



## **PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE**

- 1. Bilan de l'eau et des électrolytes*
- 2. Déshydratations*
- 3. Déséquilibres acido-basiques*
- 4. Œdèmes*
- 5. Thermorégulation : Fièvre et Hyperthermie*
- 6. Etats de chocs*
- 7. Troubles de l'hémostase*
- 8. Douleur*
- 9. Réaction inflammatoire*

---

## REACTION INFLAMMATOIRE

### Introduction

#### 1. LES CELLULES DE L'INFLAMMATION

1.1 – Les polynucléaires neutrophiles (PNN).

1.2 – Les monocytes et macrophages.

1.3 – Les cellules endothéliales

1.4 – Autres cellules

#### 2. LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION

2.1. Les systèmes d'activation plasmatique

2.1.1 – Le système contact

2.1.2 – Les systèmes coagulation-fibrinofomation et fibrinolyse

2.1.3 – Le système du complément

2.2. Les médiateurs cellulaires

2.2.1 – L'Histamine

2.2.2 – Les Eicosanoïdes.

2.2.3 – Les radicaux libres.

2.2.4 – Les cytokines.

L'interleukine-1 (IL1).

Les facteurs de nécrose tumorale : TNF $\alpha$  et TNF $\beta$ .

#### 3. L'INFLAMMATION EN CLINIQUE

3.1 – Deux types d'inflammation

3.1.1 - L'inflammation aigüe :

3.1.2 – L'inflammation chronique :

#### 4. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION

4.1 - La vitesse de sédimentation (VS).

4.2 - La protéine-C-réactive (CRP).

4.3 - La numération-formule sanguine (NFS).

4.4 - L'électrophorèse des protéines sériques.

---

# REACTION INFLAMMATOIRE

## ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES. CONDUITE A TENIR

### Introduction

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères.

La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, responsable d'effets délétères, mais il s'agit là du prix que l'organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité.

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique...

L'inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir certaines cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément, facteur de Hageman...).

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique...

L'inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir certaines cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément, facteur de Hageman...).

A la phase de reconnaissance fait suite la mise en jeu séquentielle de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention est complexe et variable.

Certains médiateurs, comme les prostaglandines et les cytokines, sont produits par différents types cellulaires, agissent sur plusieurs types cellulaires et contrôlent parfois leur propre production par régulation rétroactive.

C'est dire la complexité des mécanismes de la réaction inflammatoire, empêchant la description d'un schéma d'ensemble et obligeant à une description analytique et individuelle des cellules et des médiateurs qui la composent.

### 1. LES CELLULES DE L'INFLAMMATION

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (**Tableau I**).

Tableau I : les différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire

Cellules sanguines circulantes	Cellules résidentes tissulaires
Polynucléaires neutrophiles	Macrophages
Monocytes	Histiocytes
Polynucléaires éosinophiles	Mastocytes
Basophiles	Cellules endothéliales
Plaquettes	Fibroblastes
Lymphocytes	
Plasmocytes	

### 1.1 – Les polynucléaires neutrophiles (PNN).

La production des polynucléaires est médullaire à partir de cellules souches pluripotentes.

Leur maturation et leur prolifération est contrôlée principalement par 2 cytokines : GM-CSF et G-CSF.

Il existe une production basale de PNN, production qui augmente en cas de besoin. La maturation des PNN nécessite environ 5 jours et la durée de vie d'un PNN est de 2 jours.

Leur action dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- Différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB<sub>4</sub>, c5a). L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
- Récepteurs pour les opsonines : récepteurs fc pour le fragment fc des igr, récepteurs pour les fragments du complément activé.
- Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales.

Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lyzosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extracellulaire.

Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine-sulfate, collagenase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (TXB2, LTB4, 5-HETE), radicaux libres oxygénés...

### 1.2 – Les monocytes et macrophages.

Monocytes, macrophages circulants et macrophages tissulaires (tableau II) constituent le système des phagocytes mononucléés.

Toutes ces cellules dérivent des monocytes circulants d'origine médullaire. Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures.

A l'inverse, les macrophages tissulaires ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois.

De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages : rencontre avec un micro-organisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps (fixation par leur Fc), hydrates de carbone, thrombine, fibrine, facteurs de croissance (CSF, M-CSF, GM-CSF), cytokines (IL1, IL6, IL10, TNF, Interférons), parathormone, calcitonine...

