

Item 112 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Document 1 : Description de la réponse inflammatoire.....	7
I.1 Phase d'initiation.....	7
I.1.1 Cause traumatique.....	7
I.1.2 Cause Infectieuse.....	8
I.2 Phase d'amplification.....	9
I.2.1 Afflux des cellules.....	9
I.2.2 Activation des cellules.....	10
I.2.3 Les médiateurs préformés.....	11
I.2.4 Les médiateurs néoformés.....	12
I.3 Phase de réparation.....	16
I.3.1 Résolution totale.....	16
I.3.2 Résolution partielle.....	16
II Document 2 : Mécanismes à l'origine des signes clinico-biologiques de la réaction inflammatoire.....	17
II.1 Signes cliniques.....	17
II.2 Signes biologiques.....	18
II.2.1 Hémogramme.....	19
II.2.2 Vitesse de sédimentation (VS).....	19
II.2.3 Electrophorèse des protéines sériques	20
II.2.4 Dosage des protéines de l'inflammation ou "profil protéique"	20
II.2.5 Autres marqueurs de l'inflammation.....	21
III Document 3 : Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire et/ou une vs élevée inexpliquée. Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire.....	22
III.1 Infection.....	22
III.2 Maladie de système.....	23

III.3 Cancer.....	23
III.4 Pathologie thrombo-embolique.....	23
III.5 Conduite à tenir devant une vs élevée inexplicée.....	24
IV Document 4 : Points d'impacts sur les thérapeutiques anti-inflammatoires.....	33
IV.1 Effets multiples : les glucocorticoïdes.....	33
IV.2 Effets cibles sur les cytokines.....	34
IV.3 Effets cibles sur les médiateurs lipidiques.....	34
IV.4 Effets cibles sur les chémokines et les molécules d'adhérence.....	35
IV.5 Actions cibles sur les lymphocytes CD4+.....	35

OBJECTIFS

- Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.
- Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliquée.

Niveau : 2ème cycle

- Les bases cellulaires et moléculaires de la réponse inflammatoire ont été enseignés en P.C.E.M.2 ou en D.C.E.M.1. Un rappel permettant d'expliquer, de manière synthétique les principaux mécanismes de la réaction inflammatoire, figure dans le document 1 (Description de la réponse inflammatoire).
- Il s'agit surtout de restituer ici les principaux éléments de la physiopathologie permettant d'expliquer :
 - Les manifestations cliniques et les signes biologiques observés lors d'une réaction inflammatoire. Ces éléments figurent dans le document 2 (Mécanismes à l'origine des signes clinico-biologiques de la réaction inflammatoire).
 - La valeur de ces signes cliniques et biologiques pour le diagnostic et la surveillance des états inflammatoires. Ces éléments figurent dans le document 3 (Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliquée).
 - Les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires. Ces éléments figurent dans le document 4.

Documents de référence

Pour les mécanismes physiopathologiques :

IMMUNOLOGIE de REVILLARD, 4e Edition. Editeur De Boeck Université

Pour les aspects clinico-biologiques :

MEDECINE INTERNE, Abrégé Masson, 2002 B. DEVULDER, PY. HATRON, E. HACHULLA

DIAGNOSTIC DIFFICILE EN MEDECINE INTERNE, Edition Maloine 1990 sous la direction H. ROUSSET et D. VITAL-DURAND

DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION AU PROFIL PROTEIQUE, JJ. DUBOST, M. SOUBRIER, MN. MEUNIER, B. SAUVEZIE Rev. Med. Interne. 1994, 15 : 727-733.

Situation de l'importance du thème

- **Prévalence** : les syndromes inflammatoires sont très fréquemment rencontrés en pratique courante : 25 à 30% des patients consultants ou hospitalisés !
- **Urgence** : La réaction inflammatoire généralisée d'origine infectieuse ou non infectieuse peut entraîner un état de choc avec défaillance multi-viscérale qui engage le pronostic vital (décès dans 50% des cas). Ces situations requièrent un diagnostic et un traitement en urgence. La découverte d'un syndrome inflammatoire isolé ou associé à quelques signes plus ou moins évocateurs peut conduire à un traitement en urgence (cf Maladie de Horton).
- **Intervention** : le syndrome inflammatoire peut être un signe d'appel très précieux et constitue alors un élément majeur d'orientation diagnostique. Les maladies inflammatoires chroniques peuvent être modifiées dans leur mode de survenue ou leur évolution et leur complication par une intervention préventive, curative et éducative.
- **Gravité** : les formes généralisées font courir un risque mortel (cf choc septique) ou un risque majeur d'handicap à court terme (cf la cécité dans la maladie de Horton) ou à plus long terme (cf la morbidité des maladies inflammatoires chroniques). L'athérosclérose, considérée comme une inflammation chronique de l'intima des vaisseaux, est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés.
- **Exemples éducatifs** : les maladies inflammatoires chroniques constituent un modèle de pathologie " transversale " et " longitudinale ". Expression clinique multidisciplinaire, susceptible de toucher des organes différents simultanément ou successivement. Pathologie possible tout au long de la vie : la prise en charge pédiatrique peut engager l'avenir. Le diagnostic de maladie inflammatoire chronique chez l'adulte peut avoir des conséquences sur la prise en charge des enfants de la famille concernée (rôle de facteurs génétiques).

Une prise en charge "intelligente" implique une connaissance "intégrée" de la physiopathologie. Les recettes (profil protéique...) ne suffisent pas. La compréhension des mécanismes responsables de l'inflammation permet une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. L'utilité de tel ou tel marqueur biologique dans la démarche diagnostique sera mieux appréhendée. La connaissance des points d'impact des thérapeutiques anti-inflammatoires permettra une meilleure adaptation des stratégies de traitement.

Réaction inflammatoire : Définition

- La réaction inflammatoire est la réponse à une agression d'origine exogène (cause infectieuse, traumatique) ou endogène (cause immunologique, par exemple une

réaction d'hypersensibilité ou une autre cause, par exemple le syndrome d'ischémie - reperfusion).

- La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immune. Elle est impliquée dans l'immunité naturelle en réponse à un signal de danger. Elle favorise ainsi l'induction de la réponse immune spécifique. C'est, par exemple, le rôle des adjuvants dans les vaccins qui, en créant une réaction inflammatoire, favorisent les réponses spécifiques.
- La réaction inflammatoire est, le plus souvent, une réponse adaptée strictement contrôlée par de multiples systèmes régulateurs. Elle est généralement protectrice en participant aux processus de défense naturelle et à la réparation des tissus lésés. Si la réponse inflammatoire est inadaptée ou mal contrôlée ; elle peut devenir agressive. Ainsi, les syndromes inflammatoires sont fréquemment rencontrés en pratique clinique courante (25% à 30% des patients consultants ou hospitalisés) et le médecin doit évaluer leur importance et en faire le diagnostic étiologique car la réaction inflammatoire peut être associée à une très grande variété de situations pathologiques (infections, maladies de système, cancers, pathologies thrombo-emboliques...).
- La réaction inflammatoire peut être aiguë, voire suraiguë (quelques minutes à quelques jours). On peut citer l'exemple du syndrome inflammatoire aigu systémique (choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, pancréatites aiguës, syndrome d'écrasement, brûlures, formes graves d'ischémie - reperfusion).
- La réaction inflammatoire peut être chronique (semaines, années). Les maladies inflammatoires chroniques sont la 3ème cause de mortalité, après les affections cardiovasculaires et les cancers ; et une des premières causes de morbidité dans les " pays développés " (morbidité fonctionnelle des maladies inflammatoires chroniques au niveau de tissus cibles : articulations, tissus nerveux, muqueuse digestive, respiratoire...).
- La réaction inflammatoire peut être locale (vasodilatation locale, exsudation plasmatique et afflux local de cellules inflammatoires au niveau cutané à la suite d'une plaie ou au niveau de la muqueuse bronchique dans l'asthme allergique par exemple) ou générale (signes généraux comme la fièvre, production hépatique des protéines de la phase aiguë ; exemple du syndrome inflammatoire aigu systémique).

I DOCUMENT 1 : DESCRIPTION DE LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE

Trois séquences d'événements complexes et intriqués composent la réponse inflammatoire :

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

Ces trois phases mettent en action différents systèmes d'adaptation (le système immunitaire, le système neuroendocrinien) et impliquent de multiples médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère). Quatre signes cliniques cardinaux caractérisent la réaction inflammatoire : rougeur, " tumeur " (œdème), chaleur et douleur.

I.1 PHASE D'INITIATION

Elle implique la mise en jeu d'effecteurs primaires variés (cellules, médiateurs) qui dépendent de la nature du facteur déclenchant. Il peut s'agir d'un facteur exogène (plaie, brûlure, agents chimiques, agents infectieux) ou d'une cause endogène (réaction d'hypersensibilité, lésion d'ischémie - reperfusion...). A titre d'exemple, nous décrirons cette phase d'induction à la suite d'un traumatisme (plaie) ou d'une infection (bactéries à gram négatif).

I.1.1 Cause traumatique

Nous prendrons l'exemple d'une plaie avec une brèche vasculaire. Cette lésion entraîne une réaction locale avec la mise en jeu du système de l'hémostase puis le recrutement de cellules inflammatoires. On note ainsi :

- Une activation des plaquettes¹ (adhésion, agrégation, dégranulation) qui favorise la libération de médiateurs (facteurs vasoactifs).
- Une activation des cellules endothéliales (expression accrue des molécules de surface et libération de médiateurs).
- Une activation des éléments du système contact et la libération de bradykinine (médiateurs vasoactifs, nociceptifs).
- Une activation de la coagulation avec la formation d'un caillot de fibrine.

