الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة 20 اوت 1955- سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA



Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé :

Étude des variations du cuivre sérique et de la myéloperoxydase au cours de la réponse inflammatoire évaluée par la protéine C-réactive

Présenté Par : Dendene Aya

Charime Malak Fatima

Chalabi Nadine

Membre de Jury :

Dr Bouhaddouda Nabila (MCA)	**Président**	**Université du 20 Août 1955 – Skikda**
Dr Belambri Sahra Amel (MCA	**Promoteur**	**Université du 20 Août 1955 – Skikda**
Dr Ouamane Souhila (MCA)	**Examinateur**	**Université du 20 Août 1955 – Skikda**

Année universitaire 2025/2026


بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre plus sincère gratitude envers Dieu, sans lequel la réussite de ces études et de cette recherche n'aurait pas été possible.

Nos remerciements particuliers vont à notre encadrante, Dr. Belambri Sahra Amel, pour sa confiance et sa patience. Merci de nous avoir honorés en acceptant de diriger ce travail. Nous lui exprimons nos sentiments de reconnaissances les plus sincères pour sa précieuse aide ses encouragements et ses conseils.

Nous tenons à remercier Dr Ouamane Souhila d'avoir accepté la présidence du jury de notre travail, qu'élle trouve ici l'expression de notre respect le plus profond.

A notre examinatrice Dr. Bouhadouda Nabila qui nous a fait le plaisir d'examiner ce travaille, nos hommages particuliers.

Nos sentiments de reconnaissance et Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Merci

Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Hamdoullah,

Pour tout pour la force dans la faiblesse, pour la patience dans l'épreuve et pour la lumière qui a guidé mes pas jusqu'à l'aboutissement de ce travail.

À moi-même

Je dédie ce mémoire à moi-même, pour tous les efforts que j'ai fournis tout au long de mes études.

Ce parcours n'a pas toujours été facile, mais j'ai fait preuve de patience, de motivation et de persévérance pour continuer et ne pas abandonner.

Il y a eu des moments de doute et de fatigue, mais j'ai toujours essayé de rester forte et de croire en mes capacités.

Aujourd'hui, je suis fière du chemin que j'ai parcouru et des expériences que j'ai vécues.

Ce travail représente une étape importante de ma vie et le résultat de tout mon engagement.

À mon cher père

Je remercie mon père Mohammed, qui est la personne qui m'a le plus encouragée et qui m'a donné la force de continuer.

Je le remercie pour tous ses efforts et son soutien.

Merci pour les sacrifices qu'il a faits afin de me permettre d'étudier dans de bonnes conditions.

Je lui suis également reconnaissante pour sa confiance en moi et pour son encouragement tout au long de mes études.

Malgré toutes les difficultés et les moments difficiles que nous avons traversés, tu es toujours resté présent à mes côtés et m'a donné la force de continuer

À ma chère mère

Je remercie profondément ma mère Samira, la personne la plus chère à mon cœur.

Merci pour ton amour infini, ta tendresse et ta présence constante à mes côtés.

Tu as toujours cru en moi, même dans mes moments de doute, et tu m'as donné la force de continuer sans jamais abandonner. Tes sacrifices, ta patience et tes prières ont été ma plus grande force.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices, et ce succès est avant tout le tien. Que Dieu te préserve et t'accorde une longue vie pleine de santé.

Aya

Dédicace

Hamdoulilah

À ceux qui ont rendu ce rêve possible...

À Allah, La source de toute force. Merci pour la patience dans l'épreuve, la lumière dans les moments sombres et chaque souffle qui m'a permis d'arriver ici. Tout ce que je suis, je le dois à Ta grâce. Alhamdulilah pour la vie et la réussite.

À moi-même,

À la persévérance que j'ai su préserver, à la discipline que j'ai cultivée et aux efforts que j'ai choisi de ne jamais abandonner. Aux jours de doute où j'ai continué malgré tout, et aux moments difficiles que j'ai transformés en force et en maturité. Ce mémoire est le reflet de mon engagement, de mon évolution et de la confiance que j'ai appris à construire. Je me le dédie avec gratitude, fierté et respect.

Et parce qu'aucun chemin ne se construit seul...

À ma grand-mère Aïcha,

Tu nous as quittés, mais ton souvenir demeure gravé à jamais dans nos cœurs. Ta douceur, ta bonté et tes prières ont été une bénédiction tout au long de ma vie. Ce travail, ce succès, est un cadeau que je t'offre du fond du cœur, là où tu te trouves. J'aurais tant aimé que tu sois là pour le voir, pour partager cette fierté avec moi. Mais je sais que de là-haut, tu souris et tu veilles sur nous,tu me manques profondément . Repose en paix, chère mamie, Qu'Allah t'accorde Sa miséricorde infinie, t'accueille dans Son vaste Paradis et fasse de toi l'une des habitantes d'Al-Firdaws, Amine.

À mes très chers parents Nawel et Karim,

Avec tout mon amour, ma profonde gratitude et mon immense respect.

Merci pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices, vos prières et votre soutien sans faille. Vous avez toujours été ma plus grande force et la source de ma réussite.

Que ce mémoire soit le témoignage de ma reconnaissance et une humble récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie.

A toi maman chérie Mon cœur mon paradis et mon âme, tu es la raison de mes sourires et la force qui ma portée dans les moments où je n'avais plus de force. Sans toi, je ne serais rien, et grâce à ton amour infini et tes prières, j'ai pu arriver jusqu'ici. Je t'aime d'un amour qui ne s'explique pas avec des mots.

À mes soeurs et mon frère :

Ikram , Aya , Amdjed

Merci pour votre présence, votre affection et vos encouragements qui m'ont accompagnée tout au long de ce parcours.

Malak

Dédicace

Louange à Dieu seul.

Je tiens avec un grand plaisir à dédier ce modeste travail :

À ma chère maman, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices, ainsi qu'à mon cher papa pour son amour et son dévouement.

À vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Aucune dédicace ne saurait témoigner de mon profond amour, de mon immense gratitude et de mon plus grand respect, car je ne pourrai jamais oublier la tendresse et l'amour dont vous m'avez toujours entourée depuis mon enfance.

À ma sœur, Chahrazed et ma sœur jumelle Hanine, ainsi qu'à mon frère Siefeddine, qui m'ont chaleureusement soutenue et encouragée tout au long de mon parcours.

À la mémoire de ma chère tante, qui restera à jamais gravée dans mon cœur. Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection et un humble hommage à son âme.

Une dédicace spéciale à ma promotrice, Dr Belambri Sahra Amel, pour son soutien constant et ses encouragements.

Que Dieu la récompense pour toute sa bonté.

À ma famille, à mes amis et à toutes les personnes qui m'ont aidée, de près ou de loin, à atteindre mon objectif.

À vous tous, je dédie ce travail.

Nadine

Liste des figures et des tableaux

1. Liste des figures

Figure 1 : Modifications vasculaires **(Kumar et al., 2013).**……5
Figure 2 : Migration Trans-endothéliale des leucocytes **(Weill et batteux, 2003). ……6**
Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'inflammation chronique **(Sharma et al., 2016). ……6**
Figure 04 : Préparation de Solutions de travail : **(A).** KCl, $Na_2HPO_4(H2O)_2$, KH_2PO_4,**(B).** Solution tampon PBS, **(C).** Solution d'ortho-dianisidinedihydrochoride, **(D).** Solution de H_2O_2**…….24**
Figure 05 : Prélèvement sanguin**……..…25**
Figure 06 : centrifugation **Biosystem BA200**…….……...**26**
Figure 07 : Dosage de la protéine sérique CRP : **(A)** l'analyseur de biochimie Biosystem BA200, **(B)** tube sec**…….……26**
Figure 08 : Numération de la formule sanguine (FNS) : **(A)** l'automate d'hématologie [ZybioEXZ6000],**(B)** tube EDTA**……27**
Figure 09 : Dosage de la MPO sérique :**(A).** La myéloperoxydase (MPO) sérique, **(B).** Spectrophotomètre (Agilent Cary 3500) **……..……28**
Figure 10 : Distribution de l'âge des patients incus dans l'étude (N=24)**……..…….31**
Figure 11 : Distribution de la concentration sérique de la protéine C-réactive au sein de la population étudiée (N=24)**……..31**
Figure 12 : Distribution de la concentration sérique du cuivre au sein de la popuplation étudiée (N=24)**……..32**

2. Liste des tableaux

Tableau 01 : Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire**……7**
Tableau 02 : Médiateur chimique de la réaction inflammatoires **(Larsen et al., 1983). ……8**
Tableau 03 : Caractéristiques de la population étudiées et principaux paramètres biologiques**…….30**

Liste des abréviations

- **AINS :** Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.
- **AIS :** Anti-Inflammatoire Stéroïdien.
- **ALPK1 :** Alpha-Kinase 1
- **CD :** Les cellules dendritiques
- **COX :** cytochrome oxydase
- **CTR :** Copper Transporters
- **DOD :** superoxyde dismutase
- **ELAM-1** : Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1 / E-séline / CD62E
- **GC :** Glucocorticoïde
- **GR :** Glucocorticoid Receptor
- **GRE :** Glucocorticoid Response Element
- **hCTR1 :** human Copper Transporter 1
- **ICAM-1 :** Intercellular Adhesion Molecule-1 / CD106
- **LOX :** Lysyl oxidase
- **MAPK :** Mitogen-Activated Protein Kinases
- **MICI :** Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- **MIF :** Macrophage Migration Inhibitory Factor
- **NF-κB :** Nuclear Factor kappa B
- **NHANES :** National Health and Nutrition Examination Survey
- **NK :** Natural Killer
- **NLRP3 :** NOD-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3
- **PAF :** Facteur d'activation plaquettaire
- **PLA2 :** phospholipase A2
- **ROS :** Reactive Oxygen Species
- **SOD :** Superoxyde Dismutase
- **TNE :** Trappes Neutrophiliques Extracellulaires
- **TNF-alpha :** Tumor Necrosis Factor-alpha
- **VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule-1 / CD106

Sommaire

I. Introduction……1

II. Chapitre01 : Inflammation……..……...……..3

1. Inflammation**…….……..……...…4**

1.1. Inflammation aigue**…….……..……....4**

1.1.1. Phase vasculaire (initiation) **…….…….……4**

1.1.2. Phase cellulaire (amplification)**…..……5**

1.1.3. Phase de résolution (réparation) **…..……6**

1.2. Inflammation chronique**…..……...……7**

2. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire**…….……...…7**

3. Médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire**……..8**

4. Médicaments anti-inflammatoires**……..……9**

1. 5.1 Anti-inlammatoires stéroïdiens**……..……10**

2. 5.2 Anti-inlammatoires non- stéroïdiens**……..……10**

III. Chapitre 02 : Métabolisme et rôle Biologique du Cuivre……..…11

1. Le cuivre dans l'environnement et les sources d'exposition**……12**

1.1. Sources du cuivre dans la nature**……..……..12**

a. L'Air**……..……...….13**

b. L'eau **……..……...…13**

c. Sol **……..……...14**

d. Alimentation **……..……...…….14**

2. Importance biologique du cuivre**……..……15**

2.1. Rôle enzymatique et métabolique**……..15**

3. Homéostasie cellulaire du cuivre**……16**

3.1. Absorption intestinale du cuivre**……16**

3.2. Transport et circulation du cuivre. **……17**

4. Métabolisme du cuivre et inflammation**……...……17**

5. Rôle de cuivre dans l'inflammation**…….....….18**

6. Le cuivre « exogène » et modulation de la réponse inflammatoire**……20**

3. 6.1 Problèmes liés aux voies d'administration**……20**

7. Mécanisme d'action du Cuivre**…….……21**

7.1. Stress oxydatif et enzymes dépendantes du cuivre**……21**

7.2. Interaction avec les médiateurs inflammatoire**…….……..……22**

IV. Matériel et méthodes……..……..……23

1. Matériel biologique**……..……24**
2. Solutions de travail**……..……24**
3. Méthodes**…….……25**

3.1 Prélèvement sanguin**.....……....25**

3.2 Centrifugation**…….……25**

3.3 Dosage de la protéine sérique CRP **……..……..26**

3.4 Numération de la Formule Sanguine (FNS) **……...…27**

3.5 Dosage du cuivre**……..…27**

3.5.1 Phase pré-analytique (Algérie) **……..27**

3.5.2 Phase analytique **……28**

3.6 Dosage de la MPO sérique **……28**

4. Etude statistique**…...……28**

V. Résultats et discussions……...29

1. Résultats……...**30**

1.1. 1.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude**……30**

1.2. Évaluation des biomarqueurs de l'inflammation **……31**

1.2.1. Profil de la Protéine C-Réactive (CRP) **…….……31**

1.2.2. Profil de la cuprémie (Cuivre sérique) **…….……32**

1.2.3. Cinétique d'activité enzymatique de la Myéloperoxydase (MPO) sérique**……32**

1.2.4. Corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires**……...32**

2. Discussions**…….……..35**

VI. Conclusion ……...37

VII. Références bibliographiques ……..…39

Résumé

L'inflammation constitue une réponse biologique essentielle de l'organisme face à une agression infectieuse, immunitaire ou tissulaire. Elle s'accompagne de profondes modifications métaboliques impliquant notamment certains oligoéléments, dont le cuivre, reconnu pour son rôle dans les mécanismes antioxydants, le métabolisme cellulaire et la réponse immunitaire. L'objectif de cette étude était d'évaluer les variations de la concentration sérique du cuivre au cours de l'inflammation et d'explorer son association avec la protéine C-réactive (CRP), marqueur de référence de l'inflammation, ainsi qu'avec l'activité de la myéloperoxydase (MPO), enzyme impliquée dans le stress oxydatif.

Cette étude a été menée chez 24 patients présentant des degrés variables d'inflammation. Les concentrations sériques de la CRP et du cuivre, ce dernier dosé par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), ont été déterminées chez l'ensemble des patients. L'activité de la MPO a été évaluée sur un sous-groupe pilote. Les résultats montrent une augmentation des concentrations sériques de cuivre chez les patients présentant un syndrome inflammatoire, avec une tendance à une corrélation positive entre la cuprémie et la CRP. Toutefois, cette corrélation est restée modérée et n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. Les analyses préliminaires de la MPO suggèrent une augmentation de son activité chez les patients enflammés, confortant l'hypothèse d'une implication conjointe du cuivre et des mécanismes du stress oxydatif dans la réponse inflammatoire. En conclusion, cette étude met en évidence une association entre l'inflammation et les variations de la concentration sérique du cuivre, tout en soulignant le rôle potentiel de la MPO dans les processus inflammatoires. Des investigations portant sur un effectif plus important seront néanmoins nécessaires pour confirmer ces observations et mieux caractériser les interactions entre le métabolisme du cuivre, l'activation des neutrophiles et le stress oxydatif.