#### L'activation des macrophages a pour conséquences :

- ✘ **La phagocytose**, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule.
- ✘ **La libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation** : enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres...

**Tableau II** : Principaux phagocytes mononucléés intra-tissulaires

Localisation	Dénomination
Foie	Cellules de Küpfer
Os	Ostéoclastes
Système nerveux	Cellules microgliales
Poumons	Macrophages alvéolaires
Organes lymphoïdes	Macrophages, Cellules dendritiques

Séreuses	Macrophages pleuraux, péritonéaux...
Foyers inflammatoires	Macrophages mobiles, cellules géantes, cellules épithélioïdes
Membrane synoviale	Synoviocytes ou cellules bordantes A
Tissu conjonctif	Histiocytes

### 1.3 – Les cellules endothéliales

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation.

- ✦ L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intra-vasculaire vers les tissus interstitiels.
  - Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines transmembranaires ou intracellulaires : connexines, cadhérines, protéines du cytosquelette, intégrines de surface.

Le **tonus vasculaire** et la **vasomotricité** sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes.

Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A<sub>2</sub>) soit la vasodilatation (NO, PGI-2).

La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGFβ, PDGF, EGF...).

Leur production à la fois de molécules prothrombiniques (facteur VIII, PAF, TXA<sub>2</sub>, facteur V...) et de molécules anti-thrombotiques (héparane sulfate, PGI-2, NO, thrombomoduline, protéine S, activateurs du plasminogène...) permet le contrôle de l'équilibre fibrinof ormation/fibrinolyse.

De plus les cellules endothéliales sont capables de lier et d'activer certains facteurs plasmatiques de la coagulation (facteur IX, X, XII, facteur tissulaire...).

La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, RANTES, MCP-1...

Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1...

Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.

#### 1.4 – Autres cellules

**Les plaquettes** sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire.

- + Elles produisent alors des médiateurs à activité pro inflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-2, 12 HETE, PAF...
- + Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

**Les fibroblastes** de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase...

- + Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine...

**Les polynucléaires éosinophiles** agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL1, TNFa...).

**Les basophiles**, cellules circulantes, et **les mastocytes**, cellules tissulaires, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF

**Les lymphocytes** interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines.

## 2. LES MEDiateURS DE L'INFLAMMATION

La description des cellules intervenant au cours de l'inflammation laisse imaginer le nombre important de médiateurs intervenant dans les différentes étapes de l'inflammation.

Ces médiateurs peuvent être décrits sous la forme d'une part de systèmes d'activation plasmatique et d'autre part de médiateurs cellulaires.



## 2.1. LES SYSTEMES D'ACTIVATION PLASMATIQUE

Il s'agit de systèmes multiprotéiques dont les composants sont produits à distance du foyer inflammatoire.

Les différents composants de ces systèmes sont présents dans le sang circulant où ils demeurent à l'état de précurseurs inactifs, jusqu'à ce qu'ils soient mis en présence d'un activateur spécifique.

Ces systèmes ont entre eux des relations fonctionnelles étroites. On en décrit 4 :

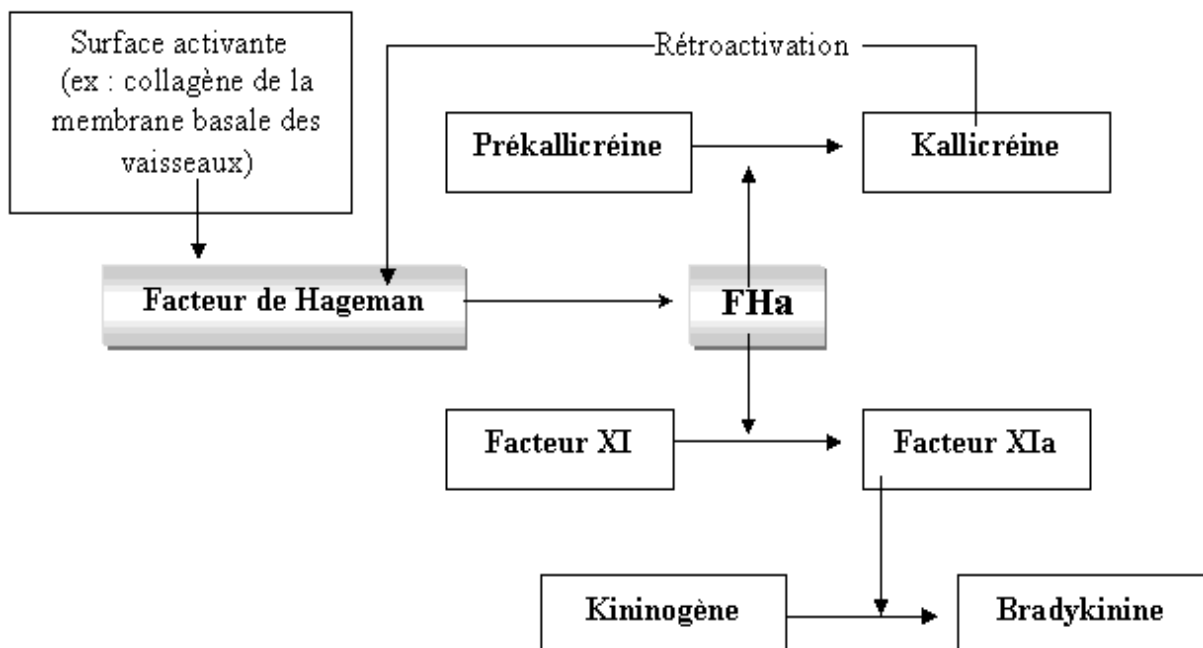
- le système contact
- le système coagulation-fibrinofomation
- le système de la fibrinolyse
- le système du complément

