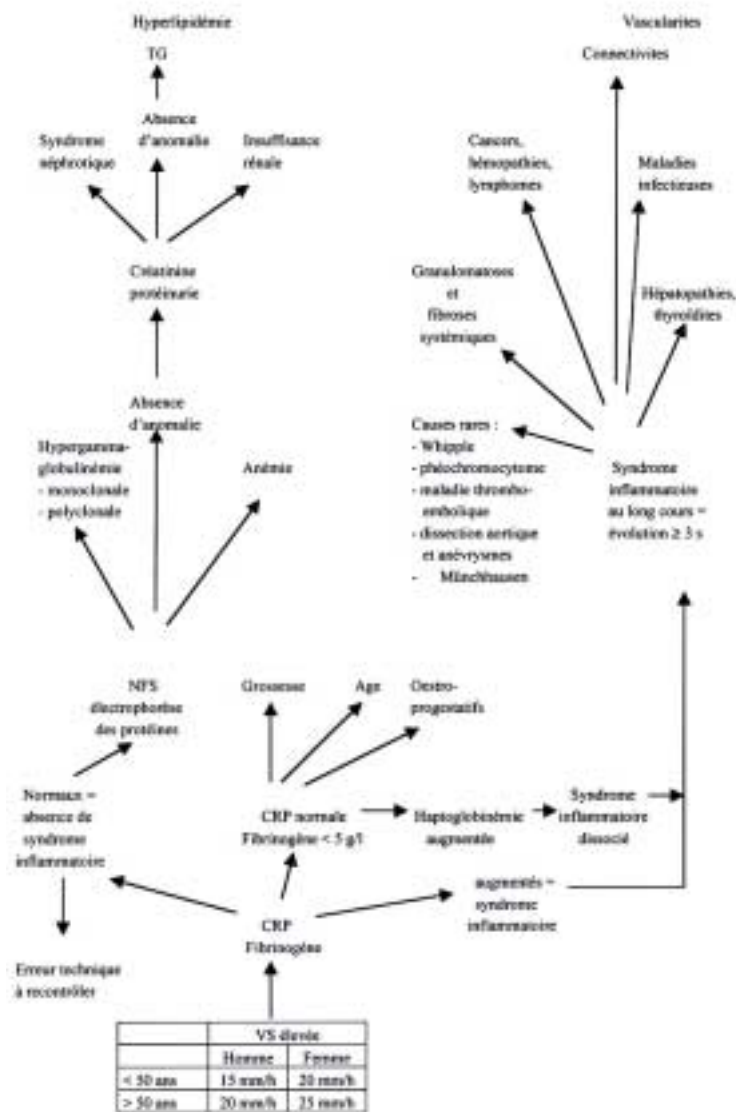


VS élevée

Professeur Eric HACHULLA, service de médecine interne, hôpital Claude Huriez,
Docteur Bernadette HENNACHE, laboratoire de biochimie, hôpital cardiologique,
CHRU, 59037 Lille cedex

Examen biologique de routine de premier recours dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription.



• Quelles sont les valeurs normales de la VS et ses variations physiologiques ?

La VS normale est plus élevée chez la femme que chez l'homme, essentiellement en raison d'un taux d'hémoglobine plus bas chez la femme. D'autre part, la VS tend à augmenter avec l'âge ; des valeurs limites de normalité ont été proposées :

- pour les hommes : $VS = \text{âge en années} / 2$
- pour les femmes : $VS = \text{âge en années} (+10) / 2$

Sur de grands échantillons d'une population normale de plus de 60 ans, l'intervalle de normalité de la VS oscille entre 1 et 40 mm à la première heure. Il faut donc avant de considérer comme pathologique une élévation de la VS l'interpréter en fonction de l'âge et du sexe (Tableau 1).

