

Syndrome inflammatoire inexpliqué : Stratégie diagnostique

Professeur Chantal Lefebvre

Service de médecine interne générale
Cliniques universitaires Saint Luc

PLAN

A. INTRODUCTION

- Réaction inflammatoire
- Syndrome inflammatoire

B. SYNDROME INFLAMMATOIRE

- Quels marqueurs inflammatoires
- Critères d'un bon marqueur
- Marqueur candidat

C . SYNDROME INFLAMMATOIRE INEXPLIQUE

- Définition
- Etiologies
- Stratégie diagnostique
- Attitudes si bilan négatif

A. Introduction

1) RÉACTION INFLAMMATOIRE ⁽¹⁾

Définition :

Processus non spécifique de défense de l'organisme contre des agressions (infections, traumatismes, nécroses tissulaires, vasculites, tumeurs...)

But :

Rétablir l'intégrité de l'organisme

Mais : si trop - intense

- prolongée -> préjudiciable

Manifestations cliniques (> à 2000 ans !)

Rougeur, douleur, chaleur, tumeur
(+/- fièvre et AEG)

Perturbations biologiques

Modifications de protéines plasmatiques regroupées
sous le terme de « syndrome inflammatoire »

2) SYNDROME INFLAMMATOIRE

Pas spécifique d'une cause particulière !

- *certaines cas* : -> interrogatoire minutieux
- > examen physique attentif
- > quelques investigations simples

————> **diagnostic rapide**

- *autres cas* : -> discuter d'investigations plus
poussées

————> **diagnostic difficile**

B. Syndrome inflammatoire

1) QUELS MARQUEURS ?

- **VS** (vitesse de sédimentation globulaire)
- **Protéines** dont la concentration plasmatique  lors de l'inflammation :
 - > CRP (C-Réactive Protéine)
 - > fibrinogène
 - > haptoglobine
 - > α_1 antitrypsine
 - > orosomucoïde
 - > céruloplasmine

QUELS MARQUEURS ? (2)

- Il existe des protéines dont la concentration ↓ dans l'inflammation : *albumine*, transferrine, préalbumine
- Constituent plus des **marqueurs** de l'inflammation que des médiateurs impliqués dans les réactions humorales et tissulaires
- Pas possible ni souhaitable de mesurer en même temps toutes les protéines de l'inflammation

2) CRITÈRES D'UN BON MARQUEUR

Cinq critères (Société Française de Biologie Clinique)

1. Dépendance exclusive de la réaction inflammatoire

-> ces protéines peuvent être modifiées par d'autres facteurs -> en tenir compte dans interprétation

Ex : syndrome néphrotique -> fuite massive d'albumine -> stimule synthèse hépatique des protéines

-> **CRP** (! LED) > haptoglobine (! hémolyse) > fibrinogène (! CIVD) > VS (!voir autre dia)

2. Indépendance de la cause de l'inflammation

(infection, inflammation, néoplasie)

3. Cinétique rapide d'évolution

CRP > fibrinogène , haptoglobine > VS,
antitrypsine, orosomucoïde

4. Grande sensibilité

Augmentation significative même si
inflammation modérée

5. Dosage précis, exécution rapide et peu onéreux

CRP > VS >> électrophorèse des protéines

3) MARQUEUR(S) CANDIDAT(S)

1) **Vitesse de sédimentation?** (1)

- Jusque récemment, VS = seul marqueur utilisé
- VS = $\frac{\text{Gammaglobulines Fibrinogène}}{\text{Hématocrite}}$
- Points positifs :
 - > simplicité
 - > faible coût

Points négatifs :

-> cinétique lente

-> sensibilité médiocre :

a) *normalité varie avec âge :*

$$H = \text{âge (années)} / 2$$

$$F = \text{âge (années)} + 10 / 2$$

b) *faux positifs* :

- anémie
- hypergammaglobulinémie
- hyperlipémie
- grossesse – CO
- problèmes techniques (T° pièce, position tube, lecture tardive...)

-> ne se fait plus!

2) CRP?

- meilleur candidat
- monte dès 6è heure, diminue rapidement
(demi - vie de 24h)

3) Haptoglobine, fibrinogène ..

- cinétique retardée (quelques jours)

C. Syndrome inflammatoire inexpliqué

1. Définition

Élévation *significative* (> 10 mg/l?) de la CRP (nle < 5)
sans cause déterminée après 1 semaine :

- anamnèse
- examen clinique
- biologie « standard »
- examens bactériologiques
- RX thorax
- échographie abdominale

Quand poursuivre mise au point?