Mots-clés : Inflammation, Cuivre, CRP, Myéloperoxydase (MPO), Stress oxydatif, Biomarqueurs.

Abstract

Inflammation is an essential biological response of the body to infectious, immune, or tissue injury. It is accompanied by profound metabolic changes involving several trace elements, including copper, which plays a key role in antioxidant defense mechanisms, cellular metabolism, and immune regulation. The aim of this study was to evaluate changes in serum copper concentration during inflammation and to investigate its association with C-reactive protein (CRP), the reference biomarker of systemic inflammation, as well as with myeloperoxidase (MPO) activity, an enzyme involved in oxidative stress. This study was conducted on 24 patients presenting varying degrees of inflammation. Serum CRP and copper concentrations, the latter determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), were measured in all patients. MPO activity was assessed in a pilot subgroup. The results showed an increase in serum copper concentrations in patients with inflammatory conditions, together with a positive trend toward a correlation between serum copper levels and CRP. However, this correlation remained moderate and did not reach statistical significance. Preliminary analyses of MPO activity suggested an increase in enzyme activity in patients with inflammation, supporting the hypothesis of a combined involvement of copper metabolism and oxidative stress mechanisms in the inflammatory response. In conclusion, this study highlights an association between inflammation and variations in serum copper concentration while emphasizing the potential role of MPO in inflammatory processes. Nevertheless, further studies involving larger cohorts are needed to confirm these findings and to better characterize the interactions among copper metabolism, neutrophil activation, and oxidative stress.

Keywords : Inflammation ; Copper ; C-reactive protein (CRP) ; Myeloperoxidase (MPO) ; Oxidative stress ; Biomarkers.

ملخص:

يُعدّ الالتهاب استجابة بيولوجية أساسية للجسم تجاه العدوى أو المناعة أو إصابات الأنسجة. ويترافق مع تغيرات أيضية عميقة تشمل بعض العناصر النزرة، بما في ذلك النحاس، المعروف بدوره في آليات مضادات الأكسدة، والتمثيل الغذائي الخلوي، والاستجابة المناعية. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التغيرات في تركيز النحاس في مصل الدم أثناء الالتهاب، واستكشاف علاقته ببروتين سي التفاعلي (CRP)، وهو مؤشر مرجعي للالتهاب، بالإضافة إلى نشاط إنزيم المايلوبيروكسيداز (MPO)، وهو إنزيم يشارك في الإجهاد التأكسدي.

أُجريت هذه الدراسة على 24 مريضًا يعانون من درجات متفاوتة من الالتهاب. تم تحديد تركيزات بروتين سي التفاعلي (CRP) والنحاس في مصل الدم، حيث تم قياس تركيز النحاس باستخدام مطياف الكتلة بالبلازما المقترنة حثيًا (ICP-MS) لدى جميع المرضى. كما تم تقييم نشاط إنزيم المايلوبيروكسيداز (MOP) في مجموعة فرعية تجريبية.
أظهرت النتائج ارتفاعًا في تركيز النحاس في مصل الدم لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة التهابية، مع وجود اتجاه نحو ارتباط إيجابي بين تركيز النحاس في مصل الدم وتركيز بروتين سي التفاعلي. ومع ذلك، ظل هذا الارتباط متوسطًا ولم يصل إلى مستوى الدلالة الإحصائية. تشير التحليلات الأولية لإنزيم المايلوبيروكسيداز إلى زيادة نشاطه لدى المرضى المصابين بالالتهاب، مما يدعم فرضية وجود علاقة مشتركة بين النحاس وآليات الإجهاد التأكسدي في الاستجابة الالتهابية.
في الختام، تُسلط هذه الدراسة الضوء على وجود ارتباط بين الالتهاب والتغيرات في تركيز النحاس في مصل الدم، مع التأكيد أيضًا على الدور المحتمل لإنزيم المايلوبيروكسيداز في العمليات الالتهابية. ومع ذلك، ستكون هناك حاجة إلى دراسات تشمل عينة أكبر حجمًا لتأكيد هذه الملاحظات وتوصيف التفاعلات بين استقلاب النحاس وتنشيط العدلات والإجهاد التأكسدي بشكل أفضل .
الكلمات المفتاحية: الالتهاب؛ النحاس؛ البروتين C التفاعلي (CRP)؛ المايلوبيروكسيداز (MPO)؛ الإجهاد التأكسدي؛ المؤشرات الحيوية.

I. Introduction :

I. Introduction

L'inflammation constitue une réponse physiologique essentielle permettant à l'organisme de faire face à une agression infectieuse, immunitaire ou tissulaire. Toutefois, elle ne se limite pas à une réponse cellulaire locale, mais s'accompagne d'importantes modifications systémiques touchant de nombreuses voies métaboliques. Parmi celles-ci, l'homéostasie des oligoéléments est profondément perturbée. Plusieurs études ont montré qu'un stimulus inflammatoire aigu induit une augmentation rapide et significative des concentrations plasmatiques de cuivre, principalement en raison de la synthèse hépatique accrue de la céruloplasmine au cours de la réponse de phase aiguë (Han et al., 2013).

Au-delà de son rôle dans les fonctions métaboliques fondamentales, le cuivre apparaît aujourd'hui comme un acteur majeur de la réponse inflammatoire. Cofacteur de nombreuses métalloenzymes impliquées dans les réactions d'oxydoréduction, il participe au maintien de l'équilibre redox, à la défense antioxydante, à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ainsi qu'à la régulation de la signalisation des cellules de l'immunité innée. Les perturbations de son métabolisme sont désormais reconnues comme pouvant contribuer au développement et à la progression de nombreuses pathologies inflammatoires (Yang et al., 2025).

Le choix des biomarqueurs étudiés dans ce travail repose sur les interactions physiopathologiques étroites existant entre le cuivre, la myéloperoxydase (MPO) et la réponse inflammatoire. La MPO est une enzyme abondamment exprimée dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Libérée lors de leur activation, elle catalyse la formation d'espèces oxydantes très réactives, notamment l'acide hypochloreux (HOCl), participant à la destruction des agents pathogènes mais également, lorsqu'elle est produite en excès, aux lésions tissulaires liées au stress oxydatif. En conditions physiologiques, son activité est en partie modulée par la céruloplasmine, principale protéine de transport du cuivre, qui exerce un effet inhibiteur sur la MPO circulante (Arnhold, 2020). L'étude conjointe du statut du cuivre et de l'activité de la MPO permet ainsi d'apprécier l'équilibre entre les mécanismes pro-oxydants et les systèmes de défense antioxydants au cours de la réponse inflammatoire.

En pratique clinique, l'évaluation de l'état inflammatoire repose sur l'utilisation de biomarqueurs complémentaires. La protéine C-réactive (CRP) constitue le marqueur de référence de la réponse de phase aiguë en raison de sa sensibilité et de sa cinétique rapide. Son association avec le dosage du cuivre sérique et de la MPO permet d'obtenir une vision plus intégrée de la réponse inflammatoire, en renseignant à la fois sur l'intensité de l'inflammation systémique, les modifications

du métabolisme du cuivre et l'activation des polynucléaires neutrophiles, principaux effecteurs de l'immunité innée (Ali et al., 2009).

Dans ce contexte, le présent travail a pour objectif d'étudier les variations de la concentration sérique du cuivre au cours de l'inflammation, d'évaluer sa relation avec la protéine C-réactive et d'explorer l'activité de la myéloperoxydase comme marqueur complémentaire de l'activation des neutrophiles et du stress oxydatif.

II. Chapitre 01 : Inflammation

1. Inflammation

L'inflammation fait partie des mécanismes de défense de l'organisme. C'est le processus par lequel le système immunitaire reconnaît et élimine les agents pathogènes et étrangers et amorce le processus de guérison. L'inflammation peut être aiguë ou chronique (**Pahwa et al.,2023).**

Bien que des références à l'inflammation puissent être trouvées dans les textes médicaux anciens, apparemment le premier à définir ses symptômes cliniques fut le médecin romain Cornelius Celsus au 1er siècle après J.-C. Ces symptômes en sont venus à être connus sous le nom de quatre signes cardinaux de l'inflammation : rubor et tumor cum calore et dolore (rougeur et gonflement avec chaleur et douleur) **(Medzhitov,2010).**

L'inflammation participe de manière importante aux défenses de l'hôte contre les agents infectieux et les lésions, mais elle contribue également à la physiopathologie de nombreuses maladies chroniques. Les interactions des cellules du système immunitaire inné, du système immunitaire adaptatif et des médiateurs inflammatoires orchestrent des aspects de l'inflammation aiguë et chronique qui sous-tendent les maladies de nombreux organes **(Libby, 2007).**

1.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë constitue une réponse immunitaire immédiate et non spécifique déclenchée par des agressions telles que les infections microbiennes, les traumatismes ou les lésions tissulaires. Elle a pour objectif principal d'éliminer l'agent pathogène, de limiter les dommages cellulaires et d'initier les mécanismes de réparation tissulaire. Cette réaction implique l'activation coordonnée de cellules immunitaires ainsi que la libération de nombreux médiateurs chimiques, notamment les cytokines, les chimiokines et les prostaglandines. Bien qu'elle joue un rôle protecteur essentiel contre différents agents infectieux, une inflammation aiguë excessive ou mal contrôlée peut entraîner des effets délétères pour l'organisme, comme dans le cas du sepsis ou du choc septique (**Medzhitov, 2008).** Elle se déroule en trois phases :

1.1.1. Phase vasculaire (initiation)

Elle se caractérise par des modifications importantes de la microcirculation locale **(Genet, 1997),** par dilatation et augmentation de l'espace intercellulaire **(Raymondjean, 2007)** (figure 1). Elle Comporte trois phénomènes : Une congestion active : déclenchée par un mécanisme nerveux et l'action de médiateurs Chimiques (figure 01) **(Rousselet et al., 2005),** un œdème inflammatoire (l'exsudat) :résulte d'une augmentation de la pression hydro statique et de la Perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques ,(figure 01) (**Rousselet et al., 2005**). et la diapédèse

leucocytaire :par migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (figure 01) **(Rousselet et al., 2005).**

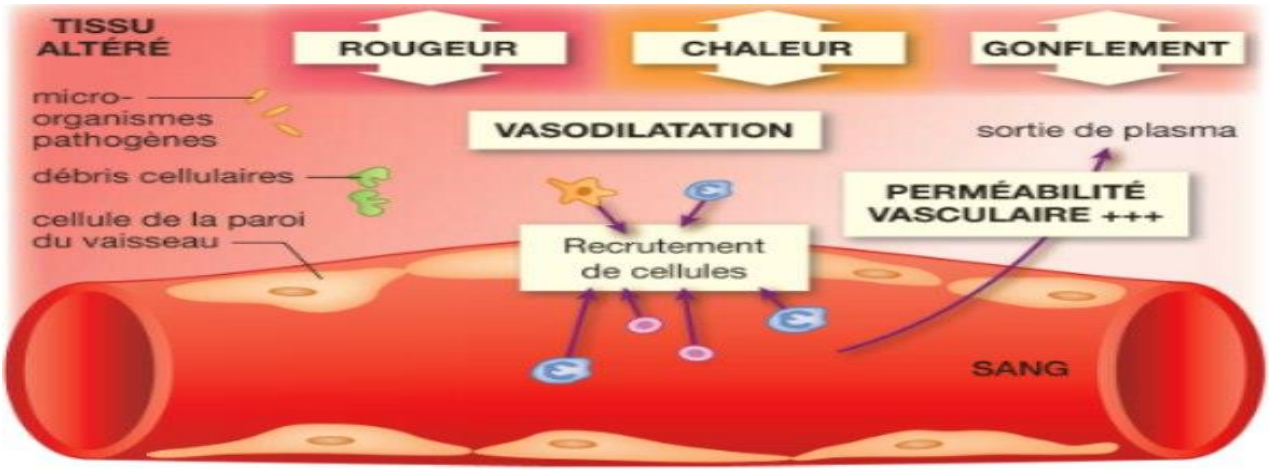


Figure 1 : Modifications vasculaires (Kumar et al., 2013).

1.1.2. Phase cellulaire (amplification)

La phase cellulaire est caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel de leucocytes : les Polynucléaires neutrophiles dans un premier temps puis les monocytes. L'accumulation des Neutrophiles atteint un maximum à la 4ème Heure et décline rapidement, alors que le nombre de monocytes augmente après la 4ème heure et atteint son maximum entre 18 et 24 heures **(Russo Marie, 1998).**

Les polynucléaires circulants sont attirés vers le foyer inflammatoire par des facteurs Chimiotactiques. Les polynucléaires neutrophiles circulants se marginalisent et adhèrent aux cellules endothéliales (figure 2). Cette adhérence résulte de l'interaction entre les sélectines de la surface des Cellules endothéliales et certains polysaccharides de la surface des polynucléaires. Cette adhérence est faible, laissant les polynucléaires rouler à la surface de l'endothélium. L'adhérence devient ensuite forte et étroite, résultat de la réaction entre les récepteurs des cellules endothéliales VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1 et les intégrines présentes à la surface des polynucléaires **(Russo-Marie, 1998).** La deuxième vague cellulaire est constituée de monocytes qui gagnent le foyer inflammatoire attirés par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les neutrophiles où ils se transforment en Macrophages. Ces dernières assurent le nettoyage du foyer inflammatoire en cas d'inflammation Aiguë et participent à la poursuite du processus inflammatoire en cas d'inflammation chronique par la production de nombreux médiateurs inflammatoires **(Iwelawa et al., 2007).**

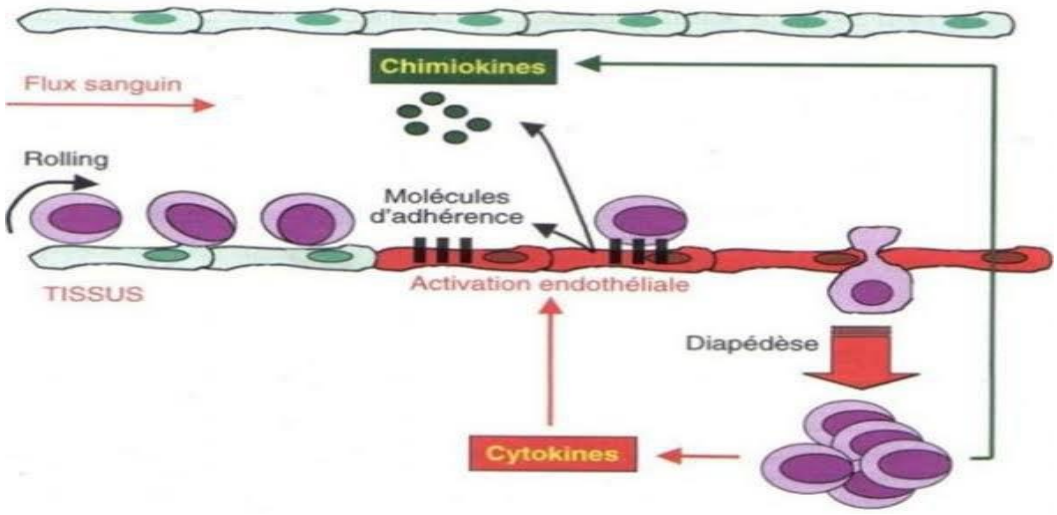


Figure 2 : Migration Trans-endothéliale des leucocytes (Weill et batteux, 2003).

