

Réaction inflammatoire : aspects cliniques et biologiques. Conduite à tenir

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

Audrey Benyamine

M8-112

Module 8

PRINCIPAUX MÉCANISMES

1. Phase d'initiation (vasculaire)

- Libération d'histamine et de sérotonine préformées.
- Activation de la cascade du complément et du système de coagulation.
- Synthèse rapide de prostaglandines et de leucotriènes.

2. Phase d'amplification (cellulaire)

- Partenaires cellulaires :
 - Leucocytes, cellules endothéliales et musculaires lisses, plaquettes, fibroblastes.
- Médiateurs :
 - Cytokines : IL1 et 6, TNF α ,
 - Lipidiques.

3. Phase de cicatrisation

- Fibroblastes.
- TGF β , IL10.

4. Réaction chronique

MANIFESTATIONS

1. Cliniques

- Locales : rougeur, douleur, œdème, chaleur.
- Altération de l'état général, fièvre.
- Effet pathogène de la réaction chronique (fibrose, cachexie).

2. Biologiques

- Accélération de la VS.
- Anémie inflammatoire.
- Élévation des protéines de l'inflammation : CRP, fibrinogène...

POINTS D'IMPACT DES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

1. Glucocorticoïdes

- Récepteur cytosolique spécifique.
- Inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et activation de la synthèse des cytokines anti-inflammatoires *via* l'activation ou l'inhibition de facteurs de transcription (ex-NFKB).

2. AINS

- Inhibition de la COX (cyclo-oxygénase).

3. Autres thérapeutiques anti-inflammatoires

- Anti-TNF α , anti-IL1.

PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE INEXPLIQUÉ

1. Interrogatoire

- Âge, origine ethnique.
- Antécédents personnels et familiaux.
- Habitus, animaux.
- Soins récents (dentaires, coloscopie).
- Matériel étranger (prothèse valvulaire...).
- Traitements, vaccinations.
- Alimentation.
- Profession/loisirs.
- Voyages récents.
- Caractéristiques de la fièvre.
- Signe fonctionnel informatif (prurit, sueurs...).

2. Examen clinique

- Recherche :
 - Point d'appel infectieux ; entre autres :
 - Examen de la cavité buccale et ORL,
 - Auscultation cardio-pulmonaire,
 - Bandelette urinaire.
 - Néoplasie :
 - Examen des aires ganglionnaires,
 - Hépatosplénomégalie,
 - Palpation abdominale,
 - Touchers pelviens.
 - Maladie systémique :
 - Palpation/auscultation vasculaire,
 - Examen articulaire, des cartilages, du revêtement cutané, neuromusculaire, ophtalmologique.

3. Examens paracliniques

Biologiques

- NFS, plaquettes, VS, CRP.
- TP, TCA, fibrinogène.
- Ionogramme sanguin, calcémie.
- Urée, créatininémie.
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée.
- Procalcitonine.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- Hémocultures, sérologies, ECBU.

Morphologiques

- Radiographie du thorax, panoramique dentaire.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien et des sinus.
- TEP Scanner.

Histologiques

- Biopsie de l'artère temporale.

À noter

Les pièges

- **VS élevée sans inflammation « CHAMPIONNE »**
 - Tube Citraté,
 - Hypergammaglobulinémie,
 - Anémie,
 - Macrocytose,
 - Prélèvements (hémolyse, température excessive),
 - Iatrogénie (héparine, œstroprogestatifs),
 - Obésité, hypercholestérolémie,
 - Syndrome Néphrotique, insuffisance rénale,
 - Femmes Enceintes.
- **Inflammation à VS normale**
 - Anomalies des hématies ou protéiques (cryoglobulinémie),
 - Insuffisances cardiaque ou hépatocellulaire,
 - Trichinose,
 - Cachexie,
 - Traitements (valproate de sodium, corticoïdes),
 - Prélèvements (délai de lecture, tube court, température basse).