Tableau I : Valeurs normales supérieures de la vitesse de sédimentation selon l'âge et le sexe

	Homme	Femme
Avant 50 ans	15 mm/h	20 mm/h
Après 50 ans	20 mm/h	25 mm/h

Ces faits sont controversés par quelques auteurs qui considèrent que chez le sujet âgé une VS supérieure à 20 mm/h est pathologique. Dans les critères de l'American College of Rheumatology de maladie de Horton, on considère la VS comme pathologique chez le sujet âgé lorsqu'elle est supérieure à 30 mm à la 1^{ère} heure. Cette élévation tient surtout du fait de l'augmentation avec l'âge du taux de fibrinogène.

En dehors de l'âge et du sexe, d'autres facteurs physiologiques modifient la VS :

- la **grossesse** : au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, la VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1^{ère} heure et se normalise à la fin du 1^{er} mois suivant l'accouchement. Cette augmentation est expliquée par une élévation du taux plasmatique du fibrinogène. Au cours de la grossesse, l'élévation de la VS n'est pas un marqueur d'inflammation ;
- la **prise d'estroprogestatifs** : la VS peut augmenter lors de la prise orale de contraceptifs par suite de l'augmentation de la synthèse hépatique du fibrinogène.

Si la VS est entre 20 et 40 mm/h, le dosage du couple CRP-fibrinogène permet de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire.

• Quelles sont les causes pathologiques mais non inflammatoires d'augmentation de la VS ?

- L'**anémie** : la baisse du taux d'hémoglobine et donc de l'hématocrite provoque une sédimentation plus rapide des globules rouges. La VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1^{ère} heure dans les anémies sévères. La VS se normalise parallèlement à la normalisation du taux d'hémoglobine ;

- Les **hypergammaglobulinémies mono- et polyclonales** : les immunoglobulines monoclonales bénignes ou du myélome favorisent la constitution des rouleaux globulaires et accélèrent la sédimentation. Le VIH, l'hépatite chronique virale C s'accompagnent de façon presque constante d'une hyper- γ -globulinémie polyclonale avec élévation de la VS sans syndrome inflammatoire (les protéines de l'inflammation sont alors normales comme la CRP et le fibrinogène sauf complication intercurrente) ;

- Au cours des **syndromes néphrotiques**, la fuite urinaire des protéines de bas poids moléculaire comme l'albumine, l'orosomucoïde et la transferrine provoquent une activation de la synthèse des protéines hépatiques et entraîne une augmentation de la VS ;

- L'**insuffisance rénale chronique** est une cause classique d'élévation de la VS : au stade terminal, la VS est ≥ 25 mm à la 1^{ère} heure dans plus de 90 % des cas, ≥ 100 mm à la première heure dans 20 % des cas. Plusieurs facteurs semblent intervenir comme l'anémie, l'hypocalcémie, l'augmentation du fibrinogène.

- Une forte **hyperlipidémie** peut être une source d'élévation importante de la VS qu'il s'agisse des triglycérides ou du cholestérol.

Le tableau 2 rassemble les différents facteurs et causes pouvant modifier la VS.