### 2.1.1 – Le système contact

Les **protéines du système contact** sont au nombre de 4:

- le **facteur de Hageman** (FH) ou facteur XII
- la **prékallicréine** (PK)
- le **Kininogène** de poids moléculaire élevé (HMWK)
- le **facteur XI**

Activation du système contact (Figure1) :



### Conséquences de l'activation du système contact :

Le facteur de Hageman activé (FHa) stimule l'agrégation et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. La kallicréine active le chimiotactisme.

Mais surtout, la bradykinine déclenche la production par les cellules endothéliales de PGI<sub>2</sub>, de thromboxane A<sub>2</sub>, d'activateur tissulaire du plasminogène.

- C'est ainsi un puissant médiateur de l'inflammation à l'origine de la douleur, de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la margination des leucocytes.

### Inhibition du système contact :

Trois inhibiteurs régulent le système contact :

- l'inhibiteur de la **C1-estérase** qui bloque le facteur de Hageman activé et la kallicréine
- l'**alpha-2-macroglobuline** qui bloque la kallicréine
- l'**alpha-1-antitrypsine** qui bloque la facteur XI activé

### **2.1.2 – Les systèmes coagulation-fibrinof ormation et fibrinolyse**

La présence de dépôts de fibrine intravasculaires et extravasculaires interstitiels est quasi constante au cours de l'inflammation.

La formation de ces dépôts et leur importance relèvent d'un déséquilibre entre :

- le **système de la coagulation** dont la mise en jeu aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène
- et le **système de la fibrinolyse** qui aboutit à la formation de la plasmine qui détruit la fibrine par protéolyse.

Au cours de l'inflammation, le **système de la coagulation** est principalement activé par sa voie extrinsèque, c'est-à-dire par l'action de la thromboplastine tissulaire exprimée à la faveur d'une lésion tissulaire à la surface des monocytes et des cellules endothéliales.

La **fibrine** intervient dans la réaction inflammatoire en stimulant l'activité des **polynucléaires neutrophiles**, des **plaquettes** et des cellules **endothéliales**.

Les **mécanismes de coagulation** sont **régulés** par **plusieurs inhibiteurs** : surtout antithrombine III mais aussi alpha-2-macroglobuline, héparine, alpha-1-antiprotéase.

Le système de la fibrinolyse assure la dissolution des dépôts de fibrine intravasculaires ou tissulaires.

La plasmine est issue de l'activation du plasminogène sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA).

L'activité du TPA s'exprime dès qu'il est fixé à la fibrine.

La formation de produits de dégradation de la fibrine (PDF) participe également à l'activation des différentes cellules de l'inflammation.

Le système fibrinolytique est régulé par divers inhibiteurs de l'activation du plasminogène mais aussi par la plasmine elle-même.

### 2.1.3 – Le système du complément

Le système du complément est un système multiprotéique fait d'une trentaine de protéines ou composants, intervenant à la fois dans les **mécanismes de défense antibactérienne** en complétant l'action des anticorps et dans les **mécanismes de l'inflammation**.

Les **composants du complément** s'articulent suivant deux voies dites **voie classique** (comportant C1, C4 et C2) et **voie alterne** (C3, B et D) se **rejoignant** au niveau de C3 en un **tronc commun terminal** dont l'activation aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire à action cytotolytique.