L'ESSENTIEL

- **Manifestations aiguës de la réaction inflammatoire : rougeur, douleur, œdème, chaleur.**
- **Manifestations chroniques de la réaction inflammatoire : cachexie, amaigrissement.**
- **Intérêt d'un interrogatoire systématique.**
- **Hierarchiser les examens paracliniques du bilan étiologique.**
- **Étiologies des syndromes inflammatoires.**
 - Infectieuses,
 - Néoplasiques,
 - Maladies systémiques/vascularites.

Déficit immunitaire

(Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte)

Sébastien Trouillier

M8-115bis

Module 8

INTRODUCTION

1. Deux types de déficits immunitaires :

- Primitifs (tableau 1).
- Acquis :
 - SIDA,
 - Maladies métaboliques (diabète, dénutrition),
 - Syndromes lymphoprolifératifs... (à connaître pour les diagnostics différentiels des déficits primitifs)+++.

2. En fonction du type d'infection, l'orientation peut se faire vers :

- Un **déficit humoral** (70 %)++ :
 - Premiers signes cliniques après 6 mois,
 - Localisation : respiratoire, ORL, digestive, système nerveux central, articulaire,

- Germes : pyogènes à développement extracellulaire,
- Signes associés : diarrhée, auto-immunité, lymphome.
- Un **déficit cellulaire** (20 %) :
 - Premiers signes cliniques avant 3 mois (dans leurs formes sévères),
 - Germes : opportunistes et à développement intracellulaire (*Pneumocystis carinii*, *Candida*, *BCG*),
 - Signes associés : diarrhée, retard du développement staturopondéral, auto-immunité, lymphome.
- Un **déficit des cellules phagocytaires** (9 %) :
 - Localisation : peau, poumon, genèves,

Tableau 1 : Déficits immunitaires primitifs

Déficits humoraux	Déficit en IgA
	Déficit immunitaire commun variable
	Agammaglobulinémie de Bruton
	Syndrome d'Hyper-IgM
Déficits immunitaires primitifs cellulaires ou combinés	Déficits immunitaires primitifs combinés sévères
	Déficits immunitaires cellulaires par défaut de présentation de l'antigène
	Déficits immunitaires cellulaires par défaut d'activation des lymphocytes T
	Déficit combiné par défaut de coopération lymphocytaire T-B
	Déficits lymphocytaires sélectifs
Déficits immunitaires associés à un syndrome malformatif ou des manifestations systémiques	Syndrome de Di-George
	Syndrome de Wiskott-Aldrich
	Ataxie-télangiectasie
	Syndrome de Job-Buckley ou hyper-IgE
Anomalies congénitales des cellules phagocytaires	Neutropénies congénitales
	Anomalies qualitatives par défaut du chimiotactisme
	Anomalie quantitative des granulocytes avec déficit de la bactéricidie (granulomatose septique chronique)
	Déficit de la phagocytose macrophagique des germes intracellulaires, mycobactéries
Déficit du système du complément	Déficits partiels en C2, C4

- Germes : pyogènes, *Candida*, *Aspergillus*,
- Signes associés : granulomes, chute tardive du cordon.
- **Déficit du complément (1 %) :**
 - Infections bactériennes récurrentes à *Neisseria*,
 - Maladies auto-immunes.

3. La majorité des déficits immunitaires primitifs s'expriment durant la petite enfance, à l'inverse du déficit immunitaire commun variable (DICV) :

- Diagnostic durant la 2^e et la 3^e décennie.
- Prévalence en Europe entre 1/10 000 et 1/20 000.
- Population caucasienne++.
- Sex-ratio proche de 1.
- Expression au sein de plusieurs membres d'une même famille :
 - 20 à 25 % des patients.

