anaheim, California.*
- 70/-Metidji, Zekoum (2017). *Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira au cours de l'année 2016, Diplôme de MASTER en Biologie << Eau, Santé et Environnement >> P5 17- 18-27-41.*
- 71/- Mo et al. 2020. *Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 16. doi: 10.1093/cid/ciaa270.*
- 72/- Monica project, and ARIC study). *Sexe difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecologic analysis. Cardiovasc risk factors. 1997; 7 ;43-54.*
- 73/-Morganti, M., et al., (2002) *Atherosclerosis and cancer: common pathways on the vascular endothelium. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 56:317-24.*
- 74/-Okemefuna AI, Nan R, Miller A, Gor J, Perkins SJ. *Complement factor H binds at two independent sites to C-reactive protein in acute phase concentrations. J Biol Chem* 2010; 285:1053–65.
- 75/-Oliveira EB, Gotschlich EC, Liu TV. *Primary structure of human C-reactive protein. Proceedings of the National Academy of sciences, USA 1977; 74: 3148-3151.*
- 76/-Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger, J.M et al. (2009) *SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS Eur J Clin Invest, 39, pp. 618-625.*

77/-Ouhoummane N, Emond V. *Hospitalisations et décès après infarctus aigu du myocarde chez les personnes diabétiques : mesures produites dans le cadre du développement du system de surveillance des diabètes*. 2005. Québec, Institut National de santé public du Québec.

78/- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. *The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease*. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127 – 37.

79/-Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. *Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs*. *Circulation*. 2001 May 29; 103(21):2531-4.

Erratum in: Circulation 2001 Oct 16; 104(16):1992.

80/-Pepys, M.B., I.F. Rowe, and M.L. Baltz, *C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins*. *Int Rev Exp Pathol*, 1985. 27: p. 83-111.

81/-Pepys MB, Hirschfield GM. *C-reactive protein: a critical update*. *J Clin Invest*. 2003 Jun; 111(12):1805-12. Review. *Erratum in: J Clin Invest*. 2003 Jul ; 112(2):299.

82/- Prin L, Hachulla E, Hennache B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, et al. 2009 ; Available from : <http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/immuno1.pdf>.

83/-Ridker P. 2008. *CRP: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease*. *Clin Chem* 55(2):209-15.

84/-Ridker P.M. (1999) *Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?* *Ann.Intern.Med.* 130, 933-937.

85/-Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. and Rifai N. (2000) *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N.Engl.J.Med.* 342, 836-843.

86/- Ridker PM. *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. *Circulation* 2003; 107:363 – 9.

87/-Rosengren A, perk J .Dallongeville J. *prevention of cardiovasculaire Disease in the ESC Textbook of Cardiovascular Medicine .Camm AJ,Luscher TF and Serruys PW. Oxford University Press .2009, 2nd edition.*

88/- Sandhu R. , Petroni D. , George W. *Ambient particulate matter, C-reactive Protein and coronary artery disease*. *Inhal Toxicol* (2005) 17: 409-13.

89/-Santos-Eggimann, P. B. (2006). *Maladies cardiovasculaires : une cible de prévention pour contrecarrer les effets de l'évolution démographique*. Récupéré sur revue médicale suisse : <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-56/31126>.