Deux situations :

-> *signes fonctionnels ou généraux*

= maladie évolutive -> poursuivre.

-> *parfaitement asymptomatique*

-> pas justifié de compléter
d'emblée bilan.

-> surveillance clinique et bio /mois.

Arguments pour la 2^e situation:

- 2/3 cas : disparition spontanée du syndrome inflammatoire après 3 à 6 mois
- probabilité de détecter affection à stade précoce pour en améliorer réellement pronostic : faible

donc ... *bilan complémentaire* :

-> d'emblée si situation inquiétante
(symptômes)

- > lors du suivi si:

- aggravation du syndrome inflammatoire
- apparition de symptômes

2. Étiologies

- > Pathologies infectieuses (50-70%)
- > Maladies systémiques et inflammatoires chroniques (25%)
- > Néoplasies (10%)
- > Divers: médicaments...

1) Pathologies infectieuses

a) bactériennes

- *endocardite lente*

- *foyer profond :*

- hépatobiliaire (angiocholite, abcès foie)
- intestinal (diverticulaire, appendiculaire)
- génito-urinaire (abcès rénal, tubo-ovarien, prostatite)

Foyer profond (2)

- pleuro- pulmonaire (empyème, abcès sur corps étranger, bronchectasies)
- dentaire
- sinusal
- osseux (ostéomyélite)
- prothèse endovasculaire / orthopédique surinfectée
- escarres profondes méconnues

b) virales

HIV , CMV , EBV ...

c) parasitaires

abcès amibiens...

d) tuberculose (ganglionnaire > pulmonaire)

2) Maladies systémiques et inflammatoires subaigues ou chroniques

Parfois très atypiques au départ:

-> délai d'observation prolongé nécessaire!

- a) vasculites :
- gros troncs :
 - Takayasu (jeune)
 - Horton (> 50 ans):
! Fréquent
 - petits vaisseaux : vasculites à ANCA :
granulomatose avec polyangéite,
polyangéite microscopique...

b) granulomatose systémique : sarcoïdose

c) IBD (Crohn > RCUH)

d) arthrites : - polyarthrite rhumatoïde (arthralgies)
- microcristalline (sujet âgé)

- e) divers:
- pneumopathie interstitielle diffuse
 - thyroïdite subaiguë silencieuse
 - fièvre périodique (FMF)
 - fibrose rétropéritonéale idiopathique
 - syndrome des Ig G 4
 - hématomes profonds (rétro-péritoine, AVK) ...

3) Néoplasies

- Hémopathies

- Lymphomes hodgkinien ou non hodgkinien
- Myélodysplasie

- Tumeurs solides

Toutes, en particulier:

- Hypernéphrome
- Adénocarcinome colique
- Métastases hépatiques

4) Divers

a) Médicaments : tous!

b) Affections cardio-vasculaires :

- TVP et maladie thrombo-embolique veineuse
- Infarctus silencieux du myocarde (ex : diabétiques)
- Emboles de cholestérol

3. Stratégie diagnostique

- Même stratégie que pour fièvre inexplicquée.
- En principe , *syndrome inflammatoire évolue parallèlement à fièvre*, sauf si:
 - fièvre décapitée par AB ou AINS.
 - fièvre fluctuante -> doit être prise /4h pendant 48h.
 - personnes âgées.

ETAPES :

1) Reprise soigneuse de l'anamnèse

2) Examen clinique minutieux

3) Examens complémentaires

- **biologie**

- **imagerie médicale et autres**

1) Reprise soigneuse de l'anamnèse

- Antécédents familiaux et personnels
- Médicaments, drogues illicites
- Origine ethnique
- Profession
- Loisirs
- Voyages
- Animaux

Reprise soigneuse de l'anamnèse (2)

- Patient réellement asymptomatique ?
 - > anamnèse par système
 - > symptômes banalisés par le patient :
 - céphalées
 - sudations nocturnes
 - prurit ...

