

ITEM 181 : REACTION INFLAMMATOIRE

Réaction inflammatoire = réponse immunitaire innée : mécanisme de défense de l'organisme mis en place en cas d'agression. Témoin d'une **pathologie organique** mais n'est **pas spécifique**

- ¼ voire 1/3 des patients hospitalisés ; 3^{ème} cause de mortalité dans les pays développés

- Action cérébrale : **hyperthermie, anorexie, asthénie, somnolence**

- Action endothéliale : modification du tonus, de la perméabilité et de l'adhésivité vasculaire permettant la migration des leucocytes circulants dans les tissus → **signes inflammatoires locaux** (rougeur, douleur, tuméfaction, chaleur)

- Action hépatique : production de **protéines de la phase aiguë** (syndrome inflammatoire biologique)

- **3 phases :**

. Phase d'initiation (reconnaissance d'une agression par les PNN et les monocytes/macrophages ; Activation de la **coagulation**, du **complément** et du **système contact**)

. Phase d'amplification (augmentation de la **perméabilité vasculaire** ; médiateurs lipidiques (phospholipase A2) et **cytokines** (IL1, IL6, TNFalpha))

. Phase résolutive (fibroblastes/macrophages attirés par des cytokines et des facteurs de croissance (remodelage de la MEC / néovascularisation) = **Réparation tissulaire**

N.B : Cette dernière phase peut être incomplète et entrainer la **chronicité du syndrome inflammatoire +++**

Médiateurs	<p>= Libérées par les tissus endommagés/stressés et par les cellules (mastocytes, macrophages, phagocytes...)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amines vasoactives : histamine, sérotonine, kinine (bradykinine ++) - Radicaux libres, NO - Protéines du complément : - Anaphylatoxine = induisent l'inflammation : C4a, C5a, C3a - Opsonisation : C3b - Protéines du complexe d'attaque membranaire : C5b, C6 à C9 - Lipidiques : phospholipase A2 (acide arachidonique), Cox-2 (prostaglandine pro-inflammatoire), lipo-oxygénase - Protéines inflammatoires hépatiques : CRP, SAA, α1-antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène, céruléoplasmine - Cytokines pro-inflammatoires (macrophages ++) : TNFα, IL1, IL6, IL12, IL15, IL18 - Cytokines anti-inflammatoires (lymphocytes T, surtout Th2 ++) : IL4, IL10, IL11, IL13, TGF-β 		
	<p>→ Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'un état inflammatoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre : après un repos de 15-20 minutes, avant toute prise d'antipyrétique, avec mesure du pouls et de la PA - Anorexie, amaigrissement : ↗ consommation d'énergie (fièvre, ↗ synthèse protéique, catabolisme musculaire) - Asthénie, somnolence - Douleur : - Spécifique : localisation variable selon l'organe atteint - Non spécifique : arthromyalgies, céphalées - Signes locaux en cas d'atteinte d'organe superficiel (peau, arthrite...) : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur 		
Manifestations	<p>Syndrome inflammatoire biologique : non spécifique, marqueur évolutif de la pathologie sous-jacente = 2 critères/3 : ↗ CRP (cinétique rapide) et ↗ VS et ↗ haptoglobine et/ou fibrinogène (cinétique lente)</p>		
	Electrophorèse des protéines sériques	<ul style="list-style-type: none"> - Hyper-α-globulinémie : - Migration de l'orosomucoïde et de l'α1-anti-chymotrypsine en α1 - Migration de l'haptoglobine et de la céruléoplasmine en α2 - Migration du fibrinogène en β et de la CRP en γ : sans influence sur le profil de l'EPP - En cas d'inflammation prolongée : hypoalbuminémie 	
	Vitesse de sédimentation des GR	<p>= Distance parcourue en 1h par des GR sédimentant naturellement dans un tube → agrégation favorisée par les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (principalement le fibrinogène (50%)) : méthode simple, peu coûteuse, mais limitée (Se = 50%, Sp = 97%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Technique de Westergreen (la plus utilisée) : 1,6 mL de sang pour 0,4 mL de citrate, versé dans un tube de 2,5 mm de diamètre et 300 mm de hauteur, sur un support vertical immobile - Résultat = hauteur de plasma libéré après sédimentation des GR, en mm, à 1h, 2h et 24h 	
		Variation physiologique	<p>= ↗ chez les personnes âgées et les femmes : formule de Miller</p> <ul style="list-style-type: none"> - N = âge/2 chez l'homme : moyenne = 15 mm < 50 ans, 20 mm > 50 ans - N = (âge + 10)/2 chez la femme : moyenne = 20 mm < 50 ans, 30 mm > 50 ans
NFS	Elévation	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome inflammatoire - Grossesse (en dernière partie : du 4^{ème} mois à 4 semaine post-partum) - Anémie - Hémolyse auto-immune, macrocytose - Hypercholestérolémie, obésité - Insuffisance rénale, syndrome néphrotique - Hypergammaglobulinémie : cirrhose, pic monoclonal... 	
	Diminution	<ul style="list-style-type: none"> - Polyglobulie - Microcytose, drépanocytose - Hyperleucocytose > 50 G/L - Hyperviscosité - Hypofibrinogémie congénitale - Cryoglobulinémie - Corticothérapie à forte dose - Insuffisance cardiaque - Cachexie 	
NFS		<ul style="list-style-type: none"> - Anémie inflammatoire en cas de réaction inflammatoire prolongée (> 3 semaines) : par non-transport du fer dans les GR et accumulation dans les réserves : normocytaire, voire microcytaire, normochrome, non régénérative 	

