

# **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 <sup>(1)</sup>

### ***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 !

- *certains 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
  - >  $\alpha_1$  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<sup>e</sup> 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, hypochondre...)

## 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<sup>ère</sup> 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 inexpliqué 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

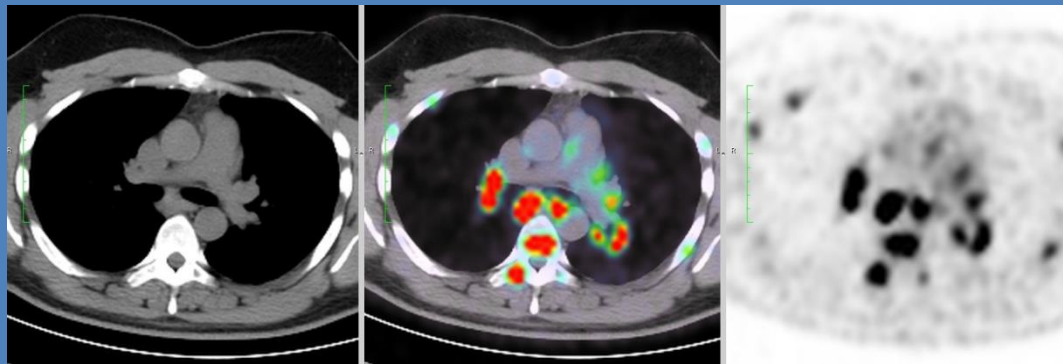
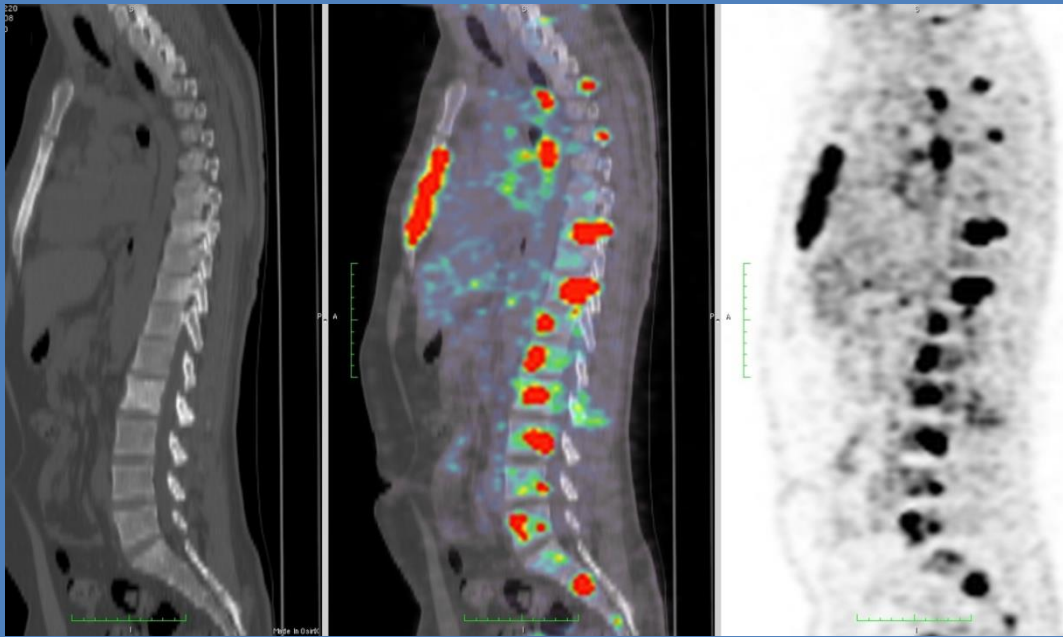
nodule solitaire:

