

La base reste une anamnèse et un status complet

## Syndrome inflammatoire et pratique ambulatoire

La découverte d'un syndrome inflammatoire (SI) biologique est courante en pratique médicale, parfois dans un contexte de symptômes évidents, mais également sans symptômes d'appel évident au premier abord. Dans ce cas, la recherche étiologique peut s'avérer complexe, souvent conduite par des craintes immodérées avec un risque de multiplication des examens complémentaires et une augmentation de l'anxiété des patients et des coûts de la santé. Nous vous proposons de revoir dans cet article quelques faits et données sur le SI et définir une conduite raisonnable en cas de découverte d'un SI persistant en pratique ambulatoire générale.

La réaction inflammatoire est un phénomène complexe de défense non-spécifique en réponse à une agression ou une destruction tissulaire et dont le but est de garantir et rétablir l'intégrité du soi. Il s'agit de la première réponse adaptative, réponse qui ne fait pas partie, mais collabore avec la réponse immunitaire spécifique (1).

### Réponse inflammatoire

Toute agression peut déclencher une telle réaction inflammatoire et pas seulement des pathogènes microbiens (bactéries, virus, etc.), mais également des agents physiques (traumatismes, brûlures, radiations), l'hypoxie en induisant une nécrose ou encore des réactions immunologiques lors de maladies auto-immunes, mais aussi d'une réaction anti-tumorale. Ces divers stimuli induisent par différents mécanismes cellulaires la production de cytokines, dont les principales sont l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6), le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et le transforming growth factor bêta (TGF- $\beta$ ). Ces cytokines induisent une cascade de réactions menant à la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, réponse que l'on mesure et nomme SI, mais aussi des manifestations cliniques locales (rubor, calor, tumor, dolor) ou systémique (fièvre, asthénie, anorexie, perte pondérale, etc.). Il est donc toujours bon de se rappeler en évaluant un SI que les mécanismes qui y conduisent sont nombreux et pas uniquement infectieux ou tumoraux. On reconnaît aussi de plus en plus d'anomalies ou variantes génétiques favorisant des réponses inflammatoires pathologiques, bien au-delà des fièvres périodiques héréditaires.

### Paramètres biologiques de l'inflammation

Au niveau biologique, un SI se manifeste par de multiples manifestations dont plusieurs altérations caractéristiques. Une modification de la **formule sanguine** avec apparition d'une leucocytose, thrombophilie et une anémie hyporégénérative normocytaire, puis microcytaire en cas d'inflammation persistante, l'anémie signant la chronicité de l'atteinte. On retrouve aussi une perturbation du **métabolisme du fer**, résultant d'une séquestration du fer dans les macrophages avec une augmentation de la ferritine et une



Dr Joëlle Suillot  
Fribourg



Pr Jean Dudler  
Fribourg

diminution de la transferrine, et une augmentation des **phosphatases alcalines et des  $\gamma$ -GT d'origine hépatique**, anomalie retrouvée dans jusqu'à 20 à 30% des polymyalgia et maladie de Horton et qui ne doit pas être interprétée comme un signe de maladie hépatique sous-jacente.

On connaît bien sûr tous la valeur de la C-reactive protein (CRP) et du fibrinogène, molécules choisies parmi les très nombreuses **protéines de la réaction inflammatoire (PRI)** avant tout pour leurs caractéristiques analytiques. Une PRI est définie par une variation de sa concentration plasmatique d'au moins 25% durant la première semaine après le début d'une réaction inflammatoire, et on retrouve des PRI positives, c'est-à-dire dont la concentration augmente comme la CRP, l'orosomucoïde, l'haptoglobine ou le fibrinogène, mais également des PRI négatives avec diminution de leur concentration durant l'inflammation comme l'albumine, la pré-albumine et la transferrine. Ces modifications sont visibles sur l'électrophorèse avec une augmentation des alpha-1- (orosomucoïde) et alpha-2-globulines (haptoglobine), souvent décrites comme aspécifiques (1).