Si la **réaction complémentaire** est **essentielle** dans les **mécanismes de défense antibactérienne**, son **déclenchement** génère des produits **d'activation actifs dans l'inflammation**.

Ces **produits d'activation** sont pour la plupart des produits de clivage des composants de la **réaction complémentaire** :

- Les **anaphylatoxines C3a, C4a et C5a** sont des polypeptides issus respectivement du clivage de C3, C4 et C5. Ces polypeptides suscitent l'**anaphylaxie** par la mise en jeu du **système IgE-basophiles/mastocytes**.
  - ✗ Par la libération d'histamine,
    - ✗ C3a augmente la perméabilité vasculaire.
    - ✗ C5a est une puissante chimiokine pour les polynucléaires et un inducteur de la production et de libération d'IL1 par les macrophages, de la libération des lipooxygénases et des cyclooxygénases par différentes cellules.
- **C3b** intervient dans l'opsonisation et la phagocytose.
- **L'activation du complément** intervient dans de nombreuses **maladies inflammatoires générales** : glomérulonéphrites, maladies à complexes immuns, maladies par auto-anticorps...

## 2.2. Les médiateurs cellulaires

### 2.2.1 – L’Histamine.

L’histamine est synthétisée essentiellement dans les basophiles et les mastocytes où elle est stockée dans les granules cytoplasmiques.

Elle est libérée si la cellule est activée par un complexe allergène-IgE, par une anaphylatoxine ou la substance P.

L’histamine peut ensuite réagir par l’intermédiaire de 3 types de récepteurs spécifiques : H1, H2 et H3.

C’est par l’intermédiaire des récepteurs H1 que l’histamine intervient dans la réaction inflammatoire. Les lymphocytes T, les polynucléaires, les basophiles et les mastocytes possèdent à leur membrane de tels récepteurs H1.

L’histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d’augmentation de la perméabilité capillaire, d’œdème, de prurit, de production d’eicosanoïdes...

### 2.2.2 – Les Eicosanoïdes.

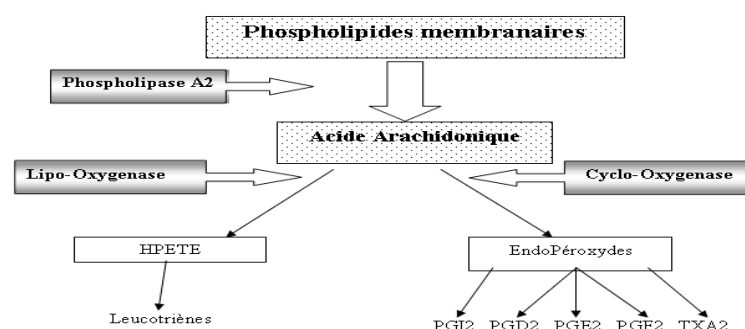
Ce sont des composés à 20 atomes de carbone qui dérivent de l’**acide arachidonique**.

L’acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l’action des **phospholipases A2**.

**Deux grandes variétés d’enzyme** interviennent sur le métabolisme de l’acide arachidonique (Figure 2) :

- les **lipooxygénases** induisent la formation des leucotriènes : LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub>.
- les **cyclooxygénases** génèrent la formation des prostaglandines (PGI<sub>2</sub> ou prostacycline, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>) et des thromboxanes (TXA<sub>2</sub> et TXB<sub>2</sub>).

Figure 2 : synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires



### 2.2.2 – Les Eicosanoïdes.

Il a été récemment mis en évidence l'existence de **2 types de cyclooxygénases** : la COX1 et la COX2 (Figure 3).

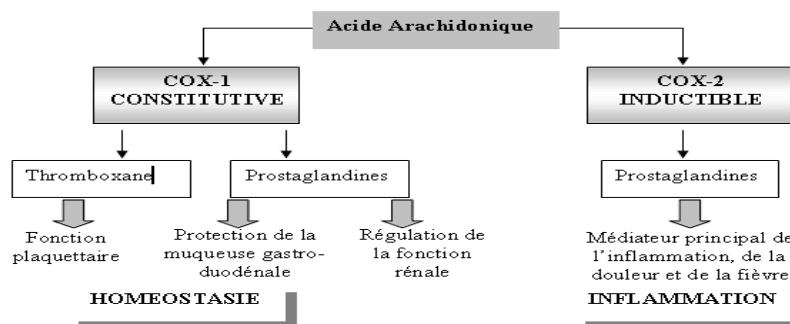
La **COX1 est dite constitutive**.