1.1.3. Phase de résolution (réparation)

Le rôle principal d'une réaction inflammatoire est d'éliminer l'infection ou de réparer les lésions causées et retourner de ce fait au stade d'homéostasie (**Barton, 2008).** La phase de résolution, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, Les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaires, Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la Réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine) **(Weill et Batteux, 2003).**

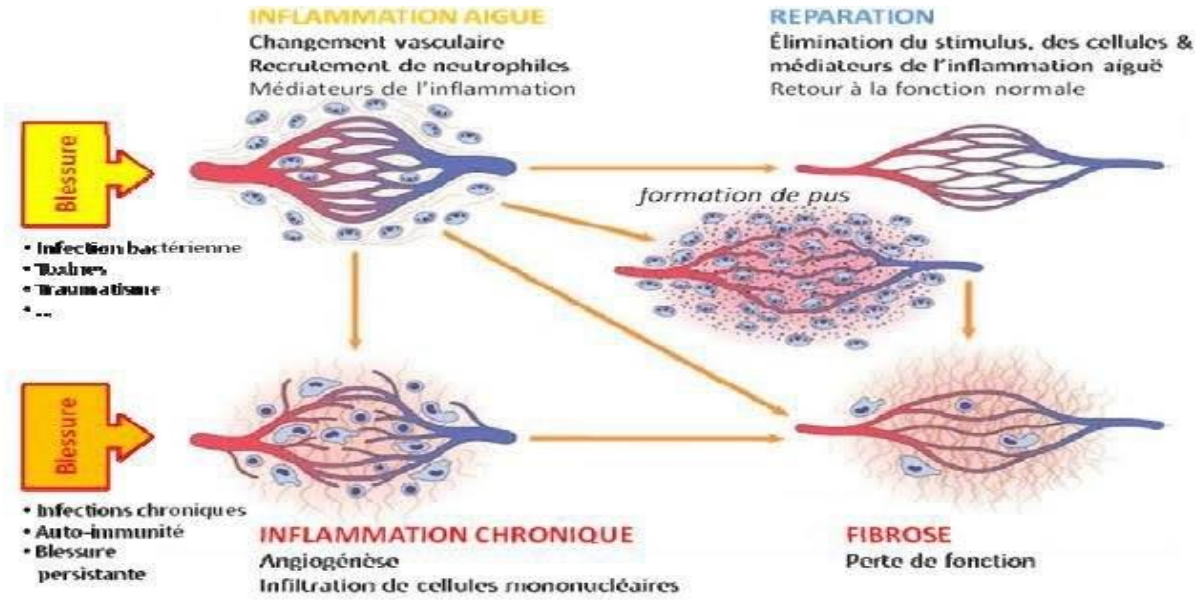


Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'inflammation chronique (Sharma et al., 2016).

1.2. Inflammation chronique

Elle correspond à un processus pathologique prolongé, s'étendant sur plusieurs mois, voire plusieurs années **(Ferguson.,2010)**. Elle s'installe généralement à la suite d'une stimulation inflammatoire aiguë répétée ou continue, souvent liée à la persistance d'un agent pathogène au sein des tissus ou à des récidives fréquentes dans un même organe **(Khemasili et al., 2018).** Toutefois, la chronicité peut également apparaître de manière spontanée et se perpétuer de façon stérile, c'est-à-dire en l'absence de tout agent infectieux, comme cela est observé dans le tissu adipeux **(Poitou et al., 2007).**

Contrairement à la réponse aiguë où les phases vasculaires et cellulaires se succèdent de manière séquentielle, l'inflammation chronique se caractérise par la coexistence simultanée de ces phases tout au long de son évolution **(Weill et al., 2003).** Ce phénomène est qualifié de productif, car il combine de façon concomitante une destruction tissulaire et des tentatives de réparation de l'organisme **(Khaleghparast., 2015).** L'ampleur et les répercussions systémiques de cette inflammation à long terme dépendent directement de la nature de la lésion initiale et de la capacité intrinsèque de l'hôte à surmonter les dommages **(Pahwa et al., 2022). S**ur le plan cellulaire, une grande variété de cellules de l'immunité principalement les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles orchestrent activement ce microenvironnement délétère, soit par une action cellulaire directe, soit par la sécrétion continue de cytokines pro-inflammatoires **(Petryk et al., 2020).**

2. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Type cellulaire	**Fonction basique dans l'inflammation**
Macrophage	Les macrophages sont un régulateur central et extrêmement polyvalent du système immunitaire, capable de s'adapter à son environnement afin d'assurer la défense, la communication et la réparation de l'organisme **(Gordon,2003).**
Cellules Dendritique (CD)	Les cellules dendritiques(CD) capturent et traitent les antigènes en périphérie pour les présenter aux lymphocytes dans les organes lymphoïdes, ce qui initie la réponse immunitaire. elles jouent également un rôle crucial dans l'orchestration de la tolérance immunitaire. Elles empêchent ainsi le système immunitaire de s'attaquer aux composants de l'organisme **(Banchereau et al., 1998).**
Mastocytes	Sentinelles stratégiques aux interfaces, les mastocytes assurent une détection précoce et une réponse inflammatoire immédiate. Au-delà de l'allergie, ils orchestrent les défenses innées et adaptatives tout en régulant l'homéostasie et la réparation tissulaire.

	Leur polyvalence fonctionnelle en fait des acteurs clés de l'équilibre physiologique et de la protection immunitaire (**Zayas et al., 2014).**
Les cellules NK	sont des lymphocytes innés essentiels dans la lutte contre les infections et le cancer. Elles agissent en intégrant des signaux via divers récepteurs, avec des activateurs tels que NKp46 et des inhibiteurs comme KIR. Les cytokines, comme les interférons, amplifient leur activation, leur permettant de tuer directement des cibles. De plus, les cellules NK modulent la réponse immunitaire adaptative et possèdent des capacités de mémoire immunitaire, ajustant leurs fonctions selon les tissus **(Tamara et al.,2022).**
Lymphocytes	Ce sont des cellules qui pénètrent dans un site d'inflammation ou d'infection et peuvent sécréter des médiateurs régulant l'arrivée et l'activation ultérieure d'autres cellules, ce qui déclenche le processus de l'immunité adaptative **(Russell et al.,2002).**
Neutrophiles	Première ligne de défense innée, les neutrophiles éliminent les pathogènes par phagocytose, dégranulation et formation de TNE. Ils orchestrent également la réponse inflammatoire en sécrétant des médiateurs solubles qui recrutent et activent d'autres populations leucocytaires **(Nathan,2006).**

Tableau 01 : Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

3. Médiateur chimique de la réaction inflammatoire

Un médiateur inflammatoire est un messager chimique influençant les vaisseaux sanguins et les cellules pour initier une réponse inflammatoire. Ces médiateurs peuvent être exogènes ou endogènes, avec des distinctions selon leur origine dans le plasma, le sang ou les tissus. Ils peuvent être préformés, comme l'histamine, ou nouvellement synthétisés, comme les interleukines. Les médiateurs peptidiques résultent souvent d'étapes enzymatiques, tandis que les médiateurs lipidiques, dérivés de l'acide arachidonique, sont produits lors de l'activation cellulaire. Ces médiateurs jouent un rôle crucial dans l'inflammation et sont ciblés par des traitements anti-inflammatoires **(Larsen et al., 1983).**

Catégorie	**Médiateurs Spécifiques**	**Source / Origine**	**Principales Fonctions**
Amines	Histamine, Sérotonine	Mastocytes, Basophiles, Plaquettes	Augmentation immédiate de la perméabilité vasculaire et vasodilatation.

Peptides / Kinines	Bradykinine	Système des kinines (plasmatique)	Augmentation de la perméabilité, contraction des muscles lisses et induction de la douleur.
Système du Complément	C3a, C5a (Anaphylatoxines)	Activation des protéines du plasma	C3a/C5a : Libération d'histamine. C5a : Chimiotactisme puissant des neutrophiles.
Eicosanoïdes	Prostaglandines, Leucotriènes	Métabolisme de l'acide arachidonique (toutes cellules)	Vasodilatation, œdème, et adhésion/chimiotactisme des leucocytes.
Facteurs Cellulaires	PAF (Facteur d'activation plaquettaire)	Mastocytes, Neutrophiles, Plaquettes	Agrégation plaquettaire, bronchoconstriction et activation des leucocytes.
Constituants Lysosomiaux	Protéases acides et neutres, Élastase	Granules des Neutrophiles et Macrophages	Dégradation des protéines de la matrice extracellulaire et activation du complément.
Cytokines / Lymphokines	Interleukines, MIF	Lymphocytes et Macrophages activés	Régulation de la réponse cellulaire, accumulation et activation des macrophages.
Produits de Coagulation	Fibrinopeptides, Produits de dégradation de la fibrine	Système de la coagulation (plasma)	Augmentation de la perméabilité vasculaire et chimiotactisme.

Tableau 02 : Médiateur chimique de la réaction inflammatoires **(Larsen et al., 1983).**

4. Médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur la Cause de l'inflammation. Ils sont indiqués quand l'inflammation devient gênante, notamment à cause de la douleur qu'elle provoque (Thomas, 2017). Il existe deux catégories de médicaments anti-inflammatoires les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires Stéroïdiens (AIS).

4.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Ils forment une vaste classe pharmacologique de molécules dérivées du cortisol, le principal glucocorticoïde (GC) endogène synthétisé par les glandes surrénales **(Faure.,2009).** À ce jour, ils représentent l'approche thérapeutique la plus efficace dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques et auto-immunes, telles que l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI) **(Kessel et al.,2014).** Le mécanisme d'action des AIS mime fidèlement celui des glucocorticoïdes physiologiques après avoir traversé la membrane plasmique, ces molécules se lient à leur récepteur cytosolique spécifique (GR), induisant sa dimérisation et sa translocation vers le noyau cellulaire. Au sein du compartiment nucléaire, le complexe ligand-récepteur se fixe sur des séquences d'ADN spécifiques, appelées éléments de réponse aux glucocorticoïdes (GRE), afin de réguler la transcription génique. Ce processus stimule l'expression de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires clés, à l'instar de la lipocortine-1 (ou annexine A1) et de l'interleukine 10 (IL-10) (**Barnes ., 1998).** La lipocortine-1 exerce notamment un rétrocontrôle négatif sur la phospholipase A2 (PLA2), bloquant ainsi la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Cette inhibition tarit en amont la cascade de synthèse des médiateurs lipidiques de l'inflammation, principalement les prostaglandines et les leucotriènes **(Heymonet ., 2013).** Parallèlement, les AIS répriment l'expression de nombreux gènes codant pour des médiateurs pro-inflammatoires, incluant diverses cytokines et molécules d'adhésion leucocytaire **(Barnes .,1998).**

4.2. Anti-inflammatoire non stéroïdien AINS

Les AINS sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication, connus pour leurs propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques **(Blain et al., 2000).** Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, et repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase (COX), une enzyme qui permet la production de prostaglandines, à partir de l'acide arachidonique. La production de prostaglandines participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire), à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) mais contribue également, en dehors de toutes situations pathologiques, à la production basale au niveau de la muqueuse gastrique, de mucus et de bicarbonates intervenant dans le maintien de l'hémodynamique rénale et l'homéostasie tissulaire **(Nicolas et al., 2001).**

III. Chapitre 02 : Métabolisme et rôle Biologique du Cuivre

1. Cuivre dans l'environnement et les sources d'exposition

Le cuivre (Cu), élément chimique naturel de numéro atomique 29 et de masse atomique 63,546, se trouve dans la nature sous différentes formes, notamment à l'état natif, ainsi que sous forme de minerais oxydés ou sulfurés **(Cooksey, 1994)**. En effet, ce métal lourd rougeâtre se trouve dans les roches, les sols, les sédiments et l'eau, ainsi qu'à de faibles concentrations dans l'air. La croûte terrestre est la principale source naturelle de cuivre, avec une concentration moyenne de cuivre de 50 ppm **(Henckens et al., 2020).** Les concentrations naturelles de fond de cuivre dans les sols varient entre 2 et 50 ppm **(Oorts, 2012).**

Les niveaux de cuivre dans les sols dépendent de la structure physique, des conditions et de l'histoire naturelle et industrielle de la région. Les concentrations locales peuvent être supérieures au niveau de fond. Dans les zones agricoles et industrielles, des concentrations moyennes de 2, 545 et 397 ppm ont été mesurées dans les sols et les sédiments **(Oorts, 2012; WQP, 2022).**

Le cuivre est également présent naturellement dans tous les végétaux et les animaux, et se retrouve dans certains aliments et compléments alimentaires. Aux États-Unis, le taux sérique moyen géométrique de cuivre chez les adultes (≥ 18 ans) lors de l'enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition (NHANES) de 2015-2016 était de 1 146,6 µg/L (18,1 µmol/L) **(USDA, 2020).**

Sur le plan biologique, Le cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel présent dans tous les organismes vivants à l'état oxydé Cu(II) et réduit Cu(I). Il est nécessaire au fonctionnement cellulaire et sert de cofacteur catalytique important dans la chimie redox des protéines qui effectuent des fonctions biologiques fondamentales nécessaires à la croissance et au développement **(Linder,1991).**

Chez l'être humain, le cuivre joue un rôle fondamental dans de nombreux processus biologiques en agissant comme cofacteur de diverses enzymes impliquées dans les réactions d'oxydoréduction. Grâce à ses propriétés chimiques, il contribue au métabolisme énergétique, à la protection contre le stress oxydatif ainsi qu'à la croissance et au développement de l'organisme **(Linder, 1991).**

Les apports alimentaires quotidiens en cuivre chez l'adulte varient généralement entre 0,6 et 1,6 mg par jour, permettant de satisfaire les besoins physiologiques normaux (**Linder,1991.,HazeghAzam et al., 1996)**