### Aparté sur la vitesse de sédimentation et la CRP

La vitesse de sédimentation (VS) et la CRP sont certainement les deux paramètres les plus fréquemment utilisés pour évaluer le SI de par leur simplicité de réalisation et leur faible coût. Quelques remarques s'imposent néanmoins.

VS et CRP ne sont pas synonymes ni interchangeables et il existe de nombreuses conditions où l'un des paramètres est augmenté et l'autre non comme typiquement le lupus où la CRP a tendance à rester basse et le SI est mieux évalué par la VS pour cette pathologie. Il est donc toujours utile de faire les deux si l'on recherche un SI.

Dans un autre sens, la VS est une mesure indirecte du processus inflammatoire basée sur l'observation que l'agglutination des globules rouges liées à la haute teneur en fibrinogène favorisent la for-

mation de rouleaux qui sédimentent plus vite. Ce processus est toutefois influencé par de nombreux autres phénomènes (tab. 1). Dans ce contexte, il est aussi bon de préciser que la fameuse règle décrite par Miller et al. en 1983 (âge/2 pour les hommes et âge + 10/2 pour les femmes) ne l'était pas pour définir des valeurs normales, mais bien une haute probabilité d'être pathologique (valeur > percentile 98) le cas échéant (2). De plus, le collectif était strictement limité à des sujets de moins de 65 ans dont une petite minorité de femmes. La médiane était < 10 mm/h pour les hommes et < 15 mm/h pour les femmes à 65 ans, et il est certainement faux d'utiliser une telle règle pour se rassurer chez une vieille dame avec une VS à 40 mm/h.

### Quand rechercher un syndrome inflammatoire

En pratique, la recherche d'un SI devrait se faire dans deux situations: chez un patient symptomatique, la découverte d'un SI devant faire rechercher une cause organique, et chez un patient avec une maladie inflammatoire connu dans le cadre du suivi. On devrait par contre éviter de rechercher un SI dans le cadre d'un check-up chez des sujets asymptomatiques, le rendement étant négligeable (3).

### Démarche diagnostique devant un syndrome inflammatoire persistant

Le plus souvent, l'étiologie du SI est évidente et sa présence confirme juste la suspicion clinique ayant motivé sa demande. Il arrive néanmoins qu'on découvre un SI chez un patient paucisymptomatique ou avec des symptômes aspécifiques comme fièvre, asthénie, anorexie ou perte pondérale. Toute la difficulté est alors de définir une conduite raisonnable, sans multiplication inutile des examens complémentaires et augmentation de l'anxiété des patients et des coûts de la santé.

TAB. 1 Facteurs influençant la mesure de la VS (selon réf. 3)	
Augmentation de la VS	Diminution de la VS
Anémie	Anémie falciforme, sphérocytose, acantocythose, microcytose et Polycythémie
Hypercholestérolémie	Leucocytose extrême, hypofibrinogénémie
Sexe féminin	
Âge	
Grossesse	
Insuffisance rénale chronique	Cachexie et insuffisance cardiaque
Température de laboratoire (haute)	Température de laboratoire (basse)
NB : aucune influence de la température corporelle, des repas, de la prise d'aspirine ou d'AINS	

On l'oublie souvent, mais notre meilleur outil dans une telle démarche diagnostique reste l'anamnèse et l'examen clinique. Il convient avant tout de (re)prendre de manière rigoureuse et complète l'anamnèse et le status en recherchant particulièrement certains symptômes et signes spécifiques (tab. 2) (4,5). Cet exercice, parfois fastidieux, permet d'orienter de manière raisonnable la stratégie de prescription d'examens complémentaires vers certaines pathologies (tab. 3). Une étude belge a montré en 2009 que les diagnostics retenus chez des patients présentant un SI sans fièvre étaient proches de ceux retrouvés chez des patients avec une fièvre d'origine indéterminée (6), avec une répartition plus importante de diagnostics rhumatologiques et moins d'infections. Les diagnostics rhumatologiques les plus fréquemment retrouvés sont