- Elle fonctionne en permanence et assure des fonctions physiologiques : **agrégabilité plaquettaire, protection de la muqueuse gastroduodénale, régulation du flux sanguin rénal.**

A l'inverse, la **COX2 est dite inducible**.

- Elle n'est active que lorsque les **phagocytes** sont **exposés à un processus inflammatoire**.

Figure 3 : Actions respectives des cyclooxygénases 1 et 2.



Les eicosanoïdes possèdent de nombreuses propriétés biologiques :

- La **PGE2** et la **PGI2** agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux : vasodilatation, augmentation de la perméabilité, œdème.
  - ✗ La **PGE2** facilite l'action des médiateurs de la douleur.
  - ✗ Elle inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseurs, augmente la production d'immunoglobulines, diminue la production d'IL2 par les lymphocytes.
- Le **leucotriène B4** est le plus important des leucotriènes.
  - ✗ Il est l'agent chimiotactique des polynucléaires le plus puissant.
  - ✗ Il active les phagocytes.
- Le **thromboxane A2** entraîne une vasoconstriction et favorise l'agrégabilité des plaquettes.

### 2.2.3 – Les radicaux libres.

Les **phénomènes de phagocytose** par les polynucléaires neutrophiles **induisent une augmentation de la consommation d'oxygène** par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : **superoxydes  $O_2^-$** , **eau oxygénée  $H_2O_2$**  et radicaux **hydroxyles  $OH^-$** . Ces **radicaux libres sont potentiellement toxiques**, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolysse.

Le **monoxyde d'azote (NO)** est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les **NO synthases** ou **NOS**. L'activation de certaines **NOS** inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires : **vasodilatation, œdème, érythème**.

### 2.2.4 – Les cytokines.

Les **cytokines** sont des **glycoprotéines** solubles agissant comme des **médiateurs intercellulaires**. **Synthétisées** et **libérées** par leur cellule d'origine sous **l'influence de stimuli variés**, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Une **même cytokine** peut être **produite** par **différents types cellulaires** et agir sur un **nombre important de cibles différentes**.

La **multiplicité** de source et de cibles, leurs **nombreuses interactions entre elles** permettent de parler de **réseau de cytokines**. Elles **interviennent** dans les mécanismes de **l'inflammation** et de **l'immunité**. Au moins **40 cytokines** ont été décrites à ce jour et la complexité de leurs actions obligent à ne citer ici que les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la **réaction inflammatoire**, une action thérapeutique étant possible sur certaines d'entre elles.

#### L'interleukine-1 (IL1).

L'**IL1** existe sous **deux formes moléculaires**, **IL1 $\alpha$**  et **IL1 $\beta$**  différant par leur séquence d'acides aminés mais ayant **les mêmes propriétés biologiques**.

- + Néanmoins, l'**IL1 $\alpha$**  aurait essentiellement des **actions de messenger intracellulaire**, l'**IL1 $\beta$**  assurant les **activités extracellulaires**.
- + Elle est **produite** principalement par les **cellules du système des phagocytes** mais aussi par les **lymphocytes**, les **cellules endothéliales**, les **cellules épithéliales**, les **kératinocytes**, les **fibroblastes**.

L'**IL1** est la **seule cytokine** à être **synthétisée** puis **stockée** dans la cellule sous **forme d'un précurseur inactif**.

L'action de l'**IL1 $\beta$ -convertase**, ou **ICE**, est nécessaire à la formation de l'**IL1 $\beta$**  active, celle-ci agissant sur les cellules cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique IL1-R.

Les activités biologiques de l'IL1 sont nombreuses et importantes, locales et systémiques :