tuberculose



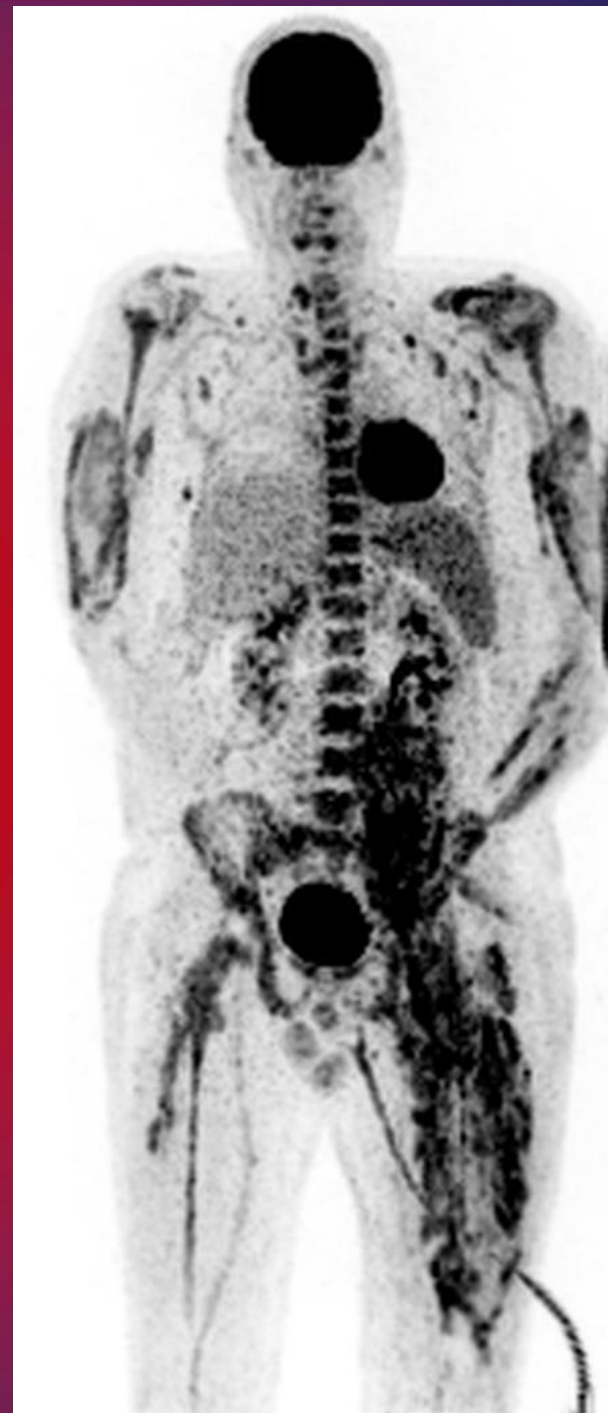


# TBC active



Sepsis à  
staphylocoque doré :

psoas, muscles cuisse,  
bras gauche

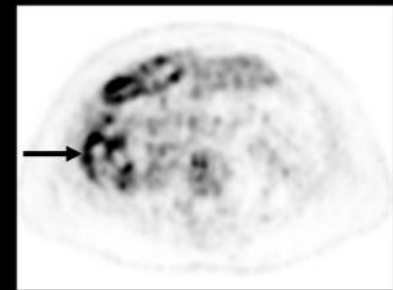
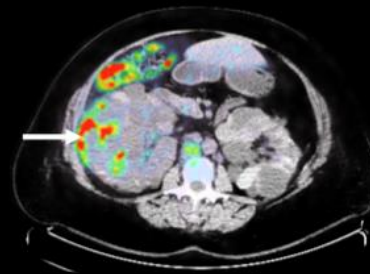
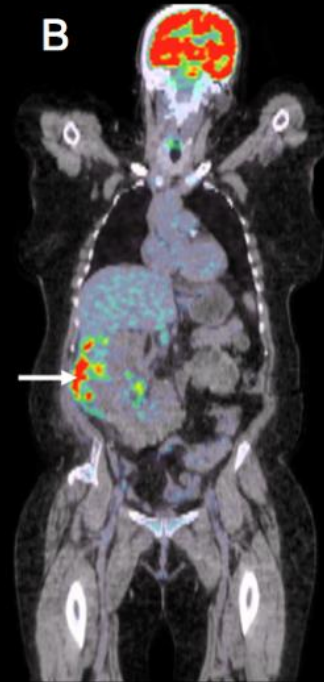