TAB. 2 Symptômes et signes à rechercher devant un syndrome inflammatoire persistant		
	Anamnèse	Status
<b>Général</b>	Age, origine, profession, voyages, animaux, vaccination, contact tuberculose, fièvre, tabac, OH, drogues, habitudes sexuelles	Taille, poids, TA, FC
<b>Médicaments</b>	Anti-arythmiques, antiépileptique, antibiotiques, bêtabloquant	
<b>Cutané</b>	Modification cutanée constatée, rash malar, phénomène de Raynaud	Alopécie, livedo, purpura, recherche d'abcès, escarre, troubles trophiques
<b>ORL</b>	Aphtes, sinusite, syndrome sec, stomatite, otite	Aphtes, état dentaire, cartilages du nez et oreille
<b>Ophtalmologique</b>	Diplopie, cécité brusque, syndrome sec, kératite, uvéite	Examen ophtalmique
<b>Thyroïde</b>	Nodule, goître	Palpation
<b>Aires ganglionnaires</b>	Symptômes B (fièvre, perte de poids, sudations nocturnes)	Chaines ganglionnaire du cou, sus-claviculaire, axillaires, inguinaux, examen des seins
<b>Abdominal</b>	Douleur, modification du transit, dysphagie, symptômes ano-rectaux	Palpation, recherche d'hépatosplénomégalie, status anal
<b>Uro-génital</b>	Dysurie, hématurie, prostatite, pertes gynécologiques	Palpation, y compris toucher rectal
<b>Pulmonaire</b>	Toux, crachats, hémoptysies, dyspnée	Auscultation
<b>Neurologique</b>	Céphalées, vertiges, troubles sensitivo-moteur	Examen complet
<b>Rhumatologique</b>	Douleur, raideur matinale, dactylite anamnestique, claudication mâcheoire, hyperesthésie du cuir chevelu	Examen de toutes les articulations, synovite, dactylite, palpation des a. temporales
<b>Cardio-vasculaire</b>	Douleur thoracique, dyspnée, syncope, douleur des jambes	Souffle, recherche de thrombophlébite/thrombose, signes endocardite, recherche d'anévrisme de l'aorte

TAB. 3 Bilan complémentaire	
<b>Examen complémentaires « généraux »</b>	FSC, CRP, VS, électrophorèse des protéines, calcémie, créatinine, tests hépatiques complets, stix et spot urinaire (avec albuminurie et protéinurie), sérologies hépatites et VIH
<b>Selon clinique uniquement</b>	IGRA-tuberculose, FR, anti-CCP, FAN, ANCA, dosage du complément, biopsie de l'a. temporale, bilan endoscopique digestif, avis onco-hématologique, recherche de syndrome auto-inflammatoire
<b>2<sup>ème</sup> intention (débatu)</b>	Radio de thorax et sonographie hépatique (vs scanner thoraco-abdomino-pelvien)

TAB. 4 Etiologies à considérer en cas de syndrome inflammatoire persistant d'origine peu claire	
<b>Infectieuses</b>	ORL, pulmonaires, uro-génitales, endocardite, abcès, ostéite, tuberculose, leishmaniose, VIH
<b>Oncologiques</b>	Lymphome, myélome, poumon, sein, colo-rectal, ovaire, métastases hépatiques, mélanome
<b>Maladies de système</b>	Polyarthrite rhumatoïde, polymyalgia rheumatica/Horton, arthropathie microcristaline, spondylarthropathie, maladie de Crohn/RCUH, maladie de Whipple, connectivite, vasculite, maladie de Still, fièvres périodiques, polychondrite
<b>Autres</b>	Myxome de l'oreille

la polymyalgia rheumatica dans presque la moitié des cas, suivi de l'artérite giganto-cellulaire (maladie de Horton).