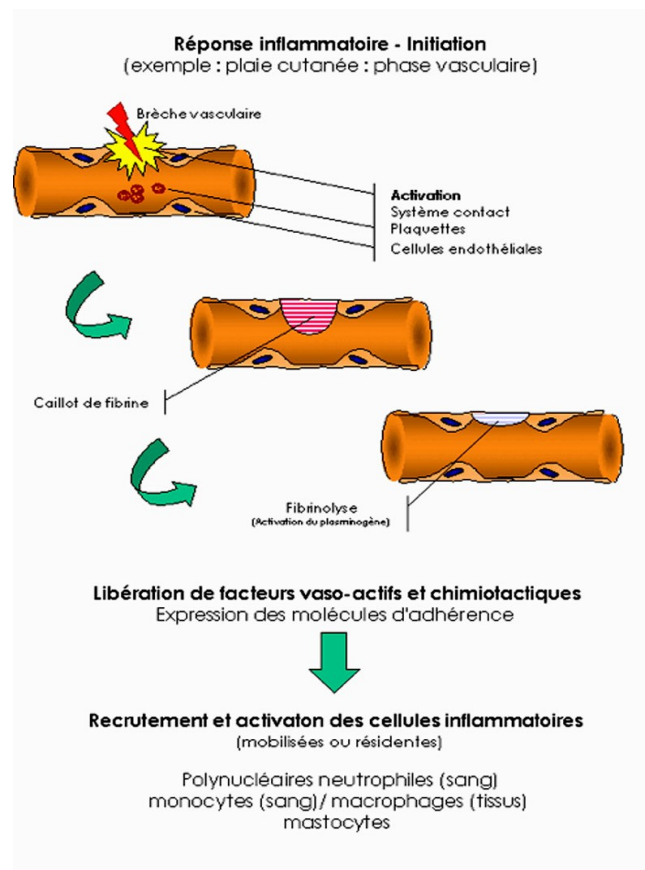
- Une activation de la fibrinolyse avec la dissolution du caillot de fibrine et production de plasmine qui active le complément et entraîne la libération d'anaphylotoxines C3a, C5a et de la C2-kinine (facteurs chimiotactiques, vasoactifs).

La libération de facteurs vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, œdème par exsudation plasmatique), de facteurs chimiotactiques et l'expression de molécules d'adhérence favorisent le recrutement des cellules inflammatoires. La réaction est aiguë et reste locale. Elle comporte un stade d'amplification avec l'afflux notamment de polynucléaires neutrophiles et un stade de réparation et de cicatrisation dépendante des fibroblastes. Dans l'exemple présent, les neutrophiles sont recrutés en 24 à 48 heures puis on note un afflux de monocytes. Les cellules phagocytaires vont éliminer les microorganismes, les débris cellulaires et les composants dégradés de la matrice. L'altération des leucocytes favorise la formation de pus.

I.1.2 Cause Infectieuse

Nous prendrons l'exemple d'une infection à bactéries gram négatif. Cette infection entraîne une activation de cellules souvent impliquées dans l'immunité naturelle (monocytes, macrophages). Cette activation cellulaire résulte de l'interaction entre un complexe LPS-LBP (lipopolysaccharide de la paroi bactérienne ou LPS associé à une protéine de liaison ou LBP pour LPS binding protein) et la molécule CD142 exprimée à la surface des monocytes. Cette activation des monocytes aboutit à la synthèse de médiateurs tels que l'IL1b, le TNF α . Dans ces circonstances, la réaction peut être générale et sévère. Elle se traduit par de la fièvre et peut conduire à des manifestations systémiques graves comme le choc septique.

Figure 1 : Réponse inflammatoire - Initiation



I.2 PHASE D'AMPLIFICATION

I.2.1 Afflux des cellules

Après l'étape d'initiation, la réaction inflammatoire se développe avec la migration et la domiciliation (mobilisation, margination, diapédèse) de différents types de cellules (effecteurs secondaires) au sein du foyer inflammatoire. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée, d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire). La cellule endothéliale, à l'interface sang/tissu, joue un rôle essentiel. La nature des facteurs chimiotactiques et des molécules d'adhérence impliqués détermine la composition de l'infiltrat cellulaire avec un afflux préférentiel de polynucléaires (neutrophiles ou éosinophiles) ou de monocytes. Les facteurs chimiotactiques recrutent mais aussi activent les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs grâce à l'expression accrue de molécules de surface (molécules d'adhérence, récepteurs de cytokines, de chémokines ou autres récepteurs).

1.2.1.1. Les molécules d'adhérence

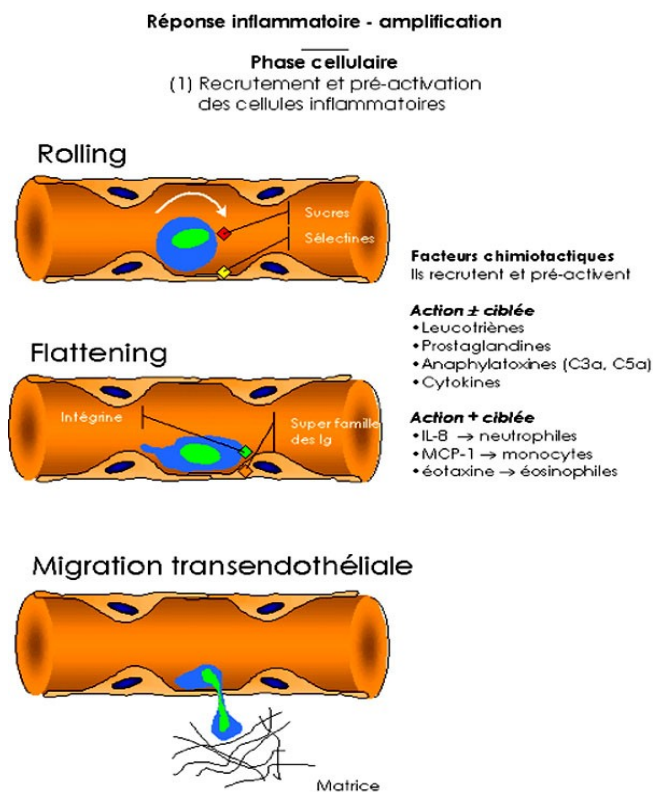
Une grande variété de molécules d'adhérence a été identifiée (les sélectines, les intégrines, la superfamille des immunoglobulines). Elles interviennent dans chacune des séquences de migration des leucocytes. On note d'abord une phase de décélération des leucocytes à la surface de l'endothélium (phénomène de "rolling"). Cette phase est liée à une interaction réversible, de faible affinité, entre les polysaccharides (à la surface des leucocytes) et les sélectines (à la surface des cellules endothéliales). Les leucocytes sont activés par ce premier contact et par la présence de facteurs chimiotactiques dans l'environnement vasculaire inflammatoire. Ils adhèrent alors plus fortement à l'endothélium (phénomène de "flattening") par l'intermédiaire de contacts entre les intégrines des leucocytes et les molécules de la superfamille des immunoglobulines des cellules endothéliales (VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1). La migration trans-endothéliale s'opère alors (étape de diapédèse) et le leucocyte entre en contact, de l'autre côté de la paroi vasculaire, avec les éléments de la matrice extracellulaire. Cette étape finale dépend aussi d'interactions entre les intégrines et les membres de la superfamille des immunoglobulines. Il existe par ailleurs des contacts entre la molécule CD44 des leucocytes et l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire.

1.2.1.2. Les facteurs chimiotactiques

Les leucocytes expriment, de manière constitutive ou induite, des récepteurs de surface sensibles à l'action de facteurs chimiotactiques très variés (médiateurs lipidiques, anaphylatoxines, cytokines et chémokines). L'aptitude des leucocytes à répondre aux signaux chimiotactiques dépend du nombre et du type de récepteur exprimé à la surface de

la cellule. Certains facteurs exercent des effets sur une grande variété de cellules. D'autres ont des effets plus ciblés. Ainsi, de nombreuses cellules sont sensibles à l'action des médiateurs lipidiques tels que le PAF, acether, les leucotriènes (LTB₄, LTD₄...) ou les prostaglandines. Les anaphylatoxines C5a, C3a ; certaines cytokines et bien sûr les chémokines sont aussi chimiotactiques. En revanche, une action plus ciblée peut expliquer l'afflux préférentiel d'une population cellulaire au sein du foyer inflammatoire. L'IL8 exerce surtout ses effets sur la lignée neutrophile ; le MCP-1 agit sur la lignée monocytaire et sur les mastocytes ; l'IL5 et l'éotaxine sont très actifs sur la lignée éosinophile.

Figure 2 : Réponse inflammatoire - Amplification

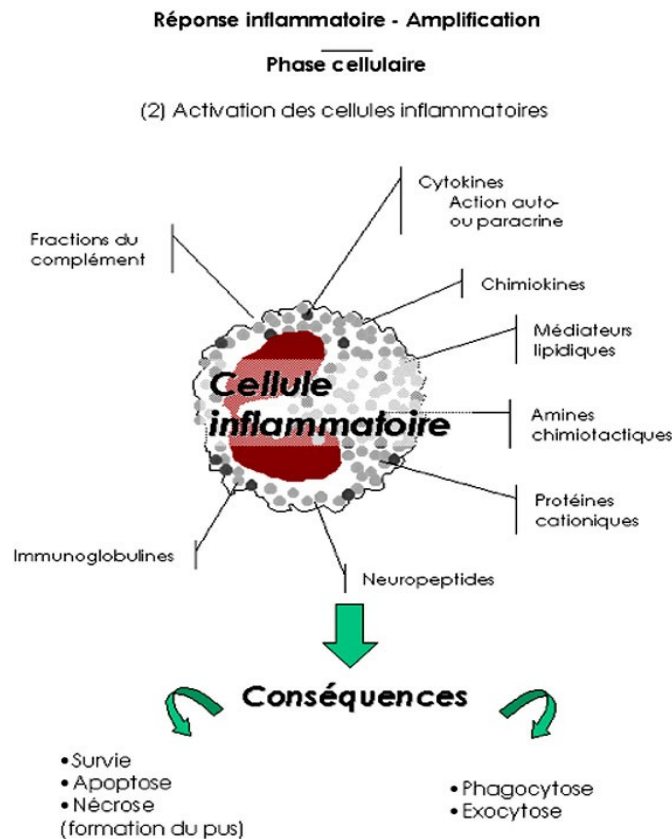


I.2.2 Activation des cellules

Les cellules recrutées (neutrophiles, éosinophiles, monocytes, lymphocytes) ou résidentes (mastocytes) sont sensibles aux nombreux messages que leur adresse leur environnement grâce à l'expression constitutive et surtout induite d'une grande variété de molécules de surface. Les cellules recrutées dans les tissus-cibles interagissent localement avec différents médiateurs libérés dans le foyer de la réaction (cytokines, chémokines, immunoglobulines, fractions du complément, médiateurs lipidiques, protéines cationiques, neuropeptides...). Le décodage et l'intégration de l'ensemble de ces signaux membranaires aboutissent alors à l'induction d'un programme fonctionnel (survie ou apoptose ou nécrose cellulaire ; phagocytose de micro-organismes de débris cellulaires ou exocytose de produits préformés ou sécrétion sélective de produits néoformés...). L'activation des cellules recrutées entraîne la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF α . Celles-ci

favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire (action autocrine ou paracrine des cytokines).