Signes d'alerte des déficits immunitaires primitifs chez l'adulte

- **Infections récurrentes dans l'année :**
 - Au moins 2 otites par an,
 - Au moins 2 sinusites aiguës par an ou sinusite chronique,
 - Au moins 2 pneumonies par an.
- **Antibiothérapies :**
 - Plus de 2 mois de traitement par an,
 - Et/ou nécessité d'un traitement par voie intraveineuse.
- **Épisodes de fièvre importante inexpliquée.**
- **Diarrhée chronique avec perte de poids.**
- **Infections graves dans l'année.**
- **Mycose cutanéomuqueuse persistante.**
- **Cas d'immunodéficience connus dans la famille.**
- **Manifestations auto-immunes ou granulomateuses.**
- **Infections virales répétées ou chroniques (herpès, zona, condylome, verrues, aphtes...).**
- **Dilatation de bronches et/ou bronchites répétées sans cause reconnue.**

Signes d'alertes du déficit immunitaire commun variable chez l'enfant

- **Infections récurrentes dans l'année :**
 - Au moins 8 otites par an,
 - Au moins 2 sinusites aiguës par an,
 - Au moins 2 pneumonies par an.
- **Antibiothérapies :**
 - Plus de 2 mois de traitement par an,
 - Et/ou nécessité d'un traitement par voie intraveineuse.
- **Retard de croissance.**
- **Épisodes de fièvre inexpliquée.**
- **Infections graves dans l'année.**
- **Mycose cutanéomuqueuse persistante.**
- **Cas d'immunodéficience connus dans la famille.**

Déficits immunitaires primitifs humoraux autres que le DICV

1. DÉFICIT ISOLÉ EN IGA

- Déficit immunitaire le plus fréquent (1/700).
- La plupart du temps asymptomatique.
- Association à des pathologies auto-immunes.

2. AGAMMAGLOBULINÉMIE CONGÉNITALE LIÉE À L'X OU MALADIE DE BRUTON

- Due à un défaut de maturation au stade pré-B, conséquence de la mutation d'un gène d'une tyrosine kinase (btk).
- Présentation clinique :
 - Touche les jeunes garçons dès les premiers mois de vie,
 - Hypoplasie des organes lymphoïdes (amygdales, ganglions),
 - Infections :
 - Sinusiennes et pulmonaires,
 - Ostéoarticulaires,
 - Méningo-encéphalites,
 - Surtout bactériennes.

- Caractéristiques biologiques :
 - Hypogammaglobulinémie profonde (inférieure à 1 g/l),
 - Taux de lymphocytes B circulants effondré.

3. SYNDROME HYPER-IGM AUTOSOMIQUE RÉCESSIF

- Dû à un défaut de commutation des IgM vers d'autres immunoglobulines.
- Déficit rare (1/500 000 naissances).
- Diagnostic se faisant sur le dosage pondéral des immunoglobulines :
 - Taux effondré d'IgG et IgA,
 - Hyper-IgM polyclonale,
 - Nombre de lymphocytes B circulants normal.

Le déficit immunitaire commun variable (DICV)

PRÉSENTATION CLINIQUE

1. Infections des voies aériennes supérieures et inférieures

- Infections récidivantes ou persistantes malgré une antibiothérapie adaptée.
- Mode de révélation le plus fréquent du DICV (85 %).
- Germes les plus fréquents :
 - Pneumocoque,
 - *Hæmophilus influenzae*.
- Évolution vers une dilatation de bronches (50 % des patients).

2. Syndromes lymphoprolifératifs

- Caractéristiques cliniques :
 - Splénomégalie,
 - Et/ou hépatomégalie,
 - Adénopathies,
 - Diarrhée chronique.
- Caractéristiques anatomopathologiques :
 - Hyperplasie lymphoïde,
 - Ou lymphome.

3. Maladies auto-immunes

- Cytopénie auto-immune (20 % des patients).
- Autres (20 % des patients) :

- Vitiligo,
- Maladie de Biermer,
- Thyroïdite,
- Syndrome de Goujerot-Sjögren,
- Lupus érythémateux disséminé.

