

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

Date de création du document 2008-2009

Table des matières

1 Mécanismes physiopathologiques.....	1
2 Protéines de la réaction inflammatoire.....	2
3 Aspects biologiques.....	3
3 . 1 Anomalies biologiques de l'inflammation.....	1
3 . 1 . 1 EPP, électrophorèse des protides sériques.....	1
3 . 1 . 2 Dosage de la CRP, du fibrinogène et autres protéines.....	1
3 . 1 . 3 Vitesse de sédimentation.....	1
3 . 1 . 4 Exploration du complément dans la réponse inflammatoire.....	1
3 . 1 . 5 Dosages des cytokines pro-inflammatoires.....	1
3 . 1 . 6 Anomalies de l'hémogramme.....	1
3 . 1 . 7 Inflammation articulaire : environnement arthritique.....	1
3 . 2 Quand est-il utile d'analyser les paramètres biologiques de l'inflammation ?.....	1
4 Syndrome inflammatoire "dissocié"	4
5 Maladies auto-inflammatoires.....	5
6 Points d'impact des thérapeutiques anti-inflammatoires.....	6
6 . 1 Anti-inflammatoires.....	1
6 . 2 Blocage du TNFα ou de l'IL-1.....	1

OBJECTIFS

ENC :

- 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 inexpliqués.

SPECIFIQUE :

- Connaître les mécanismes physiopathologiques de la réaction inflammatoire et savoir préciser ses différentes causes.
- Connaître les différentes protéines de l'inflammation, leur cinétique de production ainsi que les systèmes biologiques activés au cours de la réaction inflammatoire.
- Surveiller l'évolution d'une maladie inflammatoire.
- Connaître la signification d'une VS augmentée ou d'une CRP augmentée et connaître les situations où il est nécessaire de mesurer simultanément la VS et la CRP.
- Connaître les mécanismes et les causes d'un syndrome inflammatoire dissocié.

I MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La réaction inflammatoire fait partie des mécanismes de défense de l'immunité naturelle. Également dénommée immunité innée, cette dernière repose sur les barrières naturelles et la mise en place d'une réaction inflammatoire précoce face à toute agression quelle qu'en soit la cause (physique, chimique, infectieuse, tumorale, etc.). Cette réponse est déclenchée par la libération de nombreux médiateurs issus de l'activation (ou stress) cellulaire et l'activation du complément.

Elle met en jeu :

- dans un premier temps, la libération de différentes substances de défense (protéines du complément, médiateurs lipidiques, radicaux libres) et de substances vasoactives qui augmentent la vasodilatation des capillaires ;
- le recrutement rapide de cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles entre autres) qui vont pénétrer le site inflammatoire et assurer la phagocytose des agents pathogènes, ainsi que des cellules infectées ;
- l'activation secondaire des cellules macrophagiques qui vont à leur tour également libérer des substances actives sur la phase vasculaire, participer à la phagocytose, initier la réponse immunitaire de type spécifique avec d'autres cellules présentatrices d'antigène.

Le but de cette réaction est donc de préparer l'organisme au stress, de le combattre, ainsi que de mettre en place les mécanismes de défenses aigus et à plus long terme.

II PROTÉINES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

Ces protéines sont libérées par les tissus endommagés ou stressés et par les différentes cellules du site inflammatoire (mastocytes, macrophages) ou secondairement sur place (les phagocytes). Elles comprennent :