1.1. Sources du cuivre dans la nature

Le cuivre est un oligoélément indispensable au fonctionnement normal de l'organisme, intervenant dans de nombreux processus biologiques et enzymatiques. Sa présence dans le corps provient de différentes origines, regroupées en sources endogènes et exogènes. Les sources endogènes résultent des mécanismes internes de mobilisation, de recyclage et de redistribution du cuivre au sein des différents tissus et compartiments biologiques. Les sources exogènes du cuivre

concernent principalement les apports provenant de l'alimentation, de l'eau ou de l'environnement extérieur **(Tapiero et al., 2003).**

a. L'Air

Les concentrations moyennes de cuivre dans l'atmosphère varient de 5 à 200 ng Cu/m³ **(AbdelMageed et al .,1990).**

L'émission de cuivre dans l'air ne représente qu'une petite fraction (0,4 %) du cuivre rejeté dans l'environnement **(Davies et al., 1985).**

Ces émissions proviennent à la fois de sources naturelles (poussières transportées par le vent, volcans, feux de forêt, embruns marins) et de sources anthropiques (production de métaux non ferreux, fonderies de cuivre, production de fer et d'acier, incinérateurs municipaux) **(Weant, 1985).**

En général, les processus de combustion produisent du cuivre sous forme de fines particules (< 1 mm) d'oxydes et de cuivre élémentaire, tandis que le cuivre libéré par les particules (poussières transportées par le vent) se présente sous forme de grosses particules (< 10 mm) de composés de cuivre (carbonate, oxyde, sulfate) **(Schroeder et al .,1987).**

Toutefois, cette contribution atmosphérique demeure marginale, représentant environ 0,4 % des émissions totales de cuivre dans l'environnement **(Barceloux, 1999).** Les données de surveillance révèlent une variabilité géographique notable : alors que les relevés historiques aux États-Unis (1977-1983) affichent des concentrations comprises entre 0,003 et 7,32 µg/m³, les moyennes enregistrées au Canada et en République tchèque s'avèrent nettement inférieures, dépassant rarement 0,4 µg/m³ **(IPCS, 1998 ; Pulkova et al., 2001).**

b. L'eau

La présence du cuivre dans les ressources hydriques est largement répandue. Dans les milieux aquatiques, cet élément se retrouve principalement sous forme de complexes dissous ou associé à des particules en suspension plutôt qu'à l'état ionique libre **(ATSDR, 2002).** En solution aqueuse, l'ion cuivreux Cu(I) demeure généralement instable, sauf lorsqu'il est lié à des composés insolubles, tandis que l'ion cuivrique Cu(II) représente la forme ionique prédominante dans les eaux naturelles **(Stiff, 1971).**

Les concentrations de cuivre mesurées dans les eaux de ruissellement urbaines varient généralement entre 1 et 100 µg/L, avec une moyenne géométrique estimée à 18,7 µg/L **(Cole et al., 1984).**

Les stations municipales de traitement des eaux usées contribuent efficacement à la réduction de cette contamination en éliminant environ 80 % du cuivre total avant le rejet des effluents dans

l'environnement ; les concentrations résiduelles demeurent habituellement inférieures à 100 µg/L **(Stephenson et al., 1987).**

Par ailleurs, les réseaux de distribution constitués de canalisations en cuivre peuvent représenter une source additionnelle d'exposition pour les consommateurs, pouvant contribuer jusqu'à 1 mg de cuivre par jour à l'apport total. Cette contribution est particulièrement importante lorsque l'eau présente un caractère corrosif favorisant la dissolution du métal. Des études épidémiologiques ont ainsi mis en évidence une association entre la consommation d'eau contaminée par le cuivre et l'apparition de troubles gastro-intestinaux chez certaines populations vivant dans des habitations récemment rénovées et alimentées par une eau naturellement corrosive **(Knobeloch et al., 1998).** Toutefois, aucune relation dose-réponse clairement établie n'a pu être démontrée à ce jour **(Knobeloch et al., 1998).**

c. Sol

Le cuivre est un constituant naturel des sols, avec des concentrations de fond généralement comprises entre 20 et 60 mg/kg, selon la nature géologique du substrat. Dans les zones influencées par les activités minières et métallurgiques, les teneurs en cuivre peuvent être considérablement plus élevées en raison des dépôts de résidus miniers et des émissions industrielles. Dans le sol, le cuivre est principalement associé aux sulfures, aux oxydes, aux silicates et à la matière organique, ce qui limite souvent sa mobilité et sa biodisponibilité. Une grande partie du cuivre demeure fortement adsorbée aux particules du sol et s'accumule dans les couches superficielles **(OMS,1998).**

d. Alimentation

L'alimentation est une source principale d'exposition au cuivre pour l'homme. Le foie et les autres abats, les fruits de mer, les noix et les graines (y compris les céréales complètes) sont de bonnes sources de cuivre alimentaire **(IOM, 2001).**

Les aliments relativement riches en cuivre comprennent les champignons, les fruits secs, les légumineuses, les produits céréaliers complets, le beurre d'arachide, les noix, les abats (foie) et les crustacés (huîtres) **(IOM, 2001).**

La concentration en cuivre des aliments est une caractéristique importante qui détermine leur valeur nutritionnelle. Par ordre de concentration croissante en poids, les matières grasses, les produits laitiers, le sucre, le thon et la laitue sont pauvres en cuivre (tous < 0,4 µg/g) ; les légumineuses, le chocolat et le foie sont riches en cuivre (tous > 2,4 µg/g). Bien que peu riches en cuivre, le pain, les pommes de terre et les tomates sont consommées quantités suffisamment importantes par les adultes américains pour contribuer de manière substantielle à l'apport en cuivre. Le cuivre et le magnésium

sont fortement corrélés dans l'alimentation américaine et les groupes d'aliments riches en folate ont tendance à être riches en cuivre **(Klevay LM, 2010).**

D'après les résultats de l'enquête de consommation alimentaire du Département de l'Agriculture des États-Unis de 1989-1991, environ 40 % du cuivre alimentaire provient du pain levé, des pommes de terre blanches, des tomates, des céréales, du bœuf et des haricots et lentilles secs **(Subar et al., 1998).**

2. Importance biologique de cuivre

Le cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel et nécessaire chez l'homme et l'animal. Présent en très faibles quantités, le corps humain contient environ 100 mg de Cu **(Bost et al., 2016).** L'organisme a besoin d'un apport quotidien d'environ 0,9 mg de cuivre par jour, qui est absorbé dans l'intestin grêle puis transporté vers d'autres organes pour former des apoenzymes **(Areesanan et al., 2025).** Le taux de cuivre dans le sang physiologiquement compris entre 11 et 25 µmol/L **(Steinborn et al., 2016).** Le fœtus humain acquiert le cuivre par transport placentaire. Par la suite, le cuivre soluble a été détecté dans une large gamme de produit alimentaire, qu'il soit végétal ou animal, y compris l'eau potable **(Alman et al., 2024)**. Ainsi, le cuivre est omniprésent dans les systèmes biologiques où il fournit des électrons grâce à sa participation à de nombreuses réactions enzymatiques. Compte tenu de son importance dans ces systèmes, la nature a mis en place un mécanisme complexe pour maintenir son homéostasie. De ce fait, une grande variété de protéines, notamment des protéines contenant du cuivre, des cuproenzymes, des transporteurs de cuivre et des protéines chaperonnes du cuivre, ont été identifiées, permettant ainsi au cuivre de jouer un rôle essentiel dans la santé biologique. Par ailleurs, la compréhension du rôle du cuivre dans les fonctions hépatiques et neuronales, ainsi que dans l'angiogenèse, progresse grâce à l'avènement de nouveaux outils moléculaires **(Krupanidhi et al., 2008).**

2.1. Rôle enzymatique et métabolique

Le Cuivre est devenu largement biodisponible il y a environ 2 à 3 milliards d'années avec l'apparition d'une atmosphère riche en oxygène qui a facilité la transformation du Cu^{+} en l'ion Cu^{2+} plus soluble **(Crichton et al., 2001)**. En raison de l'interconversion facile entre ces deux états d'oxydation, il devient un élément crucial pour tous les organismes. Chez l'homme, Le cuivre représente le troisième métal de transition essentiel le plus abondant **(Linder et al., 1996).**

Le Cuivre agit comme un cofacteur catalytique de plus de 300 protéines chez les mammifères. Grâce à ses propriétés oxydatives, le corps humain utilise le cuivre comme cofacteur dans de nombreuses fonctions enzymatiques, telles que la respiration mitochondriale (cytochrome oxydase [COX]), la réticulation du collagène (Lysyl oxidase (LOX) et l'antioxydation (superoxyde dismutase [SOD])

(Robinson et al., 2010). De ce fait, le minéral est essentiel pour divers processus dans le corps, tels que la production de l'énergie, le développement du cerveau et la formation des tissus conjonctifs et des vaisseaux sanguins, Il est également connu pour être important pour le fonctionnement du système immunitaire **(Office of Dietary Supplements (ODS), 2022).**

3. Homéostasie du cuivre cellulaire

En raison de la nécessité du cuivre d'une part et de la toxicité potentielle du cuivre d'autre part, les cellules ont développé des mécanismes pour réguler les concentrations cellulaires de cuivre. De nombreux composants impliqués dans l'homéostasie cellulaire du cuivre sont bien connus au niveau moléculaire. Il s'agit notamment de transporteurs qui médiatisent l'absorption et l'efflux de cuivre, de biomolécules qui séquestrent et stockent le cuivre, et de protéines spécialisées appelées chaperons du cuivre qui dirigent le cuivre vers les enzymes dépendantes du cuivre et vers les organites **(Scheiber et al., 2013)** Ces derniers assurent des doubles fonctions de transport et de prévention de l'exposition du cytoplasme aux ions cuivre en transit **(Harrison et al., 1999).**

3.1. Absorption intestinal du Cuivre

Chez les mammifères, l'absorption du cuivre s'étend de l'estomac à l'intestin grêle distal et constitue le verrouillage majeur de son homéostasie, son efficacité variant de 12 à 67 % en raison inverse des apports. La régulation gastro-intestinale repose de façon critique sur la circulation entérohépatique : le foie y excrète le cuivre en excès sous forme de complexes biliaires stables qui sont ensuite éliminés dans les fèces. Une fois assimilé, son système de distribution est majoritairement assuré par la céruloplasmine et l'albumine **(Wapnir, 1998).**

Chez l'homme ayant des apports normaux (0,6–1,6 mg/j), 55–75 % est absorbé et recyclé activement entre le tube digestif, les fluides corporels et les tissus (en particulier le foie). Ainsi, le cuivre alimentaire ne contribue qu'à une petite proportion du total réabsorbé à partir de la salive, des sécrétions gastriques, de la bile, des fluides pancréatiques et duodénaux (4–7,5 mg). Environ 1 mg de Cu est excrété quotidiennement par les adultes, la bile étant la principale voie d'excrétion du cuivre, très peu étant excrété par d'autres voies **(Tapiero et al., 2003).**

L'absorption du cuivre à travers la bordure en brosse dans les cellules de la muqueuse intestinale et son transfert ultérieur à travers la membrane basolatérale dans le liquide interstitiel et le sang se produisent par des mécanismes différents. Le transfert à travers la barrière mucosale se produit probablement par diffusion non dépendante de l'énergie. Avec les quantités de cuivre normalement ingérées, le transfert du cuivre à travers la membrane basolatérale semble être limitant en vitesse et est médié par un mécanisme saturable et dépendant de l'énergie **(Wapnir, 1998).**

Au sein des cellules muqueuses, environ **80 % du cuivre** récemment absorbé est séquestré dans le cytosol, liée au glutathion, aux métallothionéines et/ou à des protéines de taille similaire. L'excès de cuivre intracellulaire dans l'intestin, le foie et probablement d'autres tissus est immédiatement lié au glutathion puis secondairement aux métallothionéines. Ce mécanisme médié par le glutathion constitue une voie de détoxication essentielle, protégeant les cellules contre la toxicité du cuivre **(Freedman, 1988 ; Steinebach, 1994).**

Il a été démontré que les membres de la famille des transporteurs de cuivre (CTR) participent au mécanisme d'absorption du cuivre chez plusieurs organismes. Récemment, il a été suggéré que le CTR1 humain (hCTR1) pourrait agir comme transporteur de cuivre dans plusieurs tissus, notamment l'intestin. hCTR1 est une protéine de 190 acides aminés qui posséderait trois domaines transmembranaires et existerait dans la membrane plasmique sous forme d'homotrimère. Les lignées cellulaires transfectées par CTR1 présentent une absorption de Cu(I) saturable et dépendante du pH, ce qui indique un rôle dans le transport du cuivre **(Sharp, 2003).**

3.2 .Transport et circulation du cuivre

Lorsque le cuivre pénètre dans le sang, il semble y avoir deux étapes dans la façon dont il se répartit dans le corps. Tout d'abord, le cuivre va dans le foie et les reins. Ensuite, le cuivre se rend dans d'autres tissus. La transcupréine joue probablement un rôle important dans la première étape, alors que la céruloplasmine est impliquée dans la seconde **(Linder et al., 1996).**

Quand le cuivre pénètre dans le liquide interstitiel et le plasma sanguin à partir des cellules intestinales, il se trouve d'abord lié à deux protéines, l'albumine et la transcupréine, dans le sang portail et la circulation générale **(Liu, 2015).** La majeure partie de ce cuivre lié est ensuite rapidement déposée dans le foie **(O'Dell, 1976).**

La céruloplasmine constitue le principal vecteur plasmatique assurant la phase secondaire du système de distribution du cuivre vers les tissus périphériques. Synthétisée majoritairement par le foie, cette ferroxydase transporte le métal vers des organes cibles comme le cerveau ou le cœur, tout en jouant un rôle crucial dans la protection antioxydante. Sa présence dans le lait et le liquide amniotique souligne également son importance dans le transfert nutritionnel materno-fœtal. Bien que des voies de secours via l'albumine existent, la céruloplasmine demeure la source préférentielle pour maintenir l'homéostasie cuivrique cellulaire. Ses variations de concentration servent ainsi de marqueur biologique essentiel du statut métabolique et immunitaire **(Linder et al., 1998).**

4. Métabolisme du cuivre et l'inflammation

L'inflammation déclenche une élévation systématique du taux de cuivre dans le sang. Cela résulte d'une augmentation de la production de céruloplasmine par le foie, une protéine dont le cuivre

est un élément essentiel. Ce processus est contrôlé par la transcription de l'ARN messager de la protéine et constitue un indicateur sensible, mais non spécifique, de la réponse du corps à une situation d'urgence. Le cuivre dans le sang suit une dynamique particulière, où il est soit présent en quantité normale, soit en quantité élevée, reflétant ainsi la présence d'un stress physiologique sans pour autant indiquer sa gravité ou sa durée **(Milanino et al., 2006).**