Figure 3 : Réponse inflammatoire - Amplification



1.2.3 Les médiateurs préformés

Ces médiateurs, rapidement disponibles, peuvent être libérés en totalité après exocytose des granules des leucocytes (effet immédiat).

1.2.3.1. Les amines vasoactives

Elles sont surtout impliquées dans la phase d'initiation et exercent des effets vasomoteurs (histamine des mastocytes, sérotonine des plaquettes) mais aussi chimiotactiques (histamine des mastocytes).

1.2.3.2. Les protéases

Des protéases sont surtout impliqués dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire (phase vasculaire). Ils interagissent dans les systèmes de la coagulation, le système contact, la fibrinolyse, l'activation du complément (activateurs du plasminogène, kallikreine). Des sérine-protéases (plasmine, granzyme B) et surtout des metalloprotéases (MMPs stimulés par les cytokines pro-inflammatoires) agissent aux étapes ultérieures. En participant à la protéolyse matricielle, elles favorisent les migration des cellules au sein de la matrice

extracellulaire. Elles peuvent aussi exercer des effets délétères sur les tissus-cibles. Ces protéases sont sous le contrôle d'antiprotéases (α 1-antitrypsine, α 2-antiplasmine...) et d'anti-métalloprotéases (tissular inhibitor molecular protein ou TIMPs). Toute altération des équilibres protéases/anti-protéases peuvent entraîner de graves processus lésionnels (cf chapitre C. Réparation). Ainsi certains déficits en inhibiteurs de protéases comme les SERPINS (Serine-Protease-Inhibitors) tel que l'inhibiteur du C1 esterase est à l'origine de l'œdème angioneurotique. Le déficit en α -1 anti-trypsine s'observe dans l'emphysème pulmonaire. Cette activité protéolytique est accrue sous l'effet des cytokines comme le TGF β , l'IL1- β et le TNF α provenant des cellules inflammatoires.

1.2.3.3. Les protéines cationiques

Ces protéines cationiques sont particulièrement retrouvées dans les granules spécifiques des polynucléaires éosinophiles (major basic protein ou MBP, protéine cationique de l'éosinophile ou ECP, neurotoxine ou EDN, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO). Ces protéines sont cytotoxiques (caractère basique, activité perforine-like) et activatrices. Elles sont, en effet, capables de stimuler des cellules du voisinage et d'induire la libération d'autres médiateurs de la réponse inflammatoire tels que des médiateurs lipidiques, des cytokines, des chemokines (phénomène d'amplification de la réaction inflammatoire). Ces protéines basiques sont libérées après exocytose ou sécrétion. Leurs effets délétères ont surtout été décrits dans le cadre de la réaction inflammatoire dans l'asthme allergique (lésions de la muqueuse bronchique). Les polynucléaires neutrophiles exercent surtout des activités d'endocytose et de phagocytose. Ils participent ainsi à la destruction locale des micro-organismes extracellulaires et principalement des bactéries. Certaines enzymes impliquées dans ces processus de bactéricidie, notamment la myéloperoxydase ou MPO et la protéinase 3 sont la cible d'auto-anticorps dans certaines maladies inflammatoires (cf. les vascularites).

1.2.3.4. Les chémokines et les cytokines

Ces médiateurs ne sont pas uniquement le produit d'une néo-synthèse. A titre d'exemple, certains chemokines (eotaxine, RANTES) et cytokines (IL-4, IL-5, TNF α) sont stockées dans les granules spécifiques du polynucléaire éosinophile. Ainsi, elles sont immédiatement disponibles après activation cellulaire et dégranulation.

I.2.4 Les médiateurs néoformés

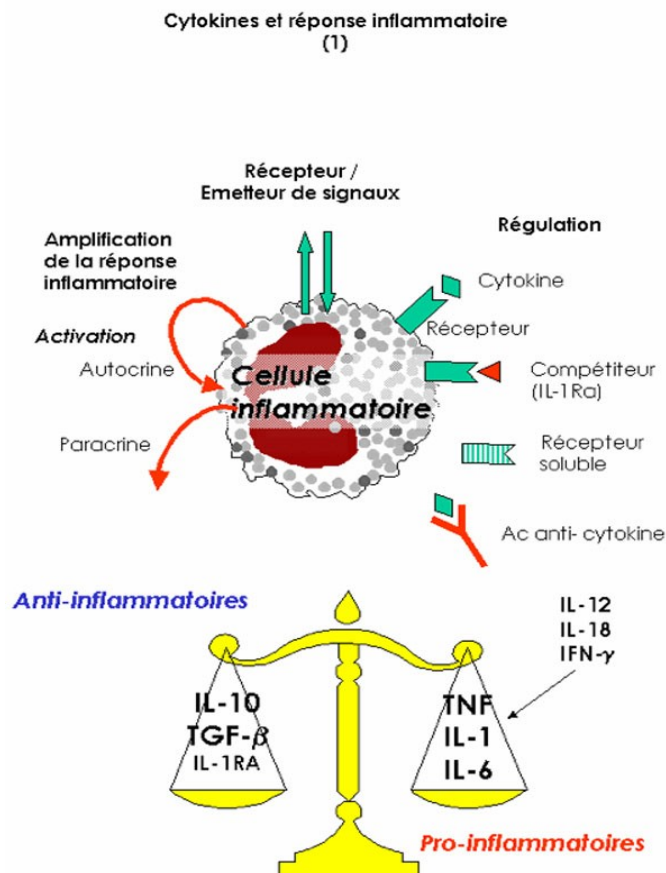
1.2.4.1. Les chémokines et les cytokines

Ces médiateurs jouent un rôle important à chacune des étapes de la réponse inflammatoire

(initiation, amplification, entretien ou résolution, réparation). Certaines caractéristiques de ces médiateurs permettent de mieux situer leur implication dans la réponse inflammatoire :

- Les cellules inflammatoires sont à la fois des émetteurs et des récepteurs de signaux dépendant des chémokines et de cytokines. Pour une cellule donnée, une boucle autocrine d'activation peut s'ajouter aux effets paracrines des médiateurs libérés par les cellules du voisinage recrutées et activées.
- Les capacités de pléiotropisme, de redondance, d'actions en cascade expliquent les multiples effets de ces médiateurs. Ils sont capables d'agir sur la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires. Ces effets peuvent s'exercer à proximité du foyer d'induction (action autocrine ou paracrine : réaction inflammatoire locale) ou à distance (fièvre, production hépatique des protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire, réactions systémiques).

Figure 4 : Cytokines et réponse inflammatoire

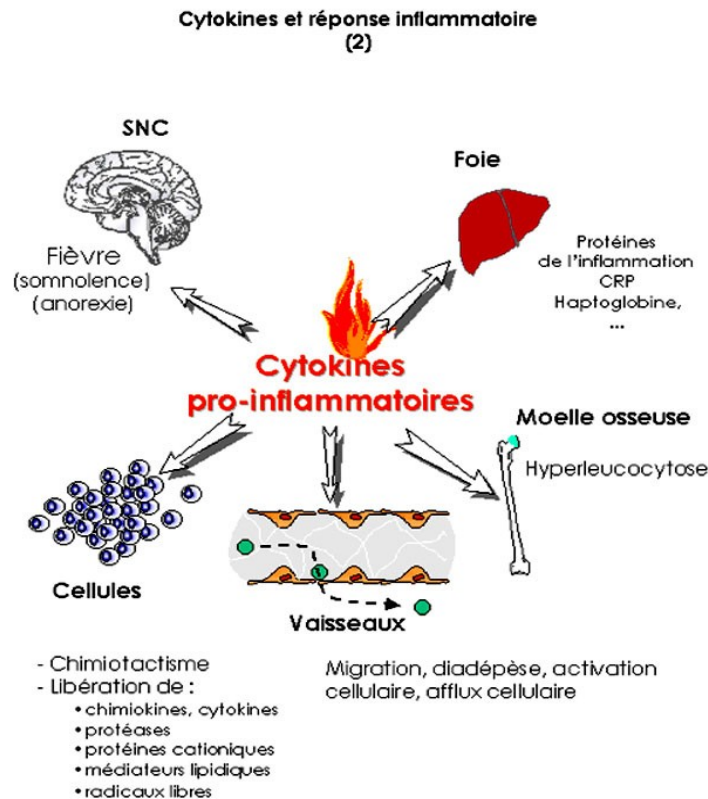


1.2.4.1.1. Effets pro-inflammatoires

Certains de ces médiateurs favorisent l'entretien ou l'amplification du processus inflammatoire. Il s'agit surtout de l'IL-1, l'IL-6 et du TNF alpha. Lors d'une agression, les cytokines pro-inflammatoires mobilisent les moyens de défense. Le réseau des cytokines est en connexion avec d'autres systèmes de communication impliqués dans les phénomènes d'adaptation (interdépendance des systèmes neuro-immuno-endocriniens). De multiples

signes clinico-biologiques observés lors d'un syndrome inflammatoire sont la conséquence des effets des cytokines sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur le foie (production des protéines de l'inflammation), sur la moelle osseuse (hyperleucocytose), sur les vaisseaux (margination, diapedèse, activation des cellules recrutées), sur le muscle (cachexie) sur la production des protéases (synthèse accrue de MMPs). Un excès de production de cytokines telles que le TNF alpha peut entraîner une réaction inflammatoire systémique à l'exemple du choc septique des septicémies à gram négatif.

