

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de
La vie
Département de Biologie moléculaire et
cellulaire



جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

مذكرة نهاية الدراسة لنيل شهادة الدراسات العليا في البيولوجيا

التخصص: بيوكيمياء

بعنوان

جامعة محمد الصديق بن
كلية علوم الطبيعة و الحياة
الكتابة
رقم الجرد : 2741

دراسة نظرية للتفاعل الإنتهابي

أعضاء لجنة المناقشة:

الأستاذة الممتحنة: بن الصغير سليمة

الأستاذة المشرفة: حيرش صليحة

من تقديم:

مخاشة فتيحة

مصباحي سميرة

السنة الجامعية: 2012-2013

شكر و عرفان

إليك يا من قطع العابرون دجى الليالي يستبقون إلى فضل مغفرتك و رحمتك، نسألك أن تجعلنا في زمرة السابقين منهم و ترفعنا إلى درجة المقربين و تلحقنا بعبادك الصالحين.

الحمد لله الذي أعاننا و ثبتنا على إتمام هذا العمل المتواضع رغم كل العقبات حمدا يليق بجلال و جبهه و عظيم سلطانه و نصلي و نسلم على سيد الخلق أجمعين خاتم الأنبياء و المرسلين محمد بن عبد الله الذي غرس فينا حب العلم و العمل و من بعد:

إلى من تعلم فأجاد و علم فأفاد فخير الناس من تعلم العلم و علمه.

كما نتقدم بخالص شكرنا و عظيم تقديرنا و احترامنا للأستاذة المحترمة "حيرش صليحة" على ما قدمته لنا من نصائح و إرشادات طيلة مدة إشرافها و التي حاولت جاهدة منحنا عطاء عملها ، إذ من مرجع أو معلومات أو نصيحة إلا وقدمتها لنا في سبيل إنجاز هذا البحث فشكرا مرة أخرى على تحملها لنا لمدة فصل كامل. كذلك نشكر الأستاذة الممتحنة "بن الصغير سليمة" على قبولها مناقشة هذه المذكرة، كما لا يفوتنا أن نخص بالتقدير و الشناء الأستاذ المحترم "العايب السعيد" على ما قدمه لنا من مساعدة، و كل أساتذتنا الأجلاء عرفانا للأولين و تقديرا للآخرين.

صليحة
حيرش

الفهرس

01..... مقدمة

الفصل الأول: التفاعل الإلتهابي

03..... 1-1- تعريف التفاعل الإلتهابي

03..... 2-1- أنواعه

03..... 1-2-1- الإلتهاب الحاد

04..... 2-2-1- الإلتهاب المزمن

04..... 3-1- مراحل الإلتهاب

06..... 1-3-1- التعرف على العامل المسبب

06..... 2-3-1- تجنيد الخلايا المناعية ذات الكفاءة

06..... 3-3-1- توسع التفاعل

07..... 4-3-1- العودة إلى الإتران الداخلي أو المرور إلى الحالة المزمنة

07..... 4-1- وسائط الإلتهاب

07..... 1-4-1- المكونات الخلوية

12..... 2-4-1- وسائط الإلتهاب الذاتية

12..... 1-2-4-1- وسائط الإلتهاب الليبيدية

13..... 2-2-4-1- السيثوكينات

14..... 3-2-4-1- الأنظمة المنتشرة في البلازما المنتشرة في البلازما

الفصل الثاني: أسس تصنيف أمراض التفاعل الإلتهابي

18..... 1-II- كيفية تعريف و تصنيف الأمراض الإلتهابية

18..... 1-1-II- معايير تقسيم أمراض المناعة الذاتية

19..... 1-1-1-II- المعايير الظاهرية

20..... 2-1-1-II- المعايير الفيزيولوجية المرضية

23..... 2-1-II- أمراض الإلتهاب الذاتية

23..... 1-2-1-II- إتساع مفهوم الإلتهاب الذاتي وحيد المورثات

24.....II-2-1-2 مرض النقرس

24.....II-2-1-3 المتلازمات النثروفيلية

الفصل الثالث: التشخيص و العلاج

27.....III-1- الإختبارات البيولوجية التي تكشف الحالات الإتهابية

27.....III-1-1 بيان عناصر الدم

27.....III-2-1 الهجرة الكهربائية للبروتينات المصلية

30.....III-3-1 سرعة الترسيب (VS)

33.....III-4-1 بروتينات المرحلة الحادة للإتهاب

33.....III-1-4-1 البروتين النشط (CRP)

33.....III-2-4-1 التغيرات الفيزيولوجية و المرضة للبروتين النشط (CRP)

33.....III-2- علاج الإتهاب

33.....III-1-2 مضادات الإتهاب الستيرويدية

36.....III-2-2 مضادات الإتهاب غير الستيرويدية

38.....III-3-2 مضادات الإتهاب الإنزيمية

39.....خاتمة

40.....قائمة المراجع

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
AIRE	Auto-immune regulator protéine.
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens.
ALPS	Auto-immune lymphoproliférative syndrome.
APECED	Auto-immune polyendocrinopathy, candidiasis-ecto-dermal dystrophy syndrome.
APS-1	Auto-immune polyendocrine syndrome-1.
ARN	Acide ribonucléique.
CD	Cellule dendritique.
CMH II	Complexe majeur d'histocompatibilité II.
COX	Cyclo-oxygenase.
CRP	Protéine C réactive.
FNS	Formule et numération sanguine.
GC	Glucocorticoïdes.
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor.
IFN	Interféron.
Ig	Immunoglobuline.
IL-	Interleukine- .
IMID	Immune mediated inflammatory diseases.
IPEX	Immune dysregulation polyendocrinopathy, enthéropathy, x-linked.
LT	Leucotriènes.
LTB4	Leucotriène B4.
MCP-1	monocyte chemo attractant.
MRP	Myeloïd related protéines.
NEP	Neutral endopeptidase.
NK	Cellule natural killer.

قائمة المختصرات

PAF	facteur d'activation plaquettaire.
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns.
PG	Prostaglandines.
PGE2	Prostaglandine E2.
PLA2	Phospholipase A2.
PNN	Polynucléaire neutrophile.
PR	Polyarthrite rhumatoïde.
SAA	Serum amyloid associated.
SGS	Syndrome de Gougerot- Sjogren.
SpA	Spondyl Arthropathies.
TACE	TNF Alpha Converting Enzyme.
Thp	Cellule T helper précurseurs.
TGF-β	Transforming Growth Factor β .
TNF-	Tumor Necrosis Factor-.
TRAPS	TNF necrosis factor receptor- associated periodic fever syndrome.
TLR	Toll Like Receptor.
TX	Thromboxane.
VS	Vitesse de sédimentation.

قائمة الأشكال:

- 05 الشكل 01: آلية التفاعل الإلتهابي.
- 08 الشكل 02: الخلايا المتدخلة في التفاعل الإلتهابي.
- 11 الشكل 03: التوازن للمفاوي Th_2/Th_1 .
- 13 الشكل 04: التصنيع الحيوي للإيكوزانويدات.
- 15 الشكل 05: الوسائط الإنزيمية البلازمية المتشكلة بالأنظمة البلازمية.
- 22 الشكل 06: تمثيل مميز للتقسيم النوزولوجي للأمراض الإلتهابية ذات الوساطة المناعية.
- 24 الشكل 07: خليط من إصابات الإلتهاب الذاتي للخلايا المعتدلة.
- 28 الشكل 08: منحني المهجرة الكهربائية العادي.
- 34 الشكل 09: أمثلة عن بنية الغلوسيدات القشرية.
- 35 الشكل 10: آلية تأثير مضادات الإلتهاب الستيرويدية.
- 36 الشكل 11: بنية بعض مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية.
- 37 الشكل 12: تمثيل تخطيطي للتثبيط غير العكوس للسيكلو-أوكسيجيناز بواسطة حمض الأستيل ساليسيليك.
- 38 الشكل 13: آلية تأثير مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية.

قائمة الجداول:

- 09 الجدول I: أماكن توضع البالعات النسيجية.
- 14 الجدول II: المصادر و الآثار البيولوجية لبعض السيتوكينات المتدخلة في الإستجابة الإلتهاابية.
- 31 الجدول III: القيم المعيارية لسرعة الترسيب عند الإنسان.

مقدمة

عند الكائنات التي تملك جهاز محرك و جهاز دوران، أغلبية الهجومات هي من أصل جرح (رضح) أو عدوى، لأن قدرتها على التنقل تعرضها لأوساط غنية بمختلف الكائنات الدقيقة.

طورت هذه الكائنات ميكانيزمات الدفاع الفورية (تخثر، تحلل الفيبرين، جهاز المتمم)، و ميكانيزمات الإصلاح (التحام الجروح، تشكيل الأوعية، إعادة البناء) لعلاج و تفادي الخطر. بالتوازي مع ذلك، فقد طورت آليات الدفاع ضد العدوى بتدخل المناعة الطبيعية (التفاعل الإتهابي)، ثم النوعية.

تملك هذه الأجهزة الدفاعية الخصائص المشتركة التالية:

استجابة فورية: بتنشيط سلسلة من البروتينات البلازمية (جهاز التماس، التخثر، المتمم، نظام الكينين، تحلل الفيبرين) و بتدخل مجموعة من الخلايا و إشارات التنشيط (سيثوكينات، وسائط ليبيدية، تداخلات غشائية).

استجابة محلية و محددة في الزمن: بفضل مجموعة من آليات التثبيط و التنظيم، البلازمية و الخلوية.

استجابة متكاملة للعضوية: بتدخل الجهاز العصبي جهاز الإفراز الداخلي (تفاعل الاضطراب: تشنج طحالي، تقلص الأوعية) وبتدخل الجهاز العصبي الحسي و الذاتي (تفاعل إتهابي، ألم) و بتدخل السيثوكينات و الوسائط الليبيدية (الحمى في حالة الهجوم من طرف الكائنات الدقيقة، التكيف الميثابوليزمي).

هذه الاستجابة يسودها تغيرات جدران الأوعية و بالتدقيق بواسطة التداخل بين بطانة الأوعية و الصفائح الدموية و كريات الدم البيضاء. تتبع هذه الاستجابة بآليات إصلاح تتضمن التخلص من الخلايا المتضررة (البلعمة)، آلية اصلاح الجروح (فيروز، تعديل المادة خارج خلوية، تكوين الأوعية) و التجديد النسيجي بواسطة التجديد الذاتي و إعادة التشكيل، تحت مراقبة عوامل النمو و التمايز (Revillard, 2001).

يشمل التفاعل الإتهابي حط دفاعي غير نوعي للعضوية استجابة لمختلف الهجمات. تتكون من مجموع معقد من التفاعلات المحلية و الشاملة التي تدخل السيثوكينات، اللمفوكينات، البلاعم، نظام المتمم و عوامل هرمونية. هدف الإتهاب هو الحد من تأثيرات الهجمات على الأنسجة المستهدفة.

تعرف المتلازمة الإتهابية بأنها ارتفاع في سرعة الترسيب (VS) و ارتفاع في البروتينات الإتهابية (Durand et al., 1999). أهمها البروتين C النشط (CRP)، الهابثوغلوبين، مولد الليفين، البروتين المصلي غير المتعلق بنقي العظام (غير الدموية) (SAA) (la protéine sérique amyloïde).

هناك اختلالات بيولوجية أخرى قد تتواجد أيضا خلال المتلازمة الإتهابية (Syndrome inflammatoire) (SI) بدلالة شدتها و مدتها (Hachulla et al., 1999 ; Piva et al., 2001).

الهدف من بحثنا هذا هو إعطاء نظرة شاملة عن التفاعل الإلتهابي، وكيفية علاجه.

قسم هذا البحث إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول: التفاعل الإلتهابي.

الفصل الثاني: أسس تصنيف أمراض التفاعل الإلتهابي.

الفصل الثالث: التشخيص والعلاج.

الفصل الأول

التفاعل الإلهابي

I-1-تعريف التفاعل الإلتهابي :

التفاعل الإلتهابي عبارة عن إستجابة الجسم أو العضوية لمهاجمة ذات مصدر فيزيائي كالحرارة، البرودة، الإشعاعات المؤينة،... أو عناصر صلبة خارجية أو داخلية كالميكروبات المرضية، لذغة الحشرات، المواد الكيميائية و البيولوجية و المركبات الناتجة عن الإستجابة المناعية (معقدات مناعية، أجسام مضادة سامة للخلايا، سيتوكينات (... (Russo-Marie et al., 1998).

وبعبارة أخرى نعرف الإلتهاب بأنه زيادة نفاذية الأوعية الدموية التي ترفق بعبور الخلايا الإلتهابية، أي متعدّدات النوى المتعادلة وبعدها البالعات الكبيرة، الخلايا اللمفاوية و الخلايا البلازمية. نفاذية الأوعية قد تزيد بعدة مواد مثل قطع من المتمم منها: C3a، C5a، عامل Ba و الكينين المشتق من ال C2. بعض أجزاء المتمم (C3a، C5a و C5b67) تجذب أيضا الخلايا المتعادلة و تعمل على إخراجها من نقي العظام. بعض السيتوكينات الناتجة من طرف الخلايا اللمفاوية T النشطة لها خصائص مماثلة. ينتج عن تحفيز الخلايا الأم (خلايا الماستوسيت) بواسطة ال IgE تفاعلا إلهابيا ناتجا عن تحرير الهيستامين واللوكوترينان (Leucotriènes) (هذه الجزئيات الأخيرة تختلف عن السيتوكينات) (Chapel et al., 2004).

مهما كانت طبيعة العامل المسبب (المحدث)، فإن ظهور الإستجابة المناعية الإلتهابية يكون مماثلا لكن بشدات و بمدة مختلفة.

التفاعل الإلتهابي قد يكون حادا أو حتى تحت حادا : يحدث فوريا بعد دخول الكائنات الدقيقة و يستمر حوالي 48 ساعة، و هي الإستجابة النموذجية للجهاز المناعي الطبيعي (نظام المناعة الفطرية). على سبيل المثال نلاحظ حالات عدوى حادة أثناء إلهاب البنكرياس الحاد، الحروق... التفاعل الإلتهابي قد يكون أيضا مزمنًا حيث يستمر أسابيع، وحتى سنوات (Russo-Marie et al., 1998).

I-2-أنواع التفاعلات الإلتهابية:

I-2-1- الإلتهاب الحاد:

يتميز هذا النوع من التفاعلات الإلتهابية بفترة زمنية محدودة في وقت طويل نسبيا وبتجديد ثبات الإلتزان الداخلي النسيجي، ويقال عنه غير نوعي لما يكون لقاء العامل المسبب للتفاعل الإلتهابي للمرة الأولى بالجسم و الذي يتم بعدم تدخل الخلايا اللمفاوية الذاكرة (Guedes et al., 1999). الإلتهاب الحاد يمثل عدة خصائص لكل تفاعل التهابي على العموم. هذه الإستجابة المعقدة تنتج بتدخل كمية كبيرة من الأنواع الخلوية و الوسائط الكيميائية (Cotran et al., 1999 ; Janeway, 2001).

I-2-2- الإلتهاب المزمن:

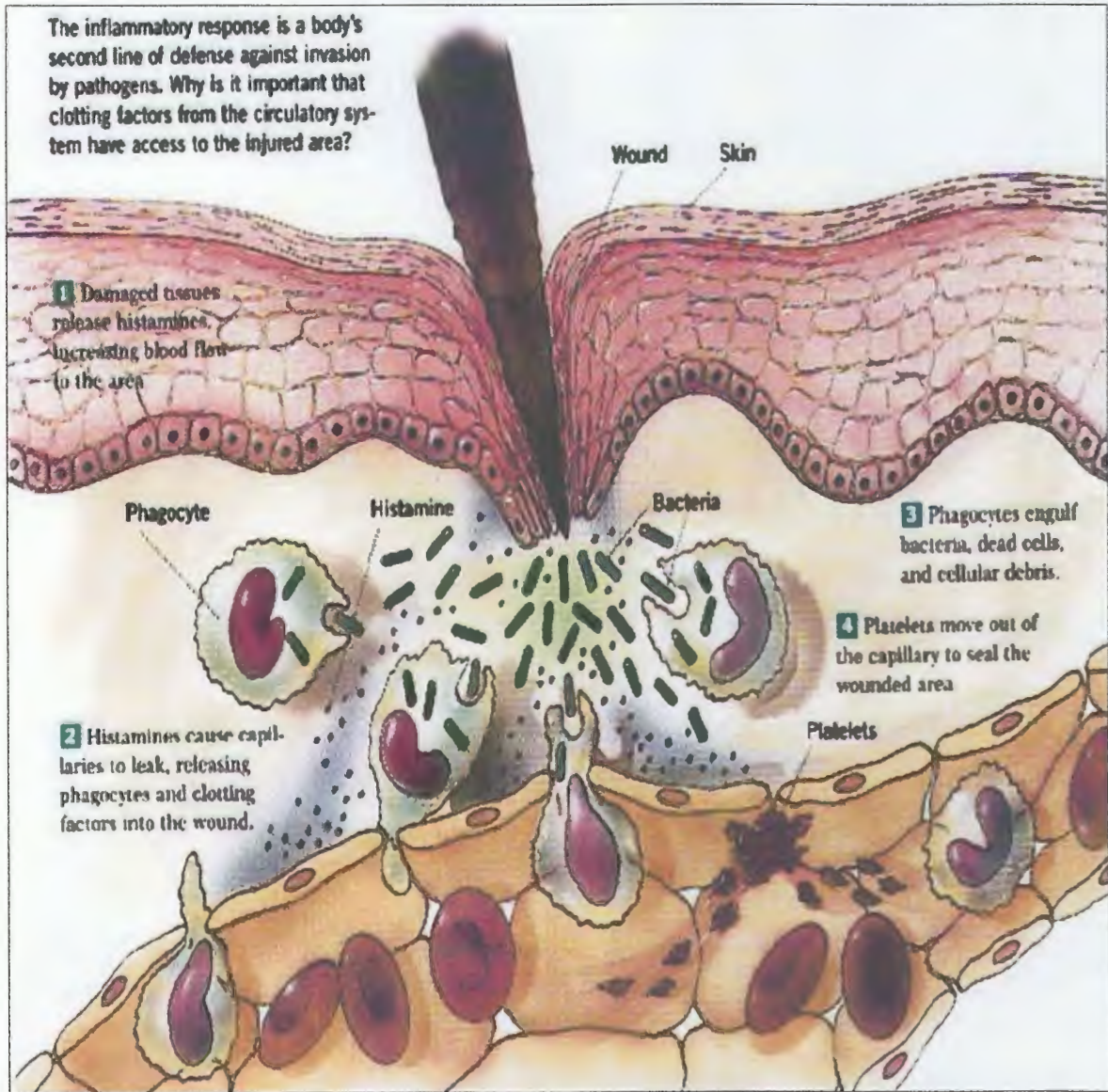
بعض الكائنات الدقيقة قادرة على التملص من تصفيتها بالجهاز المناعي و ذلك لإحتوائها مثلا بجدارها الخلوي على مركبات تسمح لها بمقاومة البلعمة مثل هذه الممرضات تؤدي إلى إستجابة إلهابية مزمنة و التي تترجم باختلال نسيجي كبير. يمكن للإلتهاب المزمن أن يظهر أيضا في العديد من أمراض المناعة الذاتية حيث تنشط مولدات الضد الذاتية باستمرار الخلايا T. قد يؤدي الإلتهاب المزمن إلى أضرار وتخريب نسيجي مرتبط بالعديد من الأنواع السرطانية. إن تجمع وتنشيط الخلايا البالعة هو العلامة المميزة للإلتهاب المزمن، تحفز السيتوكينات المحررة بطريقة مزمنة من طرف الخلايا البالعة النشطة كذلك تكاثر خلايا النسيج الضام المنتجة للكولاجين (Fibroblastes) و بالتالي إنتاجه. يتشكل على مستوى مواقع الإلتهاب نوع من الأنسجة الخاصة بالندبة (Tissus cicatriciels) والتي تسمى بظاهرة الفيبروز (Fibrose). على الرغم من أن الفيبروز هو تفاعل الشفاء من الجرح لكن يمكن أن يتداخل مع الوظيفة النسيجية العادية.