4. Granulomatose (20 % des patients)

- Atteinte souvent disséminée :
 - Hépatique,
 - Splénique...
- Association à une cytopénie.

5. Manifestations digestives

- Caractéristiques cliniques :
 - Diarrhée chronique,
 - Syndrome de malabsorption.
- Plusieurs étiologies :
 - Infections :
 - *Giardia*,
 - *Campylobacter*,
 - *Salmonella*,
 - *Helicobacter pylori*,
 - CMV.
 - Atrophie villositaire (grêle et/ou duodénale et/ou fundique), d'origine infectieuse (*Giardia*) ou auto-immune (maladie cœliaque),
 - Hyperplasie nodulaire lymphoïde de la muqueuse digestive,
 - Lymphome de l'intestin grêle,
 - Entérocolopathies inflammatoires.

6. Manifestations articulaires (20 % des patients)

- Parfois d'origine infectieuse.
- Polyarthrite.

Déficit immunitaire commun variable (définition)

- Diminution significative du taux d'IgG en dessous de 2 déviations standard à 3 mois d'intervalle et diminution d'au moins un des isotypes IgM ou IgA.
- Déficit de réponses sérologiques aux vaccins.
- Début des manifestations cliniques après l'âge de 2 ans.
- Exclusion des autres causes d'hypogammaglobulinémie (tableau 2).

7. Manifestations hépatiques (20 % des patients)

- Mécanismes multiples :
 - Hyperplasie nodulaire focale,
 - Hyperplasie lymphoïde,
 - Hépatite granulomateuse,
 - Cirrhose biliaire primitive.
- Tableaux cliniques et biologiques :
 - Hypertension portale,
 - Et/ou hépatopathie cholestatique.

DIAGNOSTIC POSITIF DU DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

1. Examen clinique

- Interrogatoire :
 - Épisodes infectieux :
 - Infections de voies aériennes supérieures répétées ou leurs complications,
 - Âge de survenue des premières infections,
 - Durée des infections et de l'antibiothérapie.
 - Diarrhée chronique,
 - Manifestations auto-immunes ou granulomateuses,
 - Déficit immunitaire dans la famille (1^{er} ou 2^e apparenté).
- Examen physique :
 - Organomégalie, adénopathies,
 - Vitiligo,
 - Anomalies à l'auscultation pulmonaire...

2. Examens de première intention

- Électrophorèse des protéines sériques :
 - Hypogammaglobulinémie < à 5 g/l.
- Dosage spécifique de chaque classe d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) :
 - Évaluer l'importance du déficit en IgG et IgM,
 - Rechercher un déficit total en IgA.
- Si Hypo-IgG modérée et isolée :
 - Dosage des sous-classes d'IgG_{1,2,3,4}.
- Hémogramme :
 - Rechercher une thrombopénie ou une anémie hémolytique potentiellement auto-immunes.

- À faire en 2^e intention après avoir écarté une cause secondaire à l'hypogammaglobulinémie (cf. 3. Recherche de causes secondaires d'hypogammaglobulinémie) :
 - Évaluation de l'immunité humorale :
 - Sérologies vaccinales (anti-tétanique, anti-*haemophilus*, anti-pneumocoque, anti-diphthérie, anti-polio).
 - Évaluation de l'immunité cellulaire :
 - Phénotypage lymphocytaire B et T sanguin.

3. Recherche de causes secondaires d'hypogammaglobulinémie (cf. tableau 2)

- Indispensable avant d'affirmer le caractère primitif de l'hypogammaglobulinémie.
- Examens complémentaires à demander en fonction du contexte clinique :
 - Hémogramme à la recherche de cytopénie ou de lymphocytose :
 - Complété d'un immunophénotypage lymphocytaire sur sang si lymphocytose à la recherche d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un lymphome.
 - Protéinurie des 24 heures,
 - Clairance de l' α 1 anti-trypsinase :
 - Si suspicion d'entéropathie exsudative.
 - Tomodensitométrie thoraco-abdominale, biopsie ostéoméduleuse, immunophénotypage et caryotype médullaire :
 - Si suspicion de lymphome de bas grade.
 - Immunofixation dans le sang, chaînes légères sériques :
 - À la recherche de chaînes légères libres monoclonales dans le cadre d'un éventuel myélome à chaînes légères.
 - Radiographie thoracique de face voire tomodensitométrie thoracique :
 - À la recherche d'un thymome dans le cadre d'un syndrome de Good (caractérisé par des infections virales ou opportunistes et un déficit cellulaire T).