- + L'IL1 active l'expression de nombreux gènes qui interviennent dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation : gène de la phospholipase A2, gène de la COX2, gène de différentes cytokines et chimiokines, gène des molécules d'adhésion, gène des NO-synthase...
- + L'IL1 inhibe l'expression de certains gènes : gène de l'albumine, gène de la transferrine.
- + L'IL1 agit sur le système nerveux central : fièvre, anorexie, stimulation de la production de CRH, d'ACTH, d'endomorphines, de vasopressine...
- + L'IL1 stimule la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes : fibrinogène, protéine SAA, composants du complément, protéine C-réactive...
- + L'IL1 a des effets sur l'hématopoïèse en activant plusieurs facteurs stimulateurs de colonies (CSF) : granulocytose, hyperplaquettose.
- + L'IL1 favorise la résorption osseuse.
- + L'IL1 favorise la prolifération de nombreuses cellules : fibroblastes, kératinocytes, cellules mésangiales, fibres musculaires lisses...
- + La régulation du système IL1 est assurée par deux grands mécanismes :
  - **Existence d'une forme soluble du récepteur spécifique (sIL1-R).** Ce récepteur soluble est capable de bloquer l'IL1 et agit comme un inhibiteur.
  - **Existence d'un antagoniste spécifique du récepteur de l'IL1 (IL1-Ra : IL1 récepteur antagoniste) produit par les monocytes.** La production de l'IL1-Ra est sous le contrôle de l'IL1 (système de rétrocontrôle).

### Les facteurs de nécrose tumorale : TNF $\alpha$ et TNF $\beta$ .

Le **TNF** existe également sous deux formes : le **TNF $\alpha$**  et le **TNF $\beta$** .

Le **TNF $\beta$**  est **produit** exclusivement par les **lymphocytes**.

A l'inverse, le **TNF $\alpha$**  est **produit** par de **nombreuses cellules** : macrophages, monocytes, lymphocytes T et B, kératinocytes, cellules mésangiales, épithéliales, endothéliales, basophiles et mastocytes, polynucléaires neutrophiles, et éosinophiles, fibroblastes...

Il intervient de **façon prépondérante** dans **l'inflammation** et agit par l'intermédiaire d'un **récepteur membranaire spécifique** dont il existe deux formes : **TNF-R1** et **TNF-R2**.

La **présence d'une forme soluble** du **TNF-R** constitue un **système de régulation important**, la **synthèse** du **TNF-R** étant sous le **contrôle** du **TNF** lui-même.

Les actions du TNF dans les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation s'exercent sur de nombreux types cellulaires et sont diverses.

Les principales actions sont résumées dans le **tableau III**. Certaines de ces actions sont communes avec celles de l'IL1 et se font en synergie.

Actions sur les cellules de l'immunité	Actions sur autres types cellulaires	Actions in vivo
<i>Monocytes-Macrophages</i>	<i>C. endothéliales vasculaires</i>	<i>Système nerveux central</i>
Active et auto-induit la production de TNF. Induit la synthèse de cytokines et de prostaglandines. Induit le chimiotactisme et la transmigration. Stimule le métabolisme. Inhibe la différenciation. Supprime la prolifération.	Module l'angiogénèse. Augmente la perméabilité. Supprime la prolifération. Induit la NO synthase. Induit la production de diverses cytokines: IL1, IL3, G-CSF, GM-CSF. Induit la prostacycline. Induit E-selectine, ICAM, VCAM.	Fièvre. Anoréxie. Anomalies de la sécrétion des hormones hypophysaires.
<i>Polynucléaires neutrophiles</i>	<i>Fibroblastes</i>	<i>Cardiovasculaire</i>
Augmente la capacité de phagocytose. Augmente la production de superoxyde. Augmente l'adhérence à la matrice extra-cellulaire.	Induit la prolifération. Induit IL1, IL6, LIF. Induit la synthèse de métalloprotéases. Inhibe la synthèse de collagène.	Etat de choc. Fuite capillaire.
<i>Lymphocytes</i>	<i>Adipocytes</i>	<i>Gastro-intestinal</i>
Induit la formation de superoxyde par les B. Induit l'apoptose des lymphocytes T matures. Active la migration des T cytotoxiques.	Augmente la libération d'acides gras libres. Supprime la lipoprotéine lipase.	Ischémie. Colite. Nécrose hépatique. Inhibition de la synthèse de l'albumine. Diminution de la catalase hépatique.
	<i>Cellules endocrines</i>	<i>Métabolique</i>
	Stimule l'ACTH et la prolactine. Inhibe TSH, FSH et GH.	Catabolismes lipidique et protéique accrus. Résistance à l'insuline. Libération des hormones du stress.