- 90/-Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., et al. (2016) *Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins* *Am J Med*, 129 446 e5-446 e21.
- 91/-Saydah SH, Eberhardt MS ,Loria CM, Brancati FL .*Age and the burden of death attributable to diabetes in the United states .Am J Epidemiol* 2002 ; 156 ;714-9.
- 92/- Schacter E, Weitzman SA. *Chronic inflammation and cancer. Oncology* 2002; 16:217 – 26.
- 93/- Taskinen, M.R. and T. Kuusi, *Enzymes involved in triglyceride hydrolysis. Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1987. 1(3): p. 639-66.
- 94/- Taskinen, S.,et al., *Binding of C-reactive protein to modified low-density lipoprotein particles: identification of cholesterol as a novel ligand for C-reactive protein. Biochem J*, 2002. 367(Pt 2): p. 403-12.
- 95/- Torzewski, J., et al., *C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18(9):p. 1386-92.
- 96/- Torzewski J., *C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* (1998) 18:1386–1392.
- 97/- Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. *C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Sep;18(9):1386-92.
- 98/- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas A, M, Pajak A *Myocardial infarction and coronary death in the world health WHO MONICA Prpject the lancet*, 2000- Elsevier.
- 99/- van Berkel, T.J., et al., *LDL receptor-independent and -dependent uptake of lipoproteins. Atherosclerosis*, 1995. 118 Suppl: p. S43-50.
- 100/- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. *Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation.* 2002 Sep 17; 106(12):1439-41.
- 101/- Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. *Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation.* 2002 Apr 23; 105(16):1890-6.
- 102/- Volanakis J. 2001. *Human C-reactive protein: expression, structure, and function Mol Immunol* 38(2-3):189-97.

- 103/- Volanakis J. 2001. *Human C-reactive protein: expression, structure, and function* *Mol Immunol* 38(2-3):189-97.
- 104/- Yasojima, K., et al., *Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease.* *Brain Res*, 2000. 887(1): p. 80-9.
- 105/- Yasojima, K., et al., *Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques.* *Am J Pathol*, 2001? 158(3): p. 1039-51.
- 106/- Zhang, Y.X., et al., *Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis.* *Atherosclerosis*, 1999. 145(2): p. 375-9.
- 107/- Zhang Y., Cliff W., Schoefl G., Higgins G. *Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis.* *Atherosclerosis*. (1999) 145:375–379.
- 108/- Zhang W. *The Role of Lipoic Acid in Inflammation and Atherosclerosis.* May (2003) *Micronutrient Research for Optimum Health*.
- 109/- Zhang et al. *Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics.* *Lancet Respir Med* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30071-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30071-0).
- 110/- Zwaka, T.P., V. Hombach, and J. Torzewski, *C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis.* *Circulation*, 2001. 103(9): p. 1194-7.
- 111/- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. *C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis.* *Circulation*. 2001 Mar 6 ; 103(9):11947.

Résumé

Plusieurs marqueurs d'inflammation sont utilisés, L'un de ces marqueurs est la protéine C réactive (CRP).

Nous avons effectués une étude d'un échantillon composé de 30 patients au Laboratoire de « l'Hôpital du Remchi ». L'objectif de l'étude était de déterminer la concentration de la protéine C-réactive qui est un marqueur de l'inflammation vasculaire et d'infection à la COVID-19 chez les patients dans l'établissement public hospitalier de Remchi . Le dosage de la CRP se fait à partir de sérum par la technique d'immuno-agglutination associée à des dilutions sériées de deux en deux, en utilisant un anti- sérum contenant des anticorps anti-CRP fixés sur des particules de latex. Nous avons constaté que la majorité des femmes (71,5%) ont des valeurs supérieures de CRP plus élevées que les hommes (28,5%). Les valeurs du CRP supérieures à 6mg/l sont plus élevées dans les catégories d'âge de 40-60 et 60-80ans. Notre étude a montré que les maladies cardiovasculaires avec COVID 19 ayant des valeurs de CRP supérieures à 6 mg /l sont de 88%. Chez les diabétiques (80%), hypertendus (67%), obésité (50%), tabagiques (10%), cardiaques (40%), COVID 19 (30%), les valeurs de CRP augmentent avec l'âge à partir de 60 ans . Les facteurs de risque dans notre étude ont été : l'âge, sexe, diabète, l'hypertension artérielle, tabagisme, obésité. Les résultats ont montré que la tranche d'âge la plus touchée par l'augmentation de taux de CRP se situait entre 40 et 80 ans. La cause principale d'augmentation des valeurs de la protéine C - réactive réside dans la COVID 19. C'est important de faire le dosage de la protéine C- réactive parce que c'est un facteur de prévention de la maladie cardiovasculaire, les infections (COVID 19).