يؤدي الإلتهاب المزمن دوما إلى تشكيل ورم حميد (Granulome)، هذا الأخير هو عبارة عن كتلة تشبه ورم خبيث يحتوي على منطقة مركزية تضم مجموعة من الخلايا البالعة الكبيرة النشطة محاطة بخلايا لمفاوية نشطة. يحتوي مركز الورم عادة على خلايا ضخمة متعددة النوى، تتشكل من إندماج البالعات الكبيرة النشطة، تحاط هذه الخلايا الضخمة بشكل خاص ببالعات كبيرة تشبه الخلايا الطلائية (Cellules épithéliales) ومن أجل هذا تدعى بالخلايا إبيثيلويد (cellules épithéloïdes) (Kindt et al., 2008).

I-3- مراحل التفاعل الإلتهابي:

يمكن تقسيم التفاعل الإلتهابي عند الثدييات إلى أربعة مراحل كبرى (الشكل 1):

- التعرف على العامل المسبب.
- مرحلة وعائية تتضمن جذب الخلايا المناعية ذات الكفاءة (cellules immunocompétentes) إلى مركز الإلتهاب.
- توسع التفاعل بمجموعة من الخلايا الفعالة الخاصة بالإلتهاب (cellules effectrices).
- التخلص من العامل المسبب (المرض) و إصلاح النسيج (Guedes et al., 1999).



الشكل 1: آلية التفاعل الإلتهابي (Hellal, 2007).

I-3-1- التعرف على العامل المسبب:

يمكن تقسيم عوامل بدء التفاعل الإلتهابي إلى ثلاث مجموعات رئيسية: فيزيائية، كيميائية وجرثومية . نذكر من بينها على المستوى الخارجي: بيتيدات السطح والسموم البكتيرية الداخلية، السموم، الفيروسات، أو أيضا المركبات السامة المحررة أثناء التخريب الخلوي أو النسيجي. على المستوى الداخلي، يتعلق الأمر أساسا بالمعقدات المناعية غير العادية أو بكمية مفرطة. على المستوى الجزيئي والخلوي يبقى انطلاق التفاعل الإلتهابي متعلقا بطبيعة العامل المهاجم.

إن التعرف على العامل يؤدي أساسا إلى تدخل المؤثرات الخلوية المبكرة مثل البالعات الكبيرة أو خلايا الماستوسيت المقيمة و الموجودة على مستوى موقع الإلتهاب، أو الجزيئية مثل الجهاز متعدد الجزيئات للمتمم (Guedes et al., 1999).

I-3-2- تجنيد الخلايا المناعية ذات الكفاءة:

تشكل الخلايا المبطنة العوامل الخلوية الأساسية لهذه المرحلة، و تنشط تحت تأثير الوسائط المحررة في المرحلة السابقة المختلفة جدا مثل ناتج أجهزة التنشيط البلازمية (مشتقات المتمم، المخثرة (thrombine)، البراديكينين (Bradykinine))، الهيستامين المحرر من طرف خلايا الماستوسيت، العامل المنشط للصفائح (PAF) facteur d'activation plaquettaire، البوستاجلاندين، السيثوكينات الإلتهابية ($TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $INF-\gamma$)، أو الأنواع الأكسجينية النشطة (Guedes et al., 1999).

I-3-3- توسع التفاعل:

تكون الخلايا متعددة النوى المعتدلة (polynucléaires neutrophiles (PNN)، تليها الخلايا وحيدة النواة و الخلايا اللمفاوية، أصل تحرير عدد كبير من الوسائط الليديية و السيثوكينية للإلتهاب، مساهمة في توسع التفاعل الإلتهابي. يمكن أن نميز وسائط مبكرة و متأخرة، فالوسائط المبكرة تضم مجموعة من الإنزيمات (البروتياز، الليياز، السيكلو-أوكسيجيناز (cyclo-oxygénase)، اللييو-أوكسيجيناز (lipoxygénases)، NO سانثاز (NO-synthase، ...) و الأنواع الأكسجينية النشطة، مشكلة مواد قاتلة قوية للجراثيم التي باستطاعتها أن تؤدي إلى تخريب العامل البادئ (Guedes et al., 1999).

الوسائط المتأخرة هي أساسا السيثوكينات ($IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $IL-8$ ، $TNF-\alpha$) وعوامل النمو التي تتطلب التصنيع البروتيني. تعيد هذه العوامل تنشيط كل الخلايا المتواجدة على مستوى موقع الإلتهاب، وتصون التفاعل إلى غاية القضاء على العامل المسبب (Guedes et al., 1999).

I-3-4- العودة إلى الاتزان الداخلي أو المرور إلى الحالة المزمنة:

يتضمن الرجوع إلى التوازن الداخلي النسيجي حذف العوامل المحفزة للإلتهاب و المركبات الناتجة عن هدم الأنسجة المخربة من طرف الخلايا البلعمية (الخلايا وحيدة النواة/بالعات كبيرة، و متعددات النوى المتعادلة). تحرر الخلايا للمفاوية و البالعات الكبيرة سيثوكينات مضادة للإلتهاب مثل IL-4 و IL-10 التي تحذف مجموعة العمليات للثارة أثناء مرحلة التوسع. تسمح عوامل النمو المحرة من طرف البالعات الكبيرة بتجديد الأنسجة المتضررة بواسطة تكاثر الخلايا المغزلية (Fibroblastes)، بتصنيع الكولاجين و البروتيوغليكان.

في بعض الحالات يؤدي بقاء العامل البادئ، الإستجابة الإلتهابية غير المتكيفة، العوامل الوراثية و/أو المحيطية الأخرى، إلى تطور الظاهرة الإلتهابية نحو الإزمان المرضي. تتميز هذه الحالات أساسا باختلال الجهاز المناعي للفرد إذ يحد عن دوره الواقى و المصلح لكي يسبب أضرارا نسيجية كبيرة مميزة لخطورة هذه الأمراض (Guedes et al., 1999).

يختلف التفاعل الإلتهابي الحاد أساسا عن المزمن بما يلي:

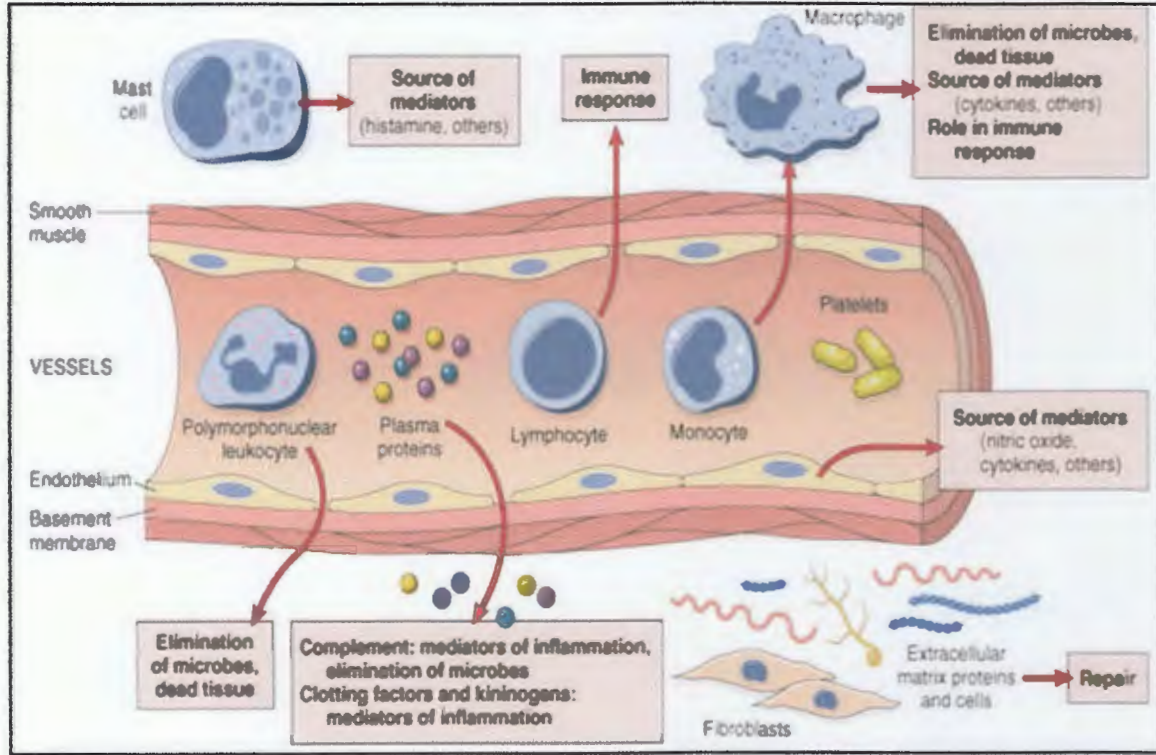
- الحدوث المتزامن للمراحل الوعائية ومراحل توسع الإلتهاب الموضحة أعلاه.
- استمرار الإلتهاب مع الزمن.
- هدم نسيجي هام (Russo-Marie et al., 1998).

I-4- وسائط الإلتهاب:

يدخل في هذا الجزء الوسائط الخلوية و الجزئية الرئيسية للإلتهاب، و التي يعرف دورها في تولد الأمراض الإلتهابية المزمنة، و لها قيمة خاصة (Russo-Marie et al., 1998).

I-4-1- المكونات الخلوية:

باستثناء الخلايا المبطنة، كل الخلايا المشاركة في الإستجابة الإلتهابية و المناعية أصلها الخلايا البدائية للنخاع العظمي. هذه الأخيرة تمتاز على مستوى وسط النخاع تحت تأثير السيثوكينات و عوامل النمو خصوصا قبل تحريرها في الدورة الدموية (الشكل 2)، هذه الخلايا هي: الخلايا الحبيبية، الخلايا وحيدات النوى و البالعات الكبيرة، الخلايا للمفاوية، خلايا الماستوسيت و الخلايا القاعدية، الخلايا المبطنة للأوعية الدموية، الخلايا الشجرية و الخلايا المغزلية (Koshino et al., 1996).



الشكل 2: الخلايا المتدخلة في التفاعل الإنتهائي (Wall, 2012).

Les granulocytes: الخلايا الحبيبية: 1-1-4-I

الخلايا الحبيبية هي الخلايا الأكثر عددا في الدم المحيطي، وهي تضم الخلايا متعددة النوى المعتدلة (polynucléaires neutrophiles) (PNN)، الخلايا المحبة للإيوزين (éosinophiles) و الخلايا القاعدية (basophiles).

تلعب الخلايا متعددة النوى المعتدلة دورين:

أ- بلعمة العناصر الخارجية.

ب- إفراغ الحبيبات (Dégranulation).

الخلايا متعددة النوى المعتدلة قادرة أيضا على تصنيع عدد كبير من الوسائط الإنتهائية الليدية (البروستاجلاندين (prostaglandines) و اللوكوترينان (leucotriènes)) و السيثوكينية (الأنثروكينينات IL-1 β و IL-6 أو TNF- α). الخلايا متعددة النوى المعتدلة هي خلايا رئيسية في الإنتهاب الحاد.

الخلايا المحبة للإيوزين مقيمة أساسا على المستوى النسيجي، و تحرر مختلف الوسائط الإنتهائية مثل العامل المنشط للصفائح (PAF) و اللوكوترينان B4 (LTB4)، عدة أنواع من السيثوكينات ما قبل الإنتهائية (IFN- γ) (الأنثروفون- γ)، IL-6، IL-1، TNF- α) و كذلك الشيميوكينينات مثل IL-8. على المستوى المرضي ترتبط الخلايا المحبة للإيوزين بالضرر النسيجي المرتبط بالربو.

I-4-1-2- الخلايا وحيدة النواة والخلايا البالعة الكبيرة: Les monocytes et les macrophages

تمثل الخلايا وحيدة النواة من 2 إلى 10% من كريات الدم البيضاء و هي الخلايا الفتية التي تملك كل نشاطات الهجرة، الإنجذاب الكيميائي، البلعمة و الإفراز الضرورية لوظيفتها. بمعنى أنها تهاجر إلى الأنسجة أين تمتاز إلى بالعات نسيجية متعددة الوظائف (الجدول I).

البالعات الكبيرة و الخلايا وحيدة النواة هي خلايا بالعة، تفرز أنواع أكسجينية نشطة و إنزيمات مميهة أو البروتياز (Protéases) التي تساهم في تحريب الأجسام الغريبة. تتدخل خصوصا في توسيع الإلتهاب بتحرير ضخيم للستيوكينات الإلتهابية (IL-12، IL-6، IL-1 β ، TNF- α)، عوامل الإنجذاب الكيميائي (IL-8)، و البروستاجلاندين أو اللوكوتريين خصوصا البروستاجلاندين E2 و اللوكوتريين B4، التي تؤدي إلى تجميع و تنشيط خلايا مناعية أخرى. بتحرير متأخر للستيوكينات المضادة للإلتهاب مثل IL-10، تساهم هذه الخلايا في إعادة إنشاء توازن على مستوى موقع الإلتهاب.

تعتبر الخلايا وحيدة النواة خلايا محورية للإلتهاب المزمن، تلعب دورا متفوقا في الهدم النسيجي و صيانة العملية الإلتهابية (Koshino et al., 1996).

الجدول I: أماكن تواضع البالعات النسيجية (Hellal, 2007).

اسم الخلية	مكان تموضعها
خلايا هيستوسيت (histiocytes)	الغدة السعترية، الطحال و العقد اللمفاوية.
خلية كابفر (cellule Kupffer)	الكبد.
بالعة كبيرة حويصلية	الرئتين.
بالعة كبيرة	الجنب و الغشاء المبطن للأحشاء.
خلية لانجرهانس	الجلد.
ناخرة العظام (Ostéoclaste)	النسيج العظمي.
خلايا أستروسيت (astrocytes)	المخ.

داخل نقي العظام تتضاعف الخلايا وحيدة النواة البدائية (promonocytes) و تكمل تمايزها، وعندما يصبح نضحها الخلوي كافيا تحجر نقي العظام حيث تجتاز الجيوب الوعائية بين الخلايا الطلائية (les sinusoides) و تصل الدم. تبقى الخلايا وحيدة النواة حوالي 24 ساعة في الدم الساري (نصف العمر يساوي 8 ساعات)، بعدها تحجر هذا الأخير لكي تصل الأنسجة أين تكمل نضحها لتصبح بالعة كبيرة التي يمكن تمييزها إلى الخلايا البالعة

الكبيرة المجددة و المقيمة. تملك الخلايا البالعة المجددة أثناء الالتهاب زمن عمر قصيرا جدا يمكن تنشيطها استجابة لمولد ضد أو لجسم غريب (Gordon, 2003).

نظرا لخصائص الخلايا وحيدة النواة/البالعات كبيرة الإفرازية و البلعمية تتدخل بفعالية في المناعة الفطرية و المكتسبة، و تستطيع تقديم مولد ضد بطريقة تنشط فيها الخلايا T الخاصة.

التنشيط للمفاوي بواسطة البالعات الكبيرة ضعيف مقارنة بالتنشيط بالخلية الشجرية (cellule dendritique)، لكن البالعات الكبيرة قادرة على تقديم مولدات الضد مرتبطة بجزئيات معقد التوافق النسيجي $\text{complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH II)}$ وبالتالي تحفيز الخلايا للمفاوية TCD4^+ .

تقسم البالعات الكبيرة بدلالة نشاطها إلى M1 تعتبر خلايا بالعة كبيرة مسرعة للالتهاب و M2 كخلايا بالعة كبيرة مضادة للالتهاب. حديثا ظهرت مجموعة ثالثة من البالعات الكبيرة، تعرف بـ ووند ماكروفاج (Wound macrophages) (Martinez et al., 2009). هذه الأخيرة تتدخل في الإصلاح النسيجي و لها نمط ظاهري مختلط بين M1 و M2 (Daley, 2010).

I-4-1-3- الخلايا للمفاوية: Les lymphocytes

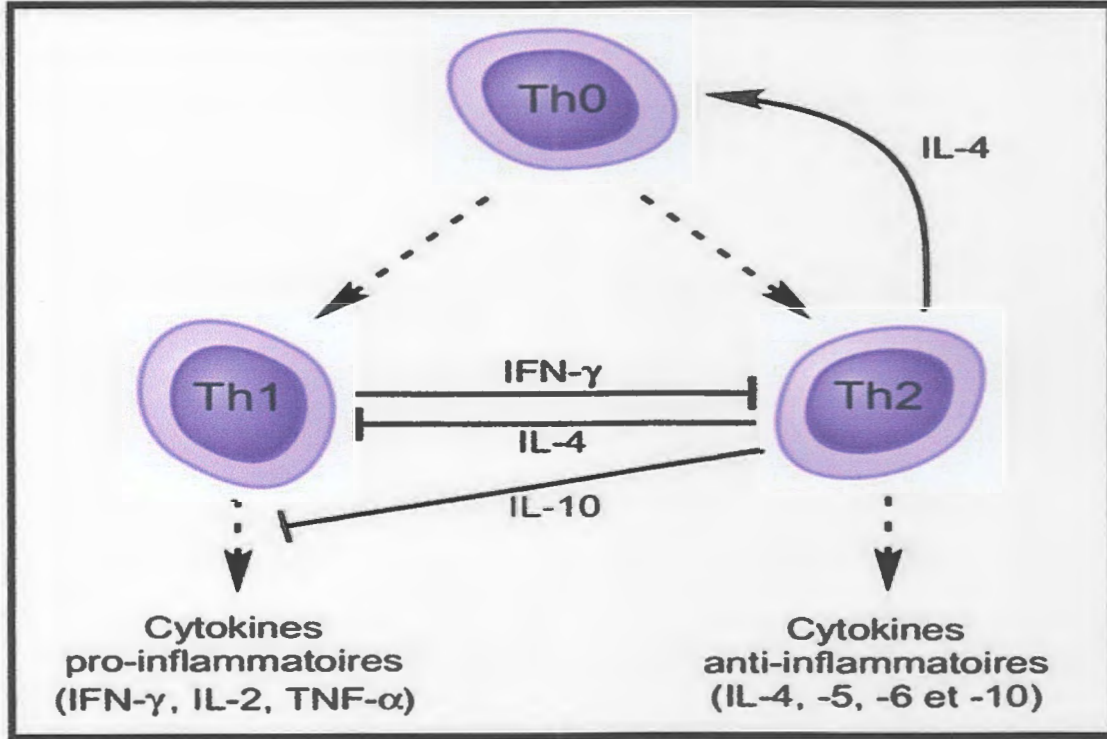
يوجد نوعين من الخلايا للمفاوية التائية و البائية (B و T) و التي أدوارها أساسا مختلفة. الخلايا للمفاوية B تشترك خصوصا في تصنيع الأجسام المضادة و في المناعة النوعية.