Reprise soigneuse de l'anamnèse (3)

- > antécédents pertinents oubliés :
 - tuberculose (personnel, familial),
instillation de BCG
 - intervention chirurgicale récente
(textilome, abcès sous
phrénique, du Douglas)
 - « manœuvre »: cystoscopie, sondage,
ponction articulaire, cathéter
veineux, artériel

Reprise soigneuse de l'anamnèse (4)

-> maladie méconnue en voie de résolution :
syndrome inflammatoire résiduel (VS > CRP)

Ex : pathologie infectieuse

-> complication ou récurrence d'une affection
récente identifiée

Ex : TVP post-chirurgicale, hématome
profond post-coronarographie

2) Examen clinique minutieux

La découverte d'un indice clinique constitue un fil conducteur de grande valeur!

Examen clinique minutieux (2)

Tête :

- *artères* temporales (douloureuses, battantes, indurées?)
- examen *ophtalmologique* (« œil rouge »)
- examen *ORL* (rhinorrhée postérieure, chondrite, sinusalgie)
- examen *stomatologique* (dents, gencives, parotides)
- *peau* (masque lupique, purpura...)

Examen clinique minutieux (3)

Cou :

- adénopathies
- thyroïde
- carotides (carotidodynie)
- jugulaires (TVP septique)
- colonne cervicale (percuter)

Examen clinique minutieux (4)

Thorax :

- souffle cardiaque (récent?)
- crépitements
(pneumopathie interstitielle,
bronchectasies)
- seins

Examen minutieux (5)

Abdomen :

- hépato – splénomégalie , ascite
- contact lombaire
- masse
- douleurs (FI, hypocondre...)

Examen minutieux (6)

Pelvis:

- testicules, verge
- examen gynécologique
- toucher rectal

Examen clinique minutieux (7)

Thorax - abdomen - pelvis (suite):

Os :

- colonne dorso-lombaire (percuter)

Ganglions :

- sus-claviculaires, axillaires, inguinaux

Peau

- escarre sacrée , rash, purpura...

Examen clinique minutieux (8)

Membres :

- examen cutané (rash, purpura, livedo, érythème noueux, panaris d'Osler...)
- TVP
- muscles (hématomes, douleur, atrophie)
- déformation osseuse (tumeur...)
- articulations (gonflement, chaleur...)
- examen neurologique

3) Examens complémentaires

A. Examens biologiques

-> Biologie standard :

- CRP, fibrinogène
- glycémie, urée, créatinine,
- acide urique, Na, K, calcium

-> Biologie standard (2)

- LDH, enzymes hépatiques et musculaires
- hémogramme, ferritine
- immuno-électrophorèse des protéines
sériques

-> sédiment urinaire

-> cartes bactériologiques

hémocultures, urines, selles, frottis de plaies ou escarres, expectorations..

-> (IDR)

-> Ex complémentaires

-> complément C3-C4

-> cryoglobuline

-> buffy coat

-> goutte épaisse

-> PSA

-> Ex Complémentaires (2)

- sérologies ***infectieuses*** : EBV, CMV, HIV, HBV, HCV, toxoplasmose, borrelia, rickettsies, chlamydia...
- sérologies ***auto-immunes*** : AAN, ANCA, FR, anticitrulline, ASCA, lysozyme, enzyme de conversion

B. Imagerie médicale (et autres)

1^{ère} ligne

-> *Radiographie du thorax*

-> *Echographie abdominale*

-> *Radiographie du thorax*

Nodules, adénopathies

Atteinte interstitielle

Miliaire

Bronchectasies...

-> **Echographie abdominale**

- *voies biliaires*: paroi épaissie de la vésicule, dilatation voies biliaires
- *foie*: métastases, abcès
- *reins*: abcès, tumeur, kystes, dilatation cavités pyélocalicielles
- *rate*: abcès, splénomégalie

Echographie abdominale (2)

- *ganglions*
- *ovaires*: kystes, tumeur
- *utérus*: tumeurs
- *digestif*: appendicite,
abcès diverticulaire

....

Imagerie médicale et autres

2è ligne

- > CT scanner thorax - abdomen - pelvis
et sinus : abcès profonds, tumeurs,
rétro-péritoine (ganglions,
pancréas, anévrisme aortique)
- > Echocardiographie trans-oesophagienne:
(ETO):endocardite

- Gastroscopie: tumeur ,ulcères
- Colonoscopie : cancer, IBD...
- FO : emboles septiques? vasculite?
- Scintigraphie aux GB marqués à l'Indium : foyers infectieux (ex :prothèse)

Imagerie médicale et autres

3è ligne

- > *Pet CT au FDG (parfois 2è ligne)*
- > *EMG*
- > *Ponction médullaire*
- > *Biopsie artère temporale*
- > *Biopsie hépatique*

EMG: mononévrite multiple?