4. Recherche d'un déficit immunitaire primitif, habituellement observé chez l'enfant

- Analyse de l'arbre généalogique :

- Pour détecter une transmission mendélienne.
- Répertorier les événements survenus dans l'enfance.
- Rechercher un syndrome polymalformatif.
- Examens complémentaires :
 - Phénotypage lymphocytaire +/- analyse génétique.

**PRISE EN CHARGE
DU DÉFICIT IMMUNITAIRE
COMMUN VARIABLE**

1. Traitement

- Substitution par des immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée avec pour objectif :
 - Diminution de la fréquence et de la sévérité des manifestations infectieuses,
 - Amélioration de la qualité de vie,
 - Obtention d'un taux résiduel d'IgG entre 6 et 8 g/l.
- Vaccinations :
 - Anti-pneumococcique recommandée,
 - Mais efficacité restant très incertaine.
 - A virus vivant atténué **contre-indiqués**.

- Éviter dans la mesure du possible les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes...).

2. Surveillance

- Du traitement :
 - Taux résiduel d'IgG,
 - Fonction rénale,
 - Car risque d'insuffisance rénale aiguë sous immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.
- Des complications à long terme du DICV :
 - Dilatation de bronches,
 - Colonisation bronchique par des germes résistants aux antibiotiques,
 - Lymphome,
 - Malabsorption,
 - Auto-immunes.

ENQUÊTE FAMILIALE

1. Analyse de l'arbre généalogique de la famille

- Rechercher une possible consanguinité.
- Rechercher des complications infectieuses, auto-immunes ou lymphoprolifératives inhabituelles chez les apparentés au premier ou deuxième degré.

Tableau 2 : Causes secondaires d'hypogammaglobulinémie

Traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Phénytoïne • Carbamazépine • Chlorpromazine • D-penicillamine • Corticoïdes • Immunosuppresseur • Anti-CD20
Hémopathies lymphoïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome • Leucémie lymphoïde chronique • Lymphome de bas grade
Pertes protéiques excessives	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique • Entéropathie exsudative • Grands brûlés
Thymome (Sd de Good)	

2. Dépistage au sein de la famille

- Électrophorèse des protéines sériques +/- dosages pondéraux des IgG, IgA, IgM :
 - Déficit en immunoglobulines variable au sein d'une même famille :
 - DICV,
 - Déficit isolé en IgA ou en IgM,
 - Déficit en sous-classes d'IgG.
 - Présent chez 20 à 25 % des membres de la famille.

L'ESSENTIEL

- **Évoquer un déficit immunitaire commun variable devant :**
 - Des infections répétées broncho-pulmonaires et/ou ORL,
 - Une diarrhée chronique,
 - Une hépatopathie ou splénomégalie inexpliquée,
 - Une thrombopénie immunologique ou anémie hémolytique.
- **Examens clés pour le diagnostic :**
 - Électrophorèse des protéines sériques,
 - Dosage spécifique des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM).
- **Éliminer une hypogammaglobulinémie secondaire :**
 - Hémopathie+++,
 - Perte urinaire ou digestive excessive,
 - Cause médicamenteuse.
- **Traitement : supplémentation en immunoglobulines polyvalentes avec comme objectif un taux résiduel d'IgG entre 6 et 8 g/l.**
- **Surveillance : complications du DICV à long terme :**
 - Lymphome+++,
 - Dilatation de bronches.