تنتج طلائع الخلايا للمفاوية T الخلايا للمفاوية CD4 (منظمة) و CD8 (سامة أو قامعة). تمارس الخلايا للمفاوية CD8 وظيفة قتل الخلايا المصابة بالعوامل المرضية الداخل خلوية إذ تحرر أساسا الـ $\text{IFN-}\gamma$ و $\text{TNF-}\alpha$ ، ولا تعرف مشاركتها في الأمراض الإلتهابية بشكل جيد، و تبدو بأهمية قليلة.

تلعب الخلايا للمفاوية TCD4 بالمقابل دورا منظما رئيسيا في الإستجابة المناعية و الإلتهابية بتحرير سيثوكينات نوعية، تم التعرف على مختلف تحت مجموعات الخلايا للمفاوية T: الخلايا المساعدة T helper précursors (Thp) التي تتمايز حسب الوسط السيثوكيني، إلى خلايا من نوع Th1 ذات إفراز بادئ للإلتهاب (IL-2 ، $\text{IFN-}\gamma$ ، $\text{TNF-}\alpha$)، Th2 ذات إفراز مضاد للإلتهاب (IL-4 ، IL-5 ، IL-6 ، IL-10) أو Th3 كذلك تسمى Tr1 أو الخلايا للمفاوية T المنظمة، تحرر العامل المحول β ($\text{TGF-}\beta$) و IL-10 .

تنتج الخلايا Th1 و Th2 السيثوكينات التي تثبط بالتناوب نشاط وتكاثر الأنواع الخلوية الأخرى. تعرف بما يسمى بـ ميزان Th2/Th1 (الشكل 3). على المستوى المرضي، عدم التوازن المنتجه نحو نوع خلوي Th1 أو Th2

وضح في الكثير من الأمراض الإلتهابية المزمنة. و يمكن للتوازن اللمفاوي تشكيل أحد أهداف التدخلات العلاجية (Koshino *et al.*, 1996).



الشكل 3: التوازن اللمفاوي Th2/Th1 (Hellal, 2007).

4-1-4-I خلايا الماستوسيت (الأم) والخلايا القاعدية: Les mastocytes et les basophiles

تتقاسم متعددات النوى القاعدية بوضوح بعض الخصائص الظاهرية و الوظيفية للخلايا المحبة للإيوزين. تتدخل خلايا الماستوسيت و الخلايا القاعدية في بدء الظاهرة الإلتهابية وتجنيد الخلايا المناعية و في وقت متأخر، تكون كذلك مصدر للسيثوكينات: فخلايا الماستوسيت تفرز السيثوكينات ما قبل الإلتهابية (IL-1-β، IL-6، TNF-α) في حين أن الخلايا القاعدية تفرز خصوصا السيثوكينات المنظمة (IL-4، IL-13) (Koshino *et al.*, 1996).

5-1-4-I الخلايا المبطنة للأوعية الدموية: Les cellules endothéliales

يغطي كل الجهاز الدوراني (الوعائي - القلبي) بطبقة وحيدة من الخلايا المبطنة، تنظم مجموع المراحل المتدخلة في نقل كريات الدم البيضاء عبر الخلايا الطلائية إلى مركز الإلتهاب (Aggrawal *et al.*, 1985 ; Black *et al.*, 1997).

Les cellules dendritiques (CD) : 6-1-4-I

تعرف بالمؤشر CD11c و تشكل مجموعة غير متجانسة، تتمثل وظيفتها الأساسية المحفوظة في كل الخلايا الشجرية في تقديم مولد الضد للخلايا للمفاوية T البكر (naïves)، في حين لا تستطيع الخلايا البالعة الكبيرة و الخلايا للمفاوية B التنشيط إلا الخلايا T المنشطة سابقا.

وظائف الخلايا الشجرية غير متجانسة و متعلقة بنضجها، بالتداخلات مع خلايا أخرى و بالوسط السيثوكيني المتواجدة فيه. فهي تلعب دورا في تمايز اللمفاويات T إلى خلايا لمفاوية من النوع Th1 أو Th2 و حسب نضجها، تستطيع تنشيط أو تثبيط إستجابة الخلايا للمفاوية T المساعدة أو حث عجز مناعي (I'nergie) للخلايا T (Gordon, 2003; Kapsenberg, 2003).

الخلايا الشجرية غير الناضجة لها قدرة ضعيفة على تقديم مولد الضد، لكن بعد نضجها (التنشيط بواسطة الريبطات (TLR) Toll Like Receptor أو بالسيثوكينات)، تهاجر إلى الأعضاء للمفاوية (Jensen, 2007). و تصبح لها القدرة كليا على التفاعل كخلايا عارضة لمولد الضد. ينظم دورها بالخلايا NK التي لها القدرة على قتل الخلايا الشجرية غير الناضجة أو على العكس تتدخل في تنشيطها ونضجها بتصنيع $l'INF-\gamma$ و $TNF-\alpha$ (Vivier, 2008). هذه الخلايا موجودة بكثرة في بعض الأنسجة خاصة المعى، أين تلعب دورا واضحا في تحمل الفلورا الدقيقة المتطفلة و في مناعة مضادة للعوامل المرضية (Coombes *et al.*, 2008).

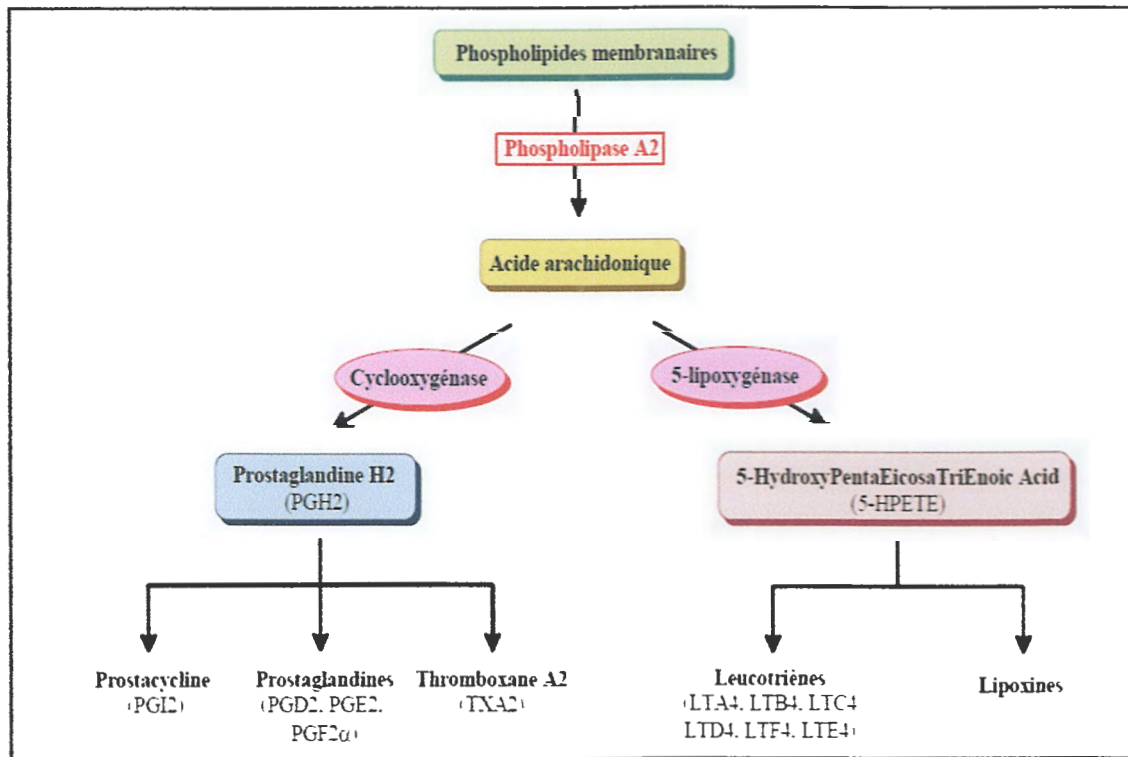
Les fibroblastes : 7-1-4-I

هذه الخلايا تنتج الكولاجين؛ و تلعب دورا هاما في تشكيل الندبة (Muster, 2005).

2-4-I- وسائط الإلتهاب الذاتية:**1-2-4-I- وسائط الإلتهاب اللييدية:**

تحت هذا المصطلح تجمع كل النواتج النهائية لميثابوليزم حمض الأرشيدونيك (acide arachidonique) المتمثلة أساسا في البروستاجلاندين و اللوكوترين و العامل المنشط للصفائح. يحفز هذا الطريق الميثابوليزمي بإنزيم الفوسفوليباز A2 (PLA2) من النوع IV، وهو إنزيم يسمح بتحرير حمض الأرشيدونيك إنطلاقا من ليبيدات غشائية. إنطلاقا من حمض الأرشيدونيك، يتفرع منهجان إنزيميان رئيسيان يؤديان إلى تشكيل الوسائط اللييدية للإلتهاب النشطة بيولوجيا: طريق السيكلو-أوكسيجيناز (cyclooxygenases) (COX)، و طريق الليبو-أوكسيجيناز (lipoxygenases) (الشكل 4) (Aggarwal *et al.*, 1985 ; Black *et al.*, 1997).

يؤدي نشاط السيكلو-أوكسيجيناز (COX) إلى تشكيل البروستاجلاندين و الثرومبوكسان (thromboxane) (TX)، تخر هذه الوسائط أساسا على مستويات مختلفة، حسب الجهاز الإنزيمي المتوفر بواسطة الخلايا البطانية، البالعات الكبيرة، خلايا الماستوسيت، الصفائح الدموية، الخلايا المغزلية. تصنع اللوكوثريان بالتفاعلات المحفزة بواسطة إنزيمات الليبوكسيجيناز. ال-5-ليبوكسيجيناز هو إنزيم يقتصر توزيعه على بعض الخلايا المتمثلة في الخلايا متعددة النوى المعتدلة، المحبة للإيوزين، القاعدية، الخلايا وحيدة النواة/البالعات الكبيرة، الماستوسيت والخلايا اللمفاوية B. الوسائط الإلتهابية الليبية الأكثر قدرة دون شك هي البروستاجلاندين PGE2، البروستاسيكلين PGI2، اللوكوثريان LTB4، التي تساهم في تجنيد الخلايا المناعية إلى موقع الالتهاب (Aggarwal *et al.*, 1985 ; Black *et al.*, 1997).



الشكل 4: التصنيع الحيوي للإيكوزانويدات (البروستاجلاندين و اللوكوثريان) (Russo-Marie, 1998)

I-4-2-2- السيتوكينات:

تشكل السيتوكينات عائلة من الوسائط قبل الإلتهابية و منظمات مناعية، تفرز أساسا من طرف الخلايا الفعالة للجهاز المناعي فقط، α -TNF (Tumor Necrosis Factor) و الأنترلوكينات β -IL-1، IL-6 و IL-8 هي الوحيدة التي تلعب دورا رئيسيا في أغلبية الأمراض الإلتهابية (Aggarwal *et al.*, 1985 ; Black *et al.*, 1997).

هناك عدد كبير من السيتوكينات تتدخل في التفاعل الإلتهابي، ويلخص (الجدول II) بعض السيتوكينات المهمة. في الوقت الذي تلعب فيه أغلب السيتوكينات نشاطات مختلفة حسب النوع الخلوي المعبر، تم ذكر التأثيرات البيولوجية الخاصة فقط، المتدخلة في الإستجابة الإلتهابية (Hellal, 2007).

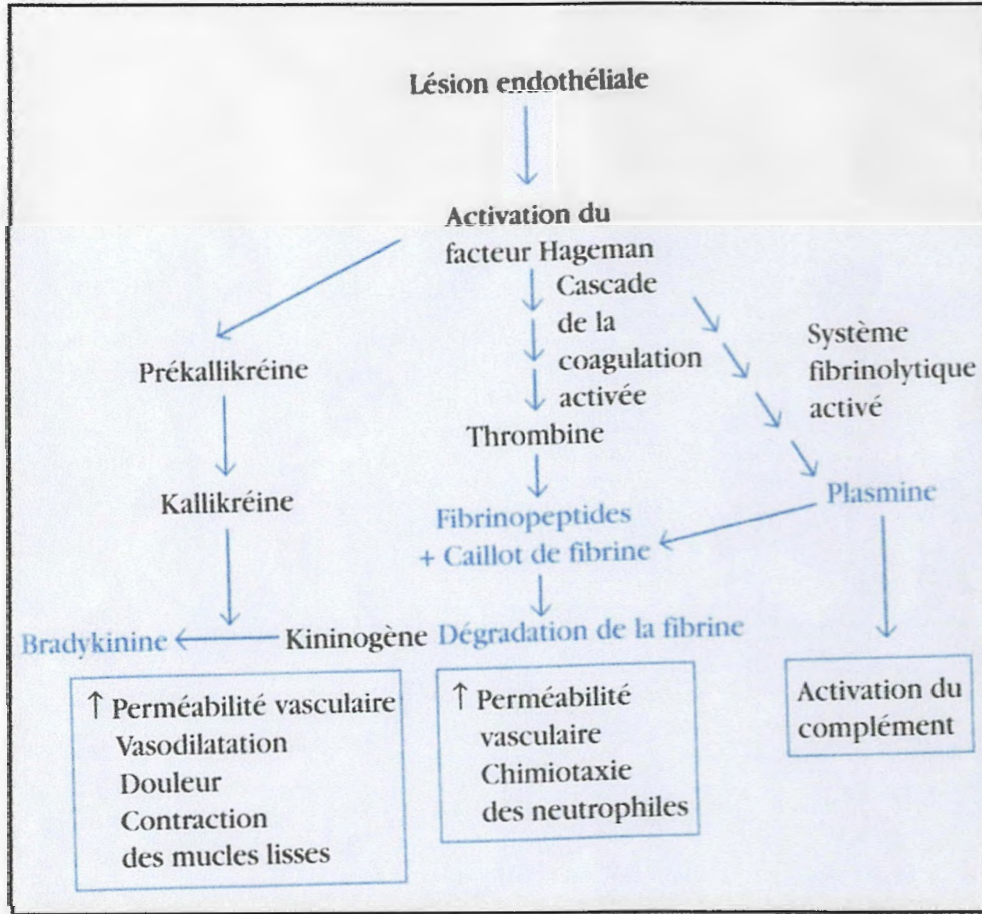
الجدول II: المصادر و الآثار البيولوجية لبعض السيتوكينات المتدخلة في الإستجابة الإلتهابية (Hellal, 2007).

السيتوكين	المصدر الخلوي الرئيسي	الأثر البيولوجي الرئيسي للإلتهاب
INF- γ	الخلايا للمفاوية Th1 ، B	تنشيط البالعات الكبيرة، تكاثر الخلايا للمفاوية B، تثبيط تكاثر الخلايا للمفاوية Th2.
IL-2	الخلايا للمفاوية Th1.	تكاثر الخلايا للمفاوية T، تحرير TNF- α ، IL-1 β و IFN- γ بواسطة كريات الدم البيضاء.
IL-4	الخلايا للمفاوية Th2.	تثبيط تحرير السيتوكينات قبل الإلتهابية بواسطة الخلايا وحيدات النوى/البالعات الكبيرة. تحفيز تكاثر الخلايا للمفاوية T.
IL-10	الخلايا للمفاوية Th2، وحيدات النوى، البالعات الكبيرة.	تثبيط تحرير السيتوكينات من طرف الخلايا للمفاوية Th2، نشاط مضاد للإلتهاب عام.
IL-12	الخلايا وحيدات النوى، البالعات الكبيرة، الخلايا للمفاوية B.	تحرير IL-2 و IFN- γ بواسطة الخلايا للمفاوية Th1.
IL-13	الخلايا للمفاوية TCD8.	تنظيم نشاط الخلايا وحيدات النوى و البالعات الكبيرة. تثبيط تحرير السيتوكينات الإلتهابية.
IL-15	الخلايا وحيدات النوى، البالعات الكبيرة.	تكاثر الخلايا للمفاوية T.
IL-17	الخلايا للمفاوية Th1.	إنتاج البروتينات المعدنة المحللة بواسطة البالعات الكبيرة تحرير IL-6، IL-8 و البروستاجلاندين PGE2 بواسطة الخلايا المغزلية.
IL-18	الخلايا وحيدات النوى، البالعات الكبيرة.	نمو، تمايز و تنشيط الخلايا للمفاوية Th1 تحرير IL-8 بواسطة الخلايا المغزلية للسائل المفصلي.

I-4-2-3- الأنظمة المنتشرة في البلازما:

زيادة عن الشيميوكينات، تحرر سلسلة من الوسائط بواسطة خلايا الجهاز المناعي الفطري و المكتسب (النوعي)، تعمل هذه الوسائط على بدء و تضخيم المظاهر الخاصة للإستجابة الإلتهابية. تحرر من طرف خلايا

الماستوسيت، الصفائح الدموية، الخلايا المعتدلة، الخلايا وحيدة النواة/بالعات كبيرة، الخلايا القاعدية و اللمفاويات. زيادة عن هذه المصادر، تحتوي البلازما على أربعة أنظمة تتصل مع بعضها و منتجة للوسائط وهي: نظام الكينين، نظام تخثر الدم، النظام المحلل لليفين و نظام المتمم. باستثناء هذا الأخير، هذه الأنظمة لها وسيط مشترك هو العامل XII (العامل هاجمان). لما تكون هناك إصابة نسيجية، تنشط الأجهزة الأربعة لكي تشكل شبكة من الأنظمة المتداخلة فيما بينها منتجة للعديد من الوسائط الالتهابية (الشكل 5) (Kindt et al., 2008).



الشكل 5: الوسائط الإنزيمية البلازمية المتشكلة بالأنظمة البلازمية (Kindt et al., 2008).

