

**Objectifs pédagogiques**

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

**I. DÉFINITION – INTRODUCTION**

La réaction inflammatoire est une réaction de défense de l'organisme contre une agression exogène (infection, traumatisme, etc.), et/ou endogène (immunologique ou indéterminée). Dans la majorité des cas, la réaction inflammatoire est une réponse protectrice qui facilite l'élimination de l'agent pathogène et/ou stimule la réparation des tissus lésés. La réaction inflammatoire peut cependant avoir des effets délétères sur l'organisme en cas de réponse inadaptée (réactions allergiques, maladies auto-immunes...). De nombreuses maladies s'accompagnent de réactions inflammatoires : infections, cancers, maladies auto-immunes, maladie thromboembolique, athéromatose, allergies, etc. La réaction inflammatoire est considérée comme une composante non spécifique des réactions de défense de l'organisme, contrairement à la réponse immunitaire qui est spécifique vis-à-vis de l'agent agresseur. **La mise en évidence d'un syndrome inflammatoire témoigne d'une pathologie organique, mais n'est aucunement spécifique.** Il ne faut pas confondre le traitement de l'inflammation elle-même et le traitement de la cause. Le traitement du syndrome inflammatoire doit être étiologique et non symptomatique.

**II. PRINCIPAUX MÉCANISMES**

Trois étapes peuvent être distinguées au cours de la réaction inflammatoire : phase d'initiation, phase d'amplification, et phase de cicatrisation.

- Phase d'initiation :** elle correspond à la reconnaissance d'un danger. Les principales cellules impliquées sont les polynucléaires et les monocytes/macrophages qui expriment des récepteurs pour les « signaux dangers ». Quatre systèmes de protéines plasmatiques sont activés dans la réponse immédiate : **le système de la coagulation, le système de la fibrinolyse, le système du complément, et le système contact.** L'activation de ces systèmes aboutit à la sécrétion de médiateurs. Ces différents systèmes possèdent des inhibiteurs qui permettent le contrôle de la réaction inflammatoire, tel le C1 inhibiteur dans le système du complément, ou l'antithrombine III, la protéine C, et la protéine S dans le système de la coagulation.

- b. **Phase d'amplification :** les principales cellules impliquées sont les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), les mastocytes, les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales, et les plaquettes. Les systèmes d'activation plasmatique entraînent la formation de dépôts de fibrine, de thrombi, et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les autres médiateurs impliqués sont des médiateurs lipidiques (principalement la phospholipase A2), et des cytokines (interleukine 1 [IL1], IL6, et tumor necrosis factor [TNF alpha]) qui sont les principales protéines pro-inflammatoires. D'autres cytokines ont un rôle anti-inflammatoire, tels l'IL10 ou le TGF bêta (*Transforming Growth Factor*).
- c. **Phase de cicatrisation :** les fibroblastes sont les principaux artisans de la cicatrisation. Ils sont attirés et stimulés par de nombreuses cytokines et facteurs de croissance.

Pour illustrer l'importance variable de ces 3 phases de la réaction inflammatoire, il suffit de se souvenir que la réponse inflammatoire induite par une infection bactérienne est bien différente de celle induite par une plaie vasculaire.

### III. MANIFESTATIONS CLINIQUES

---

- La réaction inflammatoire induit un effet local aboutissant aux 4 signes cardinaux : **rougeur, douleur, tumeur, chaleur**.
- La plupart des effets généraux (systémiques) de la réaction inflammatoire sont dus à l'action de cytokines pro-inflammatoires. L'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) est due essentiellement à l'IL1 et au TNF alpha, via leurs effets sur le système nerveux central. Ces deux cytokines induisent la sécrétion de leptine impliquée dans l'anorexie. La cachexie est surtout due à l'action du TNF alpha sur les muscles. La fièvre est médiée par l'IL1, le TNF alpha, et l'interféron alpha.
- Dans certains cas, l'inflammation qui est indispensable à la survie de l'organisme agressé, peut devenir pathogène (exemples : choc septique au cours d'une infection aiguë avec risque de décès dans les premières heures, cachexie lors d'une infection chronique ou d'une tumeur, réaction fibrosante évolutive).

### IV. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

---

Le premier temps consiste à affirmer le diagnostic de syndrome inflammatoire biologique grâce aux dosages spécifiques des protéines de l'inflammation, puis d'en rechercher la cause.