Figure 5 : Cytokines et réponse inflammatoire



1.2.4.1.2. Effets anti-inflammatoires

L'IL10, le TGF- β , l'IL-1-RA sont des exemples de cytokines anti-inflammatoires. Différents mécanismes permettent de limiter l'induction, l'entretien ou l'amplification d'une réponse inflammatoire :

- Cytokines antagonistes des cytokines pro-inflammatoires (exemples du TGF β et de l'IL10).
- Cytokines "compétitrices" qui bloquent le récepteur de cytokines pro-inflammatoires (exemple de l'IL-1 RA).

- Récepteur soluble de cytokine qui fixe la cytokine avant que celle-ci se lie à son récepteur membranaire (exemple du récepteur soluble du TNF).
- Anticorps anticytokine pro-inflammatoire (exemple de l'anticorps anti-TNF).

1.2.4.2. Les médiateurs lipidiques

Le PAF-acether et les éicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'enzymes (phospholipase A2 ; voie cyclo-oxygénase des prostaglandines et des thromboxanes, voie lipo-oxygénase des leucotriènes). Leur synthèse peut être induite par différents processus d'activation membranaire ("pontage" d'immunoglobulines de surface et dégranulation, activation des récepteurs de cytokines, action membranaire des protéines cationiques...). Ces médiateurs sont actifs sur un grand nombre de cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ce sont de puissants facteurs spasmogènes (broncho-constriction) et vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire) qui favorisent, en outre, la sécrétion de mucus, notamment dans l'asthme. Ils agissent aussi comme des facteurs chimiotactiques capables de préactiver les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs.

1.2.4.3. Les radicaux libres oxygénés et nitrés

1.2.4.3.1. Les principaux systèmes enzymatiques

Dans les mécanismes de défense dirigés contre les micro-organismes, trois systèmes enzymatiques dépendant de l'oxygène ont été décrits :

- Le système NADPH-Oxydase

Il permet aux neutrophiles et aux éosinophiles de générer des dérivés réactifs de l'oxygène comme l'anion superoxyde, l'eau oxygénée, le radical hydroxyl, le singulet d'oxygène.

- Le système peroxydase (Myéloperoxydase ou MPO des neutrophiles, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO) En présence d'éléments chimiques au caractère électronégatif et oxydant (iode, brome, chlore), ces enzymes agissent sur le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) puis se convertit en dérivés toxiques tels que l'acide hypochloreux.

- La voie de la NO synthase inductible par les cytokines pro-inflammatoires La formation de dérivés oxydés de l'azote aboutit à la production de monoxyde d'azote (NO) qui est toxique pour les micro-organismes.

1.2.4.3.2. Propriétés des radicaux libres

Ces radicaux libres et les molécules à potentialité oxydante sont agressifs vis à vis de l'agent infectieux (bactéricidie, Cf. granulomatose septique chronique lors de déficits en NADPH oxydase). En dehors du contexte infectieux, ils peuvent être agressifs pour la cellule (stress oxydatif) et les tissus par toxicité directe ou indirecte en activant d'autres systèmes (synthèse de médiateurs lipidiques, activation de la voie NFκB et production de cytokines

IL-1, TNF alpha). Différents systèmes de défense anti-oxydants sont donc indispensables à la survie des cellules et au maintien de l'intégrité des composants tissulaires (Superoxyde Dismutase ou SOD, système glutathion, catalase, rôle protecteur de la protéine Bcl2...).

I.3 PHASE DE RÉPARATION

La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de contrôle de la phase d'amplification (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres). L'action complémentaire de cellules (macrophages, fibroblastes) et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) participe au remodelage du tissu (couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles) et sa néovascularisation (migration et maturation des cellules endothéliales). Les chémokines jouent un rôle important dans l'angiogénèse¹. La nature du facteur déclenchant et l'efficacité des systèmes de contrôle et de réparation détermineront l'évolution du processus inflammatoire.

I.3.1 Résolution totale

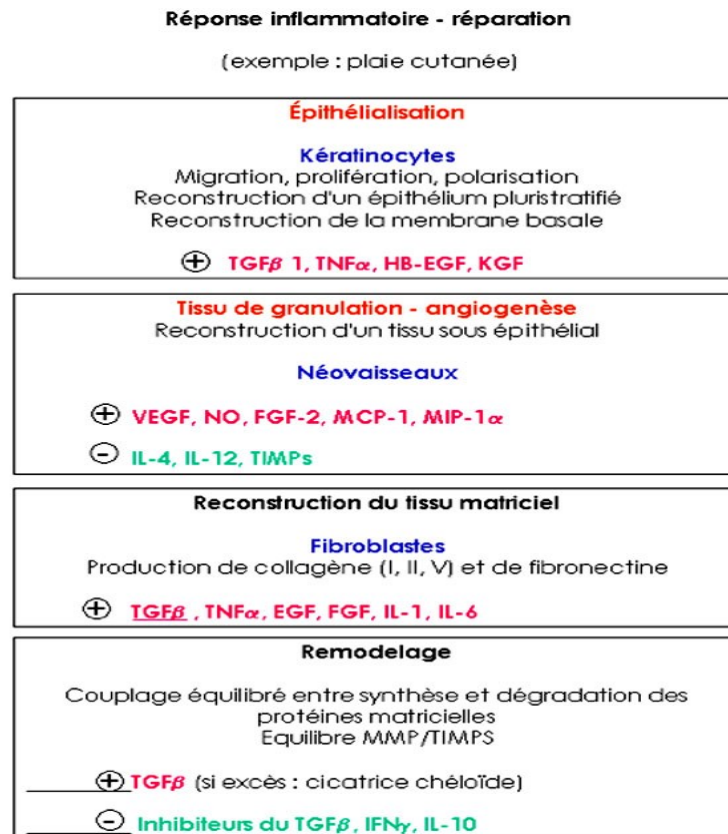
Dans ce cas, la réponse inflammatoire aboutit à la restitution ad integrum du tissu qui a été le siège de l'agression. Cette résolution est la conséquence des événements suivants :

- élimination du facteur déclenchant (agent infectieux par exemple) et phagocytose des débris cellulaires.
- efficacité des système de contrôle (système NADPH oxydase et anti-radicaux libre, par exemple) et efficacité des systèmes de réparation (cicatrisation)

I.3.2 Résolution partielle

- Défaut d'élimination du facteur déclenchant (persistance de l'antigène, du processus immunopathologique).
- Défaillance des systèmes de contrôle (déséquilibre de production entre cytokines pro et anti-inflammatoires, entre protéases et anti-protéases...)
- Inefficacité des systèmes de réparation qui ne parviennent pas à restaurer l'intégrité tissulaire.

Figure 6 : Réponse inflammatoire - Réparation



II DOCUMENT 2 : MÉCANISMES À L'ORIGINE DES SIGNES CLINICO-BIOLOGIQUES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

II.1 SIGNES CLINIQUES

- **Douleur** : Certains médiateurs, comme la bradykinine, libérés à la phase d'initiation de la réponse inflammatoire stimulent les voies nociceptives. La douleur elle-même peut entretenir un processus inflammatoire. Des neuropeptides comme la substance P peuvent stimuler des cellules inflammatoires et entraîner la libération de médiateurs vasoactifs ou chimiotactiques (Cf. interdépendance des systèmes neuro-immuno-endocriniens).
- **Rougeur-Cedème-Chaleur** : A la suite d'une agression tissulaire, une réaction vasculaire se développe rapidement. Elle se traduit par une étape très brève de vasoconstriction artériolaire, suivie par une vasodilatation des petits vaisseaux. Celle-ci entraîne une rougeur locale, un gonflement, une augmentation de la chaleur locale. C'est la libération de médiateurs vasoactifs (sérotonine, bradykinine, cytokines d'origine plaquettaire comme le VEGF) qui entraînent une vasodilatation mais aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire. Celle-ci entraîne une

exsudation plasmatique avec œdème du tissu interstitiel. Cette phase vasculaire s'accompagne d'une augmentation locale de la viscosité sanguine, d'une activation locale des cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence, production de cytokines), des plaquettes (adhésion, agrégation, dégranulation avec libération d'amines vasoactives, de cytokines) qui vont contrôler l'hémostase mais aussi initier la réponse inflammatoire. L'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'action de facteurs chimiotactiques (amines et cytokines chimiotactiques), l'expression de molécules d'adhérence vont favoriser la phase cellulaire avec l'afflux local de leucocytes (margination, migration trans-endothéliale). Ces leucocytes préactivés par les facteurs chimiotactiques puis activés localement dans le foyer inflammatoire libèrent leurs médiateurs pro-inflammatoires (médiateurs lipidiques, cytokines, chémokines) et des médiateurs toxiques (protéines cationiques, radicaux libres...). La libération de ces médiateurs est un facteur d'entretien et d'amplification de la réaction. Des systèmes de contrôle vont se mettre en place pour limiter le processus (cf étape de réparation).