I-4-2-3-1- جهاز الكينين:

ينشط بإصابة نسيجية، و هو عبارة عن تسلسل إنزيمي يبدأ لما عامل التخثر الدموي (العامل XII) ينشط نتيجة لجرح في نسيج. هذا العامل المنشط ينشط البريكاليكريين (la prékallikréine) لكي يشكل الكاليكريين (kallikréine)، هذا الأخير يقطع الكينينوجان (kininogène) مشكلا بذلك البراديكينين (bradykinine). هذا الوسيط الإلتهابي عبارة عن بيتيد قاعدي نشط على الأوعية، يرفع نفاذيتها، يحفز تمددها، ينتج الألم و يسبب تقلص العضلة الملساء.

الكاليكريين يتفاعل أيضا على جهاز المتمم مباشرة و يقطع C5 إلى C5a و C5b (Kindt et al., 2008).

I-4-2-3-2- جهاز التخثر الدموي:

تسلسل إنزيمي آخر يبدأ بإصابة في الأوعية الدموية وينتج كميات كبيرة من المخثرة. بدء الإستجابة الإلتهابية يحفز جهاز التخثر الدموي بفضل العلاقة بين السلكتين P (Selectine P) و PSGL-1. يتوافق هذا بتحرير الخلايا وحيدة النواة المنشطة للعوامل النسيجية. يؤثر الثرومبين على مولد الليفين (fibrinogène) القابل للذوبان في السائل النسيجي أو في البلازما لتتشكل أجزاء غير قابلة للذوبان (الليفين) و الببتيدات الليفية. تتحد هذه الأجزاء و تشكل خثارة تعمل كحدار ضد انتشار العدوى.

تؤثر الببتيدات الليفية كوسائط للإلتهاب، محفزة زيادة النفاذية الوعائية و خاصية الإنجذاب الكيميائي للخلايا المعتدلة. تحرر الصفائح الدموية المنشطة ال CD40-L، الذي يزيد من إنتاج السيثوكينات البادئة للإلتهاب IL-6 و IL-8 و ارتفاع التعبير عن جزيئات الالتصاق. يربط الأنتغرين (L'intégrine CD11b / CD18) العامل X و مولد الليفين لجهاز التخثر و تعمل الرابطة بين العامل X و الأنتغرين على زيادة نشاط العامل X مما يحث التخثر (Kindt et al., 2008).

I-4-2-3-2-3- الجهاز المحلل لليفين:

ينتج وسائط التهاية مولدة بالبلاسمين، يتم التخلص من راسب الليفين في النسيج المصاب بواسطة هذا الجهاز و يكون الناتج النهائي لهذه المرحلة هو البلاسمين المتشكل بتحويل مولد البلاسمين. يتدخل منشط مولد البلاسمين من نوع أوروكيناز (urokinase) و مستقبله uPAR في تثبيت كريات الدم البيضاء على الخلايا المبطنة و على المادة خارج خلوية.

البلاسمين هو إنزيم محلل قوي للبروتينات، يفكك رواسب الليفين إلى نواتج هدم تجذب كيميائيا الخلايا المعتدلة. يساهم البلاسمين أيضا في الإستجابة الإلتهابية و ذلك بتنشيط الطريق الكلاسيكي للمتمم (Kindt et al., 2008).

I-4-2-3-2-4- جهاز المتمم:

ينتج عن تنشيط الطريق الكلاسيكي و المتناوب لجهاز المتمم، تشكيل عدة مركبات ناتجة عن قطع المتمم و التي تعتبر وسائط إلهائية هامة (الأنافيلاتوكسين). إن ارتباط هذه الأخيرة (C3a، C5a) على المستقبلات الغشائية لخلايا الماستوسيت النسيجية يحفز تحرير الحبيبات مع تحرير الهيستامين و وسائط أخرى نشطة على المستوى الصيدلاني. هذه الوسائط تسبب تقلص العضلات الملساء و تزيد من نفاذية الأوعية.

تؤثر أجزاء المتمم (C3a، C5a و C5b67) مع بعضها لكي تحفز التصاق الخلايا مونوسيت و الخلايا المعتدلة على الخلايا المبطنة للأوعية، تسربها عبر حافة البطانة الوعائية للشعيرات و هجرتها نحو موقع تنشيط المتمم في الأنسجة. يترجم تنشيط جهاز المتمم سائل ينقل الأجسام المضادة و الخلايا البالعة نحو موقع دخول مولد الضد (Kindt *et al.*, 2008).

الفصل الثاني

أسس تصنيف أمراض التفاعل الإلتهابي

II-1-1- كيفية تعريف و تصنيف الأمراض الإلتهابية:

ترتبط العديد من الأمراض الإلتهابية بميكانيزمات تعتبر ذات صلة باختلالات مناعية، جمعت هذه الإصابات حاليا تحت مصطلح IMID أي الأمراض الإلتهابية ذات الوساطة المناعية (Immune mediated inflammatory diseases)، و تضم ثلاث مجموعات نوزولوجية (Kuek et al., 2007).

- أمراض المناعة الذاتية الشاملة (أي غير المتخصصة بعضو) les maladies auto-immunes systémiques و المتوسطة (أي المتخصصة بعضو).
- أمراض الإلتهاب الذاتي.
- الإصابات الإلتهابية بميكانيزم غير محدد (les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé) و تضم خاصة الإصابات ذات مسبب طبي أو شبه ورم (paranéoplasiques) و التي يكون سببها غير متعلق بالمناعة الذاتية.

تعرف الأمراض الإلتهابية لحد الآن بواسطة معايير عيادية و بيولوجية أثبتت بآراء خبراء و استعمالهم لها، في حين يقترح من خلال تنوعها أن نفس المرض يمكن أن يرتبط بميكانيزمات جزئية مختلفة فعلى سبيل المثال: مرض التهاب المفاصل الروماتيزمي PR (polyarthrite rhumatoïde) هو مرض مفصلي يهاجم أحيانا بقوة و بشكل أقصى أو على العكس من ذلك قد يكون شكله حميدا غير هدام، فهل تمثل نفس الإصابة أم إصابات مختلفة؟

لحد الآن يصعب تحديد تصنيف هذه الأمراض، لكن تسمح حاليا أدوات مناعية و/أو جزئية جديدة بمقارنة نوزولوجية جديدة.

بعد التقدم الحاصل، يسمح هذا التصنيف الجديد بتكييف استراتيجية علاجية باستعمال جزئيات مستهدفة من أجل شكل مرضي، كما تمثل الهدف الأكثر تعقيدا في إمكانية امتلاك أحسن علاج من أجل شخص ما (Goldbach-Mansky et al., 2006 ; Kanzler et al., 2007).

II-1-1-1- معايير تقسيم أمراض المناعة الذاتية:

لحد الآن يعتمد تقسيم أمراض المناعة الذاتية على مبررات عيادية، بيولوجية و عادة على اضطرابات ظاهرية أخرى أو وظيفية.

إن الوصف الأكثر دقة لهذه الإصابات و الفهم الأكثر لميكانيزماها يسمح بالتفكير في معايير مختلفة.

II-1-1-1- المعايير الظاهرية:

يكون التصنيف النوزولوجي المعتمد على معايير مورفولوجية من أجل بعض الإصابات فعلا، يمكن ذكر أمثلة عنها:

يمكن للتصنيف النوزولوجي لأمراض الروماتيزم الإلتهابية المبتدئة الإعتماد على تحليل مناعي كيميائي (immuno histochimique)، لغشاء السائل المفصلي (membrane synoviale) و هو الأكثر منطقية لأن الأمر يتعلق بالعضو المتضرر. وضحت عدة أعمال حديثة أهمية تحليل غشاء السائل المفصلي و التي تسمح بالتمييز المبكر لإلتهاب المفاصل الروماتيزمي (PR) (Polyarthrite rhumatoïde) عن إلتهاب فقرات العمود الفقري (SpA) (Spondylarthropathies). فمثلا لمرض إلتهاب المفاصل الروماتيزمي، تتواجد البالعات الكبيرة الخاصة بالسائل المفصلي (CD68+) بشكل مبكر مند المرحلة قبل العيادية، و ترتبط بنشاطية و حدة الإصابة المفصلية (Haringman *et al.*, 2005).

يتعلق الأمر بالبالعات الكبيرة المتسربة (infiltrants)، الناتجة من الخلايا وحيدة النواة المؤشرة بالبروتين MRP (myeloïd related protéines) 8 و 4 و لا يتعلق الأمر بالبالعات الكبيرة المقيمة الخاصة بالسائل المفصلي (CD163⁺) كما هو الحال بالنسبة لإلتهاب فقرات العمود الفقري. في إلتهاب غشاء السائل المفصلي الروماتيزمي (Synovite Rhumatoïde)، تتمثل العناصر الأخرى التي تختلف في إلتهاب فقرات العمود الفقري هي وجود الخلايا الشجرية CD83⁺، و جود الليبيدات السيتريلينية (citrullinés) داخل الخلية و معقدات غليكوبروتينية غضروفية خاصة بالانسان (gp39) مرتبطة بجزئيات معقد التوافق النسيجي للإنسان (HLA) (Baeten *et al.*, 2004 ; Kruithof *et al.*, 2007).

في حين و ضح عمل حديث أن وجود الفيبرين منزوع الأمين (fibrine déiminée) داخل خلوي بغشاء السائل المفصلي (اعتلال مفصلي، إلتهاب فقرات العمود الفقري)، لكن لا تظهر الأجسام المضادة الذاتية ضد الفيبرين منزوع الأمين إلا عند المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي (Chapuy-Regaud *et al.*, 2005). في حالة إلتهاب فقرات العمود الفقري العنصر الذي يميزها أكثر هو وجود متعددات النوى المتعادلة و خاصة بالبالعات السائل المفصلي المقيمة (CD163+) التي ترتبط بنشاطية المرض مهما يكن شكله العيادي (Baeten *et al.*, 2005).

من المهم أن نعرف أن هذه الإختلالات تلاحظ في كل الأشكال العيادية من الروماتيزم الصدفي (rhumatisme psoriasique) و حتى في عديد المفاصل (Polyarticulaires)، لكن لا تلاحظ هناك أي ثوابت في إلتهاب فقرات العمود الفقري الشبائي (Kruithof *et al.*, 2006). هناك ثوابت أخرى مثل زيادة الأوعية الدموية التي تميز إلتهاب فقرات العمود الفقري، لكنها أقل تفرقا و تميزا (Baeten *et al.*, 2004).

إذا سمحت الإصابة المفصلية سيصبح من الممكن تحقيق تحليل لغشاء السائل المفصلي في حالة روماتيزم إلهابي مبتدئ، ما تبقى من الواجب معرفته هو هل يمكن أن يكون لهذا التعريف، في حدود المعارف الحالية، فعالية أخرى غير نوزولوجية (Jennette et Falk, 2007).

II-1-1-2- المعايير الفيزيولوجية الممرضة:

في التطبيق، ليس من السهل تعريف مرض مناعة ذاتية شامل. عادة، تتميز أمراض المناعة الذاتية بتفاعل إلهابي موجه ضد مكونات خلوية ونسجية مرتبطة باستجابة مناعية غير عادية تعرف بأنها عدوانية على الذات، هذا التفاعل هو نتيجة لانقطاع التحمل الذي يترجم بحوار شاذ بين الخلايا العارضة للمستضد (الخلايا الشجرية) و اللمفاويات B و T. ترتبط هذه الإستجابة في أغلبية الحالات بإنتاج أجسام مضادة ذاتية تعمل كمؤشرات تشخيصية، أو أحيانا كعوامل مرضية تكشف عدة أشهر أو سنوات قبل ظهور الأعراض العيادية (Bizzaro et al., 2007).

إن هذا التعريف ليس له إسهاما كبيرا في التطبيق اليومي، خارج نطاق الأجسام المضادة الذاتية التي تستعمل غالبا كمعايير تصنيف، يسمح التقدم الفيزيويولوجي حاليا بإنجاز تصنيف أكثر نوزولوجية الذي يمكنه أن يركز على بعض التقدم في المفاهيم (Sibilia, 2007).

II-1-2-1-1- التعرف على أمراض المناعة الذاتية وحيدة الجينات:

تكون معظم إصابات المناعة الذاتية متعددة الجينات و لكن هناك بعض الأمثلة عن الإصابات وحيدة الجينات (Gregersen et Behrens, 2006). ليومنا هذا الإصابات وحيدة الجينات الأساسية هي إصابات نادرة جدا، تتميز باختلال في تنظيم اللمفاويات T.

تتميز متلازمة IPEX، (Immune dysregulation polyendocrinopathy, enthéropathy, x-linked)، منذ الطفولة بإصابة هضمية غالبا حادة، السكري من نوع I، التهاب الغدة الدرقية و فقر خلوي من أصل مناعة ذاتية (Cytoprotéines auto-immunes) أي أنيميا بالخلال دموي و فقر في الصفائح الدموية. ترتبط هذه المتلازمة بطفرات في المورثة FOX P3 التي تشفر بروتين الربط السكورفين (binding protein scurf) اللازم لنشاط اللمفاويات T المنظمة $CD4^+$ ، $CD25^+$ (Bennett et al., 2001 ; Gregersen et Behrens, 2006).

تتميز متلازمة ALPS (Auto-immune lymphoproliférative syndrome) بطفرات النظام FAS/FAS ligand المنظم للموت الخلوي المبرمج اللمفاوي. هذه المتلازمة التي تتواجد بعدة أشكال، تتميز عموما بأعراض المناعة الذاتية عيادية و بيولوجية (فقر خلوي) و ظهور انقسام لمفاوي ل $CD4^-/CD8^-$ (Holzelova et al., 2004).

تتميز متلازمة APECED (Auto-immune polyendocrinopathy, candidiasis-ecto-dermal dystrophysyndrome) و المدعوة أيضا بـ APS-1 (auto-immune polyendocrine syndrome-1) بطفرات المورثة AIRE (auto-immune regulatorproteine) التي تتدخل في تطور اللمفاويات T المنظمة داخل الغدة السعترية. تتميز هذه المتلازمة بأعراض مناعة ذاتية تكون أساسا هرمونية، قد ترتبط أحيانا بالإصابة الفطرية المزمنة للجلد و المخاطيات الفموية أو الخاصة بالجهاز التناسلي (Gavanescu *et al.*, 2007).

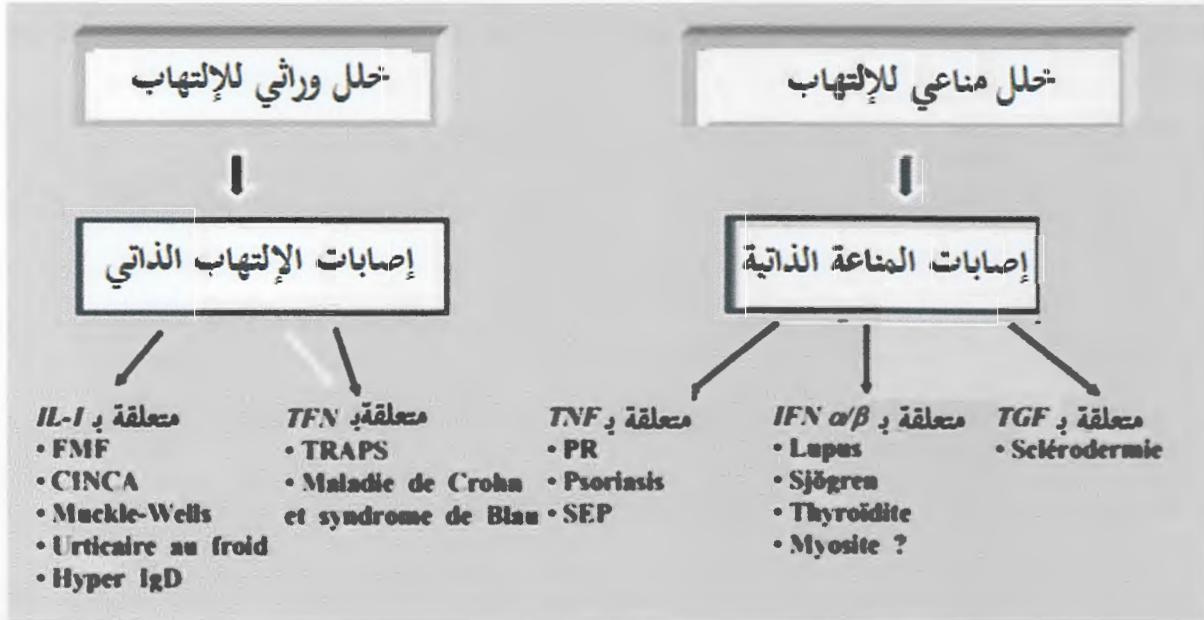
تكون هذه الإصابات نادرة جدا، لكن سمحت دراسة آليتها بفهم أكثر لعمل الجهاز المناعي خلال أمراض المناعة الذاتية.

II-1-1-2-2- التعرف على المظهر السيتوكيني لأمراض المناعة الذاتية:

تتميز أمراض المناعة الذاتية بتفاعل مناعي مع مظهر سيتوكيني ضئيل. إن توضيح اللمسة السيتوكينية كان تقدما فكريا هاما بالنسبة لمرض الدأب الإحمراري (Lupus) (Blanco *et al.*, 2001 ; Baechler *et al.*, 2003). في هذه الإصابة، وضحت عدة أعمال دور الأثرفيرون من النوع (α) الذي هو عبارة عن سيتوكين ينتج من طرف الخلايا الشجرية البلازمية (cellules dendritiques plasmocytoides) القادرة على تعديل الإستجابة المناعية بتنشيط اللمفاويات T و B النشطة على الذات (auto-réactifs).

إن لمسة الأثرفيرون يحتمل أن لا تكون خاصة بالدأب الإحمراري، لكن تترجم بداية بعض أمراض المناعة الذاتية، مثل متلازمة غوجروت-سجوجران (SGS) (syndrome de gougerot- sjogren) (Gottenberg *et al.*, 2007).

على العكس من ذلك، فبعض إصابات المناعة الذاتية مثل إلتهاب المفاصل الروماتيزمي، ترتبط بـ $\text{TNF-}\alpha$ أين قد يكون أحد تأثيراته تثبيط تخليق الـ $\text{TNF}\alpha/\beta$. سمحت هذه الفرضية بشرح ظهور أمراض المناعة الذاتية (Lupus) المتعلقة بـ $\text{IFN-}\alpha/\beta$ تحت تأثير ضد TNF (Aringer *et al.*, 2007). و هكذا فهناك تنظيم تثبيطي متبادل بين إنتاج الـ $\text{TNF-}\alpha/\beta$ و $\text{IFN-}\alpha/\beta$ الذي يبرر التقسيم إلى أمراض مناعة ذاتية متعلقة بـ IFN و أمراض مناعة ذاتية متعلقة بـ $\text{TNF-}\alpha$ (الشكل 6) (Alsaleh *et al.*, 2007).



الشكل 6: تمثيل مميز للتقسيم النوزولوجي للـ IMID (Sibilia, 2007).