Manifestations	B i o	Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation	NFS	<p>- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles par action de l'IL1 sur les précurseurs granuleux médullaires : inconstante, généralement liée à une infection bactérienne, mais peut être observée en dehors de toute infection bactérienne</p> <p>- Hyperplaquettose par action de l'IL6 sur les précurseurs mégacaryocytaires médullaires : jusqu'à 1000 G/L, proportionnelle à la durée de l'inflammation</p>				
			<p>- Protéine de l'inflammation = dont la concentration augmente de > 25% au cours de la 1^{ère} semaine suivant le début de la réaction inflammation (action hépatique de l'IL1, IL6 et du TNFα)</p>					
			Protéine	Mobilité	PM (kDa)	½ vie	Norme (g/L)	Fonction
			CRP	γ	21,5	1 jour	6.10 ³	Transport
			Protéine amyloïde sérique A	α1	12	1 jour	5.10 ³	Transport
			Haptoglobine	α2	86	4 jours	0,8 à 2	Transport
			Orosomucoïde	α1	40	2 jours	0,5 à 1	Transport
			Fibrinogène	β, γ	340	4 à 6 jours	2 à 4	Coagulation
			Céruleoplasmine	α1	135	2 jours	0,2 à 0,6	Transport
			α1-anti-trypsine	α1	54	4 jours	2 à 3,5	Antiprotéase
α1-anti-chymotrypsine	α1	68	?	1 à 1,5	Antiprotéase			
Concentration	<p>Conc. x 1,5</p> <p>- Céruleo-plasmine</p> <p>- C3, C4</p>		<p>Conc. x 3</p> <p>- Orosomucoïde</p> <p>- α1-anti-trypsine</p> <p>- Haptoglobine</p> <p>- α1-anti-chymotrypsine</p> <p>- Fibrinogène</p>		<p>Conc. x 500</p> <p>- Protéine C-réactive (CRP)</p> <p>- Protéine amyloïde sérique A (SAA)</p>		<p>Conc. diminuée</p> <p>- Albumine</p> <p>- Préalbumine</p> <p>- Transferrine</p>	
Cinétique	<p>Cinétique rapide</p> <p>= ↗ en 8h et demi-vie de 12-24h</p> <p>- CRP</p> <p>- SAA</p> <p>- α1-antichymotrypsine</p>		<p>Cinétique intermédiaire</p> <p>= Demi-vie de 1 à 5 jours</p> <p>- Haptoglobine</p> <p>- Orosomucoïde</p> <p>- C3</p>		<p>Cinétique lente</p> <p>= Demi-vie > 5 jours</p> <p>- Fibrinogène</p> <p>- Albumine</p> <p>- Transferrine</p>			
Intérêt clinique	<p>- Confirmer un syndrome inflammatoire à VS normale (polyglobulie, cryoglobulinémie...)</p> <p>- Suivi rapide de l'efficacité thérapeutique (CRP surtout)</p> <p>- Intérêt étiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> . CRP > 150 et ↗ PNN : infection bactérienne dans 60% des cas . Ne suit pas l'inflammation au cours du lupus : oriente vers une poussée lupique si CRP < 60, ou une surinfection bactérienne si CRP > 100 en cas de fièvre et syndrome inflammatoire chez un patient lupique 							
	<p>↗ - Prise d'œstrogènes</p>							
Profil protéique inflammatoire	<p>- Insuffisance hépatocellulaire sévère</p> <p>- Hémolyse intravasculaire (↘ haptoglobine)</p> <p>↘ - Syndrome néphrotique (↘ orosomucoïde)</p> <p>- Carence martiale (↘ ferritine)</p> <p>- Déficit génétique (↘ α1-anti-chymotrypsine, céruleoplasmine, haptoglobine)</p>							
	<p>→ Le dosage d'une protéine isolée peut conduire à certaines erreurs d'interprétation :</p> <p>- Dosage simultané possible de plusieurs protéines : CRP, albumine, haptoglobine, orosomucoïde, transferrine, C3, C4, immunoglobuline</p> <p>- Couplage de plusieurs techniques : EPS, fibrinogène, CRP, ferritine</p>							
Pro-calcitonine	<p>= Protéine à cinétique rapide = ↗ dès 3h</p> <p>- Principalement augmentée en cas d'infection bactérienne, parasitaire ou fongique</p> <p>- Peu modifiée au cours des infections virales ou des maladies inflammatoires</p> <p>→ Utile en situation d'urgence, d'autant plus que son augmentation est corrélée à la sévérité de l'infection bactérienne</p>							