L'augmentation du cuivre dans le sang est étroitement liée à une production accrue de céruloplasmine par le foie, stimulée par l'inflammation. Puisque le cuivre circulant est principalement lié à cette protéine, les deux paramètres varient de manière parallèle et proportionnelle, ce qui fait du cuivre total un indicateur fiable des taux de céruloplasmine. En revanche, la quantité de cuivre libre dans le sang, qui n'est pas liée à la céruloplasmine, reste stable, confirmant que l'élévation du taux de cuivre due à l'inflammation est un phénomène régulé par les protéines et non simplement une fuite de métal **(Milanino et al., 2006).**

Contrairement au sang, les changements de cuivre dans les tissus solides montrent à quel point une maladie est grave. Le foie stocke activement le cuivre, et sa quantité augmente selon la gravité de la maladie. Les reins, quant à eux, libèrent le cuivre pour répondre aux besoins de l'organisme. Cette façon dont le cuivre se répartit dans les tissus permet de voir avec précision à quel point les processus aigus et chroniques sont graves. Cela montre que le cuivre est distribué de manière stratégique pour aider les mécanismes de défense et de contrôle de l'inflammation dans le corps **(conforti et al., 1983).**

5. Rôle de cuivre dans l'inflammation

Le cuivre joue un rôle important dans la modulation de l'inflammation. Les auteurs rapportent que certains complexes du cuivre présentent des propriétés anti-inflammatoires et anti-arthritiques démontrées expérimentalement. Ils suggèrent également que l'augmentation du taux de cuivre observée lors des états inflammatoires pourrait participer aux mécanismes naturels de défense de l'organisme. L'étude met en évidence des différences d'activité biologique entre les formes Cu(I) et Cu(II) **(Whitehouse et al,.1980).**

Le cuivre est présente comme un modulateur biphasique et et protecteur essentiel à la gestion de l'inflammation chronique chez le rat. Biochimiquement, il agit comme un cofacteur indispensable dans la biosynthèse du collagène et des prostaglandines, tout en influençant la réponse immunitaire globale. L'étude démontre qu'une carence en cuivre empêche paradoxalement le développement de l'arthrite en limitant la multiplication des lymphocytes et l'intégrité de leurs récepteurs **(West et al., 1980).**

Cuivre (Cu) étant le troisième oligo-élément le plus abondant chez les animaux et l'homme, il joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de nombreux organes et systèmes biologiques

(Burkhead et al., 2022). Il intervient notamment dans plusieurs processus physiologiques fondamentaux, tels que la réparation tissulaire et le maintien de la fonction immunitaire, ainsi que dans la régulation de l'homéostasie redox et des réponses inflammatoires **(Livingstone, 2017).**

De nombreuses études ont également confirmé son importance dans le fonctionnement optimal du système immunitaire et dans le contrôle des processus inflammatoires **(Sullivan et al., 1978 ; Prohaska et al., 1990 ; Tapiero et al., 2003).**

Cependant, contrairement à la surcharge en cuivre, une carence en cet oligo-élément, résultant d'un régime alimentaire monotone, de troubles de l'absorption chez l'homme ou d'une alimentation inadéquate chez l'animal, peut entraîner des dysfonctionnements multisystémiques associés à un déséquilibre immuno-inflammatoire, notamment des pathologies telles que l'anémie **(Myint et al., 2018).**

À l'échelle cellulaire, cette carence est susceptible d'induire un stress oxydatif marqué et une réponse inflammatoire exacerbée au niveau des organes immunitaires, en particulier via l'activation de la voie de signalisation NF-κB, un régulateur clé de l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF-α et l'IL-1β **(Yang et al., 2020).**

Par ailleurs, des travaux récents ont mis en évidence une interaction entre le cuivre et le récepteur cytoplasmique alpha-kinase 1 (ALPK1), impliqué dans la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes et dans la modulation des réponses inflammatoires de l'immunité innée **(Lu et al., 2024).** Ainsi, une carence en cuivre pourrait perturber ces mécanismes de défense et amplifier les processus inflammatoires. En outre, il a été démontré qu'une déficience en cuivre entraîne une diminution de la production d'interleukine-2 (IL-2), affectant la prolifération des lymphocytes T et, par conséquent, la réponse immunitaire humorale, tout en contribuant à une dérégulation des cytokines inflammatoires **(Hordyjewska et al., 2014).** Cette carence s'accompagne également d'une réduction de la production d'énergie cellulaire, favorisant un état de dysfonction immunitaire et inflammatoire chronique (**Hordyjewska et al., 2014).**

De plus, un nombre croissant d'études suggère qu'une carence en cuivre est associée à une hyporéactivité immunitaire, également appelée tolérance immunitaire, pouvant coexister avec un état inflammatoire persistant **(Prohaska et al., 1981 ; Lukasewycz et al., 1983 ; Vyas et al., 1983 ; Blakley et al., 1987).** Enfin, la carence en cuivre peut également modifier la réponse des protéines de la phase aiguë, marqueurs clés de l'inflammation systémique, lors d'une infection virale et altérer la réactivité des lymphocytes à la stimulation mitogénique **(Arthington et al., 1996).**

6. Le cuivre « exogène » et modulation de la réponse inflammatoire

L'exposition au cuivre provenant de sources extérieures se produit principalement par l'ingestion d'aliments et d'eau ou par le contact cutané. Les facteurs qui déterminent si une personne sera touchée comprennent la quantité, la durée d'exposition et l'origine du contact **(Milanino et al., 2006).**

Le cuivre exogène montre une corrélation étroite entre l'apport de cuivre exogène et la modulation de la cascade inflammatoire. Lors d'une inflammation aiguë, le cuivre sérique augmente de manière significative sans puiser dans les réserves hépatiques ou rénales. Cela suggère que l'absorption intestinale est optimisée pour répondre à ce besoin accumulé. Par ailleurs, une carence alimentaire en cuivre aggrave la réponse inflammatoire chez l'animal. Cela confirme le rôle régulateur et protecteur essentiel du cuivre. L'organisme s'adapte donc en puisant dans les sources externes plutôt que de redistribuer ses réserves internes **(Milanino et al., 1986).** Des études ont montré que l'œdème causé par la térébenthine réduisait l'activité de la SOD hépatique chez le rat. Cela indique que le stress augmente les besoins nutritionnels en cuivre **(Robert et al., 1990).**

6.1. Problèmes liés à la voie d'administration

L'optimisation des agents anti-inflammatoires à base de cuivre est une perspective thérapeutique importante pour améliorer les traitements actuels pour certain irritation qui souvent difficile à gérer et invalidante. L'enjeu est de trouver des préparations pharmacologiques sûres et efficaces qui puissent contrôler durablement l'inflammation et même amorcer un processus de guérison **(Chauhan et al., 2023)**.

Pour atteindre cet objectif, il est essentiel de prendre en compte non seulement l'efficacité et la sécurité du composé de cuivre, mais également la manière dont il peut être administré de manière non traumatique, telle qu'orale ou topique **(Sorenson et al., 1989).**

L'efficacité des complexes de cuivre dépend fortement de leur mode d'administration. Les voies sous-cutanée et intrapéritonéale sont souvent privilégiées dans les modèles expérimentaux, car elles offrent une biodisponibilité optimale et une reproduction fidèle de l'activité biologique in vivo tissulaire **(Halova-Lajoie, 2006).** Lorsqu'il est administré par voie parentérale, le cuivre est rapidement éliminé du plasma et capté par le foie et les reins. Il est ensuite redistribué dans les autres tissus de l'organisme, principalement sous forme de céruloplasmine synthétisée par le foie **(Linder et al., 1998).** L'utilisation de ligands spécifiques et de fortes concentrations de complexes cupriques permet de moduler leur comportement en milieu acide **(Milanino et al., 2006).**

L'augmentation du cuivre alimentaire n'influe pas sur la synthèse de la céruloplasmine, car celle-ci dépend de stimulations endogènes. Une administration orale risque une élimination hépatique

rapide, rendant le métal inefficace pour un usage thérapeutique. Bien que la voie topique semble idéale pour traiter certain maladie localement, elle se heurte à la faible perméabilité cutanée des complexes de cuivre. Par conséquent, l'administration intratraveineuse de complexes cuivre-acide salicylique reste une alternative historique d'intérêt clinique. Cette approche permet de contourner les barrières biologiques pour exploiter directement les propriétés anti-inflammatoires du métal **(Milanino et al., 2006).**

7. Mécanisme d'action

Le cuivre est un oligo-élément essentiel agissant comme cofacteur de plusieurs enzymes clé, jouant un rôle important dans la défense antioxydant et le métabolisme énergétique **(Nalbandyan et al., 1983).** Cependant, en raison de ses propriétés redox, il peut également favoriser la production de radicaux libres et induire un stress oxydatif **(Ferretti et al., 2003 ; Sheline et al., 2002).**

7.1. Stress oxydatif et les enzymes dépendantes de cuivre

Le stress oxydatif est généralement défini comme un déséquilibre en faveur des oxydants par rapport aux systèmes antioxydants, entraînant une altération de la signalisation redox ainsi que des dommages moléculaires (**Sies et al., 2017).** Il correspond ainsi à un état physiopathologique caractérisé par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), dépassant les capacités des mécanismes de défense antioxydants, ce qui conduit à des perturbations des voies de signalisation cellulaire et à des altérations structurales touchant principalement les lipides, les protéines et l'ADN **(Sies, 2020).** Dans ce contexte, le stress oxydatif est étroitement lié au métabolisme de certains métaux de transition, notamment le cuivre, capable de participer à la génération de radicaux libres via des réactions d'oxydoréduction. En effet, grâce à sa capacité à alterner entre les états d'oxydation Cu^{2+} et Cu^{+}, le cuivre favorise la formation d'espèces réactives telles que les radicaux hydroxyles, contribuant ainsi à l'amplification du stress oxydatif **(Zhu et al., 2007).**

Il est connu que le cuivre est un oligo-élément essentiel exerçant des fonctions biochimiques majeures dans l'organisme humain. À l'état physiologique, il circule dans le plasma principalement lié à des protéines de transport telles que la céruloplasmine et l'albumine, assurant sa distribution vers les différents tissus. Sous forme exogène, il peut former des complexes avec divers ligands, lui permettant d'interagir avec de nombreuses biomolécules, notamment les protéines et les acides nucléiques **(Brewer, 2009).** Sur le plan biochimique, le cuivre est majoritairement présent sous forme cuivrique (Cu^{2+}), bien que différentes formes ioniques puissent coexister au sein des sites actifs enzymatiques, généralement intégrées dans des structures protéiques complexes (**Su et al., 1982 ; Divertie et al., 1982).**

En tant que cofacteur catalytique et structural, le cuivre est indispensable à l'activité de nombreuses métalloenzymes impliquées dans des processus biologiques essentiels, tels que le métabolisme énergétique, la biosynthèse des catécholamines, la biotransformation des xénobiotiques, ainsi que la maturation du tissu conjonctif via la réticulation du collagène, de l'élastine et de la kératine. Il joue également un rôle clé dans les mécanismes de défense antioxydant **(Brewer, 2009).** Parmi les principales enzymes dépendantes du cuivre figurent le superoxyde dismutase Cu/Zn (Cu/Zn-SOD), la tyrosinase et le cytochrome c oxydase. Ces enzymes assurent respectivement la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène, la synthèse de la mélanine et la respiration mitochondriale. Par exemple, le cytochrome c oxydase catalyse la réduction de l'oxygène en eau, étape finale de la chaîne respiratoire, tandis que la Cu/Zn-SOD élimine le radical superoxyde, contribuant ainsi à la protection cellulaire contre le stress oxydatif **(Lutsenko., 2010).** Cependant, des interactions non spécifiques peuvent également moduler l'activité enzymatique. L'ion Cu^{2+} peut se lier aux groupements thiols de certaines enzymes, notamment celles du système cytochrome P450, entraînant une altération de leur activité catalytique. Il a été montré qu'il peut oxyder et interagir avec certains résidus d'acides aminés de la monooxygénase P450 sans affecter directement son groupe hème (**Letelier et al., 2009).**

Enfin, l'implication du cuivre s'étend à certains processus pathologiques. Son interaction avec des protéines associées aux maladies neurodégénératives, telles que le peptide β-amyloïde, l'α-synucléine et les protéines prions, peut favoriser la production de radicaux libres et induire un stress oxydatif délétère **(Waggoner et al., 1999 ; Brown, 2002 ; Brown, 2007)**

7.2. Interaction avec les médiateurs inflammatoires

Le cuivre (Cu) joue un rôle fondamental dans la modulation des réponses inflammatoires en interagissant avec divers médiateurs inflammatoires, notamment les cytokines et les voies de signalisation intracellulaire **(Liu et al., 2023).** En conditions physiologiques, il participe à l'homéostasie immunitaire, mais en excès, il peut induire une activation des voies pro-inflammatoires telles que NF-κB, MAPKs et l'inflammasome NLRP3 (Deng et al., 2023), conduisant à une production accrue de cytokines comme IL-1β, IL-6 et TNF-α **(Chen et al., 2022 ; Deng et al., 2023).** Ces médiateurs sont essentiels dans l'amplification de la réponse inflammatoire et dans la progression des pathologies chroniques **(Gaetke et al., 2014).** De plus, le cuivre influence la plasticité des macrophages et leur reprogrammation métabolique, renforçant leur phénotype pro-inflammatoire **(Flemming, 2023).**

Ainsi, l'interaction du cuivre avec les médiateurs inflammatoires est bidirectionnelle, pouvant soit exacerber l'inflammation en cas de surcharge, soit participer à sa régulation dans des conditions contrôlées **(Besold et al., 2016).**

VIII. Matériel et méthodes.

I. Matériel et méthodes.

1. Matériel biologique

Cette recherche a été menée sur le sang des patients sains et enflammés fournis de manière anonyme par laboratoire d'analyses médicales Belambri, Skikda, Ramdane Jamel.

2. Solutions de travail

Les solutions de travail utilisées dans cette étude sont préparées comme suit :

- Solution tampon PBS : préparé en mélangeant dans de l'eau distillée, 2.68mM de KCl, 8.10mM de $Na_2HPO_4(H2O)_2$, 1.21mM de KH_2PO_4, 0.14mM de NaCl. La solution obtenue est conservée à 4°C après avoir ajusté le pH à 6.

- Solution de H_2O_2 (0.005%) : dissoudre 10µl de H_2O_2 50% dans 100 ml d'eau distillée.