في الحقيقة، الوضعية أكثر تعقيدا، لأن $TNF-\alpha$ و الأنثروفيرونات من النمط 1 لها تأثيرات مناعية قد تتغير بدلالة أصلها الخلوي، بدلالة تركيزها و بدلالة زمنها الذي نتجت فيه خلال المرض (Alsaleh et al., 2007). من بين أحد الأمثلة الأكبر بساطة لتوضيح هذا التعقيد هو وجود إصابات متعلقة بأعراض إتهاب المفاصل الروماتيزمي أو القراض (Lupus) تدعى (غوبوس) (rheumatoid arthritis and lupus) rhusus .

3-2-1-1-II- التعرف على أمراض الخلل المناعي (dysimmunitaire) التي تضم ظواهر التمنيع بمستضد من الذات أو من فرد آخر للأم و الجنين:

في بعض الإصابات التي تعتبر تمنيعات بمستضدات من فرد آخر (allo-immunisation) للأم و الجنين، تم وصف ظواهر تمنيع ذاتي تمت مناقشة دورها المرض. يمكن وصف أمثلة عن هذا:

- ترتبط الأمراض النفرونية خارج الغشائية الخاصة بالرضع (néphropaties extramembranaires néonatales) بالـ IgG ضد إنزيم الـ NEP (neutralendopeptidase). هذه الأجسام المضادة الذاتية هي نتيجة لتمنيع الأم ضد الـ NEP syncytiotrophoblastique التي تكون غائبة عند الأم و موجودة بالخلايا ذات الأرجل (podocytes) الخاصة بكلية الطفل. تعبر هذه الأجسام المضادة من النوع IgG المشيمة إلى الجنين مسببة المرض الكلوي خارج الغشائي لدى الجنين.

- في حالة مرض الأرثوغريوز (arthrogrypose) الخلقية، تملك الأم السليمة أجساما مضادة ذاتية ضد مستقبلات الأستيل كولين الجنيني. خلال الحمل، تعبر هذه الأجسام المضادة الذاتية إلى الجنين و تحفز وهنا

عضليا (myasthénie) و تشنجا من أصل أرثروغريوز (arthrogrypose) (Riemersma *et al.*, 1996 ; Debiec *et al.*, 2002).

في بعض إصابات المناعة الذاتية، تم وصف ظواهر تمنع ممرضة بشكل كبير في بعض الأمراض مثل: إلتهاب عضلي جلدي (dermatomyosite)، تصلب الجلد الشامل (sclérodemie systémique)، و حتى القراض الشامل. تم كشف خلايا من أصل جنيني حتى بعد 20 سنة بعد الولادة، بالدورة الدموية و الأنسجة الخاصة بالأم (Sarkar *et Miller*, 2004 ; Kremer Hovinga *et al.*, 2007).

اعتبر هذا الاختلاف النسيجي الضئيل (microchimérisme) مبدئيا كعامل بادئ أو مضخم لأمراض المناعة الذاتية هاته و هذا بشكل مماثل لتفاعل زرع الطعم عند شخص مضيف الذي يعتبر نموذج تمنع من فرد آخر. ظاهرة الاختلاف النسيجي الضئيل تلاحظ عند النساء دون مرض مناعة ذاتي، قد لا تكون مرضية و لكن استجابة تصليحية (Nguyen Huu *et al.*, 2006).

إن فرضية تجميع إصابات المناعة الذاتية التي تضم تمنع من فرد آخر هي أرضية هامة يمكنها تبرير التقسيم النورولوجي النوعي.

II-1-2- أمراض الإلتهاب الذاتية: Maladies auto-inflammatoires

تعرف هذه الإصابات بغزو نسيجي متعلق بالتنشيط الزائد للمناعة الطبيعية، بشكل مستقل عن المناعة المتخصصة (المتكيفة أو اللمفاوية).

يعتمد هذا المفهوم الأصلي على كون التفاعل المناعي يبدأ بإشارة خطر التي يجب أن تكتشف إذا أمكن و تلغى إذا أمكن في أقصر وقت ممكن من طرف مناعتنا غير المتخصصة (Matzinger, 2002). لا تتدخل المناعة المتخصصة إلا في وقت لاحق، إذا كانت هناك ضرورة، مما يسمح بالإحتفاظ بالعامل الغازي في الذاكرة.

II-1-2-1- اتساع مفهوم الإلتهاب الذاتي وحيد المورثات (monogénique) إلى إصابات متعددة الجينات:

عرف المفهوم الأول لأمراض الإلتهاب الذاتي بوجود اختلالات وراثية ذات انتقال مندلي تتداخل مع طريق سيثوكيني عام (و خاصة تلك الخاصة بال IL-1 و TNF- α)، أو مع مستقبلات تتدخل في الكشف عن الكائنات الدقيقة أو بقايا ميكروبية (Pathogen associated moleclar patterns ou PAMPs) (Grateau, 2004 ; Petrilli *et al.*, 2005).

سمح هذا التعريف بالتعرف على عشرات الأشكال المرضية وحيدة الجينات و التي كانت في معظمها عبارة عن حمى دورية وراثية مثل: حمى البحر المتوسط العائلية أو الحمى السباتية العائلية، و التي تدعى اليوم متلازمة TRAPS (TNF necrosis factor receptor-associated periodicfevor syndrome).

كان هذا التقدم في المفاهيم بمثابة خطوة كبرى، سمحت باستعمال العلاج بالمعدلات المناعية المكيفة. (Hoffman et Patel, 2004 ; Lovell *et al.*, 2005 ; Goldbach-Mansky *et al.*, 2006 ; Kanzler *et al.*, 2007). بعد الأشكال وحيدة الجينات، توجد هناك أشكال متعددة الجينات و العوامل لها عدة أوجه. لتوضيح هذه النقطة، يمكن وصف مثالين أصليين:

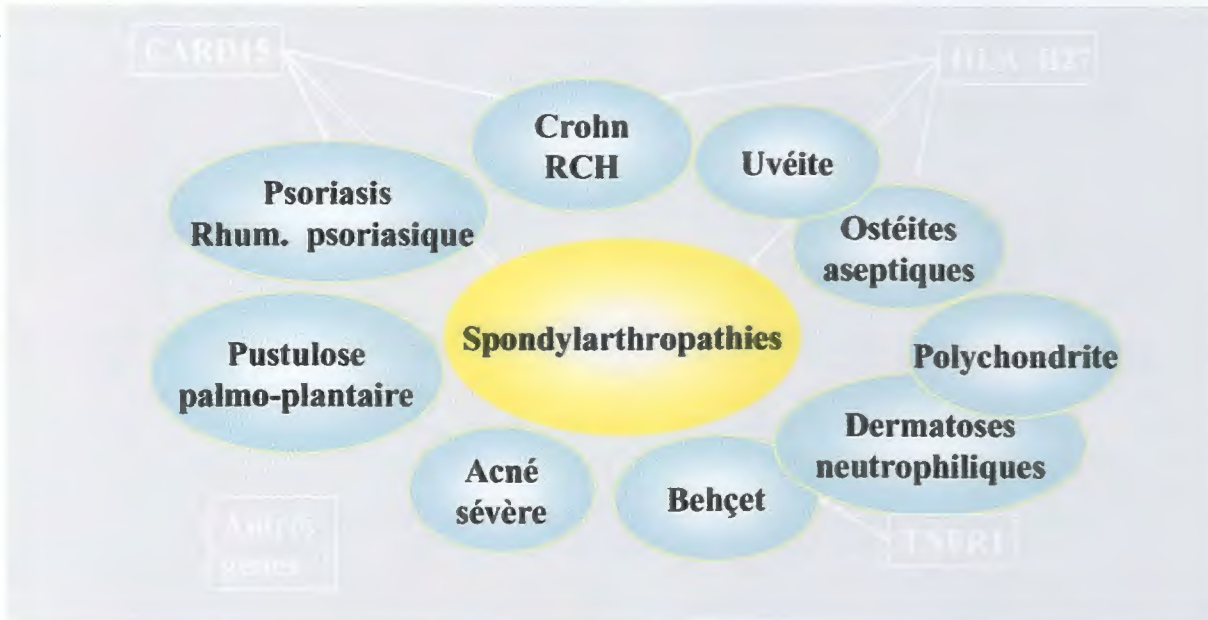
II-2-2-1-La goutte: مرض النقرس

هي إصابة إلتهاية، آلتها في طور الإكتشاف. تكشف بلورات يوريا الصوديوم من طرف خلايا المناعة الطبيعية كمؤشر خطر (Shi *et al.*, 2003). تثبت هذه البلورات مباشرة على مستقبل مناعية طبيعية من عائلة ال NLR. تكون طفرات هذا المستقبل (cryopyrine) NALP3 مسؤولة عن أمراض الكريوبيرينو (cryopyrinopathies) وحيدة الجينات (Martinon *et al.*, 2006). في مرض النقرس، لا توجد اختلالات وراثية للمستقبل، لكن تنشيط كبير يؤدي إلى إنتاج فائض من ال IL-1. حتى و إن تم إحراز تقدما فكريا كبيرا، بقيت معرفة دور الظواهر المتعلقة بها (مثل العدوى الميكروبية، أو تنشيطات أخرى) قادرة على حث النوبات.

II-2-1-3-Syndromes neutrophiliques: المتلازمات التروفيلية

يسمح مفهوم المتلازمة التروفيلية بتجميع عدد من إصابات الإلتهايب الذاتي، تكون نقطة البقاء بينها الخلايا متعددة النوى المعتدلة. هذا الخليط من متلازمات الإلتهايب التروفيلية يمكنه أن يشمل الإصابات الجلدية التروفيلية (dermatoses neutrophiliques) (خاصة متلازمة سويت و بيودارما غونغرينوزوم Sweet et (pyoderma gangrenosum))، و أيضا بعض أشكال مرض كرون، إلتهايب فقرات العمود الفقري، الصدفية (psoriasis)، إلتهايب العضروف المتعدد (polychondrite) و مرض بيسات (Behçet) (الشكل 7) (Lindor *et al.*, 1997 ; Ferguson *et al.*, 2006).





الشكل 7: خليط من إصابات الإلتهاب الذاتي للخلايا المعتدلة (Sibilia, 2007).

تعتمد مبررات هذا التجميع النوزولوجي على دوافع إيبيدميولوجية، عيادية و وراثية.

- هذه الإصابات قد تجتمع عند نفس الشخص أو عند نفس العائلة بتواتر لا يتعلق بحفظ لقاء الإصابات الأكثر حدوثاً. يمكن ذكر العديد من التجمعات، خاصة تلك المتعلقة بالإصابات التروفيلية مع مرض كرون و مرض كرون مع الصدفية و سبونديل ثروباثي (spondylar thropathies).

- هناك أيضاً أعراض مشتركة عامة (الحمى)، أعراض جلدية نتروفيلية و مفصلية تتميز بوجود عديدات النوى المتعادلة. يقترح من خلال هذه العناصر تفاعلاً إلهابياً بمحوم ذو أصل ميكروبي.

- العديد من المبررات الوراثية تؤيد هذا التجميع النوزولوجي، خاصة مع متلازمتي الإلتهاب الذاتي التروفيلية وحيدة الجينات (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne-syndrome)

أو PAPA التي تعتبر إصابة إلهاب ذاتي متعلق بالورثة CD2BPI/PSTPIT1

(CD2-binding protein/proline-sérine-treonine-phosphatase-interacting protein) التي تتدخل

في تنظيم الخلايا المتعادلة و وحيادات النوى (Ferguson et al., 2006 ; Lindor et al., 1997). أيضاً

متلازمة مجيد (MAJEED) هي مرض إلهاب ذاتي تتصف بالتهاب العظام المعاود، خلل في تشكيل كريات

الدم الحمراء بنقي العظام (dysérythropoïèse) و إصابة جلدية نتروفيلية من النوع سويت.

يرتبط هذا المرض بطفرة متماثلة اللواقح (homozygote) للمورثة LPIN2 (Ferguson et al., 2005).

وهناك اختلالات وراثية أخرى محتملة (Golla et al., 2002).

- من بين أحسن الأمثلة لتوضيح دور العوامل الوراثية مرض كرون (Strober et al., 2007).

ما يقارب ثلثي أشكاله ترتبط بطفرة المورثة NOD2/CARD15، مما يترجم باستجابة إلهائية شاذة للخلايا الشجيرية، للبالعات الكبيرة و لخلايا باناث (Paneth) المعوية كاستجابة مورانييل ثنائي الببتيد (muranyl-dipeptide) البكتيري (Ogura et al., 2001 ; korzenic, 2007).

يتدخل في عدم الإنتظام الخاص بالإستجابة للعوامل البكتيرية، في هذه الحالة بوضوح اختلال في طريق ال NF-KB (Maeda et al., 2005 ; Zaph et al., 2007).

لقد توضح حاليا أن تثبيط هذا الطريق يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج الخاص بالخلايا الطلائية و خطأ في تعبير الببتيدات المضادة للبكتيريا، و كنتيجة لهذا يحدث تمزقا للحاجز الطلائي و تكاثر غير عادي للبكتيريا ينتج عنه نتائج مرضية عديدة (Nenci et al., 2007 ; Zaph et al., 2007).

يمكن لبعض البكتيريا مثل الكولي العصوية (Colibaciles) أن تلتحم بالخلايا الطلائية المعوية لأن الخلايا تقرض جزيئة التحام خاصة بتحفيز من طرف TNF و IFN- γ (Barnich et al., 2007). تتداخل عوامل أخرى وراثية خاصة مثلا ال ATG16L1 التي تشفر البروتين المتدخل في البلعمة الذاتية (autophagie) للبكتيريا داخل الخلية مثل السلمونيلا (Rioux et al., 2007 ; Parkes et al., 2007).

هناك اختلالات أخرى في هذا الخليط المرضي الشروفيلي المجمع، من أصل نمط ظاهري (phénotypique)، فمثلا HLAB27، من المحتمل أن لاتكون المورثة ذات تنظيم كبير للإستجابة المناعية لكنها مورثة قد تصف التعبير الأنثيزيوباتي (enthésiopatique) لهذه الإصابات (McGonagle et al., 1998 ; Tan et al., 2006). لوحظت أيضا بعض الاختلالات بأمراض الإلتهاب الذاتي وحيدة الجينات في أمراض المناعة الذاتية مثل إلهاب المفاصل الروماتيزمي و القراض، مما قد يعطي لهذه الإصابات نمطا ظاهريا خاصا (Ozen et al., 2003).

الفصل الثالث

التشخيص و العلاج

III-1-1- الإختبارات البيولوجية التي تكشف الحالات الإلتهابية :**III-1-1-1- بيان عناصر الدم: L'hémogramme****III-1-1-1- كريات الدم الحمراء: Les hématies**

مرض فقر الدم لا يظهر إلا بعد ثلاثة أو أربعة أسابيع من الإلتهاب، و يبقى في أغلب الأحيان معتدلاً: بين 8 و 11 غرام من الهيموغلوبين في الديسيلتر. شدته متناسبة مع خطورة العدوى. عادة تكون كريات الدم الحمراء بقطر عادي و بصبغة عادية، لكن تصبح كرية الدم الحمراء صغيرة إذا استمر الإلتهاب. تكون نسبة الحديد المصلي منخفضة (Weill et Batteux, 2003).

III-1-1-2- كريات الدم البيضاء: Les leucocytes

أثناء الإلتهاب، نلاحظ على العموم زيادة في عدد كريات الدم البيضاء. تحفز السموم الداخلية البكتيرية إنتاج الـ IL-1، الذي يؤثر على نقي العظام لزيادة إنتاج الخلايا عديدة النوى المعتدلة، التي تحرر أشكالها الفتية في الدم. بعض الشيموكينات تمارس عمل يستهدف بعض أنواع الخلايا الدموية: IL-8 يؤثر على الخلايا عديدة النوى المعتدلة، يؤثر الإيوتاكسين (éotaxine) على الخلايا المحبة للإيوزين، يؤثر المونوسيت كيمو أترانكتن MCP-1 (monocyte chemo attractant) على الخلايا وحيدة النواة، و مع ذلك فإن زيادة عدد كريات الدم البيضاء غير ثابت في الأمراض الإلتهابية.

III-1-1-3- الصفائح الدموية: Les plaquettes

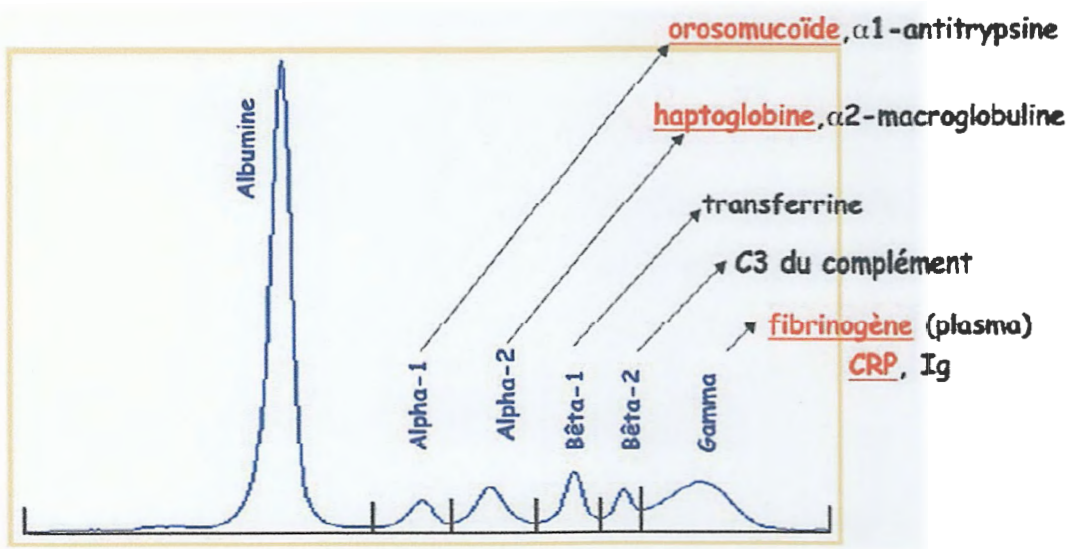
نلاحظ أحيانا زيادة في عدد الصفائح الدموية، الذي يصل حتى 10^6 صفيحة/ملم³. الإرتباطات: صفائح دموية / خلايا طلائية و كريات دم بيضاء / خلايا طلائية تلعب دورا محمدا خلال التفاعل الإلتهابي، بفضل تأثير جزيئات الإلتصاق التي تتواجد بشكل قابل للذوبان في البلازما.

III-1-2- الهجرة الكهربائية للبروتينات المصلية: L'électrophorèse des protéines sériques

أثناء الأمراض الإلتهابية، نلاحظ تغيرات في نسبة البروتينات البلازمية (Dubost et al., 1994 ; Weill et Batteux, 2003). بعض هذه التغيرات ترتبط بنشاط السيثوكينات المسرعة للإلتهاب، خاصة الأثرلوكين-6 الذي يؤثر على تصنيع البروتينات في الخلايا الكبدية.