#### A. La vitesse de sédimentation érythrocytaire

- Bien que la vitesse de sédimentation érythrocytaire ait été longtemps prescrite comme un examen biologique de première ligne, ses performances diagnostiques pour la démarche vis-à-vis d'une maladie inflammatoire sont médiocres (sensibilité 50 %, spécificité 97 %, valeur prédictive positive 46 %, valeur prédictive négative 97 %). **Vitesse de sédimentation élevée ne signifie pas syndrome inflammatoire**. De très nombreux faux positifs et faux négatifs de la vitesse de sédimentation érythrocytaire existent (cf. tableau 2).

## B. Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation

Pour faire un diagnostic de certitude d'une inflammation biologique, on dispose de dosages fiables, sensibles et spécifiques, de protéines de l'inflammation, dont la plupart sont produites par le foie sous l'influence de cytokines (IL6, IL1, TNF alpha). On peut classer les diverses protéines de l'inflammation en fonction de leur cinétique de production, en protéines de l'inflammation aiguë et protéines de l'inflammation subaiguë.

- La **C-réactive protéine** a une cinétique très rapide (protéine de l'inflammation aiguë), sa concentration plasmatique augmente dès la 6<sup>e</sup> heure, son taux plasmatique varie d'un facteur 10 à 1 000 en fonction de la cause, sa demi-vie est courte (12 heures), et son taux redevient rapidement normal dès la fin de la réaction inflammatoire.
- Les autres protéines majeures de l'inflammation, **haptoglobine**, **orosomucoïde** (ou alpha I glycoprotéine acide), et **fibrinogène** ont une cinétique plus lente (protéine de l'inflammation subaiguë). Elles atteignent un taux plasmatique maximal après 3 ou 4 jours, leur taux ne varie que d'un facteur de 2 à 10, et leur demi-vie est plus longue (3 à 6 jours).
- Certaines protéines (albumine, pré-albumine, transferrine) sont dites protéines « négatives » de l'inflammation car leur taux diminue parallèlement à l'augmentation des taux de l'haptoglobine, l'orosomucoïde et du fibrinogène.
- Certains facteurs peuvent, même en présence d'une inflammation biologique importante, diminuer le taux des protéines de l'inflammation et fausser l'analyse : insuffisance hépatocellulaire (baisse de l'haptoglobine, de l'orosomucoïde, du fibrinogène), déficit génétique en haptoglobine, hémolyse intravasculaire (baisse de l'haptoglobine), syndrome néphrotique (baisse de l'orosomucoïde).

## C. Autres anomalies biologiques

En cas de syndrome inflammatoire persistant, sont souvent associées anémie, hyperplaquettose, et hyperleucocytose.

- **L'anémie inflammatoire** est normochrome, normocytaire, et arégénérative. Elle peut parfois être microcytaire, avec un fer sérique bas (par séquestration du fer dans les macrophages), mais avec une ferritinémie élevée.
- **L'électrophorèse des protéines sériques**, dans l'exploration d'un syndrome inflammatoire permet d'identifier un bloc bêta-gamma évocateur de cirrhose, une hypergammaglobulinémie polyclonale particulière à certains processus inflammatoires (**tableau 1**), et surtout un pic monoclonal (myélome, hémopathie lymphoïde, gammopathie monoclonale de signification indéterminée). Les variations des protéines de l'inflammation entraînent des modifications de l'électrophorèse des protides : l'orosomucoïde migre en alpha 1, l'haptoglobine en alpha 2, le fibrinogène en bêta-gamma. La C-réactive protéine migre en gamma.
- **La procalcitonine** augmente peu ou pas au cours des poussées des maladies inflammatoires ni au cours des infections virales, mais seulement au cours des infections sévères bactériennes, parasitaires ou fongiques. Sa cinétique (augmentation dès la 3<sup>e</sup> heure) et un dosage rapide (2 heures) en font un marqueur prometteur dans les situations d'urgence, non tant pour le diagnostic positif que par le diagnostic de gravité.