- Solution d'ortho-dianisidinedihydrochoride (10mg/ml) : Dissoudre 10 mg d'ortho-dinisidinedihydrochloride dans 1 ml d'eau distillée.

- NaCl 0.9% stéril.

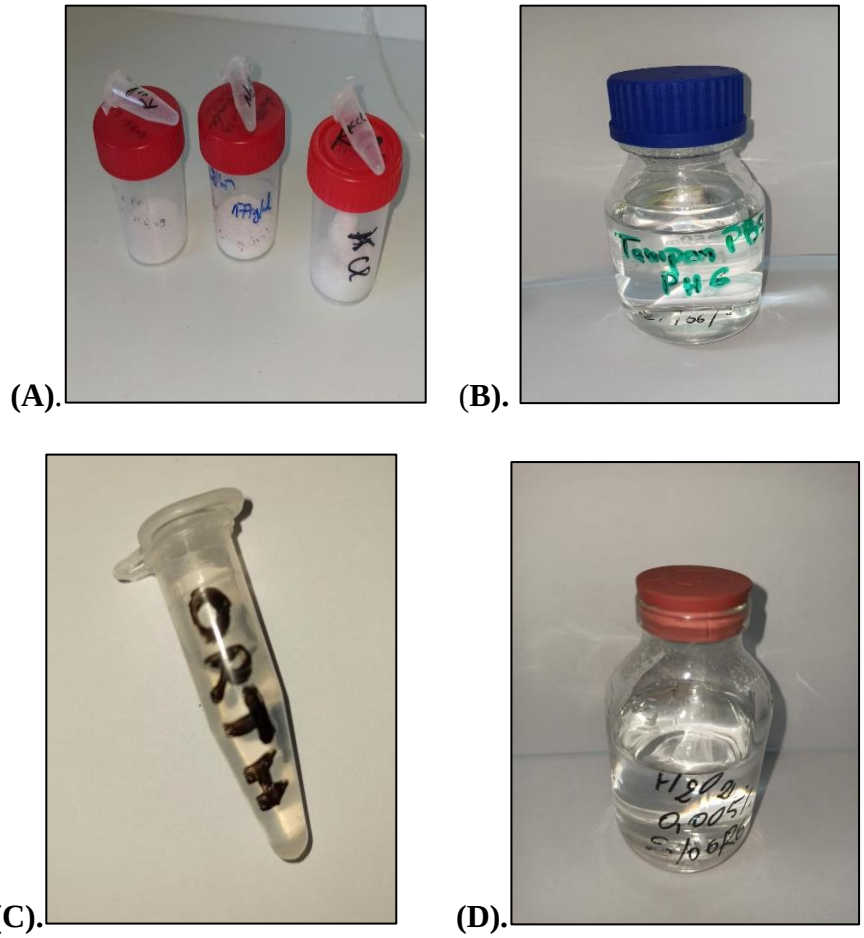


Figure 04 : Préparation de Solutions de travail : **(A).** KCl, $Na_2HPO_4(H2O)_2$, KH_2PO_4,**(B).** Solution tampon PBS, **(C).** Solution d'ortho-dianisidinedihydrochoride, **(D).** Solution de H_2O_2

3. Méthodes

3.1 Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au pli du coude par ponction veineuse directe, sur des patients à jeun depuis au moins 8 à 12 heures, conformément aux recommandations des bonnes pratiques de laboratoire. Pour chaque sujet inclus dans l'étude, le sang a été collecté de manière standardisée dans deux types de tubes distincts :

-Un tube sec [ou tube avec activateur de coagulation et gel séparateur de type Vacutainer®], d'un volume de [4 mL], destiné au dosage de la Protéine C-Réactive (CRP).

-Un tube contenant de l'EDTA dipotassique ou tripotassique (K_2EDTA ou K_3EDTA), d'un volume de [3 mL], utilisé comme anticoagulant pour la Formule Numération Sanguine (FNS).

Immédiatement après le prélèvement, les tubes EDTA ont été délicatement retournés par inversion lente (5 à 8 fois) afin d'assurer une homogénéisation parfaite du sang avec l'anticoagulant et d'éviter toute micro-coagulation. Les tubes secs, quant à eux, ont été maintenus en position verticale à température ambiante (20−25 °C) pendant une durée de [30 minutes] pour permettre la formation complète du caillot sanguin avant l'étape de centrifugation.

(A).  **(B).** 

Figure 05 : Prélèvement sanguin

3.2. centrifugation

Les tubes secs ont été laissés au repos pendant 30 minutes à température ambiante pour permettre la coagulation complète. Ils ont ensuite été centrifugés à 3000 rpm (tours/min) pendant 10 minutes à température ambiante (20-25°C). Le sérum surnageant a été délicatement décanté et immédiatement utilisé pour le dosage de la CRP.



Figure 06 : centrifugation Biosystem BA200

3.3 Dosage de la protéine sérique CRP

Le dosage de la CRP a été quantifié à partir du sérum obtenu après centrifugation. La mesure a été effectuée par méthode immunoturbidimétrie renforcée par particules sur l'analyseur de biochimie Biosystem BA200. Les résultats ont été exprimés en mg/L, avec un seuil de positivité fixé à 5 ou 6 mg/L.

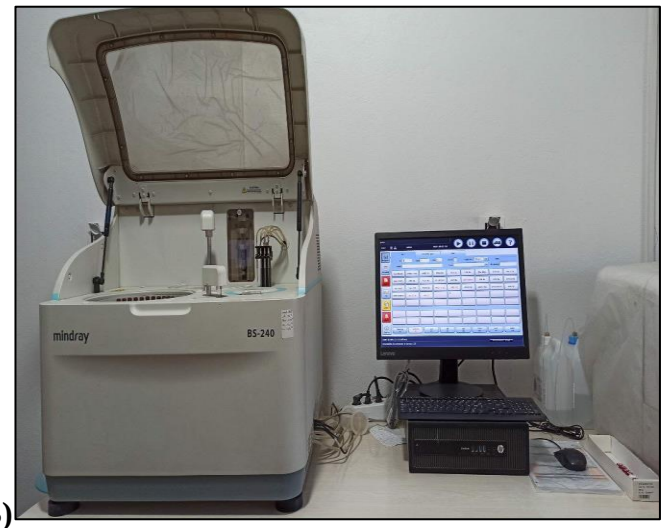
(A)  **(B)** 

Figure 07 : Dosage de la protéine sérique CRP : **(A)** l'analyseur de biochimie Biosystem BA200, **(B)** tube sec

3.4 Numération de la formule sanguine (FNS)

La FNS a été réalisée sur sang total prélevé sur tube EDTA, préalablement homogénéisé sur un agitateur à rouleaux pendant 5 minutes. Les analyses ont été effectuées sur l'automate d'hématologie [ZybioEXZ6000] basé sur le principe de l'impédance électrique et de la cytométrie en flux optique. Les paramètres étudiés incluent les globules rouges, les globules blancs (et leur formule), l'hémoglobine et les plaquettes.

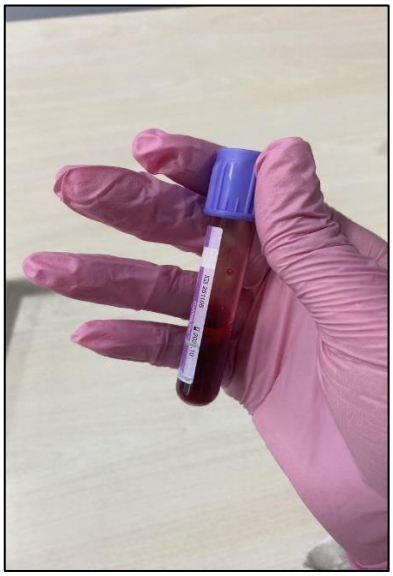
(A)  (B) 

Figure 08 : Numération de la formule sanguine (FNS) : **(A)** l'automate d'hématologie [ZybioEXZ6000],**(B)** tube EDTA.

3.5. Dosage du cuivre

La détermination des concentrations de cuivre a été réalisée dans le cadre d'une collaboration transfrontalière, associant une phase pré-analytique locale à une phase analytique externalisée auprès d'un laboratoire de référence international.

3.5.1 Phase pré-analytique (Algérie)

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au sein de laboratoire d'analyses médicales Belambri, Skikda, Ramdane Jamel, Algérie par ponction veineuse sur tubes spécifiques « éléments-traces » afin de prévenir toute contamination métallique exogène. Après centrifugation immédiate à [3000] tr/min pendentif [10] minutes, le sérum sans gel a été décanté de manière aseptique dans des tubes en polypropylène neutres. Les aliquots ont été conservées à (-20°C) puis acheminés vers la France sous stricte chaîne du froid (carboglace), garantissant la parfaite stabilité de l'analyse jusqu'à sa prise en charge.

3.5.2 Phase analytique

Le dosage quantitatif du cuivre a été sous-traité et exécuté par le laboratoire CERBA 10-12 rue Roland Moreno 95740, Frépillon, France, par Spectrométrie de Masse à Plasma à Couplage Inductif (ICP-MS). Cette méthode de haute performance repose sur l'ionisation des atomes de cuivre au sein d'un plasma d'argon à haute température, suivie d'une séparation et d'une quantification des ions selon leur rapport masse/charge (m/z). Cette technologie offre une sensibilité et une précision analytiques optimales, validées par des procédures rigoureuses de contrôles de qualité internes et externes.

3.6 . Dosage de la MPO sérique

L'activité de la myéloperoxydase (MPO) sérique a été déterminée selon la méthode décrite par Bedouhene et al. (2017). Cinquante microlitres de sérum ont été mélangés à 350 µL de tampon phosphate, 50 µL d'ortho-dianisidine dichlorhydrate (1 mg/mL) et 50 µL de peroxyde d'hydrogène (0,0005 %). La variation de l'absorbance a été mesurée à 460 nm pendant 10 minutes à l'aide d'un spectrophotomètre (Agilent Cary 3500). Les résultats ont été exprimés en pourcentage par rapport au témoin.

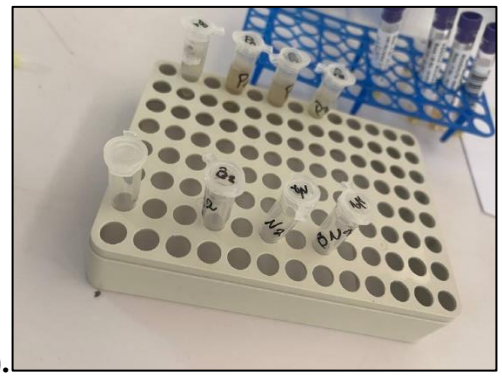
(A).  **(B).** 

Figure 09 : Dosage de la MPO sérique :**(A).** La myéloperoxydase (MPO) sérique, **(B).** Spectrophotomètre (Agilent Cary 3500).

4 Etude statistique

L'évaluation de la biologie clinique de notre cohorte (n=24, âge moyen : 47 SD ans, sex-ratio :19 F / 5 H) a mis en évidence une valeur moyenne de cuivre sérique de 22,7 ± 3,8 mol/L. L'analyse de la distribution des données après catégorisation des patients selon le seuil d'inflammation clinique (CRP ≥6 mg/L) montre une tendance à l'élévation de la cuprémie dans le groupe pathologique (23,0 µmol/L) présentement au groupe témoin/inflammation mineure (20,0 µmol/). L'application du test de corrélation de Spearman a révélé un coefficient de corrélation positif modéré $\rho = 0,41$ entre les plasmas tauxtiques de CRP et de cuivre.

V. Résultats et discussions

1. Résultats

Nous avons réalisé cette étude afin de vérifier la variation de la concentration sérique du cuivre ainsi que de la MPO lors des réponses inflammatoire objectivées par la protéine C-réactive (CRP) L'étude est réalisée chez 24 patients avec mesures de la CRP sérique, cuivre sérique (ICP-MS) et sur un sous-groupe pilote, activité de la myéloperoxydase (MPO) (Tableau 03). Au cours de la réponse inflammatoire, l'activation des cellules immunitaires s'accompagne de modifications importantes de plusieurs biomarqueurs circulants. Parmi eux, la **protéine C-réactive (CRP)** est largement utilisée comme indicateur de l'intensité de l'inflammation en raison de sa synthèse rapide par le foie sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires, principalement l'IL-6. L'inflammation s'accompagne également de perturbations du métabolisme des oligoéléments, notamment du cuivre. Par ailleurs, l'activation des neutrophiles conduit à la libération de la **myéloperoxydase (MPO)**, une enzyme abondante dans les granules azurophiles, impliquée dans la production d'espèces oxydantes à forte activité microbicide. Toutefois, lorsqu'elle est produite en excès, la MPO contribue au stress oxydatif et aux lésions tissulaires associées à de nombreuses pathologies inflammatoires. Ainsi, l'étude conjointe de la CRP, du cuivre sérique et de la MPO permet d'appréhender différents aspects de la réponse inflammatoire, en intégrant à la fois son intensité, les modifications du métabolisme des oligoéléments et l'activation des mécanismes effecteurs de l'immunité innée.

Paramètre	Résultat
Population	24 patients (19 femmes / 5 hommes)
âge moyen	47 ans
CRP moyenne	36,7 mg/L — 90 % des patients en état inflammatoire (CRP ≥ 6)
Cuivre sérique moyen	22,7 ± 3,8 µmol/L (norme 11–25 µmol/L)
Cuivre : enflammés vs sains	23,0 µmol/L vs 20,0 µmol/L
Hypercuprémie (> 25 µmol/L)	5 patients (25 %)
Corrélation CRP – cuivre	Spearman $\rho = 0,41$ ($p = 0,069$)
MPO (sous-étude, n = 4)	Résultat préliminaire, non concluant

Tableau 03 : Caractéristiques de la population étudiées et principaux paramètres biologiques

1.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

La présente étude clinique, menée en collaboration avec le laboratoire d'analyses médicales Belambri (Skikda), et le laboratoire CERBA 10-12 rue Roland Moreno 95740, Frépillon, France, a porté sur un effectif total de 24 sujets de différents âges (figure 10). Afin de mettre en évidence l'impact des processus inflammatoires sur l'homéostasie du cuivre et l'activité de la myéloperoxydase (MPO), la cohorte a été subdivisée en deux groupes distincts sur la base des valeurs seuils de la Protéine C-Réactive (CRP) (seuil pathologique retenu : (CRP > 6 mg/L).