- **Fièvre** : Des médiateurs lipidiques comme la PGE2 et surtout les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF alpha agissent sur l'hypothalamus et les systèmes de contrôle de la thermorégulation.
- **Anorexie** : Elle est liée à l'élévation des taux de leptine au cours des réactions inflammatoires.
- **Asthénie-Troubles du sommeil** : Ils sont liés à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur l'hypothalamus.
- **Amaigrissement** : Il est aussi lié à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les muscles (TNF alpha aussi appelé cachectine).
- **Athérosclérose** : C'est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale initiée par des LDL oxydées (LDL ox). Ces LDL ox induisent entre autre l'expression de VECAM-1 et d'ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales. La réactivité des cellules endothéliales au stimulus LDL ox est probablement sous contrôle génétique. Les statines seraient donc indirectement et dans ce contexte des thérapeutiques anti-inflammatoires majeures.

II.2 SIGNES BIOLOGIQUES

Les progrès dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la réponse inflammatoire ont été à l'origine du développement de méthodes d'explorations nouvelles et variées. Devant ce foisonnement, il importe de faire la part entre les examens qui apportent une information réellement utile pour le diagnostic ou la prise de décision et les examens en cours de validation dont l'indication doit encore être réservée aux protocoles de recherche clinique. :

- Examens utiles et validés : Hémogramme, Vitesse de Sédimentation, Electrophorèse des protéines sériques, " profil protéique ".
- Examens à valider : dosage des cytokines et chémokines, des formes solubles de molécules d'adhésion, des médiateurs lipidiques.

II.2.1 Hémogramme

2.2.1.1. Anémie Inflammatoire

Au cours des syndromes inflammatoires chroniques apparaissent une hyposidérémie et une anémie rarement inférieure à 8 g/dL. La ferritinémie augmente, la capacité totale de fixation de la sidérophylle tend à diminuer. Au contraire, en cas de carence martiale, les stocks en fer de l'organisme s'épuisent et afin d'essayer de compenser ce déficit, la capacité totale de fixation de la sidérophylle augmente. Dans une situation mixte inflammatoire et carencielle, la ferritinémie peut être anormalement normale voire diminuée. Si l'on retrouve une augmentation de la capacité totale de fixation de la sidérophylle au cours d'un syndrome inflammatoire, c'est qu'il y a une carence martiale qui va être confirmée par le dosage de la ferritinémie.

2.2.1.2. Hyperleucocytose

Une hyperleucocytose peut être liée à l'action de cytokines (facteurs de croissance, de différenciation, de chimiotactisme) ou de chémokines. Certaines chémokines exercent un effet ciblé sur certaines lignées de cellules sanguines ; l'IL-8 sur le polynucléaire neutrophile, l'éotaxine sur l'éosinophile, le MCP-1 (Monocyte Chemo-attractant 1) sur les monocytes.

2.2.1.3. Hyperplaquettose

On note parfois une hyperplaquettose (Cf. Thème hémostasie et inflammation). Les interactions plaquettes-cellules endothéliales et leucocytes-cellules endothéliales jouent un rôle déterminant au cours d'une réaction inflammatoire, notamment grâce à l'action des molécules d'adhérence. Des molécules d'adhésion existent sous forme soluble dans le plasma. L'intérêt de ces " marqueurs " fait l'objet d'analyses dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

II.2.2 Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation ou VS reste un examen de première intention indispensable. Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en "rouleaux " qui sédimentent plus vite à 1 G que les hématies isolées. Examen biologique de routine de premier recours, dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Par ailleurs sa

normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste, la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription. En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser une électrophorèse des protéines sériques pour éliminer une dysglobulinémie mono ou polyclonale. De même, l'anémie et la grossesse entraînent une élévation de la VS.

II.2.3 Electrophorèse des protéines sériques

Au cours du syndrome inflammatoire, on note des modifications des taux des protéines plasmatiques. Certaines de ces modifications sont liées à l'activité de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL6 qui agit sur la synthèse protéique des hépatocytes. Le profil électrophorétique normal permet d'individualiser cinq fractions de l'anode vers la cathode : l'albumine (33 à 50g/l), les a1 globulines (1.5 à 4 g/l) qui comprennent l'a1 antitrypsine, l'orosomucoïde et l'a1 antichymotrypsine ; les a2 globulines (6 à 10 g/l) qui comprennent notamment l'alpha 2 macroglobuline, l'haptoglobine, la céruléoplasmine ; les b2-globulines (6 à 13 g/l) qui comprennent notamment la transferrine, le composant C3 du complément et les g globulines (7.5 à 16 g/l) qui comprennent les immunoglobulines. L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions a1 et a2 globulines associée à une hypoalbuminémie.

II.2.4 Dosage des protéines de l'inflammation ou "profil protéique"

Les modifications du taux des protéines sériques peuvent être dosées en immunonéphélométrie et l'évaluation dans le temps des taux sériques peut avoir une grande valeur indicative. Trois groupes de protéines de la réponse inflammatoire ou PRI peuvent être individualisés en fonction de leurs propriétés.

2.2.4.1. Les PRI à amplitude de variation élevée

Les taux sériques peuvent être très élevés, jusqu'à 1000 fois la normale ; le délai de réponse est rapide (6 à 12 h) et la demi vie courte (1 jour). Parmi ces PRI, on peut classer la protéine C-réactive ou CRP (la CRP a une action opsonisante favorisant la phagocytose des cellules apoptotiques et active le complément) ; la protéine sérique amyloïde A ou SAA ; la procalcitonine. Le dosage de la CRP est justifié pour la recherche et le suivi d'un processus inflammatoire débutant. Des données récentes indiquent que des taux sériques élevés de procalcitonine seraient un indicateur précieux dans le cadre d'inflammations d'origine bactérienne.

2.2.4.2. Les PRI à amplitude de variation plus modérée

Les taux sériques sont de 200 à 400 fois la normale ; le délai de réponse est plus long (12 à 14

h) et la demi-vie plus longue (2 à 6 jours). Parmi ces PRI, on peut classer les anti-protéases (α_1 antitrypsine, α_1 antichymotrypsine), l'orosomucoïde, l'haptoglobine, le fibrinogène. A noter que l'haptoglobine se lie avec l'hémoglobine libre et permet son épuration.

2.2.4.3. Les PRI à amplitude de variation plus faible

Les taux sériques sont de 0.5 fois la normale, le délai de réponse est plus long (plus de 48 h) et la demi-vie est longue (3 à 5 jours). Parmi ces PRI, on peut classer la céruléoplasmine, la fraction C3 du complément.

2.2.4.4. Interprétation des PRI

Ainsi, pour interpréter les PRI dans le contexte d'un syndrome inflammatoire, il faut juger de l'élévation des taux mesurés en fonction de la PRI dosée et du stade d'évolution du processus inflammatoire. Dans ce contexte, on notera en parallèle l'abaissement du taux d'autres protéines plasmatiques telles que l'albumine ou la transferrine. Il est important de noter que les taux de certains PRI ne sont pas augmentés en cas de syndrome inflammatoire associé à une autre pathologie, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats. Ainsi :

- L'haptoglobine est abaissée en cas d'hémolyse ;
- La CRP est abaissée en cas de poussée lupique ;
- Le fibrinogène est abaissé en cas de CIVD ;
- Les fractions du complément peuvent être " consommées " en cas de maladies à complexes immuns comme dans le lupus.

II.2.5 Autres marqueurs de l'inflammation

Cette enquête ne sera indiquée que dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

2.2.5.1. Les chémokines et les cytokines

La complexité de l'implication des cytokines dans la réponse inflammatoire et des interactions avec leurs récepteurs membranaires permet de juger de leur " valeur " très relative comme témoin potentiel d'un processus inflammatoire. Ainsi, l'immunodosage par ELISA de cytokines ou de récepteurs solubles de cytokines dans les liquides biologiques n'est pas justifié en pratique courante pour l'évaluation ou le suivi d'un processus inflammatoire. Les contraintes de recueil et de traitement des échantillons, les difficultés de standardisation sont autant d'écueils qui rendent délicate l'interprétation des résultats.

2.2.5.2. Les médiateurs lipidiques

En raison des difficultés liées aux conditions d'analyse et à l'interprétation des taux circulants de ces médiateurs de demi-vie brève à action locale ; le dosage du PAF-acether, de la PGD₂, du LTC₄ est actuellement réservé aux protocoles de recherche clinique.

III DOCUMENT 3 : CONDUITE À TENIR DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE ET/OU UNE VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE. CONDUITE À TENIR DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE

Les signes généraux qui accompagnent habituellement une réaction inflammatoire aiguë sont la fièvre, l'asthénie, les troubles du sommeil et l'anorexie. Un tableau de cachexie, de déshydratation et une profonde asthénie évoquent un syndrome inflammatoire sévère et prolongé. Il faut aussi l'évoquer devant la découverte d'une amylose secondaire, d'une hypoalbuminémie sévère ou de thromboses.

Deux cas de figure principaux sont à considérer lors de la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire, en fonction de l'histoire du malade :

- soit le patient présente une maladie connue ou facilement diagnostiquée. Dans cette situation, la cause la plus fréquente est une infection patente ou des brûlures. La disparition du syndrome inflammatoire permettra alors de s'assurer de la guérison du patient. Il est également habituel de noter un syndrome inflammatoire chez les patients atteints de cancer.
- soit aucune maladie n'est facilement identifiable. Il faut alors reprendre l'examen clinique et l'interrogatoire à la recherche d'une maladie pouvant être responsable de ce syndrome (infection, maladie de système, cancer, pathologie thrombo-embolique).

III.1 INFECTION

La moitié des syndromes inflammatoires sont d'origine infectieuse. Il peut s'agir d'un foyer chronique évoluant à bas bruit, d'une endocardite infectieuse, de la surinfection d'une prothèse articulaire ou valvulaire, d'un foyer infectieux sinusien, dentaire ou abdominal. Il faut aussi penser aux infections bactériennes chroniques telles que les borrélioses, les rickettsioses ou la tuberculose.