يسمح منحى الهجرة الكهربائية العادي بتمييز خمس أجزاء من المصعد إلى المهبط (الشكل 8):
1- الألبومين (33 إلى 50 غ/ل).

- 2- الـ α -غلوبولينات (1.5 إلى 4 غ/ل) التي تحتوي خاصة على α_1 مضاد الثريسين، الأوروسموكويد (l'orosomucoïde) و α_1 مضاد الكيموثريسين.
- 3- الـ α_2 -غلوبولينات (6 إلى 10 غ/ل) التي تحتوي خاصة على α_2 ماكروغلوبولين (α_2 macroglobuline)، الهابتوغلوبين (haptoglobine) و السيرولوبلاسمين.
- 4- الـ β_2 -غلوبولينات (6 إلى 13 غ/ل) التي تحتوي خاصة على الثرونسفيرين، المركب C3 لجهاز المتمم.
- 5- الـ γ -غلوبولينات (7.5 إلى 16 غ/ل) التي تحتوي على الغلوبولينات المناعية (Payment et Trudel, 1989).



الشكل 8: منحنى الهجرة الكهربائية العادية (Prin et al., 2009).

تستطيع الهجرة الكهربائية للبروتينات إثبات المرض الالتهابي في حالة ارتفاع الأجزاء α_1 و α_2 غلوبولينات مرتبطة بنقص الألبومين لكن يجب أن يكون مكتملا بقياس كمي للبروتينات الكلية للمصل. يفصل الاختبار بروتينات المصل، حيث تخضع إلى حقل كهربائي (Payment et Trudel, 1989).

بوضعها في وسط قاعدي، تكتسب هذه الجزيئات الأمفوتيرية شحنة كلية سالبة، وتحت تأثير الحقل الكهربائي، تهاجر من المصعد (القطب الموجب) نحو المهبط (القطب السالب) وبذلك تنفصل مختلف الجزيئات البروتينية و تلون ثم تقاس بواسطة جهاز قياس الكثافة الضوئية (قياس كمية الملونات المثبتة على طول الحامل). تقدم نتائج هذا الإختبار بشكلين:

- 1- المنحنى، هو نتيجة الكاملة بجهاز قياس الكثافة الضوئية لشريط الهجرة الكهربائية.
- 2- القيم العددية لكل جزء و تمثل النسبة المئوية والتركيز ب غ/ل يحسبان انطلاقا من كمية البروتين الكلية (Protidémie) وكذلك النسبة ألبومين/غلوبولينات.

المعدل المتوسط للبروتينات المصلية (السحب في أنبوب جاف) هو 65 إلى 80 غ/ل عند الشخص البالغ السليم. في البلازما (السحب في مضاد تخثر)، هذه القيمة تزيد دائما بحوالي 3 غ/ل بسبب وجود مولد الليفين و مجموع بروتينات التخثر.

البروتينات الكلية عند الولادة لا تتعدى 40 إلى 60 غ/ل لكن النسبة ألبومين/غلوبولين (1.2 إلى 1.8) نفسها عند الطفل و البالغ.

عند الرضيع، الـ γ -غلوبولينات منخفضة و يجب انتظار سنتين قبل أن تصل قيم البالغ (Weill et Batteux, 2003).

III-1-2-1-1- تغيرات البروتينوغرام أثناء الإستجابة الإلتهابية:

III-1-2-1-1- تغيرات الجزء ألبومين:

انخفاض الألبومين: Hypoalbuminémie

الألبومين ينتج فقط داخل الكبد، نقص معدله يكون دائما ناتجا عن إحدى الميكانيزمات الأربعة التالية:

- ❖ نقصان صنعه الناتج عن عجز خلايا الكبد (إلتهاب الكبد، تليفه)، إلتهاب.
- ❖ زيادة الهدم الناتج عن أمراض الغدد الصماء المكتسبة (تسمم الغدة الدرقية (thyrotoxicose)، مرض كوشين (Cushing))، أمراض إلتهابية حادة.
- ❖ فقدانه المتزايد من الجسم: تسرب بولي، هضمي أو جلدي.
- ❖ سوء تغذية حاد و مزمن ينتج عنه سوء أخذه.

ارتفاع الألبومين: Hyperalbuminémie

ليس لها مدلول مرضي عند الشخص السليم لكن عند الشخص المريض (بالمستشفى) تترجم بتركيز محلي أو عام للدم أو ناتجة عن الحقن المتواصل للألبومين.

III-1-2-1-2- تغيرات الجزء α -1- غلوبولينات و α -2- غلوبولينات:

الإرتفاع: نلاحظ ارتفاع في كلتا المنطقتين خاصة أثناء الأعراض الإلتهابية .

أثناء المرض النيفروني (syndrome néphrotique) نلاحظ أيضا ارتفاع في المنطقة α -2- غلوبولينات.

الإنخفاض: نلاحظ انخفاض بواسطة عجز كبدي خلوي، نقص التغذية، تسرب بروتيني أو تحلل دموي داخل وعائي.

III-1-2-1-3- تغيرات الجزء β -غلوبولينات:

الإرتفاع: ارتفاع في β -1 غلوبولين عن طريق الإرتفاع في الثرونسفرين (Hypertransferrinémie) في مرض فقر الدم بعوز حديدي (Anémies ferriprives).

نلاحظ ارتفاع في β -2 غلوبولين عن طريق الإرتفاع في جزيء المتمم C3 ذات أصل التهابي أو كنتيجة ثانوية لانسداد صفراوي.

المنطقة β المرتفعة في مجموعها و المرتبطة مع كتلة β - γ تترجم وجود التليف الكبدي (Cirrhose).

الإخفاض: نلاحظ انخفاض بعجز خلوي كبدي، اختلال التغذية، تسرب بروتيني متناسب مع انخفاض الثرونسفرين المهاجر إلى المنطقة γ -1.

نلاحظ أيضا انخفاض بنقص جزء المتمم C3 لاستهلاكه المرتبط بانخفاض في المنطقة β -2 التي توافق على العموم مصل غير جديد لم تطبق له هجرة كهربائية في نفس اليوم.

III-1-2-1-4- تغيرات الجزء γ -غلوبولينات:

الإرتفاع: يوجد نوعان من الارتفاع:

1- متعدد النسيلة (Polyclonale): الموافق في منحنى الهجرة الكهربائية لارتفاع منتشر(ممتد). يلاحظ في الأمراض الإلتهابية من أصل كبدي أو من أصل مناعة ذاتية أو من أصل عدوى.

2- وحيد النسيلة (Monoclonale): توافق معولا ضيقا متجانسا على منحنى الهجرة الكهربائية. يلاحظ أثناء الأمراض الخاصة بالجزء γ (gammopathies) الحميدة، الخبيثة (ورم نقي العظام (myélome)) أو ملازمة ورم لمفاوي (lymphomes).

الانخفاض: نلاحظ الانخفاض عند الرضيع (نقص ال γ -غلوبولين الفيزيولوجي)، أثناء العجز المناعي أو نتيجة استعمال الكورتيكويدات (les corticoïdes)، القوامع المناعية (les immunosupresseurs)...

III-1-3- سرعة الترسيب: La vitesse de sédimentation

سرعة الترسيب أو ال VS هو الإختبار الذي يبقى كثير الإستعمال، فهو اختبار بيولوجي بسيط للكشف عن المرض الإلتهابي لكن يجب المعرفة الجيدة لحدوده. يمكن لعوامل فيزيولوجية ما أو حالات غير التهابية أن ترفعه. حالته العادية أحيانا تطمئننا خطأ (Weill et Batteux, 2003).

بالإضافة إلى ذلك، يجب أن نعلم بأن حالات سرعة الترسيب المرتفعة بمفردها ليست نادرة (20%)! ففي حالة ارتفاع سرعة الترسيب، قبل الإستنتاج بأن هذا الارتفاع ناتج من مشكل التهابي، من الضروري إنجاز هجرة كهربائية للبروتينات المصلية للتخلص من احتمال الخلل في الغلوبولينات وحيدة أو متعددة النسيلة (dysglobulinémie mono ou polyclonale).

III-1-3-1- قياس سرعة الترسيب:

يرتكز هذا التحليل على قياس بالمليمتر طول عمود الرواسب المكونة من عناصر الدم المترسبة والبروتينات المصلية، عند وضع الدم في أنبوب ضيق يسمى أنبوب واشنطن (Tube de Westergren) منتصب عموديا.

البروتينات الإلتهابية هي المسؤولة عن تغير اللزوجة البلازمية، التي تؤدي إلى تجميع وتراص كريات الدم الحمراء على شكل لفات (rouleaux) التي ترسب بسرعة أكبر من كريات الدم الحمراء المعزولة. القراءة الأولى للنتائج تتم في حوالي ساعة؛ الثانية في حوالي ساعتين والثالثة بعد 24 ساعة. رغم أنها اعتيادية وروتينية إلا أن قياسات الـ VS في الساعة الثانية و 24 ساعة غير ضرورية لأنها لا تحمل معلومات إضافية عن القياس في الساعة الأولى (Weill et Battent, 2003 ; Autier *et al.*, 2004 ; Caquet, 2008). تعطى قيم سرعة الترسيب العادية في الجدول III.

الجدول III: القيم المعيارية لسرعة الترسيب عند الإنسان (Zerbato, 2009).

المرأة	الرجل	
20 >	15 >	الشاب
25 >	20 >	المسن

سرعة الترسيب في الساعة الثانية تعتبر عادية لما تكون أصغر من 20 ملم.

III-2-3-1- الإرتفاع غير الممرض لسرعة الترسيب:

- قياس سرعة الترسيب لا يطبق أثناء الحمل لأنه ابتداء من الثلاثي الثاني ترتفع بانتظام و القيم 40-50 ملم عادية.

- أخذ الأدوية مثل: الأسترو- بروجيستينية، الهيارين... تسرع سرعة الترسيب.

- خطأ تقني كاستعمال أنبوب غير عمودي أو غير مثبت، درجة حرارة الجسم مرتفعة جداً، سحب ضعيف من مضاد التخثر بإمكانه جعل النتائج خاطئة.
- ابتداءاً من سن الخمسين، ترتفع سرعة الترسيب مع السن، خاصة عند النساء في سن اليأس.
- فقر دم حاد يؤدي إلى تضاعف سرعة الترسيب بـ 2 أو 3 مرات.

III-1-3-3- السرعة الممرضة لسرعة الترسيب:

سرعة الترسيب سريعة يعني أن هناك حالة التهاب بدون حكم مسبق على طبيعته؛ قد يكون من أصل:

- عدوى، وهو السبب الأكثر انتشاراً. بعد الشفاء من عدوى خطيرة، قد تبقى سرعة الترسيب سريعة خلال عدة أشهر لكن بعدها تنخفض تدريجياً.
- سرطاني.
- ميثابوليزمي: نوبة نقرس (crise de goutte)
- غير نوعي: أمراض المناعة الذاتية، خراج لمفاوي.

III-1-3-4- انخفاض سرعة الترسيب بالخطأ:

هنا، سرعة الترسيب تبقى منخفضة إذن يوجد مرض التهابي. و الذي نجده في الحالات التالية:

- ازدياد كريات الدم خاصة الحمراء (Polyglobulie) بظاهرة إكثروستاتيكية، الكريات الحمراء تنمو ثانية لما يرتفع مكدهاس الدم (hématocrite)، و الذي يلغي سرعة الترسيب.
- ازدياد عدد كريات الدم البيضاء.
- مرض ازدياد اللزوجة.
- أمراض الهيموغلوبين.
- عجز في بعض البروتينات المصلية: انخفاض مولد الليفين، انخفاض الهابثوغلوبين.
- استعمال الأدوية كمضادات الإلتهاب الستيرويدية (وليست مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية).

نستنتج بأن قياس سرعة الترسيب هو اختبار غير نوعي: لما تزيد قيم العوامل الممرضة، يجب إنجاز تحليلات أخرى و دراسة عدد مكونات الدم (FNS) (Weill et Batteux, 2003 ; la numération de la formule sanguine (FNS) (Weill et Batteux, 2003 ; Autier et al., 2004 ; Caquet, 2008).

III-1-4-4- البروتينات المرحلة الحادة للإلتهاب:

قياس سرعة الترسيب (VS) هو بالتأكيد اختبار غير مكلف وبسيط الأداء، إلا أنه غير متخصص و غير حساس و يتغير ببطء شديد مع الزمن. و لذلك فمن المفيد إجراء معايرة لبروتين ذو حركية سريعة و سعة استجابة أكبر (Weill and Batteux, 2003 ; Autier *et al.*, 2004 ; Caquet, 2008).

III-1-4-1- البروتين C النشط (CRP):

بعد التحفيز، يتم الكشف عن البروتين C النشط منذ الساعة السادسة في الدم. يتراوح المعدل المصلي العادي بين 5 و 10 ملغ/ل. يتم تصنيفه في الكبد، ليس هناك اختلاف في اليوم. البروتين C النشط لا يزيد أو ينقص أثناء العدوى الفيروسية، و عليه فمعايرته مهمة للتمييز بين الإلتهابات البكتيرية و الإلتهابات الفيروسية. له زمن نصف عمر يقدر بـ 12 ساعة (Chabanne *et al.*, 2006).

III-2-4-1- التغيرات الفيزيولوجية و الممرضة:

القيمة العادية للبروتين C النشط أقل من 5 ملغ/ل، و مع ذلك تقل القيم التي تصل 10 ملغ/ل و تعتبر غير مرضية. يمكن زيادة القيمة قليلا عند النساء الحوامل و عند المدخنين بكثرة. السمنة تؤدي أيضا إلى زيادة في القيمة، فالخلايا الشحمية تنتج كمية كبيرة من البروتين C النشط و ال IL-6.

العلاج بالكورتيكويدات، مضادات الإلتهاب أو الستاتين يؤدي إلى الحد من البروتين C النشط.

يلاحظ ارتفاع في معدل البروتين C النشط أثناء الحالات الالتهابية، عدوى بكتيرية، عجز كلوي مزمن أثناء الغسيل الكلوي أو قبل، مرض الزهايمر، السرطان، الربو، هشاشة العظام (Deron, 2003 ; Ridker, 2008).

III-2- علاج الإلتهاب:

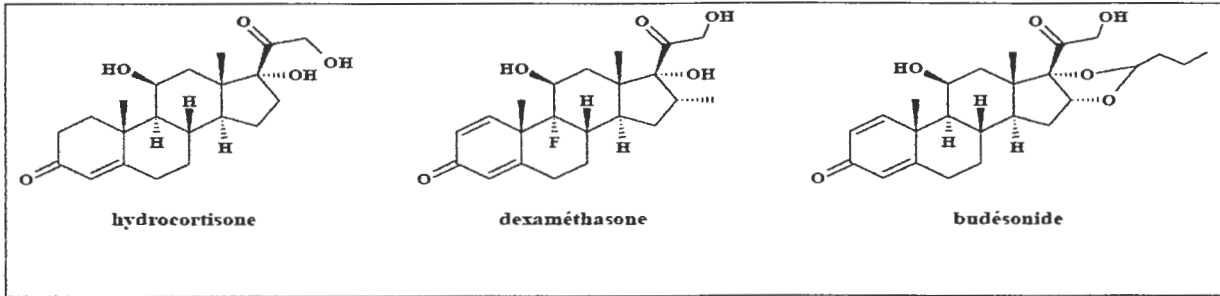
على الرغم من أن تطور الإستجابة الإلتهابية الفعالة قد يلعب دورا هاما في الدفاع عن الجسم، يمكن أن يكون في بعض الأحيان استجابة على حساب هذا الأخير. يمكن للحساسية، أمراض المناعة الذاتية، الإلتهابات الميكروبية، زرع الطعوم و الحروق أن تؤدي إلى حدوث استجابة إلهابية مزمنة. وللحد من الإستجابة الإلهابية توجد مناهج علاجية عديدة (Kindt *et al.*, 2008).

III-1-2- مضادات الإلتهاب الستيرويدية: (AIS) les anti-inflammatoires stéroïdiens

أصل الغلوسيدات القشرية (GC) (les glucocorticoïdes) هو الجزئيات الداخلية المصنعة من طرف الغدد فوق الكلوية إنطلاقا من الكوليسترول، حيث يعطي الكورتيزول الذي اشتق سنة 1937.

تؤثر الغلوسيدات القشرية على ميثابوليزم السكريات و البروتينات عند الشخص السليم و تمارس نشاطا قويا مضادا للإلتهاب في الظروف المرضية.

طورت الصناعة الصيدلانية العديد من مشتقات الكورتيزول مثل: بريدنيزون (Prednisone)، بريدنيزولون (Prednisolone)، دكسمثزون (Dexaméthasone)، استهدفت توسيع خصائصها الخاصة بالقمع المناعي و الخصائص المضادة للإلتهاب و تقليص خصائصها الهرمونية الخاصة (الشكل 9) (Laan et al., 1999).

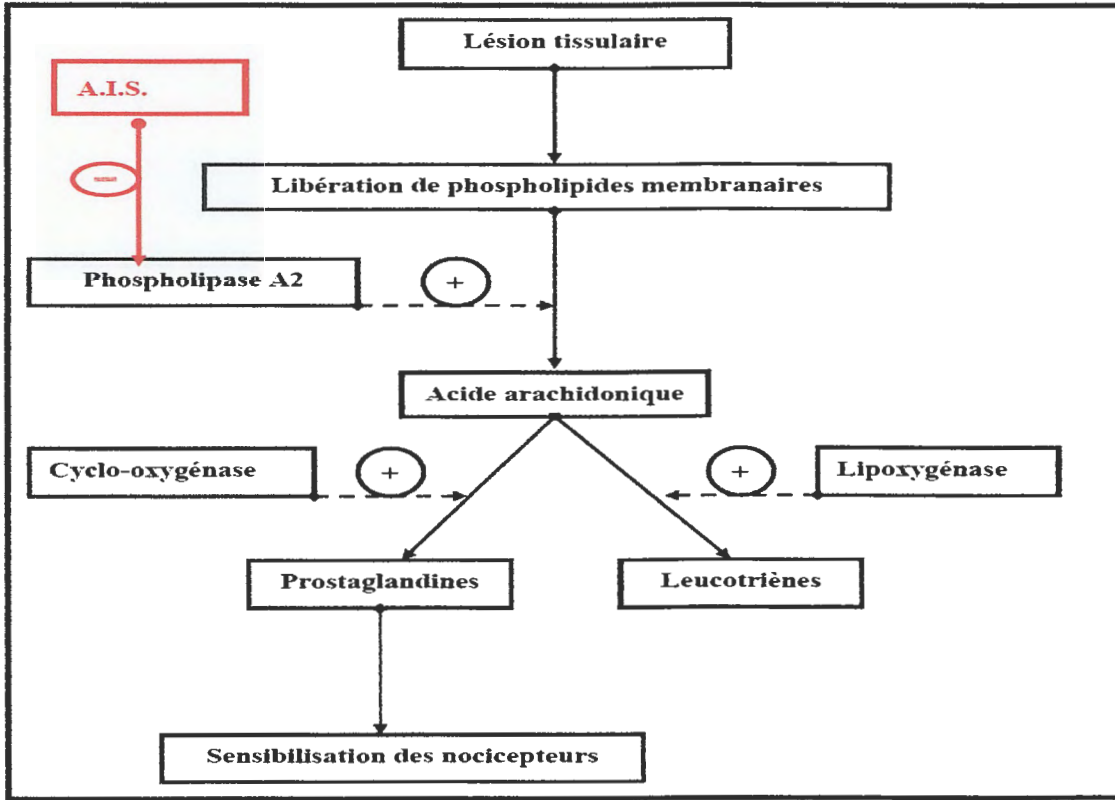


الشكل 9: أمثلة عن بنية الغلوسيدات القشرية (Hellal, 2007).