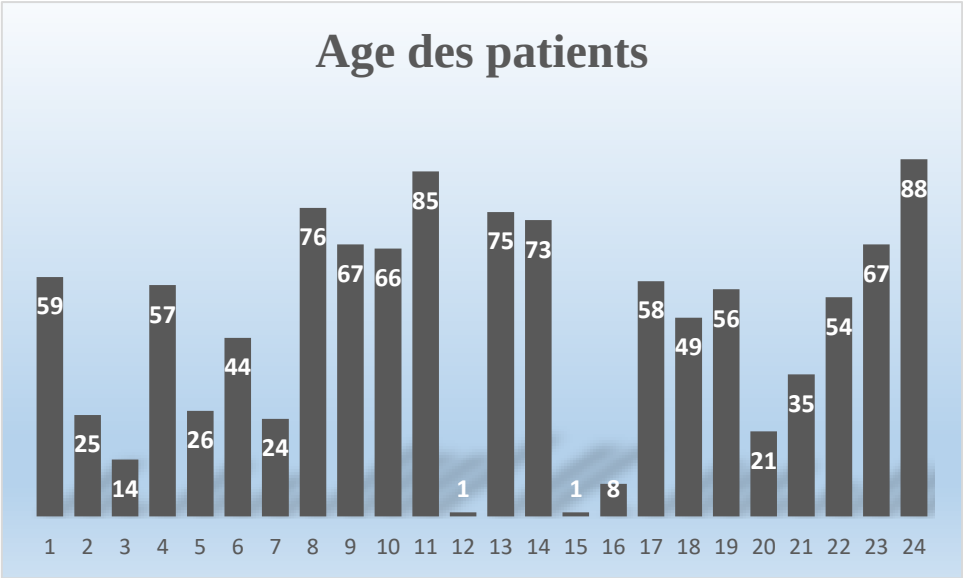


Figure 10 : Distribution de l'âge des patients incus dans l'étude (N=24).

*** Groupe Témoin / Inflammation mineure :** Composé de sujets sains ou présentant un état physiologique basal.

*** Groupe Pathologique / Inflammation systémique :** Composé de patients présentant un syndrome inflammatoire biologique, caractérisé par des cinétiques de CRP s'élève jusqu'à 146.00 mg (figure 11).

1.2. Évaluation des biomarqueurs de l'inflammation

1.2.1. Profil de la Protéine C-Réactive (CRP)

Le dosage de la CRP, marqueur protéique de phase aiguë de l'inflammation, met en évidence des profils hautement hétérogènes au sein de notre population. La concentration plasmatique moyenne en CRP s'élève à **36,85 mg/L**. Les valeurs s'étendent de concentrations basales quasi-nulles à **0,06 mg/L**, jusqu'à un pic inflammatoire aigu atteignant **146,00 mg/L (figure 11).**

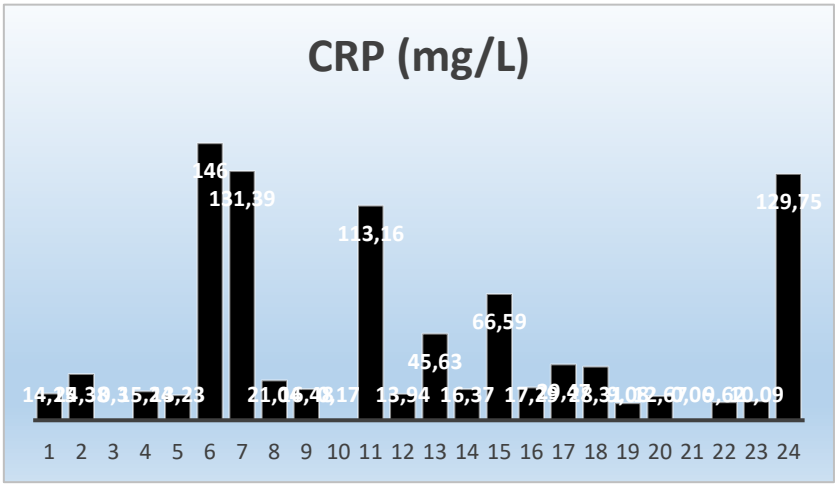


Figure 11 : Distribution de la concentration sérique de la protéine C-réactive au sein de la population étudiée (N=24).

1.2.2. Profil de la cuprémie (Cuivre sérique)

La concentration moyenne de cuivre sérique s'établit à **1,44 ± 0,25 mg/L** (soit environ 22,6 µ mol/L). La valeur minimale enregistrée est de **1,1 mg/L** tandis que la valeur maximale culmine à **2,0 mg/L.**

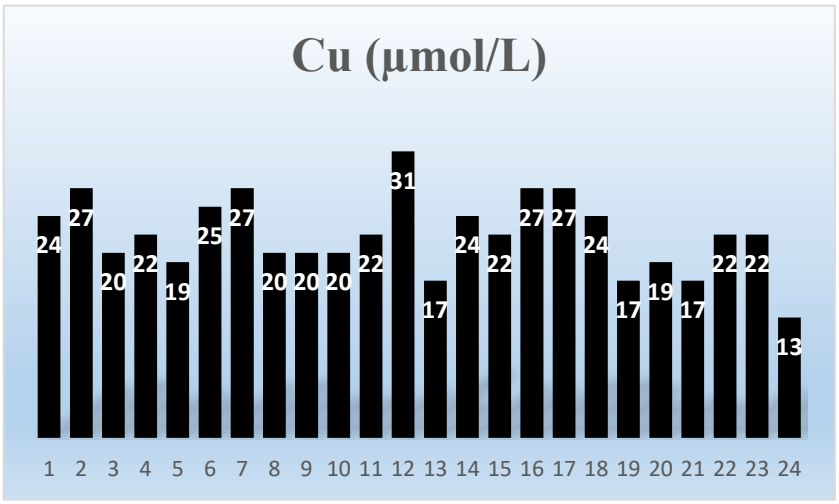


Figure 12 : Distribution de la concentration sérique du cuivre au sein de la popuplation étudiée (N=24).

1.2.3. Cinétique d'activité enzymatique de la Myéloperoxydase (MPO) sérique

L'activité enzymatique de la MPO sérique a été mesurée par spectrophotométrie à 460 nm en suivant l'oxydation de l'ortho-dianisidine dichlorhydrate en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).L'analyse comparative a été effectuée sur quatre profilés types : un profil normal témoin (PN) et trois profils de patients représentatifs (P1, P2, P3).

1.2.4. Corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires

Au cours de cette étude menée sur 24 patients (19 femmes et 5 hommes, âge moyen 47ans), nous avons recherché le lien entre l'état inflammatoire, évalué par la protéine C-réactive (CRP), et la concentration sérique en cuivre dosée par ICP-MS. La CRP moyenne était de 36,7 mg/L, 90 % des patients présentant un syndrome inflammatoire (CRP ≥ 6 mg/L). Le cuivre sérique moyen s'élevait à 22,7 ± 3,8 µmol/L, soit dans la partie haute de l'intervalle physiologique (11–25 µmol/L). Les patients enflammés présentaient un taux de cuivre supérieur à celui des patients non enflammés (23,0 contre 20,0 µmol/L), et 25 % d'entre eux étaient en hypercuprémie franche (> 25 µmol/L), tous appartenant au groupe enflammé. L'analyse de corrélation a révélé une relation positive et modérée entre la CRP et le cuivre sérique (coefficient de Spearman $\rho = 0,41$; $p = 0,069$), à la limite de la significativité statistique. Ces résultats confirment que la concentration sérique en cuivre tend à augmenter au cours de l'inflammation, le cuivre se comportant ainsi comme un marqueur secondaire de la réponse de phase aiguë, en lien avec l'élévation de la céruloplasmine. Enfin, l'activité de la myéloperoxydase (MPO),

explorée sur un sous-groupe de quatre sujets seulement, n'a pas permis de dégager de tendance concluante et demande à être confirmée sur un effectif plus large.

Les données spectrophotométriques mettent en évidence une variation notable des niveaux d'absorbance entre le sujet sain et les patients pathologiques. Le profil témoin (PN) affiche l'absorbance la plus basse (0.885). À l'inverse, une élévation franche de l'absorbance est objectivée chez les patients présentant un syndrome inflammatoire biologique, culminant à 1.503 chez la patiente P2, tandis que le profil d'inflammation aiguë sévère (P3) maintient une valeur élevée à1.167.

L'application d'un test de corrélation de Pearson révèle une **corrélation positive modérée** entre les taux sériques de CRP et de cuivre ($\rho = 0,41$). De plus, le croisement des données montre que les patients présentant de fortes variations d'absorbance pour la MPO coïncident avec des taux de CRP majeurs (129,75 mg/L), validant l'alignement de ces marqueurs au cours du processus inflammatoire.

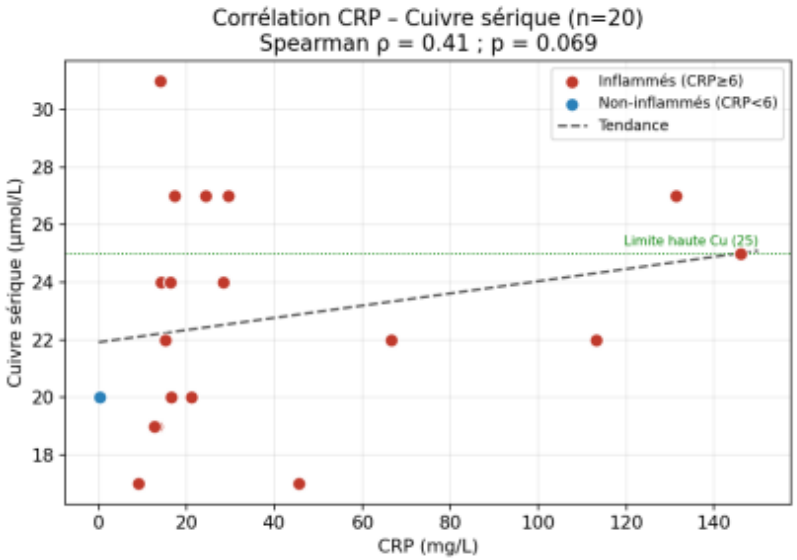


Figure 12. Corrélation entre les concentrations sériques de cuivre et les taux de protéine C-réactive (CRP) chez les patients étudiés. Les concentrations sériques de cuivre (µmol/L) ont été représentées en fonction des concentrations de CRP (mg/L). La relation entre les deux variables a été évaluée à l'aide du coefficient de Spearman. Une tendance à une corrélation positive a été observée, sans atteindre le seuil de significativité statistique ($\rho = 0,41$; $p = 0,069$).

2. Discussion

La présente étude avait pour objectif d'évaluer les variations de la concentration sérique du cuivre et de l'activité de la myéloperoxydase (MPO) au cours de la réponse inflammatoire, en utilisant la protéine C-réactive (CRP) comme biomarqueur de référence de l'inflammation systémique. Pour ce faire, les concentrations sériques de la CRP et du cuivre, ce dernier dosé par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), ont été déterminées chez 24 patients présentant des degrés variables d'inflammation. L'activité de la MPO a, quant à elle, été étudiée sur un sous-groupe pilote afin d'explorer son association avec l'état inflammatoire.

L'analyse de notre cohorte montre une tendance à l'hypercuprémie concomitante aux syndromes inflammatoires sévères (ex p7 : **CRP=146.00mg/L**, **Cu= 1.6 mg/L**). D'un point de vue physiopathologique, ce phénomène est médié par la cascade des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-alpha). Ces molécules signalent au niveau des hépatocytes une reprogrammation transcriptionnelle induisant la production de la céruloplasmine. Cette ferroxydase séquestre et transporte le cuivre plasmatique afin de moduler le stress oxydatif, ce qui explique l'élévation mécanique du cuivre circulant. Cependant, le coefficient de corrélation obtenu ($\rho = 0,41$) demeure modérée. Cette dissociation relative s'explique par une **cinétique métabolique** différente : la CRP est une protéine de phase aiguë « ultra-précoce » à synthèse hépatique rapide, alors que la céruloplasmine répond à une cinétique plus tardive.

L'apport majeur de notre seconde série de résultats réside dans l'intégration de la myéloperoxydase (MPO). La MPO est une enzyme clé des granules azurophiles des neutrophiles. Lors d'un stimulus inflammatoire, sa libération massive dans le milieu extracellulaire catalyse la production d'acide hypochloreux (HOCl), un puissant agent oxydant. Nos mesures d'absorbance montrent une modification nette de la vitesse de réaction chez les patients inflammatoires (*P1, P2, P3*) par rapport au témoin sain (*PN*). Cette activation de la MPO résonne étroitement avec le fragment du cuivre. En effet, en situation d'inflammation chronique ou aiguë (CRP = 129,75 mg/L), l'excès de cuivre ou sa libération locale à partir des protéines de transport peut interagir de manière synergique avec les produits de la MPO. Le cuivre libre est capable de participer à des réactions de type Fenton, amplifiant la production de radicaux libres hydroxyles (OH). L'activation simultanée de la MPO (objectivée par nos cinétiques d'absorbance) et les perturbations de la cuprémie créent ainsi un environnement biochimique très propice au stress oxydatif, conduisant à des dommages cellulaires et tissulaires majeurs.

Ainsi, le cuivre sérique apparaît comme un biomarqueur complémentaire intéressant de l'inflammation. Son association avec des marqueurs de l'activation des neutrophiles, tels que la MPO, pourrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les pathologies inflammatoires et ouvrir de nouvelles perspectives en matière d'évaluation biologique et de suivi des patients.

VI. Conclusion

Conclusion

Ce travail de recherche a permis d'approfondir la compréhension des relations entre le métabolisme du cuivre et la réponse inflammatoire, en mettant en évidence les interactions existant entre cet oligoélément essentiel, la protéine C-réactive (CRP) et la myéloperoxydase (MPO). L'analyse des paramètres biologiques étudiés a montré une augmentation des concentrations sériques de cuivre chez les patients présentant un syndrome inflammatoire, en parallèle de l'élévation de la CRP, principal marqueur de la réponse de phase aiguë. Bien que la corrélation observée entre ces deux paramètres soit restée modérée et n'ait pas atteint le seuil de significativité statistique, ces résultats suggèrent une implication du cuivre dans les mécanismes physiopathologiques de l'inflammation.

Par ailleurs, l'étude exploratoire de l'activité de la myéloperoxydase met en évidence une tendance à l'augmentation de son activité chez les patients inflammés, confortant son rôle dans l'activation des polynucléaires neutrophiles et dans les mécanismes du stress oxydatif. Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle le cuivre, au-delà de son rôle de cofacteur de nombreuses métalloenzymes, participe au maintien de l'équilibre redox et à la modulation de la réponse immunitaire.

Toutefois, cette étude présente certaines limites, notamment un effectif relativement restreint et l'évaluation de la MPO sur un sous-groupe pilote, ce qui limite la portée statistique des résultats obtenus. Des études complémentaires portant sur un plus grand nombre de patients et intégrant d'autres biomarqueurs du métabolisme du cuivre, tels que la céruloplasmine ou le cuivre libre, permettront de mieux caractériser les interactions entre le cuivre, l'activation des neutrophiles et le stress oxydatif au cours de l'inflammation.