Les examens à réaliser dépendent des hypothèses évoquées :

- Hémocultures répétées ;
- Recherche de bacilles de Koch dans les crachats ;
- Sérologies virales et bactériennes (borrélioses, rickettsioses) ;
- Examen cyto bactériologique des urines ;
- Radiographie des sinus ;
- Orthopantomogramme ;
- Echographie cardiaque par voie transoesophagienne.

III.2 MALADIE DE SYSTÈME

Il faut évoquer notamment une maladie de Horton Cf Item 119, une pseudopolyarthrite rhizomélique, un lupus, une périartérite noueuse, une polyarthrite rhumatoïde.

Les examens à réaliser sont :

- La recherche de signes cliniques évocateurs ;
- La recherche de marqueurs biologiques d'auto-immunité (auto-anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, autres auto-anticorps en fonction du contexte, Cf. Item 116) ;
- Un bilan du système du complément (activité CH50, dosage du C3 et du C4 sériques) ;
- Une biopsie d'artère temporale si on suspecte une maladie de Horton.

III.3 CANCER

Selon le contexte et l'âge, il faut rechercher des signes cliniques évocateurs. Les cancers à évoquer sont les lymphomes, les myélomes et les tumeurs solides, en particulier le cancer du rein.

Les examens à réaliser, selon les hypothèses évoquées par l'anamnèse et l'examen clinique sont :

- Une échographie abdominale ;
- Une gastro-coloscopie ;
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ;
- Une mammographie ;
- Une bronchoscopie ;
- Un myélogramme ou une ponction biopsie osseuse ;
- Une biopsie ganglionnaire ;
- Une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une dysglobulinémie monoclonale (cf. Item 126).

III.4 PATHOLOGIE THROMBO-EMBOLIQUE

Les examens à réaliser sont dans ce cas :

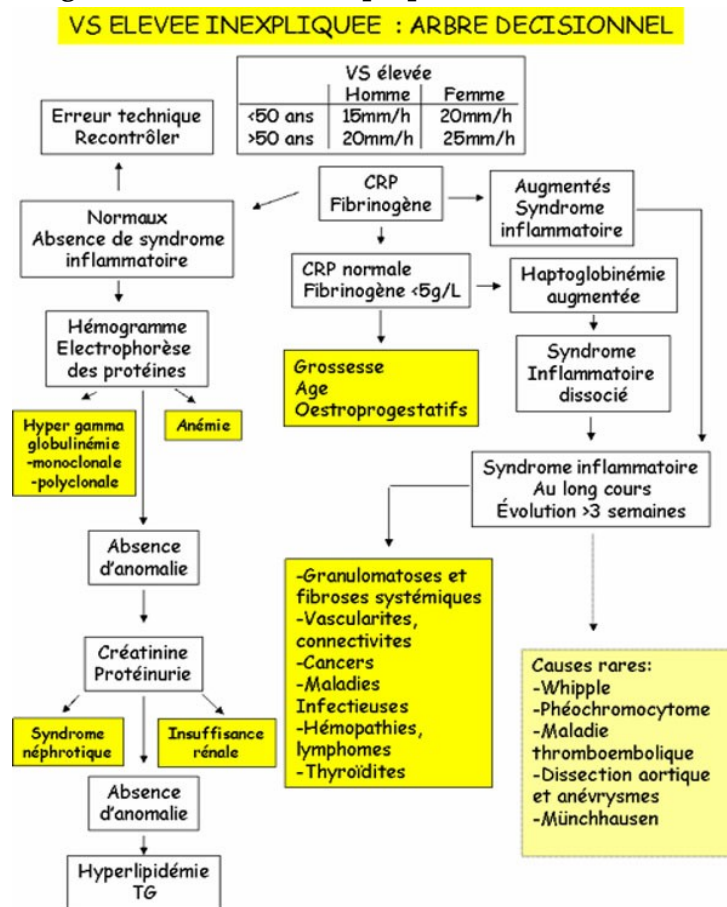
- Un écho-doppler veineux ;
- Une scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion ;

- Une angiographie.

III.5 CONDUITE À TENIR DEVANT UNE VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE

Examen biologique de routine de première recours dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique que doit tenir en compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription (cf arbre décisionnel).

Figure 7 : VS élevée inexpliquée : arbre décisionnel



Quelles sont les valeurs normales de la VS et ses variations physiologiques ?

La VS normale est plus élevée chez la femme que chez l'homme, essentiellement en raison d'un taux d'hémoglobine plus bas chez la femme. D'autre part, la VS tend à augmenter avec l'âge ; des valeurs limites de normalité ont été proposées :

- Pour les hommes : $VS = \text{âge en années} / 2$
- Pour les femmes : $VS = \text{âge en années} (+10) / 2$

Sur de grands échantillons d'une population normale de plus de 60 ans, l'intervalle de normalité de la VS oscille entre 1 et 40 mm à la première heure. Il faut donc avant de considérer comme pathologique une élévation de la VS l'interpréter en fonction de l'âge et du sexe (Tableau 1).

Tableau 1 : Valeurs normales supérieures de la vitesse de sédimentation selon l'âge et le sexe

	HOMME	FEMME
AVANT 50 ANS	15 mm/h	20 mm/h
APRES 50 ANS	20 mm/h	25 mm/h

Ces faits sont controversés par quelques auteurs qui considèrent que chez le sujet âgé une VS supérieure à 20 mm/h est pathologique. Dans les critères de l'American College of Rheumatology de maladie de Horton, on considère la VS comme pathologique chez le sujet âgé lorsqu'elle est supérieure à 30 mm à la 1ère heure. Cette élévation tient surtout du fait de l'augmentation avec l'âge du taux de fibrinogène.

En dehors de l'âge et du sexe, d'autres facteurs physiologiques modifient la VS :

- La grossesse : au cours du troisième trimestre de grossesse, la VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1ère heure et se normalise à la fin du 1er mois suivant l'accouchement. cette augmentation est expliquée par une élévation du taux plasmatique du fibrinogène. Au cours de la grossesse, l'élévation de la VS n'est pas un marqueur d'inflammation.
- La prise d'oestroprogestatifs : la VS peut augmenter lors de la prise orale de contraceptifs par suite de l'augmentation de la synthèse hépatique du fibrinogène.

Si la VS est entre 20 et 40 mm/h, le dosage du couple CRP-fibrinogène permet de confirmer ou d'infirmier l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire.

Quelles sont les causes pathologiques mais non inflammatoires d'augmentation de la VS ?

- L'anémie : la baisse du taux d'hémoglobine et donc de l'hématocrite provoque une sédimentation plus rapide des globules rouges. La VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1ère heure dans les anémies sévères. La VS se normalise parallèlement à la normalisation du taux d'hémoglobine ;
- Les hypergammaglobulinémie mono et polyclonales : les immunoglobulines monoclonales bénignes ou du myélome favorisent la constitution des rouleaux globulaires et accélèrent la sédimentation. Le VIH, l'hépatite chronique virale C s'accompagnent de façon presque constante d'une hyper-g-globulinémie polyclonale avec élévation de la VS sans syndrome inflammatoire (les protéines de

l'inflammation sont alors normales comme la CRP et le fibrinogène sauf complication intercurrente) ;

- Au cours des syndromes néphrotiques, la fuite urinaire des protéines de bas poids moléculaire comme l'albumine, l'orosomucoïde et la transferrine provoquent une activation de la synthèse des protéines hépatiques et entraîne une augmentation de la VS ;
- L'insuffisance rénale chronique est une cause classique d'élévation de la VS ; au stade terminal, la VS est ³ 25 mm à la 1ère heure dans plus de 90% des cas, ³ 100 mm à la 1ère heure dans 20% des cas. Plusieurs facteurs semblent intervenir comme l'anémie, l'hypocalcémie, l'augmentation du fibrinogène.
- Une forte hyperlipidémie peut être une source d'élévation importante de la VS qu'il s'agisse des triglycérides ou du cholestérol.
- Le tableau 2 rassemble les différents facteurs et causes pouvant modifier la VS.

Tableau 2 : Facteurs influençant la vitesse de sédimentation

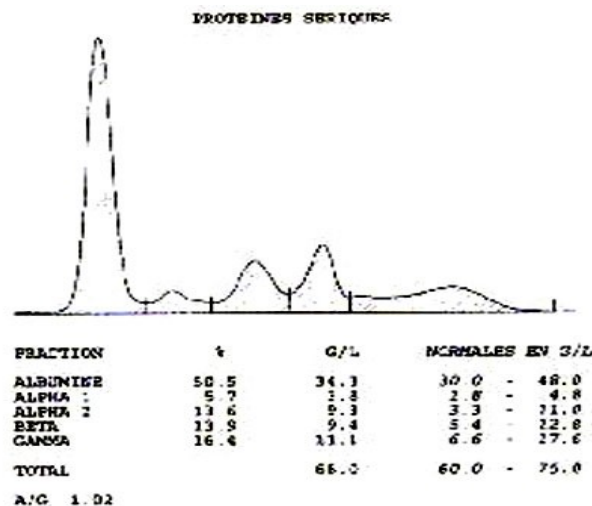
AUGMENTATION	
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Sexe féminin - Anémie - Obésité - Grossesse - Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies inflammatoires - Hypergammaglobulinémie - Syndrome néphrotique - Insuffisance rénale, cardiaque - Température élevée de la pièce - Tube non vertical
DIMINUTION	
<ul style="list-style-type: none"> - Cryoglobulinémie - Polyglobulie - Forte hyperleucocytose - Hyperviscosités - Anémie hémolytique - Hémoglobinopathies - Hypofibrinogénémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes - Cachexie - Insuffisance cardiaque congestive - Température basse de la pièce - Mesure de la VS plus de 2h après le prélèvement
SANS EFFET	
<ul style="list-style-type: none"> - Température corporelle- Période postprandiale 	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments anti-inflammatoires

Il n'y a pas d'élément clinique d'orientation, l'élévation de la VS apparaît inexpliquée, quelle démarche diagnostique adopter ?

