

Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir.

Insérer les T1

Objectifs pédagogiques

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.

COFER

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.

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'immunité naturelle repose sur les barrières naturelles et sur la mise en jeu d'une réaction inflammatoire précoce à toute agression quelle qu'en soit la cause (physique, chimique, infectieuse, tumorale, auto-immune, etc.). Les mécanismes physiopathologiques de la réaction inflammatoire sont les suivants :

- la libération de différentes substances de défense (protéines du complément, médiateurs lipidiques, radicaux libres) et de substances vaso-actives qui augmentent la vaso-dilatation des capillaires ;
- le recrutement rapide des polynucléaires neutrophiles qui vont pouvoir pénétrer sur le site inflammatoire et assurer la phagocytose des agents pathogènes exogènes ainsi que des cellules infectées ;
- l'activation des cellules macrophagiques qui vont libérer les substances actives sur la phase vasculaire, participer à la phagocytose, initier la réponse immunitaire de type spécifique ; elles produisent :
 - les amines vaso-actives : il s'agit de l'histamine, de la sérotonine, des quinines, plus particulièrement de la bradikinine, dont le but est essentiellement de favoriser l'afflux des cellules compétentes au niveau du site inflammatoire par une vaso-dilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire,
 - les protéines du complément : les deux voies du complément vont être activées permettant la libération de fragments procoagulants et d'anaphylatoxines ;
- l'activation des protéines de la coagulation ;
- l'activation de médiateurs lipidiques, tout particulièrement :
 - la phospholipase A2 qui dégrade les phospholipides en acide arachidonique,
 - les cyclo-oxygénases (Cox) qui vont métaboliser 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, favorisent la synthèse de prostaglandines de l'inflammation dans les sites lésés,
 - la lipo-oxygénase produit des leucotriènes,
 - les radicaux libres et le monoxyde d'azote ;
- la production hépatique de protéines de l'inflammation : la CRP, le sérum amyloïde A, l' α -1-antitrypsine, l'haptoglobine, le fibrinogène et la céruloplasmine ;
- la production de 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 ; la plus importante de ces cytokines est le TNF- α qui semble intervenir comme chef d'orchestre ; les cytokines

proinflammatoires sont produites par le macrophage : TNF- α , interleukine 1, interleukines 12, 15 et 18 ; à l'inverse, il existe des cytokines anti-inflammatoires : IL4, IL10, IL11, IL13 et TGF- β qui sont essentiellement produites par les lymphocytes de type TH2 et vont jouer un rôle majeur dans la réaction inflammatoire lymphocytaire T ;

- la production de chémokines ; il s'agit de cytokines qui vont activer les cellules inflammatoires et réguler d'autres phénomènes tel que l'angiogénèse et l'hématopoïèse.

ASPECTS BIOLOGIQUES

Anomalies biologiques de l'inflammation

Une inflammation entraîne une synthèse excessive de protéines dites de l'inflammation, d'origine hépatique (CRP, haptoglobine, fibrinogène, céruloplasmine, etc.), macrophagique (ferritine) ou lymphocytaire (γ -globulines).

Sur le plan des dosages sanguins, l'inflammation va donc se traduire par une augmentation plus ou moins importante du taux de ces protéines. Elle va aussi se traduire par une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, qui est une conséquence de l'augmentation des protéines de l'inflammation, notamment du fibrinogène. La VS est mesurée en millimètres 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.

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

Lorsque l'inflammation concerne une articulation, la ponction, quand elle est possible, ramène un liquide synovial de nature dite inflammatoire, fluide, comportant habituellement une concentration d'éléments blancs supérieure à 2 000/mm³ et une concentration protéique supérieure à 30 g/l.

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.

La détermination des paramètres de l'inflammation est également utile dans le suivi de certaines affections inflammatoires. Elle va constituer, avec l'évolution clinique, un indicateur important 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 (< 1 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**).

Syndrome inflammatoire « dissocié ».

On entend par là un tableau où 2 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'hypofibrinogénémie 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.

Points clés

- Au cours des pathologies rhumatologiques, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique est un argument en faveur d'une étiologie non mécanique et fait discuter une affection inflammatoire, infectieuse, ou tumorale ; l'absence de syndrome inflammatoire ne permet pas d'exclure l'un de ces diagnostics.
- La détermination des paramètres de l'inflammation est également utile dans le suivi de certaines affections inflammatoires constituant, avec l'évolution clinique, un indicateur important de l'activité de la maladie et de l'efficacité des traitements.
- En pratique clinique, la mesure de la VS, dont la cinétique est lente, est souvent associée à la mesure de la CRP, dont la cinétique est rapide.

LA VS PEUT ETRE INFLUENCEE PAR DIVERSES SITUATIONS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES SANS LIEN AVEC LA REACTION INFLAMMATOIRE.