- les amines vasoactives, qui favorisent l'afflux de cellules sur le site inflammatoire. Il s'agit de l'histamine, de la sérotonine, des kinines, plus particulièrement de la bradykinine, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire ;
- les protéines du complément, qui ont trois types d'action :
 - les anaphylatoxines (C4a, C5a, C3a) induisent l'inflammation ;
 - le C3b participe plus spécifiquement à l'opsonisation ;
 - les protéines du complexe d'attaque membranaire (C5b, C6 à C9) favorisent la destruction des pathogènes ou des cellules ;
- les médiateurs lipidiques dont :
 - la phospholipase A2 qui dégrade les phospholipides en acide arachidonique;
 - les cyclo-oxygénases (Cox) qui métabolisent l'acide arachidonique ; la Cox-1 induit la synthèse de prostaglandines physiologiques qui régulent l'agrégation plaquettaire, jouent sur la protection muqueuse digestive et la vascularisation rénale ; la Cox-2, lors des différentes agressions cellulaires, favorise la synthèse de prostaglandines de l'inflammation dans les sites lésés ;
 - la lipo-oxygénase qui produit des leucotriènes, aux actions anti-inflammatoires
- les protéines produites par le foie : la CRP, le sérum amyloïde A, l' α 1- antitrypsine, l'haptoglobine, le fibrinogène et la céruléoplasmine ; la CRP, initialement décrite dans la pneumonie à pneumocoque, porte son nom car elle réagit avec le C-polysaccharide de la paroi du pneumocoque. Elle appartient à la famille des pentraxines qui ont des interactions avec les constituants nucléaires et se lient aux cellules stressées ou abîmées. Elles ont également un rôle d'opsonine et activent le complément ;
- les cytokines pro-inflammatoires qui participent à la phase aiguë de l'immunité : elles sont non spécifiques mais vont induire et réguler la réaction inflammatoire spécifique ; les cytokines pro-inflammatoires sont produites par le macrophage : $\text{TNF}\alpha$, interleukine 1 (IL-1), IL-6 et également IL-12, IL-15 et IL-18 ; à l'inverse, il existe des cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 et $\text{TGF}\beta$ qui sont essentiellement produites par les lymphocytes, surtout T de type Th2, et vont jouer un rôle majeur dans la réaction inflammatoire lymphocytaire T ;
- des chimiokines ; il s'agit de protéines dont les récepteurs interagissent avec des protéines G, qui attirent sur le site inflammatoire d'autres cellules (par exemple, les cellules endothéliales par la production de sélectine et de molécules d'adhésion) et régulent notamment l'angiogénèse et l'hématopoïèse.

Pour finir, la réaction inflammatoire induit la production massive de radicaux libres et le monoxyde d'azote qui, en fonction de l'environnement et du type cellulaire, auront des actions protectrices, mais parfois également stressantes sur les cellules du site inflammatoire.

III ASPECTS BIOLOGIQUES

III.1 ANOMALIES BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION

III.1.1 EPP, électrophorèse des protides sériques

L'étude des protéines de l'inflammation se fait dans le sérum. L'électrophorèse sérique permet d'étudier le profil des protéines sériques. Les protéines sont séparées en cinq fractions en fonction de leur poids moléculaire, du plus faible au plus élevé : l'albumine (33 à 50 g/l) ; les α 1-globulines (1,5 à 4 g/l) comprenant l' α 1-antitrypsine, l'orosomucoïde, l' α 1-antichymotrypsine ; les α 2-globulines (6 à 10 g/l) comprenant l' α 2-macroglobuline, l'haptoglobine, la céruléoplasmine ; les β -globulines (6 à 13 g/l) comprenant la transferrine, les lipoprotéines et le C3 du complément ; les γ -globulines (7,5 à 16 g/l) comprenant les immunoglobulines.

Les fractions α 1 et α 2 augmentent lors de l'inflammation mais elles peuvent rester normales même en cas d'inflammation persistante et élevée. L'albumine ainsi que la transferrine et la préalbumine sont des protéines à variation négative au cours d'un syndrome inflammatoire : une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l n'est pas forcément le témoin d'un syndrome néphrotique ou d'une entérocolopathie.

III.1.2 Dosage de la CRP, du fibrinogène et autres protéines

La CRP (C Reactive Protein) s'élève très rapidement, surtout au cours des infections bactériennes, mais sa spécificité est largement dépassée par celle de la procalcitonine dans certains contextes (la procalcitonine est une aide au diagnostic dans les infections bactériennes sévères septicémiques. Elle s'élève également dans le syndrome d'activation macrophagique ou la maladie de Still).

Le dosage de la CRP se fait par néphélométrie ($N < 5$ mg/l). Il s'agit d'une protéine à variation élevée (jusqu'à 1 000 fois la norme), ayant une demi-vie courte (un jour) et dont le délai de réponse est court (six à douze heures).

Le fibrinogène est une protéine à variation modérée (de 200 à 400 la norme), ayant un délai de réponse plus long (douze à quatorze heures) et une demivie allongée (deux à six jours).

CRP et fibrinogène s'élèvent dans les maladies auto-immunes et les cancers.

III.1.3 Vitesse de sédimentation

L'inflammation se traduit par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) globulaire, qui est une conséquence de l'augmentation des protéines de l'inflammation, notamment du fibrinogène. La VS est mesurée par la hauteur en millimètres du coagulum obtenu à partir du sang, à la première heure (seule la mesure à la première heure est recommandée par le Comité international de standardisation en hématologie).

La limite supérieure des valeurs normales est fonction de l'âge et du sexe :

- âge en années divisé par deux chez l'homme ;
- âge en années + 10 divisé par deux chez la femme.