Une utilisation systématique et exhaustive de listes d'examen paracliniques n'est jamais une approche pertinente, pour des raisons de coûts, mais aussi et surtout de sensibilité/spécificité trop faibles dans une telle population. Toutefois certains examens « généraux » peuvent être recommandés de manière systématique, alors que d'autres devraient être réservés à des contextes cliniques particuliers (tab. 3). On recherche cliniquement des éléments en faveur des étiologies les plus courantes dans les cas de SI persistants sans cause immédiate claire, tout en gardant en tête quelques signes et symptômes de maladies parfois moins évidentes au premier abord (tab. 4).

Messages à retenir
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Oubliez la règle de VS: âge ± 10/2. Une vitesse normale est généralement inférieure à 20 mm/h, quel que soit l'âge du patient!</li> <li>◆ Un syndrome inflammatoire persistant est très rarement le signe d'une néoplasie asymptomatique. Résistez au CT thoraco-abdominal et au PET-scan !</li> <li>◆ La base de l'évaluation d'un syndrome inflammatoire persistant reste une anamnèse et un status complet, évitez le piège des examens multiples.</li> <li>◆ Le pronostic d'un syndrome inflammatoire persistant n'est pas nécessairement catastrophique. Il faut savoir être raisonnable et patient.</li> </ul>

### Que faire et ne pas faire lors de bilan initial négatif?

Si ce premier bilan est négatif, on peut recommencer la démarche clinique car il arrive que de nouveaux éléments soient mis en évidence et le recours à un collègue ou un spécialiste apporte parfois également un œil nouveau. Il faut par contre mieux éviter une escalade dans les examens paracliniques et un rappel de deux faits devrait permettre de définir une attitude raisonnable. Premièrement, VS n'est pas synonyme de cancer. Les cancers occultes avec VS élevée sont rares. Si les cancers représentent environ 10% des patients avec VS élevée (8.8% - 70/790) (3,8), la grande majorité présente des signes locaux. Les cancers occultes sont une infime minorité des syndromes inflammatoire (2/790) (3) et il n'est donc pas nécessaire de faire un CT thoraco-abdominal et un PET-scan chez tout patient avec une VS augmentée.

Deuxièmement, l'histoire naturelle d'un SI persistant non expliqué n'est pas nécessairement catastrophique. Une étude rétrospective de 46 malades (15H: 31F) de 21 à 90 ans avec syndrome inflammatoire biologique inexpliqué malgré un bilan extensif en milieu hospitalier a démontré que sur un suivi moyen de 5 ans (tous > 1 an), un tiers présentant une régression spontanée du syndrome inflammatoire en 3-6 mois, un tiers avec un SI persistant sans diagnostic établi et un tiers seulement avec un diagnostic ultérieur, principalement des maladies rhumatologiques (9). Dans une autre étude, aucun cancer n'a été découvert chez 42 femmes avec VS élevée inexpliquée après 6 ans de suivi (3).

Finalement, si certains auteurs proposent la prescription de traitement d'épreuve à base de corticoïdes ou d'antituberculeux, c'est une pratique que nous ne recommandons pas et il est bon de savoir être patient et raisonnable.

**Dr Joëlle Suillot**

**Pr Jean Dudler**

Clinique de rhumatologie HFR.

HFR Fribourg – Hôpital Cantonal, 1708 Fribourg

joelle.suillot@h-fr.ch

jean.dudler@h-fr.ch

**+** **Conflits d'intérêts:** Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### Références:

1. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54
2. Miller A et al. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:266
3. Sox HC, Jr., Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-23
4. Hanslik T. Chapitre 8 - Syndrome inflammatoire. In: Masson, ed. Du symptôme à la prescription en médecine générale. 2009:741-6
5. Kaeser AB, Bart PA. Quelques outils face à un syndrome inflammatoire. *Rev Med Suisse* 2014;10:2021
6. Vanderschueren S et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009;20:415-8
7. Bitik B et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. *Eur J Rheumatol* 2015;2:131-4
8. Mönig H et al. Limited value of elevated erythrocyte sedimentation rate as an indicator of malignancy. *Fam Pract* 2002;19(5):436-8
9. Perrin AEG et al. Evolution et pronostic à long terme des syndromes inflammatoires biologiques persistants inexpliqués. *La revue de médecine interne* 2002;23:683-9