Lymphome

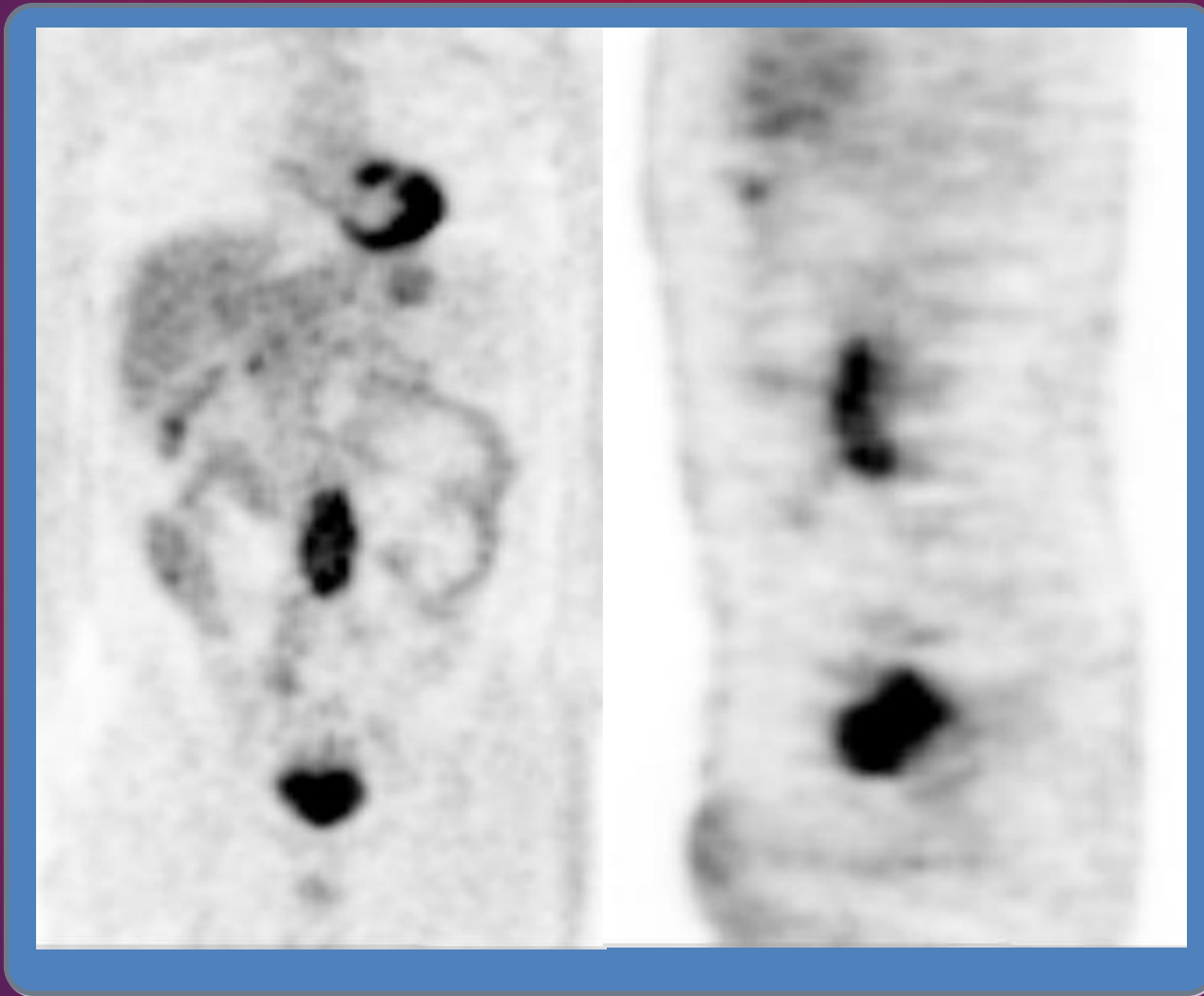
(stade IV)