III.1.4 Exploration du complément dans la réponse inflammatoire

L'étude du complément se fait en routine dans le sérum et repose sur deux types de tests : les dosages immunochimiques qui permettent de quantifier les différents composants du complément, et les tests fonctionnels, reposant sur l'étude de la réaction d'hémolyse, qui permettent de mesurer l'activité hémolytique globale ou d'un seul composant du complément.

La néphélométrie permet de doser de manière reproductible les composants fortement représentés dans le sérum (C3, C4, B, C1-inhibiteur). Les concentrations sériques moyennes de ces composants sont :

- C3 :50-105 mg/dl ;
- C4 :15-45 mg/dl ;
- facteur B :15-35 mg/dl ;
- C1-inhibiteur :15-35 mg/dl.

En routine, on demande le C3 et le C4, qui sont fréquemment élevés lors de la réponse inflammatoire

Il existe des dosages fonctionnels utiles à l'exploration de l'immunité innée, en dehors de la réponse inflammatoire. On s'intéresse alors à déchiffrer la voie d'activation sollicitée en fonction des fractions dosées (voie alterne ou classique).

III.1.5 Dosages des cytokines pro-inflammatoires

Ils n'ont pas d'intérêt en routine mais sont pratiqués par certaines équipes spécialisées pour étudier soit les déficits immunitaires (Interféron et IL-12), soit des profils cytokiniques dans le but de définir de futurs marqueurs diagnostiques ou de suivi dans différentes maladies (infections sévères, maladies auto-immunes ou allergiques).

III.1.6 Anomalies de l'hémogramme

Si l'inflammation est prolongée, l'inflammation va pouvoir également entraîner des anomalies de l'hématopoïèse visible sur l'hémogramme, avec une anémie, d'abord normochrome normocytaire arégénérative, puis microcytaire, sans carence martiale, et par une thrombocytose, souvent discrète, parfois plus importante. Comme on l'a vu, l'inflammation prolongée peut aussi se traduire par une diminution de certaines protéines (albumine, transferrine).

III.1.7 Inflammation articulaire : environnement arthritique

Lorsque l'inflammation concerne une articulation, il s'agit d'une arthrite. La ponction, quand elle est possible, ramène un liquide synovial de nature dite inflammatoire, trouble, comportant plus de 2 000 éléments/mm³. La concentration

protéique – qui n'est plus utilisée en pratique – est alors supérieure à 30 g/l. La numération des éléments est nécessaire pour préciser le type d'arthrite (à polynucléaires neutrophiles, à lymphocytes, ou encore éosinophiles).

Certaines arthrites, rarissimes, peuvent avoir moins d'éléments (arthrite très récente, immunodépression sévère proche d'aplasie).

III.2 QUAND EST-IL UTILE D'ANALYSER LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION ?

En pratique clinique, les paramètres biologiques de l'inflammation sont utiles au diagnostic et au suivi évolutif de certaines affections. Au cours des pathologies rhumatologiques, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique sera un argument en faveur d'une étiologie non mécanique et fera discuter (sans bien entendu permettre de l'affirmer), selon le contexte, une affection inflammatoire, infectieuse, ou tumorale. L'absence de syndrome inflammatoire ne permet certainement pas d'exclure un rhumatisme inflammatoire, une pathologie tumorale, voire une infection torpide ou décapitée. En effet l'inflammation, n'est en quelque sorte qu'une face visible de l'état d'alerte de l'organisme, qui peut agir « à couvert ».

Les paramètres de l'inflammation sont utiles au suivi de certaines affections inflammatoires. Ils vont constituer, avec l'évolution clinique, des indicateurs importants de l'activité de la maladie et de l'efficacité des traitements.

Il convient de signaler qu'il est le plus souvent inutile de mesurer l'ensemble des paramètres suscités. En revanche, aucun d'entre eux n'étant totalement spécifique de l'inflammation, il peut être utile dans certaines situations d'en mesurer deux, voire trois. C'est notamment le cas dans les situations où la mesure des paramètres de l'inflammation est utilisée pour aider la démarche diagnostique. On choisit souvent alors de mesurer au moins un paramètre dont la cinétique est rapide, et au moins un dont la cinétique est lente. Parmi les paramètres de cinétique lente, la VS est en général utilisée en raison de sa simplicité. Parmi les paramètres de cinétique rapide, la CRP est souvent mesurée en raison de sa demi-vie très courte (un jour), de sa relative spécificité et de la grande amplitude de ses variations. En revanche, dans le cadre du suivi d'affections dont le diagnostic a été posé, il n'est pas forcément nécessaire de doser plusieurs paramètres. Le paramètre choisi dépendra de l'affection suivie. Ainsi, en cas d'infection aiguë, on choisira un paramètre de cinétique rapide, qui permettra de « coller » au mieux à l'évolution. En revanche, devant une pathologie inflammatoire chronique, certains préfèrent utiliser un paramètre traduisant l'état inflammatoire des jours précédents (VS).