		<i>Inflammatoire(Autres)</i>
		Active la cytotoxicité. Augmente la fonction NK. Facilite la toxicité tumorale de l'IL2.
Actions sur les cellules de l'immunité	Actions sur autres types cellulaires	Actions in vivo
<i>Monocytes-Macrophages</i>	<i>C. endothéliales vasculaires</i>	<i>Système nerveux central</i>
Active et auto-induit la production de TNF. Induit la synthèse de cytokines et de prostaglandines. Induit le chimiotactisme et la transmigration. Stimule le métabolisme. Inhibe la différenciation. Supprime la prolifération.	Module l'angiogénèse. Augmente la perméabilité. Supprime la prolifération. Induit la NO synthase. Induit la production de diverses cytokines: IL1, IL3, G-CSF, GM-CSF. Induit la prostacycline. Induit E-selectine, ICAM, VCAM.	Fièvre. Anorexie. Anomalies de la sécrétion des hormones hypophysaires.
Polynucléaires neutrophiles	Fibroblastes	Cardiovasculaire
Augmente la capacité de phagocytose. Augmente la production de superoxyde. Augmente l'adhérence à la matrice extracellulaire.	Induit la prolifération. Induit IL1, IL6, LIF. Induit la synthèse de métalloprotéases. Inhibe la synthèse de collagène.	Etat de choc. Fuite capillaire.
Lymphocytes	Adipocytes	Gastro-intestinal
Induit la formation de superoxyde par les B. Induit l'apoptose des lymphocytes T matures. Active la migration des T cytotoxiques.	Augmente la libération d'acides gras libres. Supprime la lipoprotéine lipase.	Ischémie. Colite. Nécrose hépatique. Inhibition de la synthèse de l'albumine. Diminution de la catalase hépatique.
	Cellules endocrines	Métabolique
	Stimule l'ACTH et la prolactine. Inhibe TSH, FSH et GH.	Catabolismes lipidique et protéique accrus. Résistance à l'insuline. Libération des hormones du stress.

		Inflammatoire(Autres)
		Active la cytotoxicité. Augmente la fonction NK. Facilite la toxicité tumorale de l'IL2.

### 3. L'INFLAMMATION EN CLINIQUE

#### 3.1 – Deux types d'inflammation

##### 3.1.1 – L'inflammation aiguë :

Elle est connue depuis fort longtemps et ses signes cardinaux ont été décrit au tout début de notre ère dans les traités de médecine grecque : « **Rubor** et **Tumor cum Calore** et **Dolore** ».

Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques...

Elle évolue en 3 phases :

- La phase vasculaire
- La phase cellulaire
- La phase de résolution

#### La phase vasculaire

Début par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrinoformation locale.

#### La phase cellulaire

Correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. Phagocytose et libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.

## La phase de résolution

Au cours de laquelle l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire. Au cours de l'inflammation aiguë, le système immunitaire intervient peu.

### **3.1.2 – L'inflammation chronique :**

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques. Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris. Il peut s'agir de la persistance de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène.

L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë :

- les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présents, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique.
- rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène.
- la phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial.

C'est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'auto-immunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde ...

## **4. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION**

L'inflammation possède généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatiques d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

#### **4.1 - La vitesse de sédimentation (VS).**

- Examen simple et peu coûteux, la vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation. La sédimentation des globules rouges est dépendante des caractéristiques morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorise l'aggrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation.
- Les différentes techniques de mesure de la VS sont aussi performantes les unes que les autres et soumises aux mêmes risques d'erreurs techniques: variation de la température environnante (l'augmentation de la température extérieure accélère la VS), inclinaison du tube de sédimentation, qualité de l'anticoagulation lors du prélèvement, délai d'acheminement du prélèvement au laboratoire (au delà de 2 heures d'attente, la vitesse de sédimentation diminue). Seul le résultat de la VS à la fin de la première heure est important, celui de la deuxième heure étant essentiellement destiné à dépister une erreur technique éventuelle.
- La valeur normale de la VS est différente chez l'homme et chez la femme. Elle se modifie avec l'âge. Ainsi une VS est considérée comme normale si elle est:
  - inférieure à 15 mm à la première heure chez l'homme de moins de 50 ans, inférieure à 20 mm après 50 ans.
  - inférieure à 20 mm à la première heure chez la femme de moins de 50 ans, inférieure à 25 mm après 50 ans.
- L'augmentation de la VS traduit habituellement la présence d'un état inflammatoire ou infectieux. Il est cependant nécessaire de connaître les possibilités de VS élevée sans syndrome inflammatoire. A l'inverse, certaines situations plus rares peuvent diminuer la VS et masquer l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire

#### **4.2 - La protéine-C-réactive (CRP).**

- La CRP est une protéine de la réaction inflammatoire à cinétique rapide. C'est une protéine hépatique dont la synthèse est sous le contrôle de l'IL-6 et qui connaît des variations de concentration très importantes. Sa demi-vie biologique est courte, de l'ordre de 8 à 12 heures.
- La valeur normale de la CRP varie selon les techniques de dosage et il est nécessaire de se référer aux normes du laboratoire.