Ponction médullaire: lymphome? myélome? tbc?

Biopsie hépatique (si tests perturbés):

granulomes? lymphome?

hépatite médicamenteuse ?

Biopsie AT: M de Horton?

Pet scan au FDG (Positron Emission Tomography)

a) Principe:

Technique d'imagerie ***fonctionnelle***:

image = reflet de l'activité métabolique des organes ou des tumeurs.

-> méthode complémentaire des techniques radiologiques (scanner, RMN...) qui donnent images anatomiques des organes.

PET scan au FDG (2)

- Injection d'un traceur, 18 FluoroDeoxyGlucose (18 FDG) qui se distribue dans tout l'organisme et se fixe préférentiellement aux organes/lésions qui ont des besoins élevés en énergie.
- Traceurs fabriqués dans un cyclotron, accélérateur de particules.
- Détection par caméra PET.

PET scan au FDG (3)

Méthode de calcul permet de quantifier quantité de glucose consommée par lésion:

SUV (Standardized Uptake Value):

- à partir du poids du malade et la concentration tissulaire en FDG
- ex : nodule pulmonaire , SUV > 2,5 pour être suspect

PET scan au FDG (4)

- Pour mieux localiser les images, l'examen est couplé à un scanner à rayons X (couplage image fonctionnelle et anatomique).
- Les 2 types d'image sont superposées (fusion d'images)
- On parle de PET scanner ou **PET CT**

PET scan FDG (5)

b) En pratique :

- Injection FDG 1 heure avant prise des images (temps au produit de se fixer)
- Pendant période d'attente, repos strict , sans parler
-> traceur se fixera sur zones d'intérêt et ne sera pas consommé par muscles.
- Acquisition des images: 6 à 8 passages dans tunnel du PET scan.
- Immobilisation du patient +/- 45'

PET scan au FDG (6)

- Pas de contre indication (sauf grossesse et allaitement)
- A jeûn de 6 heures (eau, café noir permis)
- Irradiation très faible (élimination urinaire, faible car demi-vie très courte de l'isotope)
- Points négatifs:
 - Coût! 1000 à 1300 euros
 - Disponibilité...

PET scan au FDG (7)

c) Interprétation

FDG se fixe dans **cellules à métabolisme très actif**:

- **physiologique**:
 - surtout cerveau, muscles, myocarde
 - moins intense : foie, rate, moelle, tube dig
- **pathologique** : tumeurs, processus infectieux ou inflammatoires

-> intérêt dans syndrome inflammatoire inexplicé mais pas spécifique!

PET scan au FDG (8)

Faux négatifs :