III-1-2-1-آلية التأثير:

III-1-1-2-آلية التأثير الخلوي:

الغلوسيدات القشرية عبارة عن جزيئات محبة للدهون، حيث تخترق الغشاء السيثوبلازمي لكي ترتبط على المستقبلات السيثوبلازمية عالية النوعية. هذه الأخيرة تتعرف على نواتج الميثابوليزم النشطة للكورتيزون و الكورتيزول. يدخل المعقد مستقبل-هرمون إلى النواة، و يحفز إستنساخ الـ ARN بواسطة الـ ARN بوليميراز مؤديا إلى ارتفاع في تصنيع البروتينات بواسطة الإنزيمات و تثبط تصنيع البروستاجلاندين (عامل الإلتهاب) (الشكل 10) (Meyniel et al., 1988).



الشكل 10: آلية تأثير مضادات الإلتهاب الستيرويدية (Brugere, 2001).

III-2-1-1-2- آلية التأثير النسيجي:

يتضمن نشاط المضادات الإلتهابية الستيرويدية ثلاث مستويات:

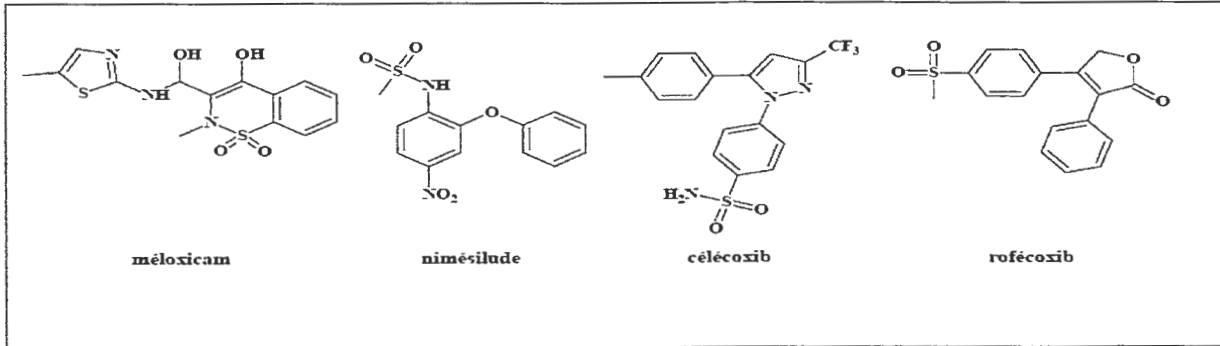
- خفض حركية الخلايا المتدخلة في الإلتهاب.
- خفض إنتاج المواد النشطة على الأوعية التي تتدخل في الظواهر الإلتهابية.
- خفض وظيفة الخلايا المناعية المتخصصة التي تتدخل في الإلتهاب المزمن (Meyniel *et al.*, 1988).

كما تثبط تكاثر وتمايز الخلايا T (Lann *et al.*, 1999).

رغم فعالية هذا العلاج إلا أن له عدة آثار عكسية على المدى البعيد تتضمن تلاشي العظم (Rehman *et al.*, 2003). اضطرابات إلكتروليتية-مائية (hydroélectrolytiques)، اضطرابات الإفراز الداخلي و الميثابوليزمي، الهضمي، الجلدي أو العيني. يكون بالمقابل استعمالها محدودا عند المرضى المقاومين للكورتيكويد (Seymour *et al.*, 2001).

III-2-2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية:

مضادات الإلتهابية غير الستيرويدية (الشكل 11) عبارة عن أحماض ضعيفة محبة للدهون، تنقسم إلى 8 مجموعات حسب نواتها الكيميائية للقاعدة: سالييلات (salicylés)، أريلاسيالات (arylacélates)، فينانات (fénamates)، إندولات (indoliques)، برويونات (propioniques)، سولفونات (sulfonanilides)، بيرازولات (pyrazolés)، أوكسيكامات (oxicams) (Bresalier, 2005). (الملاحق).



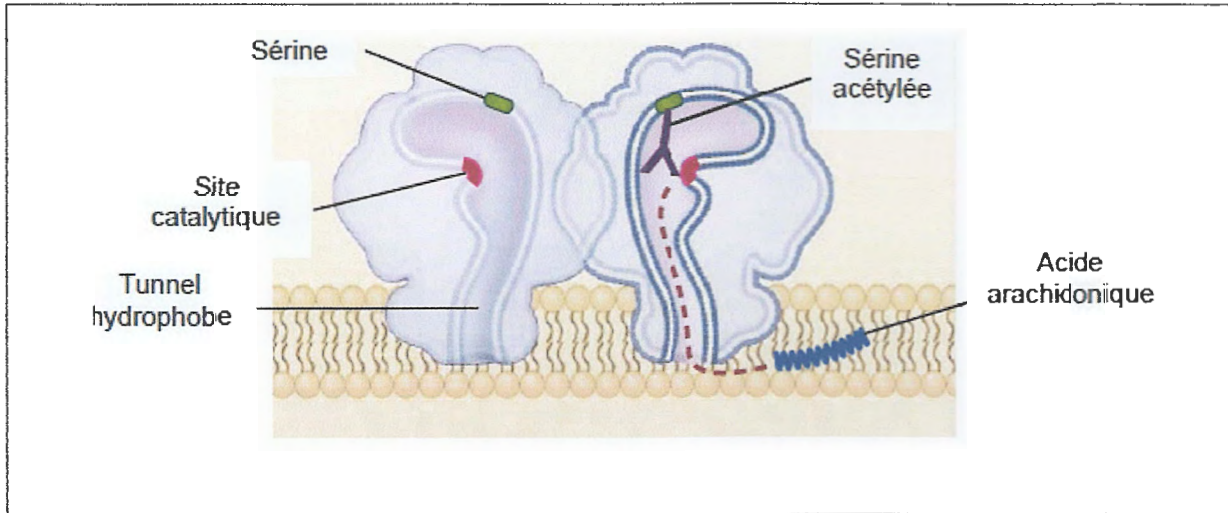
الشكل 11: بنية بعض مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية (Hellal, 2007).

العلاج المضاد للإلتهاب مخصص لمراقبة الفائض في الإستجابة غير النوعية للأنسجة و تجنب تحول المرحلة الحادة للإلتهاب إلى مرحلة مزمنة (Muster, 2005). على المستوى الخلوي، آليات التأثير تبقى غير معروفة كما ينبغي، لكن يمكن القول بأن مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية:

- تخفض إنتاج الجذور الحرة المسؤولة عن التخريب النسيجي في موقع الإلتهاب.
- تثبط العديد من الإنزيمات الغشائية للخلايا متعددة النوى المعتدلة، البالعات الكبيرة و الصفائح الدموية.
- تثبت الأغشية الليوزومية، محددة تحرير الإنزيمات.
- تثبط تشكيل الكينين، هجرة كريات الدم البيضاء و انجذابها الكيميائي.
- تثبط اندماج حمض الأرشيدونيك في الغشاء البلازمي للبالعة الكبيرة.
- تثبط تصنيع البروستاجلاندين و نتائجها، و تخفض من التفاعل الإلتهابي في المرحلة الحادة أو المزمنة (Bertin et al., 1999).

III-2-2-1- آليات التأثير:

تبعاً لأعمال العالم فان (Van) سنة 1971 (Van, 1971) نقول بأن مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية تخفض تصنيع البروستاجلاندين و ذلك بتثبيته لإنزيم السيكلو-أوكسيجيناز الذي يقوم بالتحويل الحيوي لحمض دهني ناتج من الفوسفوليبيدات الغشائية و هو حمض الأرشيدونيك (الشكل 12) (Mancianx, 1993).



الشكل 12: تمثيل تخطيطي للتثبيط غير العكوس للسيكلو-أوكسيجيناز بواسطة حمض الأستيل ساليسيليك التي تثبط حمض الأرشيدونيك (Catella-Lawson et al., 2001).

مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية تثبط الإنزيم المسؤول عن تحويل حمض الأرشيدونيك إلى بروستاجلاندين (لا تؤثر على طريق الليبو-أوكسيجيناز فترفع إذن من تصنيع اللوكوترينان) (الشكل 13). في حين تعمل مضادات الإلتهاب الستيرويدية على تثبيط الفوسفوليبياز A2 و بالتالي تثبط الطريقتين الأيضيتين لحمض الأرشيدونيك (Mancianx, 1993).

بتثبيط مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية للسيكلو-أوكسيجيناز، تمنع تصنيع البروستاجلاندين، البروستاسيكلين، الثرومبوكسان A2. هذا يبين تأثيرها المضاد للإلتهاب، المسكن للألم، المضاد للحمى و المضاد لتجمع الصفائح الدموية في الجرعات الإعتيادية، كما أن آثاره الجانبية أقل ثباتاً بالنسبة للجرعات العلاجية (Manciaux, 2001).

III-2-2-1-1- التأثير المسكن للألم لمضادات الإلتهاب غير الستيرويدية:

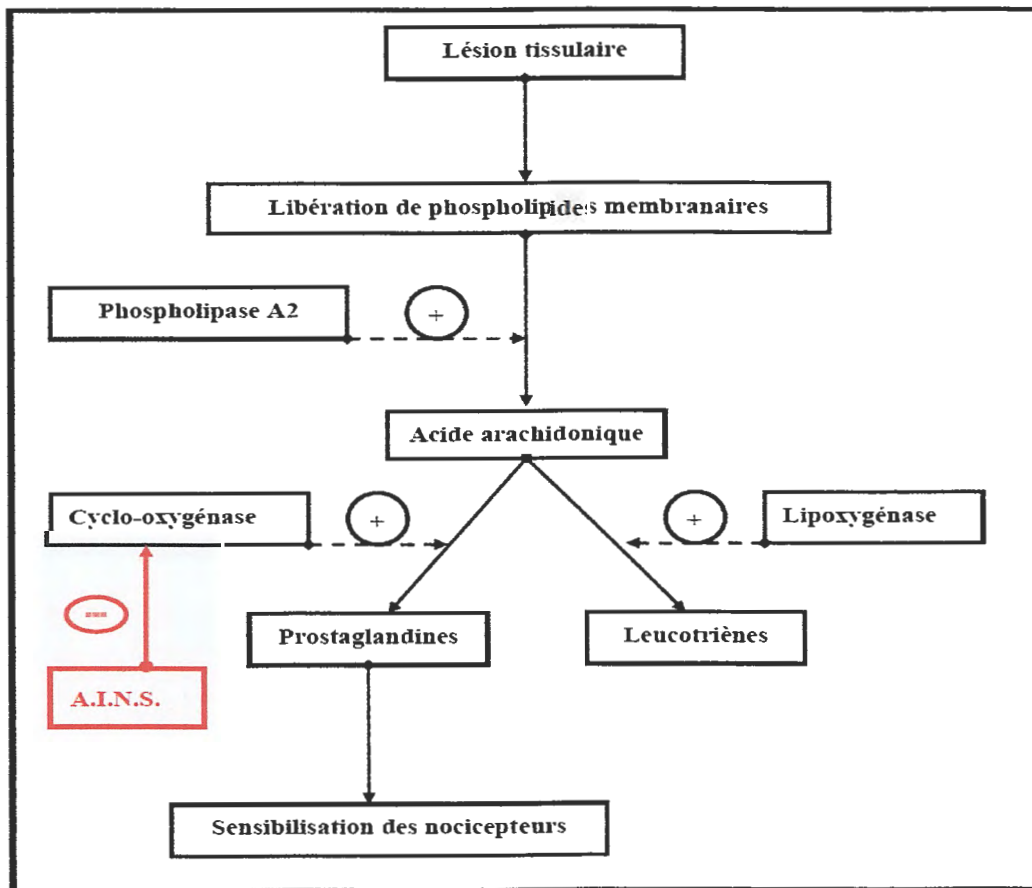
يتمارس عادة على المستوى المحيطي و المركزي لكن يسود التأثير المحيطي (Neal, 2001). تختلف جدا عن المورفينات، تأثيرها المسكن للألم عادة مرتبط مع التأثيرات المضادة للإلتهاب و يتركز أساساً و ليس حصرياً على تثبيط السيكلو-أوكسيجيناز في الأنسجة الملتهبة. التأثير الأساسي لمضادات الإلتهاب غير الستيرويدية هو إلغاء فرط حساسية الألم الناتج عن الإلتهاب، و الذي يتناقض مع مضادات الإلتهاب الستيرويدية التي تتفاعل مباشرة و بسرعة أقل، فتنقص الودمة المحلية.

III-2-2-2-1-2- التآثير المضاد للإلتهاب:

دور البروستاجلاندين هو حدوث تمدد الأوعية و زيادة النفاذية الوعائية أثناء الإلتهاب، و يكون التأثير المضاد للإلتهاب خفيفا، يسكن الوجع أحيانا لكن ليس أثناء سير المرض.

III-3-1-2-2-3- التآثير المضاد للحمى:

في حالة الحمى، ينتج تحرير IL-1 (مولد حرارة و حمى داخلي) من طرف كريات الدم البيضاء، يؤثر هذا مباشرة على المركز المنظم للحرارة في تحت المهاد البصري (hypothalamus) لرفع درجة حرارة الجسم. هذا الأثر مرتبط بارتفاع معدل البروستاجلاندين المخية (مولدات حرارة داخلية) (Bannwarth et berenbaum, 1999).



الشكل 13: آلية تأثير مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية (Combrisson, 2001).

III-3-2-3- مضادات الإلتهاب الإنزيمية: Les anti-inflammatoires enzymatiques

تملك مضادات الإلتهاب الإنزيمية آلية تأثير مختلفة تماما عن المضادات السابقة، لها تأثير محلل للبروتينات حيث تحدم المكونات الخلوية و المنتشرة (Muster, 2005).

خاتمة

تدل العديد من المعطيات العلمية على أن سيرورة التفاعل الإلتهابي تلعب دورا هاما في الإصلاح النسيجي و هذا بإزالة الأنسجة الميتة عن طريق زيادة عدد كريات الدم البيضاء البالعة، زيادة التصريف الليفى في منطقة الإصابة، كذلك توفير المدد الغذائي بأقصى مستوياته إليها و إزالة أو تخفيف السموم بها و التخلص من الجراثيم و سمومها عن طريق تكثيف كريات الدم البيضاء و مضادات السموم.

رغم كل هذه الفوائد الجمة إلا أن التفاعل الإلتهابي إن لم يتم علاجه فإن نتائجه وخيمة، و هذا بتطوره إلى الإلتهاب المزمن، الذي يسبب أمراض إلتهايبية و مناعية ذاتية قد تؤدي بحياة الكائن الحي.

لا يتم التخلص من هذه الأمراض إلا بعلاجها و هذا عن طريق استعمال المضادات الإلتهايبية التي من بينها مضادات الإلتهاب الستيرويدية و غير الستيرويدية حيث تعمل على تثبيط إنزيم الـ cyclooxygenase و التخفيف من حدة الإلتهاب، و مضادات الإلتهاب الإنزيمية. لكن رغم التأثير الفعال لهذه المضادات إلا أنها لا تخلوا من الآثار الجانبية غير المرغوب فيها و التي تكون أحيانا مضرّة بصحة الكائن الحي و اختلال نظامه البيوكيميائي الداخلي.

هناك حاليا أبحاث حديثة تسعى إلى إيجاد مضادات التهاب نباتية تخلو من الأضرار الثانوية، قد يتم التطرق إليها مستقبلا كبحت مستقل لتوضيح ما وصل إليه العلم في هذا المجال.

الملحق: الأشكال الرئيسية لمضادات الإلتهاب غير الستيرويدية (Yavo, 2005).

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi-vie D'élimination	Liste
SALICYLE	Ac. Acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine	Aspégic Bayer Aspégic Upsa Aspégic	Cp 500 mg Cp eff. 1g Sach. 0,5-1g	3 à 6 g	20 minutes (dose dépendante)	Hors liste
	Carbasalate calcique + métoclopramide	Cephalgan/Solupsan	Sach. (900mg, 10mg)	1 à 2 sachets		II
	Diflunisal	Dolobis	Cp 250 mg	0,5 - 1 g	8 - 12 heures	II
PROPIONIQUE	Ibuprofène	Brufen Advil ou Nureflex Antarène	Cp 400 mg/suppo 500 mg Cp 200 - 400 mg Cp 100 - 200 - 400 mg	1200(moy)-2400mg(max) 1200mg	2 heures	II Hors liste
	Pénoprofène	Nalgésic	Cp 300 mg	900 - 1500mg	2 heures	II
	Flurbiprofène	Antadys ou Cébutid Cébutid LP	Cp 50-100 mg Gél. 200 mg LP	100 - 300mg 200mg	4 heures	II II
	Kétoprofène	Profénid ou Kétum	Cp 100 mg-Gél 50 mg	150 - 300mg	1,5 - 2 heures	II
		Topfena	Gél 50mg	150 - 300mg	1,5 - 2 heures	
		Topfena LP	Gél 100 mg LP- 200 mg LP	200 mg		
	Naproxène	Bi-profénid	Cp 150 mg	150 - 300 mg	3,6 heures	II
		Profénid LP ou KétumLP	Cp ou Gél 200 mg LP IM 100 mg/ IV 100 mg	200 mg	1,5 - 2 heures	II
		Toprec	Cp 25 mg	25 - 75 mg	1,5 - 2 heures	II
	Naproxène sodique	Naprosyne	Cp 250-500-750 -1000 mg Suppo 500 mg	500 - 1000 mg	15 heures	II
		Alève	Cp 220 mg	220 - 440 mg	13 heures	II
		Apranax	Cp 275-550-750 mg Suppo 500 mg	550 - 1100 mg	13 heures	II
	Ac. Tiaprofénique Alminoféne	Surgam	Cp 100 - 200 mg	300 - 600 mg	1,5 - 2,5 heures	II
Minalfène		Cp 300 mg	600 - 900 mg	3 heures	II	
FENAMATE	Ac. Niflumique	Nifluril	Gél. 250 mg Suppo 700 - 400mg(Enf)	500 - 1500 mg	4 - 6 heures	II
	Ac. Méfénamique	Ponstyl	Gél 250 mg	500 - 1500mg	2 - 4 heures	II

الملحق (تابع): الأشكال الرئيسية لمضادات الإلتهاب غير الستيرويدية (Yavo, 2005).