Une telle situation clinique, fréquente en médecine, justifie une démarche rationnelle dans la prescription des examens complémentaires. Si l'examen clinique et l'interrogatoire attentif n'apportent pas de fil conducteur, il faut :

- Contrôler la VS car une erreur technique a pu survenir,
- Confirmer l'origine inflammatoire de l'élévation de la VS en demandant le dosage de certaines protéines inflammatoires comme la CRP ou le fibrinogène,
- Réaliser une électrophorèse des protéines (figure 8).

Figure 8 : Profil électrophorétique normal

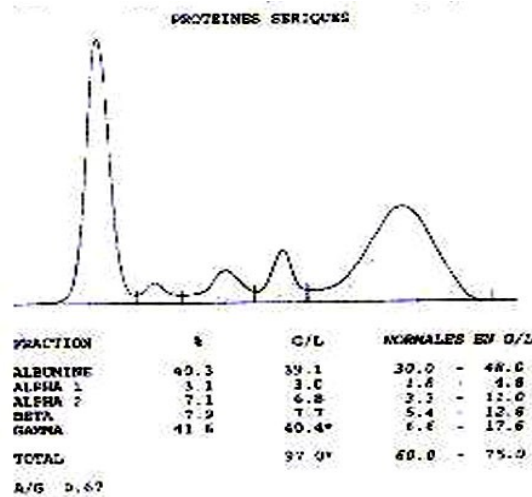


Cinq fractions sont ainsi individualisées (de l'anode vers la cathode) :

- L'albumine : 33 à 50 g/L ;
- Les a1-globulines : 1.5 à 4 g/L, elles comprennent l'a1-protéase inhibiteur (ou a1-antitrypsine), l'a1-glycoprotéine acide (ou orosomucoïde), l'a1-antichymotrypsine ;
- Les a2-globulines : 6 à 10 g/L (a2-macroglobuline haptoglobine, céruléoplasmine) ;
- Les b-globulines : 6 à 13 g/L (transferrine, composant C3 du complément, b-lipoprotéines) ;
- Les g-globulines : 7.5 à 16 g/L (immunoglobulines).

L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions a1 et a2 mais elle peut être en défaut et être tout à fait normale alors que le syndrome inflammatoire est important. Par contre, tout son intérêt tient à la recherche d'une hypergammaglobulinémie poly ou monoclonale (Figure 9).

Figure 9 : Hypergammaglobulinémie polyclonale



Profil protéique correspondant

CRP	inf à 3.4 mg/L	(normale 0-6)
Orosomucoïde	1.09 g/L	(normale 0.44-1.30)
Haptoglobine	0.90 g/L	(normale 0.34-2.00)
Immunoglobuline A	0.51 g/L	(normale 0.88-4.10)
Immunoglobuline G	34.1 g/L	(normale 6.90-14.00)
Immunoglobuline M	0.76 g/L	(normale 0.34-2.10)

Tableau 3 : Etiologie des hypergammaglobulinémies polyclonales

MALADIES AUTO-IMMUNES	
- Lupus érythémateux systémique - Syndrome de Goujerot-Sjögren - Polyarthrite rhumatoïde -	Dermatopolymyosite - Sclérodermie
HEPATOPATHIES CHRONIQUES	
- Hépatites chroniques actives (IgG) auto-immunes ou virales B ou C - Cirrhose biliaires primitive (IgM)	Hépatopathies alcooliques (IgA)
PROCESSUS INFECTIEUX CHRONIQUES	

- Bactériens : septicémies, endocardite, foyer infectieux profond, tuberculose - Viraux : CMV, VIH, Virus Epstein Barr, hépatites virales	- Mycoses systémiques - Parasitoses : Kala-Azar, paludisme
PATHOLOGIES GANGLIONNAIRES	
- Lymphomes - Sarcôïdose	- Lym

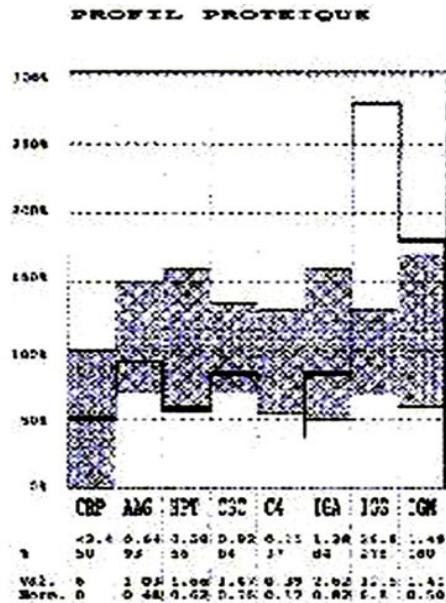
- **Place du profil protéique ciblé**

Le couple CRP-fibrinogène permet à faible coût de confirmer l'origine inflammatoire d'une VS élevée. Leur différence cinétique (Figure 9) permet une surveillance évolutive et apporte des arguments prédictifs de guérison.

Un profil protéique ciblé comportant le couple CRP-fibrinogène associé à la VS permet dans les 3 à 4 semaines du début du traitement d'une maladie infectieuse sévère (endocardite, pneumonie, méningite, par exemple) de s'assurer de l'évolution vers la guérison complète. Le premier marqueur à se normaliser est la CRP. Si la CRP ne se normalise pas à 3 ou 4 semaines, c'est que le problème infectieux reste entier. L'antibiothérapie doit être revue, d'autres prélèvements doivent être effectués. Dans le cas d'une maladie de Horton, suivre le couple CRP-fibrinogène permet de s'assurer qu'au 8ème jour la maladie est bien corticosensible, la CRP doit s'être normalisée. Le fibrinogène puis la VS reviendront à la normale dans un délai de 3 à 4 semaines après le début de la corticothérapie. Dès que la CRP est normalisée, on peut envisager la diminution régulière et progressive de la corticothérapie. En période post-opératoire, après retour à domicile, s'il y a un état fébrile et si la CRP reste augmentée après le 10ème jour post-opératoire, c'est qu'une complication est survenue (problème infectieux, thrombose veineuse profonde ?).

- **Le syndrome inflammatoire est confirmé, il évolue depuis plus de 3 semaines, il n'y a pas d'orientation clinique, quels examens complémentaires prescrire ?** Si le syndrome inflammatoire a une évolution de plus de trois semaines et qu'il reste sans cause déterminée après un examen clinique complet, il est alors licite de réaliser un profil protéique (Figure 10) qui peut parfois guider la démarche diagnostique :

Figure 10 : Exemple de profil protéique au cours d'un lupus systémique en poussée



(hypergammaglobulinémie IgG, CRP normale, baisse du C4 par activation du complément, baisse de l'haptoglobine par hémolyse intravasculaire) (CRP : C-réactive protéine, AAG = a1-glycoprotéine acide (orosomucoïde), C3c et C4= composants du complément, IG = immunoglobulines ; valeurs exprimées en mg/L et en %)

- Si la CRP est supérieure à 200 mg/L, une infection bactérienne est très probable : il peut aussi s'agir d'une affection néoplasique, d'une vascularite systémique, d'une maladie de Still ;
- La CRP peut être normale en cas de poussée lupique ;
- Si l'haptoglobinémie est diminuée, il y a hémolyse intravasculaire ou plus rarement déficit génétique en haptoglobine. Un test de Coombs doit être demandé et une hémolyse recherchée (NFS et réticulocytes, bilirubine, LDH) ;
- En cas d'hypocomplémentémie, il peut s'agir d'un lupus érythémateux systémique, d'une cryoglobulinémie, d'une endocardite bactérienne, plus rarement d'une glomérulonéphrite post-streptococcique parfois un déficit génétique.

Ensuite, de première intention, nous réalisons alors les examens rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Examens de première intention à réaliser en cas de syndrome inflammatoire évoluant depuis plus de trois semaines et restant inexplicé après un examen clinique minutieux

- Numération formule - Bilan hépatique et rénal - Electrophorèse des protéines	- Hémocultures si la température matinale est supérieure à 37.5°C et vespérale supérieure à 38°C
--	--

- Profil protéique - Radiographie de thorax - Echographie abdominale	- ECBU et bandelette urinaire - IDR à la tuberculine
--	---

Au terme de ce bilan, on retrouve habituellement une cause dans 90% des cas (Tableau 6).

Tableau 5 : Examens complémentaires de 2ème intention (les examens 4, 5, 6, 7 et 8 sont faits de manière séquentielle)

- 1) Radiographie de sinus et radiographie dentaire
- 2) Biopsie d'artère temporale au delà de 55 ans
- 3) Anticorps antinucléaire, anticorps anticytoplasme des neutrophiles
- 4) Echographie cardiaque (5% des endocardites n'ont pas de souffle à l'auscultation)
- 5) Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- 6) Biopsie ostéomédullaire avec myéloculture
- 7) Scintigraphie gallium + technétium
- 8) Coloscopie

Tableau 6 : Etiologie des syndromes inflammatoires évoluant au long cours et pouvant se limiter au plan clinique à une asthénie, un amaigrissement ou une fébricule

- 1) Pathologies infectieuses*
 - Endocardite
 - Tuberculose pulmonaire, digestive, viscérale, médullaire
 - Abscesses profonds
 - Parasitoses et mycoses profondes
 - Infection virale chronique : VIH, hépatites B et C
- 2) Néoplasies*
 - Cancer profond
 - Cancer colique
 - Cancer avec métastases
 - Hémopathie
 - Lymphome hodgkinien et non hodgkinien
 - Leucémies
- 3) Maladies systémiques et rhumatologiques inflammatoires
 - Lupus érythémateux systémique
 - Maladie de Horton (si + de 55 ans)*
 - Périartérite noueuse*, maladie de Wegener
 - Myosite
 - Maladie de Still de l'adulte

- Rhumatismes inflammatoires chroniques*

4) Maladies thromboemboliques

5) Causes rares

- Maladie de Whipple
- Fièvres périodiques
- Phéochromocytome
- Thyroïdite
- Hépatopathie auto-immune
- Entéropathie inflammatoire
- Maladie de Münchhausen

**Causes les plus fréquentes chez le sujet âgé*

Bien entendu, la hiérarchie et la chronologie de ces différents examens doit dépendre de l'existence ou non d'une fièvre, d'une altération de l'état général (ces examens étant réalisés avec d'autant plus de rapidité qu'il y a une perte de poids importante), et selon les données de la numération formule (hyperleucocytose à neutrophiles ou lymphopénie ou éosinophilie, etc.)