En définitive, ce travail met en évidence l'intérêt du cuivre sérique comme biomarqueur complémentaire de l'inflammation et souligne la pertinence d'une approche intégrée associant le dosage du cuivre, de la CRP et de la MPO afin d'améliorer la compréhension des mécanismes inflammatoires. Ces travaux ouvrent ainsi des perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles approches diagnostiques et, à plus long terme, de stratégies thérapeutiques ciblant le métabolisme du cuivre dans les pathologies inflammatoires.

IX.Références bibliographiques

1. **A Conforti, L Franco, R Milanino, A Totorizzo, G P Velo. (1983). Copper metabolism during acute inflammation: studies on liver and serum copper concentrations in normal and inflamed rats** ,**79(1),45-52**. **https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb10493.x**
2. **Alessandra Gaeta , Robert C Hider. (2005).** The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy, 146(8):1041-59. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706416
3. **Alexander Areesanan , Luise Wolf , Sven Nicolay , Amy Marisa Zimmermann-Klemd , Carsten Gründemann**. **(2025).** Immunomodulatory Effects of Copper Bis-Glycinate In Vitro, 13;30(6),1282. https://doi.org/10.3390/molecules30061282
4. **Alman, Breanna ; Antezana, Adriana ; Fay, Mike . (2024).** Toxicological Profile for Copper https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK610368/
5. **Barbora Halova-Lajoie , Véronique Brumas , Marina ML Fiallo , Guy Berthon. (2006).** Copper(II) interactions with non-steroidal anti-inflammatory agents. III--3-Methoxyanthranilic acid as a potential *OH-inactivating ligand: a quantitative investigation of its copper handling role in vivo https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.12.002
6. **Bernard Weill, Frédéric Batteux. (2003).** Immunopathologie et réactions inflammatoires, 248-300. https://www.fnac.com/a1356684/Frederic-Batteux-Immunopathologie-et-reactions-inflammatoires
7. **Besold AN, Culbertson EM, Culotta VC. (2016**). The yin and yang of copper during infection. Biometals, 29(2),195–209. https://doi.org/10.1007/s10534-016-9936-y
8. **Boyd L. O'Dell, Ph.D. (1976).** Biochemistry of Copper, 60(4),687-703. https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)31853-3
9. **Carl Nathan. (2006).** Neutrophils and immunity: challenges and opportunities, 173-82. https://doi.org/10.1038/nri1785
10. **Carmen Steinborn, Christoph Diegel , Manuel Garcia-Käufer, Carsten Gründemann and Roman Huber. (2016).** Immunomodulatory effects of metal salts at sub-toxic concentrations, 37(5),563-572. https://doi.org/10.1002/jat.3390
11. **Céline Deraeve , Christophe Boldron , Alexandrine Maraval , Honoré Mazarguil , Heinz Gornitzka , Laure Vendier , Marguerite Pitié , Bernard Meunier. (2008).** Preparation and study of new poly-8-hydroxyquinoline chelators for an anti-Alzheimer strategy, 14(2),68296. https://doi.org/10.1002/chem.200701024
12. **Claude Heymounet. (2013**). Les plantes anti-inflammatoires utilisées en phytothérapie, 122,4. https://www.scribd.com/document/653970609/BUPHA-T-2013-HEYMONET-CLAUDE-Inflamation-Generalite

13. **Doruk Orgun , Christina Ellervik , Henrik Enghusen Poulsen , Børge Grønne Nordestgaard , Ismail Gogenur , Ask Tybjærg Nordestgaard. (2025).** Association of chronic low-grade inflammation with adverse outcomes after gastrointestinal surgery: observational and Mendelian randomization study, 9(4),087. https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraf087
14. **Dr Harrison , CE Jones , CT Dameron. (1999).**Chaperons du cuivre : fonction, structure et propriétés de liaison du cuivre, 145-153. https://doi.org/10.1007/s007750050297
15. **Elaine Zayas Marcelino da Silva, Maria Célia Jamur, and Constance Oliver. (2014).** Mast cell function: a new vision of an old cell, 62(10),698-738. https://doi.org/10.1369/0022155414545334
16. **Eve A Roberts , Michael L Schilsky. (2008).** Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update, 129(9):2226-35. https://doi.org/10.1002/hep.2226
17. **Flemming A. (2003).** Copper boosts pro-inflammatory state of macrophages. Nature Reviews Immunology, 23(6):344. https://doi.org/10.1038/s41577-023-00889-3
18. **Gaetke LM, Chow CK. (2014).** Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. Toxicology and Applied Pharmacology, 278(3),240–247. https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.07.015
19. **Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. (2014).** Copper : toxicological relevance and mechanisms. Nutrition Reviews. 2014 ;72(5) ,299–312. https://doi.org/10.1111/nure.12102
20. **Gary L. Larsen and Peter M Henson. (1983).** Mediators of inflammation, 1 , 335-59. **https://doi.org/10.1146/annurev.iy.01.040183.002003**
21. **GJ Brewer. (2000).** Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease, 223(1):39-46. https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22305.x
22. **H Tapiero , D M Townsend, K D Tew. (2003).** Trace elements in human physiology and pathology Copper, 57(9),386-98. https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00012-x
23. **Huidan Deng , Chanson Zhu , Huiru Yang , Hengmin Cui, Hongrui Guo , Jun Liang Deng , Ren Zhihua , Yi Geng , Ping Ouyang , Zhiwen Xu , Youtian Deng , Yanqiu Zhu (2003).** The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure. Biological Trace Element Research, 201(2):539-548. https://doi.org/10.1007/s12011-022-03171-0
24. **Iakovidis I, Delimaris I, Piperakis SM. (1011).** Copper and its complexes in medicine : a biochemical approach. Department of Physical Chemistry Materials Technology, Technological Educational Institute of Athens, 594529. https://doi.org/10.4061/2011/594529
25. **ID Goodyer , EE Jones , AP Monaco , MJ Francis. (1999).** Characterization of the Menkes protein copper-binding domains and their role in copper-induced protein relocalization**,** 8(8):1473-8. https://doi.org/10.1093/hmg/8.8.1473

26. **Ivo Scheiber , Ralf Dringen, Julian F B Mercer**. **(2013).** Copper: effects of deficiency and overload, 13,359-87. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_11 .
27. **Jacques Banchereau & Ralph M. Steinman** (1998). Dendritic cells and the control of immunity, **392(6673):245-52.** https://doi.org/10.1038/32588
28. **JH Freedman , M. Ciriolo , J Peisach . (1989).** Rôle du glutathion dans le métabolisme et la toxicité du cuivre, 264(10),5598-605. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564391/ / O**.M. Steinebach, H.Th. Wolterbeek. (1994).** Role of cytosolic copper, metallothionein and glutathione in copper toxicity in rat hepatoma tissue culture cells, 2(1-3),75-90. https://doi.org/10.1016/0300-483x(94)90168-6
29. **John H. Russell1 and Timothy J. Ley. (2002).** Lymphocyte-mediated cytotoxicity, 20,323-70. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100201.131730
30. **JR Sorenson. (1989).** Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases, 26:437-568. https://doi.org/10.1016/s0079-6468(08)70246-7
31. Khemasili, Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui, Jing Fang, Zhicai Zuo, Junliang Deng, Yinglun Li, Xun Wang, Ling Zhao. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, 9,7204-7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208
32. **Krati Chauhan ; Jagmohan S. Jandu ; Lawrence H. Brent ; Mohammed A. Al-Dhahir .** (2023). Polyarthrite rhumatoïde https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/
33. **Li X, Zeng X, Yang W, Ren P, Zhai H, Yin H. (2024).** Impacts of copper deficiency on oxidative stress and immune function in mouse spleen, 17(1),117. https://doi.org/10.3390/nu17010117
34. **Liliana Quintanar , Glenn L Millhauser. (2023).** EPR of copper centers in the prion protein**,** 666:297-314. https://doi.org/10.1016/bs.mie.2022.02.003
35. **Linder Maria C , Hazegh-Azam Maryam. (1996).** Copper biochemistry and molecular biology, 797S-811S. https://doi.org/10.1093/ajcn/63.5.797
36. **Line Kessel , Britta Tendal , Karsten Juhl Jørgensen , Ditte Erngaard , Per Flesner , Jens Lundgaard Andresen , Jesper Hjortdal. (2014).** Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review, 121(10),1915-24. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.035
37. **Linlin Chen1, Huidan Deng1, Hengmin Cui1, Jing Fang, Zhicai Zuo, Junliang Deng1, Yinglun Li, Xun Wang and Ling Zhao1,(2018).** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, 7204-7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208
38. **Lutsenko S. (2010).** Human copper homeostasis : a network of interconnected pathways. Current Opinion in Chemical Biology, 14(2),211–217. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.01.003

39. **Lynnette R Ferguson. (2010).** Inflammation chronique et mutagénèse, 690(1-2),3-11. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.03.007
40. **Maria C Linder, Lisa Wooten, Philip Cerveza, Steven Cotton, Roman Shulze, and Norma Lomeli. (1998).** Copper transport,67(5) ,965S-971S. https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.965S
41. **Maria C Linder, Lisa Wooten, Philip Cerveza, Steven Cotton, Roman Shulze, and Norma Lomeli. (1998).** Copper transport, 67(5),965S-971S. https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.965S
42. **Muriel Bost , Sabine Houdart , Marion Oberli , Esther Kalonji , Jean-François Huneau ,** Irène Margaritis. (2016). Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues, 35,107-15. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.02.006
43. **Nanmei Liu, Louis Shi-li Lo, S. Hassan Askary, LaTrice Jones, Theodros Z. Kidane, Trisha Trang, Minh Nguyen, Jeremy Goforth, Yu-Hsiang Chu, Esther Vivas, Monta Tsai, Terence Westbrook, Maria C. Linder. (2007).** Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability, 23,18(9):597–608. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.11.005
44. **Nataliia Petryk , Oleksandr Shevchenko. (2020).** Anti-inflammatory Activity of Mesenchymal Stem Cells in λ-Carrageenan-Induced Chronic Inflammation in Rats: Reactions of the Blood System, Leukocyte-Monocyte Ratio, 43(5),1893-1901. https://doi.org/10.1007/s10753-020-01262-5
45. **Nigel J. Robinson and Dennis R. Winge.** (2010). Copper metallochaperones, 79,537-562. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030409-143539
46. **Office of Dietary Supplements (ODS). (2022).** Copper Fact Sheet for Consumers. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-Consumer/https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-Consumer/
47. **Paul A Sharp. (2003).** Ctr1 and its role in body copper homeostasis, 35(3):288-91. https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00134-6
48. **Peter J. Barnes. (1998).** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms, 94(6),557-72. https://doi.org/10.1042/cs0940557
49. **R A Wapnir. (1998).** Copper absorption and bioavailability, 1054S-1060S. https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.1054S
50. **R. Milanino, A. Cassini, A. Conforti, L. Franco, M. Marrella, U. Moretti and G. P. Velo. (1986).** Copper and zinc status during acute inflammation: studies on blood, liver and kidneys metal levels in normal and inflamed rats, 19(3-4),215-23. https://doi.org/10.1007/bf01966209
51. **R. R. Crichton1,& J.-L. Pierre. (2001).** Old Iron, Young Copper : from Mars to Venus,99-112 https://doi.org/10.1023/a:1016710810701

52. **Reddy PVB, Rama Rao KV, Norenberg MD. (2008).** The mitochondrial permeability transition, oxidative and nitrosative stress in the mechanism of copper toxicity in cultured neurons and astrocytes. Neurochemistry International, 52(4–5) ,780–790. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.10.015
53. **ROBERTA. DlSILVESTROAND JÃœUANNA T. MARTEN. (1990).** Effects of Inflammation and Copper Intake on Rat Liverand Erythrocyte Cu-Zn Superoxide Dismutase Activity Levels, 120(10):1223-7. https://doi.org/10.1093/jn/120.10.1223
54. **Roma Pahwa, Amandeep Goyal, Ishwarlal Jialal. (2023).** Chronic Inflammation. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/
55. **Ruslan Medzhitov1. (2010).** Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame, 771-776. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006
56. **S Krupanidhi , Arun Sreekumar , CB Sanjeevi. (2008).** Copper & biological health, 128(4),44861. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106440/
57. **Sébastien Faure. (2009).** Anti-inflammatoires stéroïdiens, 48,51-56. https://doi.org/10.1016/S0515-3700(09)70493-8
58. **Siamon Gordon.** (2003). Alternative activation of macrophages, **23–35. https://doi.org/10.1038/nri978**
59. **Stephen G Kaler [1], Courtney S Holmes , David S Goldstein , Jingrong Tang , Sarah C Godwin , Antoine Donsante , Clarissa J Liew , Susumu Sato ,** Nicolas Patronas Neonatal diagnosis and treatment of Menkes diseas, 358(6):605-14. https://doi.org/10.1056/NEJMoa070613
60. **Tamara J. Laskowski, Alexander Biederstädt and Katayoun Rezvani1. (2022).** Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy, 22(10),557-575. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00491-0
61. **Youji Muramatsu ,Takahisa Yamada,Midori Miura ,Tohru Sakai ,Yasuo Suzuki ,Tadao Serikawa ,Rudolph E. Tanzi ,Kozo Matsumoto. (1994).** Wilson's disease gene is homologous to *hts* causing abnormal copper transport in Long-Evans Cinnamon rats**,** 107(4):1189-92. https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90247-X

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 20 Août 1955 - Skikda
Faculté des Sciences
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة
كلية العلوم
قسم علوم الطبيعة و الحياة

Skikda le ...../...../.....

-Autorisation de dépôt du mémoire de Master-

Je soussigné ...Belambri Sara Amel.....
Grade : MC A
Encadrant(e) du travail de Master intitulé :

«...Etude des variations de la richesse et de la diversité des oiseaux le long d'un gradient altitudinal dans la région de Skikda»

Présenté et soutenu publiquement par les étudiants :
1-...Charim Nada Fatima
2-...Dendene Aya
3-...Chalabi Nadine
4-.....

Spécialité : ...Biochimie Appliquée.....

Certifie par la présente que les étudiants ont pris en considération l'ensemble des remarques, modifications et corrections formulées par les membres du jury lors de la soutenance qui s'est déroulée le ...../...../…....

En conséquence, le manuscrit final étant désormais conforme aux exigences scientifiques et académiques requises, j'autorise les étudiants suscités à procéder au dépôt officiel du mémoire auprès de la bibliothèque.

Emargement de l'encadrant