ARYLACETATE	Diclofénac	Voldal ou Voltarène Voltarène LP	Cp 25-50-100 mg Cp 75-100 mg LP Suppo 100 - 25 (Enf)mg IM 75 mg Granulés 50 mg	75 - 150 mg 75 - 150 mg - 100mg(LP)	1 - 2 heures	II
		Flector		50 - 150 mg	1 - 2 heures	II
	Nabumétone Diclofénac+ misoprolol	Nabucox Artotec	Cp 1000 mg Cp 75mg / 0,2mg 50mg/ 0,2mg	1000 - 2000mg 75 - 150mg	20 - 24 heures 1 - 2 heures	I I
INDOLIQUE	Indométacine	Indocid	Gél 25mg Suppo 50-100 mg	50 - 200 mg	2 - 12 heures	I I
		Chrono-indocid	Gél 75 mg	75-150 mg		
	Sulindac Etodolac	Arthrocin	Cp 100 - 200 mg	200 - 400mg	8 - 16 heures 7 heures	I I
		Lodine Lodine LP	Cp 200-300mg Cp 400 mg LP	400 - 600mg 400 mg (LP)		
OXICAM	Piroxicam β- cyclodextrine Piroxicam	Brexin ou Cycladol Inflacel ou Olcam Feldène ** Flexirox	Cp 20 mg Gél 10-20 mg Suppo 20 mg IM 20 mg Lyoph 20 mg	20 - 40 mg 20 - 40 mg	50 heures 50 heures	I I
		Proxalyoc		20 - 40 mg	50 heures	I
		Ténoxicam	Tilcotil	Cp 20 mg Suppo 20 mg IM 20 mg	10 - 20 mg	70 heures
	Méloxicam	Mobic	Cp 7,5-15 mg Suppo 7,5-15 mg IM 15 mg (retiré)	7,5 - 15 mg	20 heures	I
	PYRAZOLE	Phénylbutazone	Butazolidine	Cp 100 mg Suppo 250 mg	200 - 600mg	75 heures
SULFONANILIDE	Nimésulide	Nexen	Cp 100 mg	200 mg	2 - 5 heures	I
COX-2	Célécoxib	Célébrex	Gél. 100mg - 200 mg	200 - 400 mg	11 heures	I
	Rochevib	Vioxx (Retire du marché en 2004)	Cp 12,5 mg - 25 mg	12,5 - 25 mg	17 heures	I

Aggarwal B.B., Eessalu T.E., Hass P.E. (1985). Characterization of receptors for human tumour necrosis factor and their regulation by gamma-interferon. *Nature* 318. p: 665-667.

Alsaleh G, Messer L, Semaan N, Boulanger N, Gottenberg JE, Wachsmann D. (2007). BAFF synthesis by rheumatoid synoviocytes is positively controlled by integrin $\alpha 5\beta 1$ stimulation and negatively regulated by TNF α and TLR ligands. *Arthritis Rheum* (in press).

Aringer M, Steiner G, Graninger WB, Hofler E, Steiner CW, Smolen JS. (2007). Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 56. p: 9-274.

Autier J, Miyara M, Buyse S. (2004). Module 8 : immunopathologie, réaction inflammatoire. item 112, editor. Issy-les-Moulineaux: Estem. p192.

Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ. (2003). Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl AcadSci USA*; 100. p: 5-2610.

Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM. (2005). Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*; 7. p: R359-R369.

Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, Wyns B, Boullart L. (2004). Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50. p: 41-2931.

Baeten D, Steenbakkers PG, Rijnders AM, Boots AM, Veys EM, De Keyser F. (2004). Detection of major histocompatibility complex/human cartilage gp-39 complexes in rheumatoid arthritis synovitis as a specific and independent histologic marker. *Arthritis Rheum*; 50. p: 51-444.

Bannwmih B., Berenbaum F. (1999). Nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens : donneurs de NO et inhibiteurs sélectifs de COX-2. *Rev Méd Interne*; 20 suppl 3. p: 5-341.

Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantscheff P, Allez M. (2007). CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*; 117. p: 74-1566.

Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L. (2001). The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*; 27. p: 1-20.

Bertin O, Vergne P. (1999). Le journal français de l'orthopédie sur le web [en ligne]. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens, MO n°89. Disponible sur : <http://www.maitrise-orthop.com/> (page consultée le 10.10.2010).

Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. (2007). Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? . *Arthritis Rheum*; 56. p: 44-1736.

Black R., Rauch C.T., Kozlosky C.J., Peschon J.J., Slack J.L. (1997). A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 385. p: 33-729.

Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. (2001). Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*; 294. p: 3-1540.

Bresalier R.S. (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib 111 a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 352. p: 1092-1102.

Brugere H. (2001). Les corticoïdes In : Pharmacologie. (Fascicule 1). Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Physiologie et Thérapeutique. p: 107-123.

Caquet R. (2008). 250 examens de laboratoire : prescription et interprétation. Paris: ElsevierMasson. p 437.

Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*; 345. p: 1809-1817.

Chabanne L, Ponce F, Prélaud P. (2006). Immunologie clinique du chien et du chat : Elsevier Masson. p 374.

Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. (2004). Immunologie Clinique. 4^eedition De Boeck. Université rue des Minimes 39, B-1000 Bruxelles. p 24.

Chapuy-Regaud S, Sebbag M, Baeten D, Clavel C, Foulquier C, De Keyser F. (2005). Fibrin deimination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides. *J Immunol*; 174. p: 64-5057.

Combrisson H. (2001). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) In : Pharmacologie. (Fascicule 1). Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Physiologie et Thérapeutique. p: 97-106.

Coombes, J.L. and F. Powrie. (2008). Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol*, 8(6). p: 46-435.

Cotran, R. S. (1999). Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia ; Montreal: Saunders. Xv. p 1425.

Daley, J.M. (2010). The phenotype of murine wound macrophages. *J Leukoc Biol*, 87(1). p: 59-67.

Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A. (2002). Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*; 346. p: 60-2053.

Deron S. (2003). C-reactive protein: everything you need to know about CRP and why it's more important than cholesterol to your health. New York: McGraw-Hill Professional. p 208.

Dubost J, Soubrier M, Meunier M, Sauvezie B. (1994). De la vitesse de sédimentation au profil protéique. *Rev Med Int* 15. p: 33-727.

Durand DV, Rousset H, Bienvenu J, Sibille M. (1999). Le syndrome inflammatoire. In : *Diagnostics difficiles en médecine interne*. Paris : Maloine. p: 32-913.

Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, Ochoa LA, Mahgoub A, Waldschmidt TJ. (2006). A missense mutation in *pstpip 2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone*; 38. p: 7-41.

Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A. (2005). Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet*; 42. p: 7-551.

Gavanescu I, Kessler B, Ploegh H, Benoist C, Mathis D. (2007). Loss of Aire-dependent thymic expression of a peripheral tissue antigen renders it a target of autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104. p: 7-4583.

Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI. (2006). Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*; 355. p: 92-581.

Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T. (2002). Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet*; 10. p: 21-217.

Gordon, S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 3(1). p: 23-35.

Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T. (2006). Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*; 103. p: 5-2770.

Grateau G. (2004). Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatol*; 43. p: 5-410.

Gregersen PK, Behrens TW. (2006). Genetics of autoimmune diseases-disorders of immune homeostasis. *Nat Rev Genet*; 7. p: 28-917.

Guedes C., Dumont-Fischer D., Leichter-Nakache S., Boissier M. C. (1999). Mortality in rheumatoid arthritis. *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 66 : 492-498.

Hachulla E, Flipo RM, Hatron PY, Devulder B. (1993). Vitesse de sédimentation. In: *Maladies inflammatoires*. Paris : Masson. p: 7-11.

- Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D. (2005).** Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 64. p: 8-834.
- Hellal M. (2007).** Thèse de doctorat : Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine. Université Louis Pasteur (Strasbourg I). p: 15-36.
- Hoffman HM, Patel DD. (2004).** Genomic-based therapy: targeting interleukin-1 for autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*; 50. p: 9-345.
- Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, Arkwright PD, Selz F, Prieur AM. (2004).** Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med*; 351. p: 18-1409.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J. (2001).** Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*; 411. p: 599-603.
- Janeway, C. (2001).** Immunobiology : the immune system in health and disease. 5th ed. New York: Garland Pub. Xviii. p 732.
- Jennette JC, Falk RJ. (2007).** Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*; 19. p: 6-10.
- Jensen, P.E. (2007).** Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol*, 8(10). p: 8-1041.
- Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. (2007).** Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med*; 13. p: 552-9.
- Kapsenberg, M.L. (2003).** Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol*, 3(12). p: 93-984.
- Kindt T. J., Goldby R. A., Osborne B. A. (2008).** Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. 6^e édition, Dunod. Paris. p: 341-350.
- Koshino T, Arai Y, Miyamoto Y, Sano Y, Itami M. (1996).** Airway basophil and mast cell density in patients with bronchial asthma: relationship to bronchial hyper responsiveness. *J. Asthma* 33. p: 89-95.
- Korzenik JR. (2007).** Is Crohn's disease due to defective immunity? *Gut*; 56. p: 2-5.
- Kremer Hovinga IC, Koopmans M, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. (2007).** Chimerism in systemic lupus erythematosus-three hypotheses. *Rheumatol*; 46. p: 8-200.

- Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J. (2005).** Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*; 7. p: R569-R580.
- Kruithof E, Van den Bossche V, De Rycke L, Vandooren B, Joos R, Canete JD. (2006).** Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondylarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*; 54: 604-2594.
- Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ. (2007).** Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*; 83. p: 60-251.
- Laan R.F., Jansen, T.L., Van Riel, P.L. (1999).** Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38. p: 6-12.
- Limbour P., DE MELO G. (1995).** La prescription post-opératoire en chirurgie buccale. Actual. *Odonto-stomatol*, 190. p: 205-213.
- Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. (1997).** A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyodermagangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo ClinProc*; 72. p: 611-5.
- Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. (2005).** Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*; 52. p: 6-1283.
- Manciaux M.A. (1993).** Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques. *Ed Masson*. p: 115-118.
- Martinez, F.O., L. Helming, and S. Gordon. (2009).** Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*. 27. p: 83-451.
- Martinon F, Pettrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. (2006).** Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*; 440. p: 41-237.
- Matzinger P. (2002).** The danger model: a renewed sense of self. *Science*; 296. p: 5-301.
- McGonagle D, Gibbon W, Emery P.(1998).** Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*; 352. p: 1137-40.
- Meyniel. G, Mathe. G. Meyniel. (1988).** Pharmacologie clinique, base de la thérapeutique. N° 5442. Paris – Expansion. p 2353.
- Muster D. (2005).** Médicaments de l'inflammation. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), stomatologie, 22-012-C-10.*
- Neal M. (2001).** Anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Pharmacologie médicale. Seconde édition Française. Ed De Boeck.* p: 70-71.

- Nguyen Huu S, Dubernard G, Aractingi S, Khosrotehrani K. (2006).** Fetomaternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev*; 2. p: 6-111.
- NenciA, Becker C, Wullaert A, Gareus R, Van Loo G, Danese S. (2007).** Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*; 446. p: 61-557.
- Nomura T, Sakaguchi S. (2007).** Foxp3 and Airein thymus-generated Treg cells: a link in self-tolerance. *Nat Immunol*; 8. p: 4-333.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R. (2001).** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*; 411. p: 6-603.
- Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R. (2003).** Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol*; 30. p: 2014-8.
- Payment P, Trudel M. (1989).** Manuel de techniques virologiques. Québec: Presses de l'Université du Québec. p 350.
- Petrilli V, Papin S, Tschopp J. (2005).** The inflammasome. *Curr Biol*; 15. p: R581.
- Piva E, Sanzari MC, Servidio G, Plebani M. (2001).** Length of sedimentation reaction in undiluted blood (erythrocyte sedimentation rate): variation with sex and age and reference limits. *Clin Chem Lab Med*; 39.p: 4-451.
- Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P. (2009).** A available from:
http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno_1.pdf.
- Rehman Q., Lane N.E. (2003).** Effect of glucocorticoids on bone densit. *Med. Pediatr. Oncol*, 41. p: 212-216.
- Revillard J. P. (2001).** Immunologie. 4^e édition, De Boeck. Université rue des Minimes 39, B-1000 Bruxelles. P 219.
- Ridker P. (2008).** CRP: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 55(2). p: 15-209.
- Riemersma S, Vincent A, Beeson D, Newland C, Hawke S, Vernet-der Garabedian B. (1996).** Association of arthrogyrosis multiplex congenital with maternal antibodies inhibiting fetal acetylcholine receptor function. *J Clin Invest*; 98. p: 63-2358.
- Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A. (2007).** Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*; 39. p: 596-604.
- Russo-Marie F., Peltier A., Polla B. (1998).** L'Inflammation. John Libbey Eurotext, Paris.

- Sarkar K, Miller FW. (2004).** Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004; 3. p: 63-454.
- Seymour H.E., Worsley A., Smith J.M., Thomas S.H. (2001).** Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 51. p: 8-201.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. (2003).** Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*; 425. p: 21-516.
- Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA. (2003).** Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100. p: 6-13501.
- Sibilia J. (2007).** Comment définir et classer les maladies inflammatoires? . *Revue du Rhumatisme* 74. *Elsevier Masson*, France. p: 714-725.
- Strober W, Fuss I, Mannon P. (2007).** The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*; 117. p: 21-514.
- Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. (2006).** A high resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis : are they the same? *Arthritis Rheum*; 54. p: 33-1328.
- Vane J.R. (1971).** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol*; 231. p: 5-232.
- Vivier, E. (2008).** Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*, 9(5). p: 503-10.
- Wall C. (2012).** *Inflammation*. [en ligne]. Call Me The Doctor. Disponible sur : < <http://callmethedoctor.co.uk/immunology/inflammation/> > (consulté le 02.02.2013).
- Weill B, Batteux F. (2003).** Immunopathologie et réaction inflammatoire. Bruxelles: De Boeck. p 310.
- Yavo M. (2005).** Thèse de doctorat: Anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les personnes âgées en médecine de ville, enquête sur le suivi des recommandations en côte d'or et en lorraine. Université Henri Poincaré, Nancy I. p: 22-23.
- Zaph C, Troy AE, Taylor BC, Berman-Booty LD, Guild KJ, Du Y. (2007).** Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis. *Nature*; 446. p: 6-552.
- Zerbato M. (2009).** Thèse de doctorat : Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C réactive au cabinet de pédiatrie. Université Henri Poincaré– Nancy 1. p 27.

<p>الأستاذة المشرفة: حيرش صليحة</p> <p>من تقديم: مخناشة فتيحة</p> <p>مصباحي سميرة</p>	<p>العنوان: دراسة نظرية للتفاعل الإلتهابي</p> <p>التاريخ: 2013/09/16</p>
<p>الملخص:</p> <p>التفاعل الإلتهابي عبارة عن استجابة العضوية لهجمات ذات أصل فيزيائي: الحرارة، البرودة، الإشعاعات المؤينة أو عناصر صلبة (خارجية أو داخلية) مثل الميكروبات الممرضة و لسعات الحشرات. قد يكون التفاعل الإلتهابي حادا أو مزمنًا، هكذا يدوم عدة أسابيع وحتى سنوات. يعتبر مفهوم IMID ثورة بالنسبة لمقاربات مفاهيم الأمراض الإلتهابية، فالعديد من هذه الأمراض يتعلق بآليات تعتبر ذات صلة بخلل مناعي. تجمع هذه الإصابات تحت مصطلح IMID (الأمراض الإلتهابية ذات وساطة مناعية) و تضم ثلاث مجموعات نوزولوجية كبرى: أمراض المناعة الذاتية الشاملة (غير المتخصصة بعضو) والمتموضعة (المتخصصة بعضو)، أمراض المناعة الذاتية، الأمراض الإلتهابية بميكانيزم غير محدد وتضم خاصة الأمراض ذات مسبب دوائي، أو شبه الوريحي التي تكون آليتها لا تتعلق بالمناعة الذاتية. يمكن للإلتهاب أن يشخص بعدة اختبارات مثل سرعة الترسيب أو البروتين C. تبعا لآليات تأثيرها، نميز ثلاثة أنماط من مضادات الإلتهاب: مضاد الإلتهاب الستيرويدي (AIS)، مضادات الإلتهاب غير الستيرويدي (AINS) ومضادات الإلتهاب الازيمية.</p> <p>الكلمات المفتاحية: الإلتهاب، الأمراض الإلتهابية، مضادات الإلتهاب الستيرويدي، مضادات الإلتهاب غير الستيرويدي.</p>	
<p>Résumé :</p> <p>La réaction inflammatoire est la réponse de l'organisme à une agression ayant pour origine des éléments physiques : chaleur, froid, rayonnements ionisants... ou des éléments solides exogènes ou endogènes : les pathogènes microbiens, piquûre d'insecte.....La réaction inflammatoire peut être aiguë ou chronique et peu durer des semaines, voire des années. Le concept d'IMID est une révolution dans l'approche conceptuelle des maladies inflammatoires. De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires. Ces affections récemment regroupées sous le terme d'IMID (immune mediated inflammatory diseases) comprennent trois grandes entités nosologiques : les maladies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe) et localisées (spécifiques d'organe), les maladies auto- inflammatoires et les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé comprenant, notamment, des affections iatrogènes ou paranéoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immun .L'inflammation peut être diagnostiquée par plusieurs tests tels que la vitesse de sédimentation et la protéine C. En fonction de leurs modes d'action, on distingue 3 types d'anti-inflammatoires: les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires enzymatiques.</p> <p>Mots-clés: Inflammation, Maladies inflammatoires, Anti-inflammatoires stéroïdiens, Anti-inflammatoires non stéroïdiens.</p>	
<p>Summary:</p> <p>The inflammatory response is the body's response to an attack originating physical elements: heat, cold, radiation ... or solids exogenous or endogenous: microbial pathogens, insect bite The inflammatory reaction can be acute or chronic and last for weeks or even years. The concept of IMID is a revolution in the conceptual approach of inflammatory diseases. Many inflammatory diseases are related to the mechanisms considered dysimmune. They recently grouped under the term IMID (immune mediated inflammatory diseases) include three major nosological entities: the systemic autoimmune diseases (non-specific body) and localized (organ-specific), auto-inflammatory diseases, inflammatory diseases of unknown mechanism including, in particular, iatrogenic disease or paraneoplastic whose mechanism is not autoimmune. Inflammation can be diagnosed by several tests such as sedimentation rate and protein C. Depending on their mode of action , there are three types of anti-inflammatory drugs: - anti-inflammatory drugs (AIS) - anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and anti-inflammatory enzymes</p> <p>Key words: Inflammatory diseases, Inflammation, Anti-inflammatory treatment</p>	