IV SYNDROME INFLAMMATOIRE "DISSOCIÉ"

On entend par là un tableau où deux paramètres de l'inflammation ont été mesurés (en pratique souvent VS et CRP), avec des résultats discordants, l'une des mesures étant normale, l'autre anormale. Ce tableau peut être expliqué de deux manières principales :

- aucun des paramètres de l'inflammation n'étant totalement spécifique, l'un d'entre eux peut être élevé pour une toute autre raison qu'un syndrome inflammatoire. C'est tout particulièrement le cas de la vitesse de sédimentation. Les principales causes d'élévation non inflammatoire de la vitesse de sédimentation sont les hypergammaglobulinémies monoclonales bénignes ou malignes, ou polyclonales (l'élévation polyclonale des immunoglobulines explique notamment la classique dissociation VS/ CRP du lupus érythémateux disséminé), les facteurs diminuant le culot globulaire (anémie) ou augmentant le volume plasmatique (hémodilution : grossesse, insuffisance cardiaque, etc.), plus accessoirement la macrocytose, l'hypercholestérolémie, le diabète. Une élévation de la vitesse de sédimentation sans élévation des protéines de l'inflammation doit donc faire réaliser un hémogramme, un ionogramme et une électrophorèse des protéines sériques ;

- à l'inverse, la dissociation peut être due à la fausse normalité d'un des paramètres, malgré la présence d'une véritable inflammation. À nouveau, la VS est particulièrement concernée. Les principales causes de fausse normalité de la VS sont l'augmentation du culot globulaire (polyglobulie), l'hémoconcentration, la cryoglobulinémie, plus accessoirement la diminution de taille (microcytose) ou de forme (acanthocytose) des globules rouges, l'hypofibrinogénémié congénitale ou acquise.

Enfin, on se rappellera que les cinétiques des marqueurs biologiques de l'inflammation sont différentes, ce qui peut expliquer certaines discordances en tout début ou à la fin d'une réaction inflammatoire.

V MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Les maladies auto-inflammatoires sont dues à une anomalie de l'immunité innée. Il n'y a alors pas d'autoanticorps, élevés ou pathogéniques, ni de lymphocytes T activés, par opposition aux maladies auto-immunes. Elles sont caractérisées par un environnement très inflammatoire avec des taux massifs de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6, selon les maladies). Leur prévalence est difficile à estimer car elles sont souvent sous-diagnostiquées et parce que la pénétrance de ces maladies est incomplète.

Il s'agit des fièvres récurrentes inexplicables qui sont associées à un cortège de symptômes comportant des sérites et des signes abdominaux, articulaires et cutanés :

- certaines sont monogéniques :

- fièvre méditerranéenne familiale, FMF ;
- TRAPS (TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome) ;
- fièvre périodique ;
- déficit en IgD, entre autres ;

- d'autres sont probablement polygéniques (la neutropénie cyclique, l'ostéomyélite récurrente, etc.).

Dans la FMF, on observe des taux très élevés d'IL-1 et TNF α ; dans le TRAPS, il existe une dérégulation du TNF α .

Enfin certaines maladies rejoignent ce concept, comme la maladie de Crohn où, bien que dans un contexte Th1 et alors qu'il existe un déficit de T régulateurs, on observe une balance cytokinique pro-inflammatoire liée à une mutation génétique (protéine NOD, Nucleotid Oligomerisation Domain, dénommée aussi CARD15).

VI POINTS D'IMPACT DES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

VI.1 ANTI-INFLAMMATOIRES

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et leucotriènes) et ils limitent le recrutement des polynucléaires ainsi que l'afflux de macrophages sur le site inflammatoire. Les glucocorticoïdes agissent de manière similaire mais vont en outre directement bloquer la production macrophagique des cytokines de l'inflammation, comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6 et le GM-CSF (Granulocyte/Monocyte Colony Stimulating Factors), et favoriser la synthèse de l'enzyme qui produit les dérivés nitrés.

VI.2 BLOCAGE DU TNFA OU DE LIL-1

Les inhibiteurs directs du TNF et de l'IL-1 ne font pas partie de la famille des anti-inflammatoires. Ils ont cependant une action anti-inflammatoire et sont efficaces dans les maladies où la production de ces cytokines est en excès, comme la polyarthrite rhumatoïde. Les anti-TNF agissent également sur le recrutement des macrophages et l'activation des cellules endothéliales.

VII ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- IFN : Interféron