- Au cours d'un syndrome inflammatoire aigu, la CRP augmente plus précocement que la VS. En fin d'inflammation, la CRP diminue plus rapidement que la VS. Ses variations possèdent moins d'inertie que celles de la VS.
- Pour certains auteurs, une CRP très élevée (supérieure à 300 mg/l) serait en faveur d'un processus infectieux. Mais, de telles augmentations peuvent aussi se voir au cours d'importants syndromes inflammatoires aigus, comme au cours d'une crise de goutte par exemple. Il existe par ailleurs d'authentiques infections avec une CRP faiblement élevée. C'est dire que la CRP seule ne permet pas d'orienter de façon fiable le diagnostic vers une pathologie inflammatoire ou une pathologie infectieuse. Les données cliniques sont plus importantes.
- Une dissociation VS accélérée/CRP normale peut se rencontrer en fin de processus inflammatoire ou infectieux, au cours de la grossesse, au cours du myélome, du syndrome néphrotique, de la maladie lupique et du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Dans ces pathologies, la CRP possède une valeur informative importante pour le diagnostic d'un processus infectieux.

#### 4.3 - La numération-formule sanguine (NFS).

L'hémogramme peut s'accompagner de certaines anomalies au cours d'un syndrome inflammatoire.

- L'hyperplaquettose est fréquente en cas d'inflammation chronique, pouvant parfois atteindre jusqu'à 700 000 éléments pas mm<sup>3</sup>.
- L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est plutôt un marqueur d'infection notamment à pyogènes mais peut aussi se voir au cours de certaines maladies inflammatoires: polyarthrite rhumatoïde, vascularites.
- L'anémie inflammatoire se voit au cours des inflammations prolongées, après 3 à 4 semaines d'évolution. C'est une anémie normochrome normo ou microcytaire, arégénérative, à ferritine sérique élevée. Elle doit être différenciée de l'anémie par carence martiale.

Marqueurs sériques	Anémie inflammatoire	Anémie par carence martiale	Anémie mixte
Hémoglobine	↓	↓	↓
VGM	↓	↓	↓
Fer sérique	↓	↓	↓
Ferritine	↑↑	↓↓	normale ou ↓
Albumine	↓	normale	↓
Transferrine	↓	↑	normale ou ↑
CTF	↓ ou normale	↑	normale ou ↑

Tableau V: Principales caractéristiques biologiques des anémies d'origine inflammatoire ou par carence martiale. Le dosage de la ferritine est l'élément le plus discriminant.

#### 4.4 - L'électrophorèse des protéines sériques.

- Il s'agit d'un examen simple qui donne un aperçu de l'état protéique d'un patient. La séparation électrophorétique des protéines plasmatiques donne 5 fractions, chacune d'entre elles contenant des protéines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation (Tableau VI).
- Une hypoalbuminémie peut être présente lors des syndromes inflammatoires sévères.
- L'élévation de la fraction  $\alpha_1$  est observée lors d'un processus inflammatoire à son début, tandis que l'augmentation des  $\alpha_2$  évoque un syndrome inflammatoire constitué.
- L'augmentation isolée des  $\beta$  globulines est le témoin d'une élévation des taux de transferrine lors d'une carence martiale.
- L'hyper $\gamma$ globulinémie peut être polyclonale ou monoclonale. Polyclonale, elle témoigne soit d'un processus infectieux chronique, soit d'une maladie auto-immune, soit d'une hépatopathie chronique. Monoclonale, elle doit faire rechercher un myélome.

Fraction de migration	Valeurs normales	Principales protéines de la réaction inflammatoire
albumine	33 à 50 g/l	
$\alpha_1$ -globulines	1,5 à 4 g/l	$\alpha_1$ -antitrypsine orosomucoïde $\alpha_1$ -antichymotrypsine
$\alpha_2$ -globulines	6 à 10 g/l	$\alpha_2$ -macroglobuline haptoglobine céruléoplasmine
$\beta$ -globulines	6 à 13 g/l	transferrine fraction C3 $\beta$ lipoprotéines
$\gamma$ -globulines	7,5 à 16 g/l	IgA IgM IgG

Tableau VI: Principales protéines sériques en fonction de leur fraction de migration.