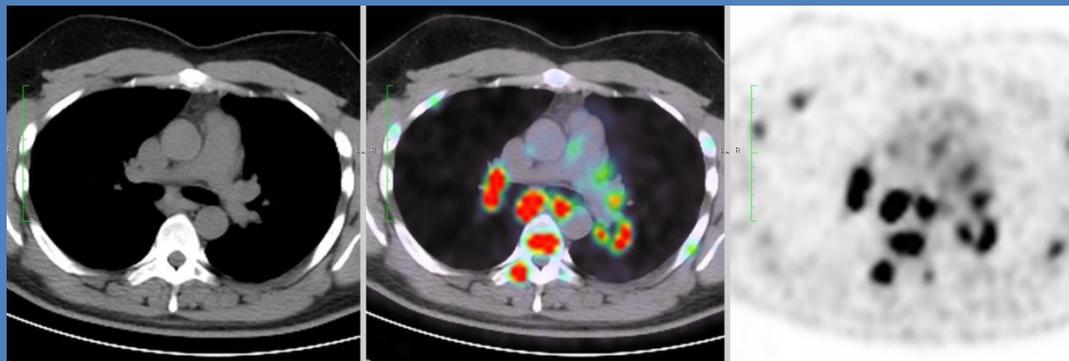
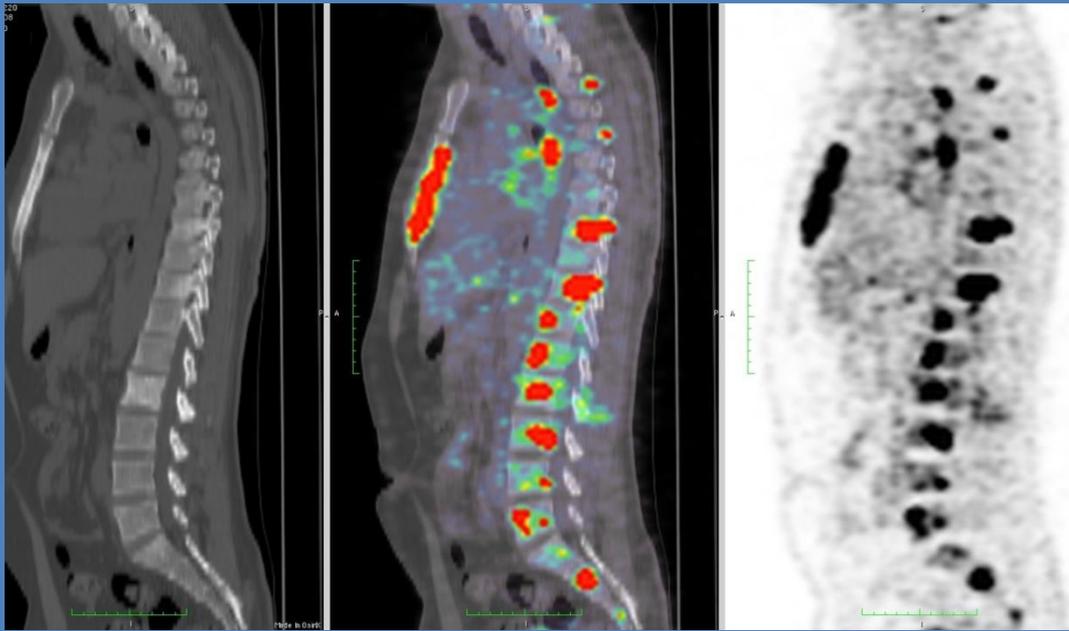
- taille de lésion (moins de 10 mm, non détecté)
- tumeur peu avide de sucre: nécrotique, peu vascularisée, à croissance lente (ex: lymphome de bas grade)
- tumeur noyée dans zones hyperfixantes

nodule solitaire:

tuberculose

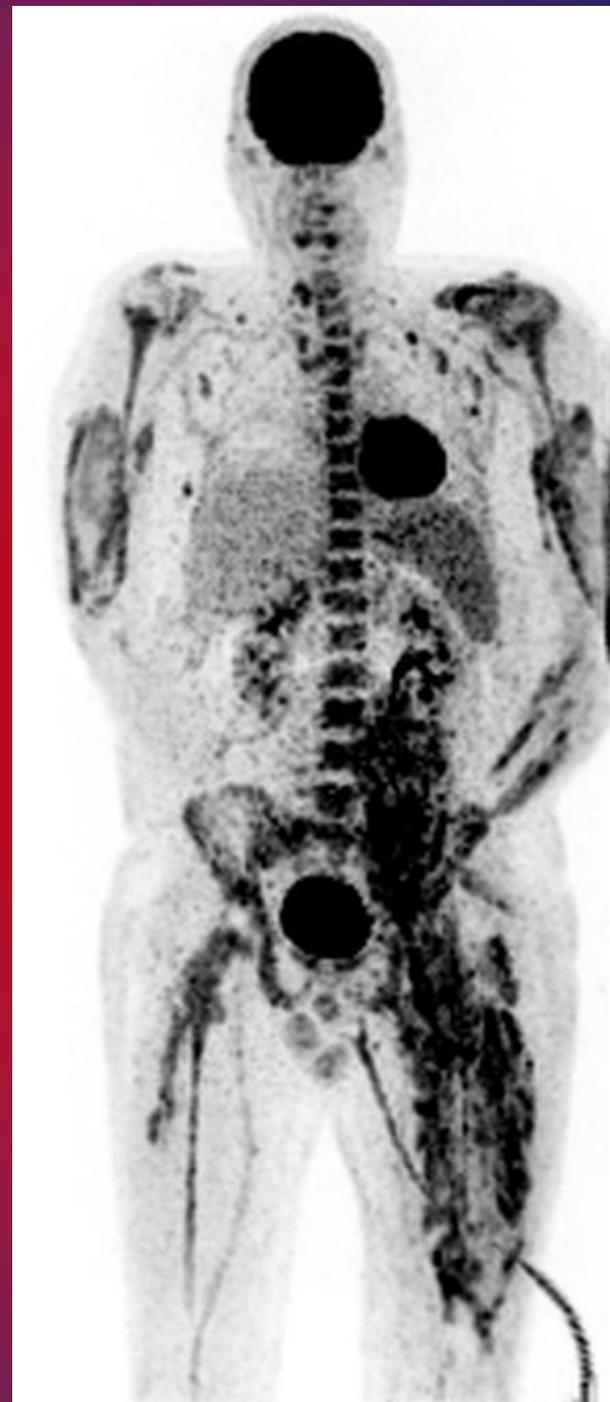


TBC active



Sepsis à
staphylocoque doré :