Les mots clés : la protéine C réactive (CRP), les maladies cardiovasculaires, COVID19, l'athérosclérose.

ملخص

يتم استخدام العديد من علامات الالتهاب، ومن هذه العلامات بروتين سي التفاعلي (CRP) أجرينا دراسة على عينة مكونة من 30 مريضا في مختبر مستشفى الرمشي. كان الهدف من الدراسة هو تحديد تركيز البروتين التفاعلي C الذي يعد علامة على التهاب الأوعية الدموية وعدوى COVID-19 في المرضى في مستشفى رمشي العام. يتم فحص بروتين سي التفاعلي من مصل الدم عن طريق تقنية التراص المناعي المرتبطة بالتخفيف المتسلسل مرتين في اثنين ، باستخدام مضاد للبروم يحتوي على أجسام مضادة لـ CRP مثبتة على جزيئات اللاتكس. وجدنا أن غالبية النساء (71.5%) لديهن قيم أعلى من بروتين سي التفاعلي أعلى من الرجال (28.5%) قيم CRP أعلى من 6 ملجم / لتر تكون أعلى في الفئات العمرية 40-60 و 60-80. أظهرت دراستنا أن أمراض القلب والأوعية الدموية المصابة بـ COVID 19 التي تزيد قيم CRP عن 6 ملجم / لتر تبلغ 88%. في مرضى السكر (80%) ، ارتفاع ضغط الدم (67%) ، السمنة (50%) ، المدخنين (10%) ، القلب (40%) ، COVID (30%) ، تزداد قيم بروتين سي التفاعلي مع تقدم العمر من 60 سنة. عوامل الخطر في دراستنا هي: العمر، الجنس، السكري، ارتفاع ضغط الدم، التدخين، السمنة. أظهرت النتائج ان الفئة العمرية الاكثر تاثرا بزيادة مستويات بروتين سي التفاعلي تتراوح بين 40 و 80 عاماً، لقد لاحظنا في بحثنا ان النساء هن الاكثر شيوعا. السبب الرئيسي لزيادة قيم البروتين التفاعلي سي هو كوفيد 19. من المهم اجراء اختبار البروتين التفاعلي سي لانه عامل في الوقاية من امراض القلب والاعوية الدموية. **الكلمات المفتاحية :** بروتين سي التفاعلي ، امراض القلب و الاعوية الدموية ، كوفيد 19 ، تصلب الشرايين.

Abstract

Several markers of inflammation are used. One of these markers is C-reactive protein (CRP). We carried out a study of a sample composed of 30 patients at the Laboratory of the "Hospital of Remchi". The objective of the study was to determine the concentration of C-reactive protein which is a marker of vascular inflammation and COVID-19 infection in patients in the public hospital establishment of Remchi.

CRP is assayed from serum by the immuno-agglutination technique associated with serial dilutions of two by two, using an anti-serum containing anti-CRP antibodies fixed on latex particles. We found that the majority of women (71.5%) have higher upper CRP values than men (28.5%). CRP values above 6mg/l are higher in the 40-60 and 60-80 age categories. Our study showed that cardiovascular disease with COVID 19 having CRP values above 6 mg/l is 88%. In diabetics (80%), hypertensives (67%), obesity (50%), smokers (10%), cardiac (40%), COVID 19 (30%), CRP values increase with age from 60 years old. The risk factors in our study were: age, sex, diabetes, high blood pressure, smoking, obesity. The results showed that the age group most affected by the increase in CRP levels was between 40 and 80 years old. The main cause of increased C-reactive protein values is COVID 19. It is important to do the C-reactive protein assay because it is a factor in the prevention of cardiovascular disease, infections (COVID 19).

Key words: C-reactive protein (CRP), cardiovascular disease, COVID19, atherosclerosis.