	Dosages spécifiques	Pro-calcitonine	Orientation	<ul style="list-style-type: none"> - < 0,10 = absence d'infection bactérienne - 0,10 à 0,25 = infection bactérienne peu probable - 0,25 à 0,50 = infection bactérienne possible - > 0,50 = infection bactérienne probable - > 2 (jusqu'à 100) : infection bactérienne sévère, sepsis, défaillance multiviscérale → Faux positif de 0,50 à 2 : SRIS, polytraumatisme, brûlures 	
	A long terme	<ul style="list-style-type: none"> - Amylose AA (infection torpide, MAI non contrôlée) : dépôts extracellulaires fibrillaires de produits de dégradation de la protéine SAA formant des feuillets β-plissés → atteinte rénale ++, cardiaque... - Risque cardiovasculaire : facteur de risque d'athérosclérose 			
Bilan étiologique	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement : tableau clinique au 1^{er} plan avec syndrome inflammatoire biologique confirmant l'organicité - Parfois : syndrome inflammatoire biologique de découverte fortuite, sans signe clinique spécifique 				
	Diagnostic simple	Faux syndrome inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> = Un seul test anormal, sans réel syndrome inflammatoire - ↗ VS isolée : anémie, dysglobulinémie, syndrome inflammatoire en voie de résolution 		
		Etiologie simple	<ul style="list-style-type: none"> = Orientation clinique évidente, confirmé par des examens paracliniques dirigés - Suivi du syndrome inflammatoire : efficacité thérapeutique, guérison, rechute 		
	Diagnostic difficile	<ul style="list-style-type: none"> - Infection aiguë : septicémie, pneumopathie, pyélonéphrite, prostatite, méningite, encéphalite, spondylodiscite, arthrite... - Infection chronique : endocardite d'Osler, tuberculose, abcès froid, diverticulite intestinale, maladie de Whipple, maladie de Castleman... - Néoplasie : - Hémopathie : surtout lymphome, de haut grade <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur solide : cancer hépatique (primitif ou MT), cancer rénal, colorectal, prostatique... - Maladie inflammatoire : PR, SPA, maladie de Still de l'adulte, myosite et dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, vascularite (Horton, périartérite noueuse, micropolyangéite, Wegener, Churg-Strauss, Behçet), polychondrite, maladie de Crohn, RCH, fibrose rétropéritonéale, dissection aortique chronique, fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS... 			
		Causes fréquentes	<ul style="list-style-type: none"> → 11 étiologies dans 2/3 des fièvres prolongées - Tuberculose - Endocardite infectieuse - Abcès profond (abdominal) - CMV/EBV - Lupus - Maladie de Still - Maladie de Horton - Sarcôïdose - Maladie de Crohn - Lymphome - Médicamenteuse 		
		C	<ul style="list-style-type: none"> - Reprise de l'interrogatoire : atcds, mode de vie, loisir, animaux domestiques, notion de voyage... - Examen clinique complet minutieux 		
	Diagnostic difficile	1 ^{ère} intention	PC	<ul style="list-style-type: none"> - Hémoculture systématique (même chez un patient apyrétique) - NFS, bilan hépatique, bilan rénal, protéinurie/24h - Quantiféron/IDR - ECBU - Sérologies orientées : <i>Mycoplasme, Brucella, Legionella, Coxiella burnetii, VIH, CMV, EBV</i> (répétées à 15 jours d'intervalle) - Bilan immunologique : Ac anti-nucléaires, FR, CH50, fraction du complément - Dosage du PSA - RP - Echographie abdominale et pelvienne - Rx des sinus, panoramique dentaire - Rx sacro-iliaque - Parfois TDM thoraco-abdomino-pelvien en 1^{ère} intention 	
				2 nd intention	<ul style="list-style-type: none"> - Renouveler le bilan initial : bilan biologique, hémocultures, Rx - Ferritinémie - TSHus - Recherche de BK (crachat, selle, moelle osseuse, urines...) - TDM thoraco-abdomino-pelvien - TEP-scan - Echographie cardiaque transthoracique ± transoesophagienne - Biopsie ostéoméduleuse + myéloculture - Biopsie d'artère temporale si patient > 55 ans (même en l'absence de symptômes)
		En 3 ^{ème} intention	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie digestive - Fibroscopie bronchique ± LBA - EMG des membres 		
	Diagnostic difficile	Si bilan négatif	<ul style="list-style-type: none"> - Etat général conservé : surveillance à 3 mois, 6 mois, 1 an, jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire (2/3 des cas) ou découverte d'une pathologie - Etat général altéré : traitement d'épreuve par antibiothérapie, antituberculeux ou corticoïdes selon l'orientation 		