psoas, muscles cuisse,
bras gauche

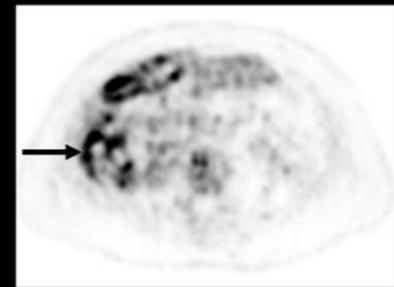
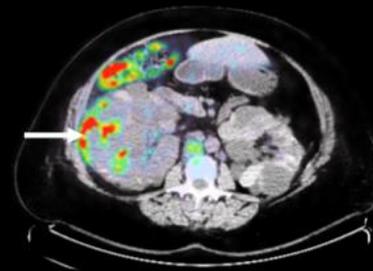


Lymphome

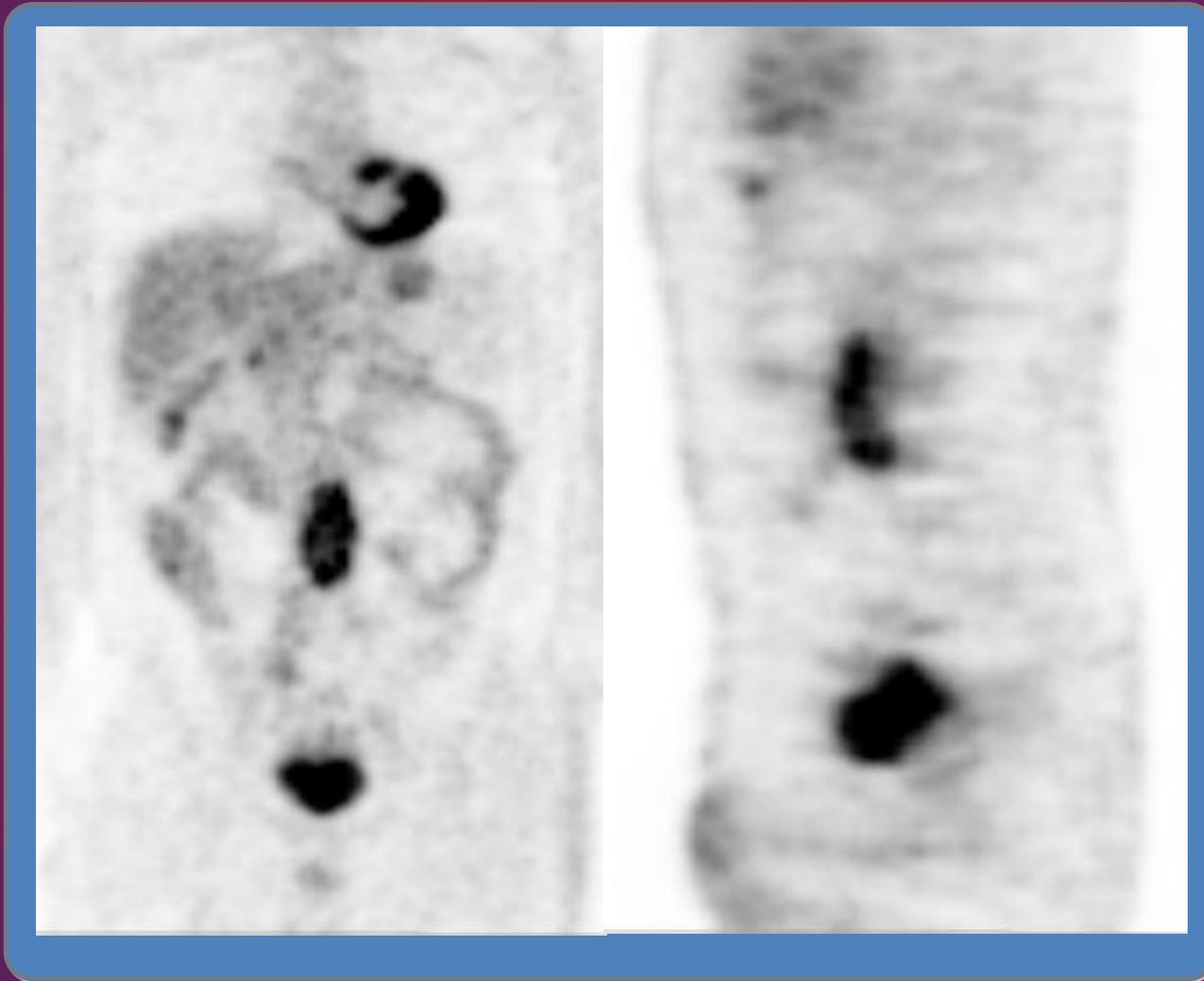
(stade IV)