**Tableau 1. Étiologie des hypergammaglobulinémies polyclonales.**

<p><b>1. Avec syndrome inflammatoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections chroniques : <ul style="list-style-type: none"> <li>– bactériennes : septicémies, endocardites, foyers infectieux profonds, tuberculose ;</li> <li>– infections virales: VIH (+++), hépatites virales (VHC, VHB), CMV, EBV ;</li> <li>– mycoses systémiques, parasitoses : kala-azar, leishmaniose, paludisme.</li> </ul> </li> <li>• Maladies ganglionnaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>– sarcoïdose ;</li> <li>– lymphomes (en particulier lymphome angio-immunoblastique).</li> </ul> </li> <li>• Maladies auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> <li>– polyarthrite rhumatoïde ;</li> <li>– lupus érythémateux systémique ;</li> <li>– syndrome de Sharp ;</li> <li>– syndrome de Gougerot-Sjögren (l'élévation de la vitesse de sédimentation est souvent le fait d'une hypergammaglobulinémie isolée).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. Sans syndrome inflammatoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies chroniques du foie : <ul style="list-style-type: none"> <li>– hépatites alcooliques (IgA +++ ) ;</li> <li>– hépatites virales (VHC, VHB) ;</li> <li>– hépatites auto-immunes, cirrhose biliaire primitive ;</li> <li>– hépatites granulomateuses: infections, toxiques, sarcoïdose ;</li> <li>– fibrose hépatique, cancer du foie.</li> </ul> </li> <li>• Autres pathologies non hépatiques Toutes les pathologies (infectieuses ou auto-immunes) à distance d'une poussée.</li> </ul>
---

## V. POINTS D'IMPACTS DES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

---

### A. Les glucocorticoïdes

- Les glucocorticoïdes interagissent avec la membrane cellulaire, pénètrent dans le cytoplasme puis se fixent sur des **récepteurs cytosoliques spécifiques** (GR alpha = *glucocorticoid Receptor alpha*), provoquant la libération des chaperonines de ces récepteurs.
- Les glucocorticoïdes agissent ensuite sur de nombreuses molécules cibles qui interviennent dans la réaction inflammatoire : cytokines et chimiokines, molécules d'adhésion, enzymes [inhibition de la NO synthétase inducible, inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclo-oxygénase 2 (Cox2), inhibition de la phospholipase C].
- Les glucocorticoïdes induisent aussi la synthèse de la lipocortine 1 et de l'annexine 1, elles-mêmes inhibitrices de la phospholipase A2. Cette inhibition de la phospholipase A2, point d'action majeur des glucocorticoïdes, entraîne une réduction de la synthèse d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes. Les corticoïdes sont également des inhibiteurs de l'IL1.
- Les corticoïdes endogènes induisent la synthèse de la plupart des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, alors que l'utilisation de glucocorticoïdes synthétiques à doses thérapeutiques bloque leur production en diminuant l'action du TNF alpha et des IL1 et 6.

- Récemment, la compréhension des mécanismes de l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a permis de développer des composés dissociés, avec effets anti-inflammatoires et absence d'effets endocrines et métaboliques significatifs. En pratique clinique, des corticoïdes dissociés sont déjà utilisés, notamment des formes inhalées prescrites dans l'asthme (BUDESONIDE®, MOMETASONE®, FLUTICASONE®).

## B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

La famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui tous inhibent la cyclo-oxygénase, comporte 3 groupes de molécules : les AINS dits classiques (DICLOFÉNAC®, NAPROXÈNE®, OXICAMS®, PROFENES®, INDOMÉTACINE®, SULINDAC®...), l'ASPIRINE, et plus récemment les inhibiteurs spécifiques de la Cox2 ou COXIBS (CÉLÉCOXIB®, ROFÉCOXIB®). L'avantage théorique des COXIBS par rapport aux AINS classiques est d'induire une inhibition spécifique de la Cox2 (en épargnant l'action de la Cox1 présente dans la muqueuse gastrique, les reins, les plaquettes, et l'endothélium).

Les principales indications des AINS sont **rhumatologiques** (rhumatismes inflammatoires aigus et chroniques périphériques, arthrites microcristallines, spondylarthropathies). Dans ces indications, les AINS constituent même un critère diagnostique. Ils sont d'autre part utilisés dans les pathologies coronaires (pour leur activité anti-agrégante plaquettaire, aspirine < 325 mg/j), et dans le traitement des péricardites aiguës (aspirine 1 à 3 g/j).

## C. Autres thérapeutiques anti-inflammatoires

Des médicaments dirigés spécifiquement contre certaines cytokines pro-inflammatoires ont été développés avec succès, tels que les anticorps anti-TNF alpha utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, ou les spondylarthropathies sévères, ou les anticorps anti-IL6 dans la PR.