On distingue à ce stade deux situations :

- L'état général est floride, un peu de recul peut être pris, l'examen clinique est renouvelé à 15 jours et à 1 mois, avec une surveillance évolutive de la VS et du couple CRP-fibrinogène. Certaines VS élevées restent inexplicables avec parfois plusieurs années de recul ;
- L'état général est altéré ; alors certains examens complémentaires doivent être renouvelés comme la radiographie de thorax, l'échographie abdominale, l'échocardiographie voire le scanner avec un intervalle de 15 jours à 2 mois selon le type d'examen.

• **Faut-il parfois proposer un traitement d'épreuve ?**

De telles situations sont rares et imposent une grande prudence :

- Un traitement antibiotique d'épreuve probabiliste s'il y a une fièvre d'accompagnement doit dans la mesure du possible être évité car, outre les résistances que l'antibiothérapie peut induire, le risque est important de masquer un site infectieux dont la stérilisation est rarement obtenue par une antibiothérapie brève. On risque par une telle attitude de provoquer un retard au diagnostic préjudiciable pour le malade. Une endocardite décapitée peut se compliquer d'abcès cérébral ou splénique.
- Un traitement antituberculeux d'épreuve peut être décidé en l'absence de preuve bactériologique devant un tableau clinique compatible surtout PIDR est

phlycténulaire, si les aspects scanographiques thoraciques sont évocateurs ou s'il existe une granulomatose viscérale en l'absence d'argument pour une sarcoïdose ;

- Un traitement corticoïde d'épreuve est parfois discuté devant une altération fébrile ou non de l'état général chez le sujet âgé en l'absence d'autre cause car il peut s'agir d'une forme fruste de maladie de Horton. Quel que soit l'âge, une altération isolée de l'état général peut révéler une périartérite noueuse, l'artériographie coeliomésentérique et rénale, les anticorps anticytoplasme des neutrophiles, la biopsie musculaire n'apportent pas toujours le diagnostic. Une corticothérapie d'épreuve peut être initiée si les examens du tableau 6 sont normaux. C'est dans ces situations qu'une surveillance rapprochée de la CRP est utile, si elle se normalise au 8ème jour, le syndrome inflammatoire apparaît corticosensible.

La décision d'un traitement d'épreuve fait en l'absence de diagnostic ne peut se concevoir qu'après un bilan complet négatif à condition qu'il soit initié dans le service hospitalier sous surveillance clinique ou biologique.

IV DOCUMENT 4 : POINTS D'IMPACTS SUR LES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

Les glucocorticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires, aux points d'impact multiples sur les différentes étapes et sur différents mécanismes des réactions inflammatoires. Il est tentant de les utiliser en thérapeutique, cependant leurs effets secondaires peuvent être importants, ce qui justifie le développement d'approches alternatives. La meilleure connaissance des interactions moléculaires impliquant les différents acteurs de la réponse inflammatoire permet de mieux juger de l'intérêt de nouveaux ciblage pour de nouveaux traitements.

IV.1 EFFETS MULTIPLES : LES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes exercent surtout des effets inhibiteurs qui limitent l'action des principaux médiateurs de la réponse inflammatoire. Les principaux points d'impact sont :

- la synthèse de cytokines (inhibition surtout de la synthèse de l'IL-1, de l'IL-6, et à un moindre degré du TNF α)
- la production des médiateurs lipidiques (baisse de production des prostaglandines et des leucotriènes)
- l'action des protéases (inhibiteurs de la collagénase, de l'élastase, des activateurs du plasminogène)
- la synthèse de NO

- le trafic et la domiciliation des cellules inflammatoires (inhibition des facteurs chimiotactiques et baisse de l'expression des molécules d'adhérence)
- la perméabilité vasculaire (limitation des processus de vaso-perméabilité).

IV.2 EFFETS CIBLES SUR LES CYTOKINES

Nous avons vu l'importance du rôle joué par les cytokines pro-inflammatoires dans chacune des étapes de la réaction. Pour bloquer leurs effets, trois stratégies peuvent être envisagées :

4.2.1. Cytokines antagonistes :

On peut utiliser des cytokines antagonistes anti-inflammatoires telles que l'IL10 ou le TGF β . Dans la maladie de Crohn, des protocoles ont testé l'efficacité de traitements par l'IL10.

4.2.2. Récepteurs solubles des cytokines :

On peut utiliser des récepteurs solubles capables de lier la cytokine avant que celle-ci ne se fixe à son récepteur membranaire et n'induisse un signal d'activation à la cellule. Dans le cas du récepteur soluble du TNF à forte concentration, on note cet effet compétiteur. Dans la polyarthrite rhumatoïde, certains protocoles en cours utilisent des récepteurs solubles du TNF pour limiter le processus inflammatoire. Il faut noter, toutefois, que la liaison " récepteur soluble-ligand " peut aussi prolonger l'effet de la cytokine en rendant ce ligand moins sensible à la dégradation. Ce résultat s'observe avec le récepteur soluble du TNF à faible concentration ou avec le récepteur soluble de l'IL6.

4.2.3. Anticorps anti-cytokines :

Des anticorps monoclonaux " humanisés " anti-cytokines sont utilisés dans certains protocoles, notamment des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

IV.3 EFFETS CIBLES SUR LES MÉDIATEURS LIPIDIQUES

Différents agents thérapeutiques peuvent bloquer l'action des médiateurs lipidiques. Il existe ainsi :

- des antagonistes du PAF-acether
- des anti-leucotriènes : des récepteurs de leucotriènes ont été caractérisés. Il s'agit de Cys LT1 qui fixe le LTC $_4$, le LTD $_4$, le LTE $_4$ et le Cys LT2 qui fixe le LTC $_4$ et le LTD $_4$. Des agents bloquant l'action de ces récepteurs ont été synthétisés. Certains de ces antagonistes sont utilisés dans l'asthme.
- des anti-cyclo-oxygénases : les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS bloquent la voie 5 cyclo-oxygénase ou 5-CO (Aspirine \hat{a} , Ibuprofen \hat{a} , Sulindac \hat{a}). Il

existe deux isoformes de la CO (COX1, COX2). Les prostaglandines produites par les COX1 (production constitutive) sont indispensables à la trophicité de certains tissus en particulier de l'estomac. Des anti-COX2, qui limitent la production de prostaglandines liée à la réaction inflammatoire (production inductible) ont peu d'effets sur l'estomac et sont aujourd'hui disponibles. L'Aspirine favorise aussi la synthèse d'eicosanoïdes anti-inflammatoires comme les lipoxines.

IV.4 EFFETS CIBLES SUR LES CHÉMOKINES ET LES MOLÉCULES D'ADHÉRENCE

Pour limiter l'afflux de cellules inflammatoires dans un tissu "agressé", on peut agir sur les facteurs chimiotactiques, notamment les chémokines, et sur les molécules d'adhérence.

4.4.1 Actions anti-chémokines

Certaines chémokines exercent des effets privilégiés sur une population cellulaire donnée. On peut citer, à titre d'exemple, le MCP-1 (monocyte chemo-attractant 1) actif sur les monocytes, l'IL8 actif sur le polynucléaire neutrophile, l'eotaxine actif sur le polynucléaire éosinophile. L'afflux local de leucocytes peut avoir des effets bénéfiques ou néfastes selon des situations. L'afflux de neutrophiles dans un foyer inflammatoire peut avoir des conséquences bénéfiques (endocytose, lyse de l'agent infectieux). En revanche, l'afflux d'éosinophiles semble être un facteur aggravant dans la réaction allergique. Un traitement anti-eotaxine ou anti-CCR3 (récepteur d'éotaxine) pourrait être utile. Il faut garder en mémoire que les récepteurs de chémokines n'ont pas pour seule propriété la capacité de fixer les chémokines. Ainsi le CCR3, récepteur de l'éotaxine est aussi le co-récepteur de la gp120 du VIH. Ces aspects sont à prendre en considération avant d'engager ces nouveaux choix thérapeutiques. Un autre exemple concerne les lésions athéromateuses : le blocage des interactions MCP-1/CCR2 est en cours d'évaluation.

4.4.2. Actions anti-molécules d'adhérences

Des modèles expérimentaux ont montré qu'une altération de l'expression de molécules d'adhésion par l'action d'anticorps monoclonaux bloquant ou après invalidation génique, peut limiter l'afflux des cellules dans un tissu "agressé". L'implication des molécules d'adhésion a été évoquée dans différentes situations pathologiques dont le choc septique ou le rejet de greffe. A l'avenir le blocage ciblé de leur action pourrait s'avérer utile. A titre d'exemple, on estime que dans les brûlures, environ 10% des lésions correspondent au traumatisme thermique direct et 90% à une réaction inflammatoire qui pourrait être supprimée ou diminuée en bloquant les molécules d'adhésion.

IV.5 ACTIONS CIBLES SUR LES LYMPHOCYTES CD4+

Les molécules CMH de classe II sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et favorisent la coopération avec les cellules T CD4+. L'interféron gamma

accroît l'expression des molécules de CMH classe II. Les statines entraînent une inhibition de l'expression inducible du CMH de classe II par l'interféron gamma. Cette action entraîne une limitation de l'activation des lymphocytes CD4⁺ de polarité TH1 avec une baisse de la production des cytokines pro-inflammatoires.