Infection kyste de polykystose rénale

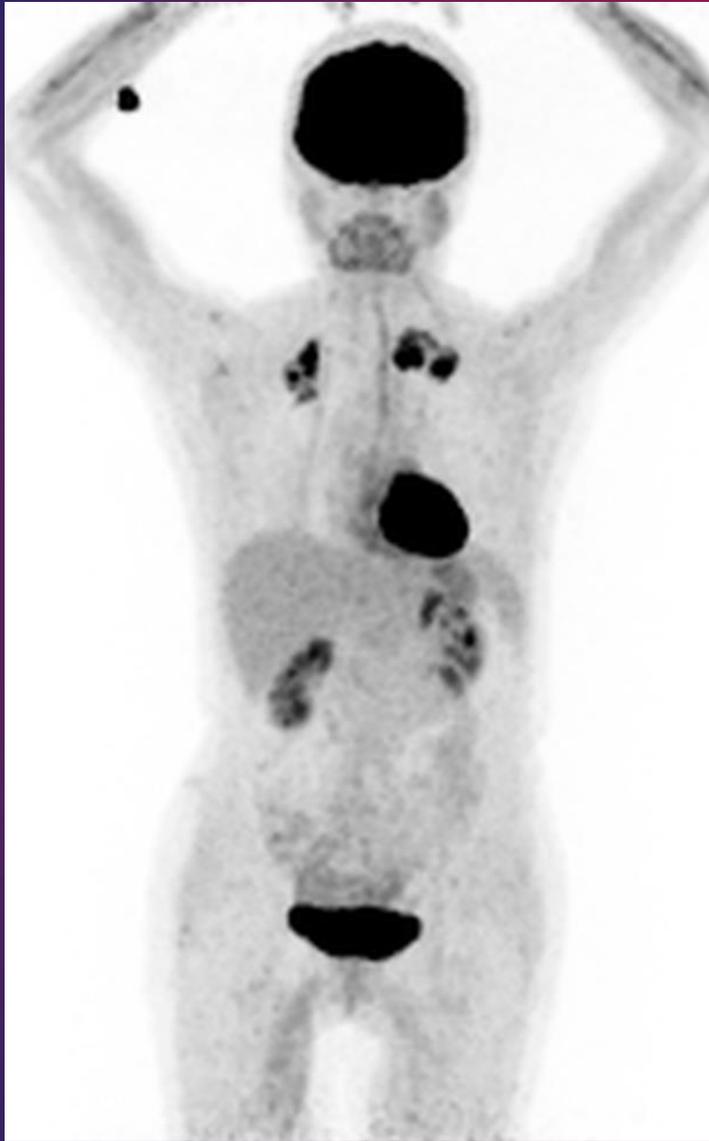


Infection de prothèse aortique



Maladie de Still

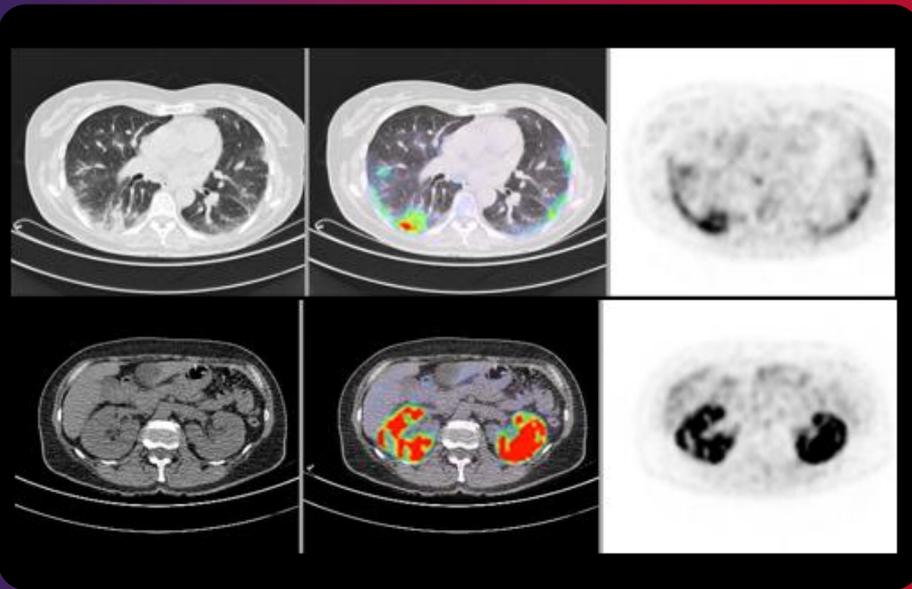




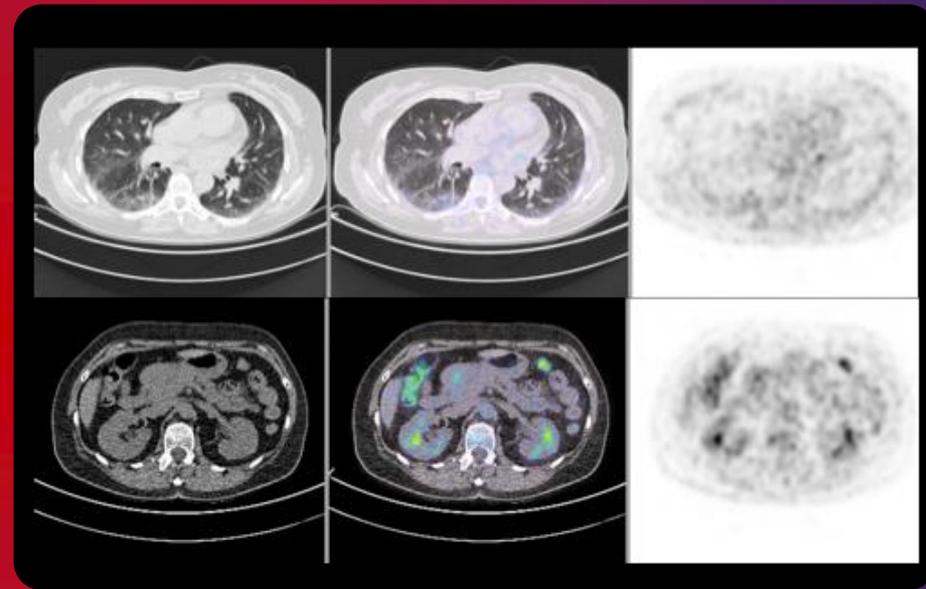
contexte PR:

nodules rhumatoïdes

sarcoïdose



At the time of diagnosis
28/08/09



Post R/
02/12/09

Vasculite giganéo-cellulaire (Horton)



Attitude si bilan négatif

-> Patient pauci- ou asymptomatique

- Pas d'autre investigation
- Suivi clinique et biologique 1x/3 mois
- Evolution : -> 1/3 = régression spontanée en 3-6 mois
 - > 1/3 = diagnostic ultérieur (Horton >> néoplasie)
 - > 1/3 = SI persistant sans diagnostic

-> Patient symptomatique

Avant d'envisager et choisir traitement d'épreuve

-> 3 considérations:

- > y a-t-il **complications** sévères du S I ?
anémie (Hb <7 gr/dl), hypoalbuminémie (< 2gr/dl), amylose AA
- > **bénéfice** potentiel sur maladie causale?
- > **risque** du traitement en cas d'erreur diagnostique?

Patient symptomatique (2)

Traitement d'épreuve :

- > antibiotiques à large spectre (15-21 jours)
- > tuberculostatiques (quadriothérapie 6-8 semaines)
- > corticoïdes (Prednisolone 15 mg/j)
 - ! évolution à bas bruit maladie infectieuse, dose insuffisante pour certaines maladies inflammatoires

Si abstention thérapeutique

ou

Si traitement d'épreuve

->

SURVEILLANCE ATTENTIVE !

Rechercher des nouveaux indices

Pas hésiter à reprendre investigations