## VI. ARGUMENTER LES PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE ET/OU UNE VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE

---

L'interrogatoire et l'examen clinique ont une place essentielle permettant d'évoquer le diagnostic dans 2/3 des cas.

### A. Raisons pour lesquelles la vitesse de sédimentation n'est pas un outil fiable pour le diagnostic de syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation peut être augmentée dans de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques en l'absence de syndrome inflammatoire biologique (faux positif). Inversement, une vitesse de sédimentation peut être normale en présence d'une maladie inflammatoire avec inflammation biologique certaine (faux négatif) (**tableau 2**).

Tableau 2. Pièges et limites de la vitesse de sédimentation érythrocytaire.

<p><b>Vitesse de sédimentation élevée en l'absence d'inflammation</b></p> <p>Hypergammaglobulinémie Anémie Macrocytose Hypercholestérolémie Grossesse Obésité Insuffisance rénale, syndrome néphrotique Prélèvements : hémolyse, citrate, température excessive Traitements : héparine, œstroprogestatifs, macromolécules</p>
<p><b>Vitesse de sédimentation normale en présence d'inflammation.</b></p> <p>Anomalies des hématies : polyglobulie, drépanocytose, anisocytose Anomalies protéiques : cryoglobulinémie, hypofibrinémie, hypohaptoglobulinémie, hypolipoprotéinémies Hyperviscosité, hyperleucocytose, excès de sels biliaires Insuffisance hépatocellulaire Trichinose Cachexie Insuffisance cardiaque Prélèvements : délai de lecture, tube court, température basse Traitements : corticoïdes, dépakine</p>

## B. Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire inexpliqué

Le premier temps de la démarche consiste à affirmer le syndrome inflammatoire, puis il faut en rechercher la cause.

Soit il existe une cause évidente, avec une maladie connue ou facilement diagnostiquée après l'interrogatoire et l'examen clinique complet du patient. Le traitement spécifique permet en général la disparition du syndrome inflammatoire, ce dernier étant souvent utilisé comme un des éléments de la guérison du patient.

La deuxième situation est plus délicate, lorsqu'aucune maladie n'est aisément identifiable. Une hospitalisation est parfois nécessaire lorsqu'il existe une altération de l'état général avec un amaigrissement important, ou une fièvre élevée mal tolérée. Lorsque l'état général est conservé, un peu de recul peut être pris avec un examen clinique renouvelé à 15 jours et à un mois, et une surveillance des protéines de l'inflammation. **Le syndrome inflammatoire biologique persistant est défini par l'augmentation des protéines de l'inflammation pendant plus de 3 semaines.** Là encore, l'interrogatoire et l'examen clinique sont les points déterminants de la stratégie diagnostique.

### 1. ÉLÉMENTS D'INTERROGATOIRE À RECHERCHER OU PRÉCISER CHEZ UN PATIENT PRÉSENTANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE BIOLOGIQUE PERSISTANT

- Âge.
- Origines ethnique et géographique.
- Antécédents familiaux (arbre généalogique).
- Antécédents personnels (+++) : tuberculose ancienne (+++) ; cancer considéré comme guéri (+++) ; matériel étranger (prothèse articulaire, prothèse

valvulaire cardiaque, pacemaker...), sondage, infiltration, cathétérisme, extraction dentaire récente; chirurgie esthétique (prothèse).

- Habitus : tabagisme, alcoolisme, toxicomanie, habitudes sexuelles.
- Animaux.
- Alimentation : fruits de mer, lait de ferme, fromages, viande crue...
- Prises médicamenteuses : anti-arythmiques (Amiodarone, Quinidines), antiépileptiques (Carbamazépine, Diphénylhydantoïne), antibiotiques, bêta-bloquants (lupus induit), Méthysergide (fibrose rétro-péritonéale) peuvent être responsables de syndrome inflammatoire chronique.
- Allergies connues.
- Vaccinations (BCG, tests tuberculiques).
- Profession.
- Loisirs.
- Voyages récents.
- Mode de découverte de l'inflammation (fortuite ou orientée par des signes cliniques).