# Infection kyste de polykystose rénale

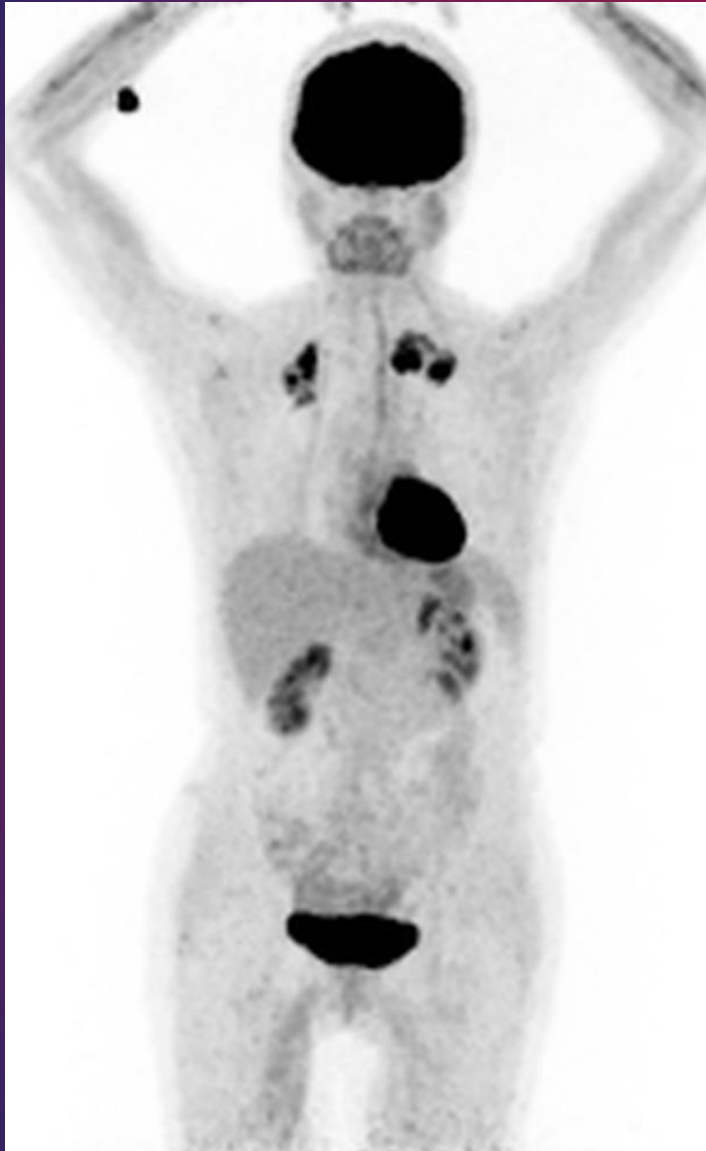


# Infection de prothèse aortique



# Maladie de Still

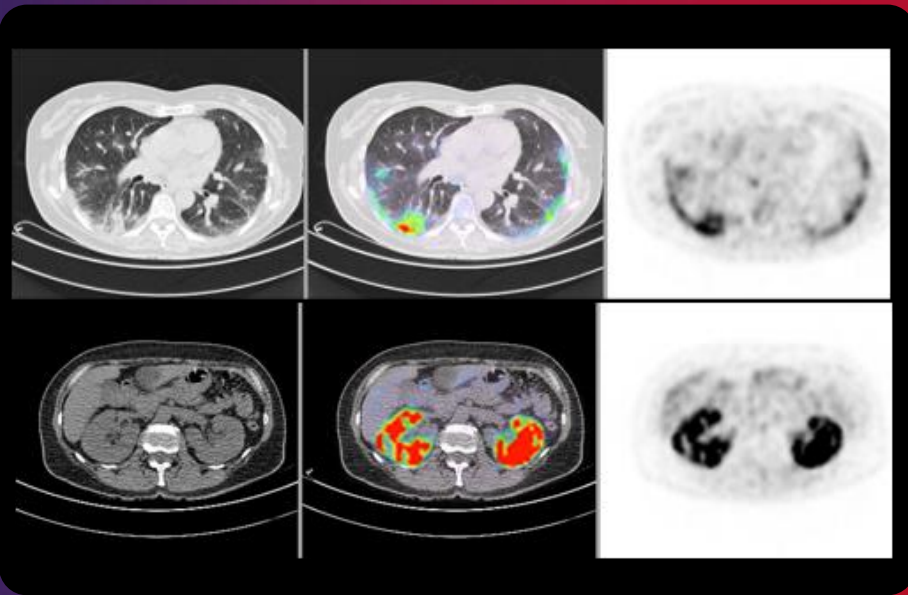




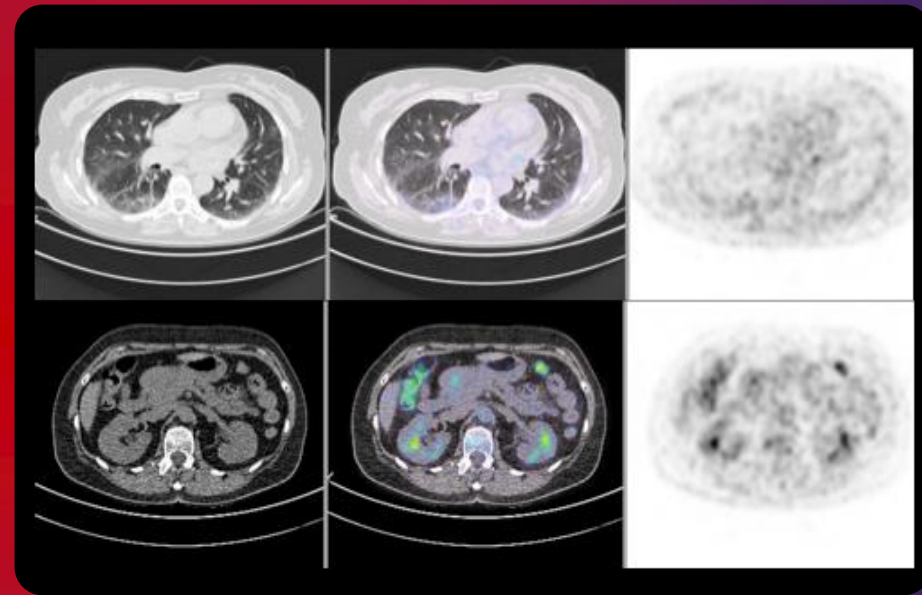
contexte PR:

nodules rhumatoïdes

# sarcoïdose



At the time of diagnosis  
28/08/09



Post R/  
02/12/09



# Vasculite giganto-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