## 2. ÉLÉMENTS CLINIQUES À RECHERCHER CHEZ UN PATIENT PRÉSENTANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE PERSISTANT BIOLOGIQUE

L'examen clinique doit être très complet, et sera renouvelé régulièrement à la recherche d'un signe récent.

- Tête et cou
  - Palpation du crâne et des sinus : tuméfaction, sinusite chronique.
  - Palpation des artères temporales (+++) et occipitales : maladie de Horton.
  - Examen des cartilages (oreilles, nez) : polychondrite atrophiante, maladie de Wegener, plastie nasale.
  - Examen des conduits auditifs externes et des tympanes : infection, écoulement, otite.
  - Examen de la cavité buccale : état dentaire (+++), lésion ulcérée suspecte, aphtes, hypertrophie gingivale (maladie de Wegener, médicaments).
  - Examen cutané : éruption des pommettes, alopecie (lupus), télangiectasies (sclérodémie), pigmentation péri-orbitaire (amylose, dermatomyosite).
  - Examen des yeux : uvéite, kératite, syndrome sec.
  - Palpation des aires ganglionnaires : infection dentaire, ORL, cutanée, systémique (infections virales, toxoplasmose...), tuberculose, métastase.
  - Palpation des glandes salivaires : infection, cancer, Gougerot-Sjögren, sarcoïdose.
  - Examen de la thyroïde : goitre, thrill, souffle, nodule(s).
- Thorax, abdomen, pelvis
  - Palpation des creux sus-claviculaires et des aires ganglionnaires, y compris rétrocrurales : adénopathie inflammatoire, métastase (ganglion de Troisier = adénopathie sus-claviculaire gauche).
  - Palpation des seins et des côtes : prothèse, nodule, fracture pathologique.
  - Palpation du rachis et des masses musculaires : douleur d'une épineuse, d'un interligne sacro-iliaque, hématome.

- Examen cutané: livedo (embolies de cholestérol, vascularite), traces d'injection (toxicomanie), psoriasis, rash vespéral (maladie de Still).
- Auscultation pulmonaire, cardiaque, et vasculaire: crépitants des bases (pneumopathie interstitielle), frottement péricardique, insuffisance aortique, souffles vasculaires cervicaux et abdominaux, recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale (+++).
- Palpation abdomino-lombaire: hépato-splénomégalie, contact lombaire, hypersensibilité du cæcum ou du sigmoïde (abcès, tuméfaction, colite inflammatoire ou ischémique).
- Palpation testiculaire et examen de la verge: épидидymite, lésion muqueuse, écoulement, aphte, orchite.
- Toucher rectal (+++): anomalie prostatique (infection, tumeur), anomalie anale (fistule) ou rectale (rectite, tumeur).
- Examen gynécologique et toucher vaginal (+++): réaction péritonéale, tumeur, prélèvement gynécologique.
- Examen des urines à la bandelette (protéines, sang, leucocytes, nitrites).

#### ■ Membres

- Mobilité articulaire active et passive: arthrite, pseudo-polyarthrite rhizomélique, chondrocalcinose, goutte.
- Palpation des masses musculaires: hématome, phlébite, myosite.
- Examen neuromusculaire: fasciculations, signe du tabouret, aréflexie, hypoesthésie.
- Palpation et auscultation vasculaire: abolition d'un pouls, asymétrie tensionnelle, anévrisme artériel, inflammation variqueuse, phlébite superficielle.
- Examen des extrémités et des phanères: œdème, syndrome de Raynaud, sclérodactylie, livedo, érythème noueux, orteils pourpres (embolies de cholestérol, périartérite noueuse), troubles trophiques, hippocratisme digital.

### 3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES À RÉALISER EN PREMIÈRE INTENTION (LISTE INDICATIVE)

#### ■ Examens biologiques

- Numération formule sanguine, plaquettes.
- Protéine C-réactive, haptoglobine, orosomucoïde.
- Taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- 3 hémocultures + sérologies ciblées
- Examen cyto bactériologique des urines, bandelette urinaire (sang, leucocyte, protéinurie).
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée.
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie.
- Créatinine phosphokinase, lactico déshydrogénase.

*Selon contexte: arthralgies, livédo, purpura vasculaire, etc.*

- Anticorps antinucléaires, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, anticorps anti-ADN, anti-ENA.
- Facteur rhumatoïde (Latex, Waaler-Rose), anticorps anti-peptide citrulliné.