Tableau 2 : Facteurs influençant la vitesse de sédimentation

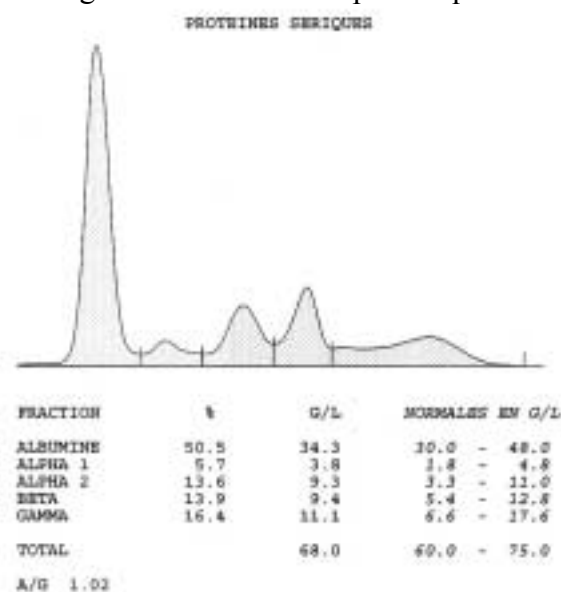
Augmentation	
- Age - Sexe féminin - Anémie - Obésité - Grossesse - Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie	- Maladies inflammatoires - Hypergammaglobulinémie - Syndrome néphrotique - Insuffisance rénale, cardiaque - Température élevée de la pièce - Tube non vertical
Diminution	
- Cryoglobulinémie - Polyglobulie - Forte hyperleucocytose - Hyperviscosités - Anémie hémolytique - Hémoglobinopathies - Hypofibrinogénémie	- Corticoïdes - Cachexie - Insuffisance cardiaque congestive - Température basse de la pièce - Mesure de la VS plus de 2 heures après le prélèvement
Sans effet	
- Température corporelle - Période postprandiale	- Médicaments anti-inflammatoires

• Il n'y a pas d'élément clinique d'orientation, l'élévation de la VS apparaît inexplicée, quelle démarche diagnostique adopter ?

Une telle situation clinique, fréquente en médecine, justifie une démarche rationnelle dans la prescription des examens complémentaires. Si l'examen clinique et l'interrogatoire attentif n'apportent pas de fil conducteur, il faut :

- contrôler la VS car une erreur technique a pu survenir ;
- confirmer l'origine inflammatoire de l'élévation de la VS en demandant le dosage de certaines protéines inflammatoires comme la CRP ou le fibrinogène
- réaliser une électrophorèse des protéines (figure 1).

Figure 1 : Profil électrophorétique normal



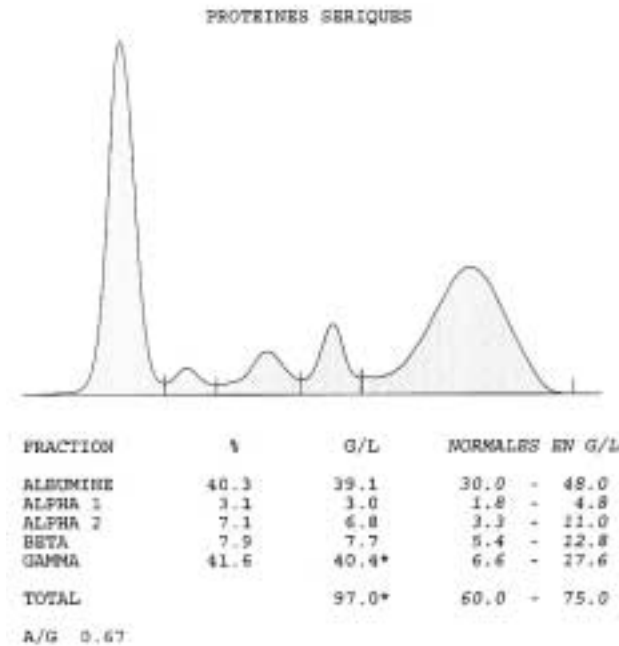
Cinq fractions sont ainsi individualisées (de l'anode vers la cathode) :

- l'albumine : 33 à 50 g/l ;

- les α 1-globulines : 1,5 à 4 g/L ; elles comprennent l' α 1-protéase inhibiteur (ou α 1-antitrypsine), l' α 1-glycoprotéine acide (ou orosomucoïde), l' α 1-antichymotrypsine ;
- les α 2-globulines : 6 à 10 g/L (α 2-macroglobuline haptoglobine, céruléoplasmine) ;
- les β -globulines : 6 à 13 g/L (transferrine, composant C3 du complément, β -lipoprotéines) ;
- les γ -globulines : 7,5 à 16 g/L (immunoglobulines).

L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions α 1 et α 2 mais elle peut être en défaut et être tout à fait normale alors que le syndrome inflammatoire est important. Par contre tout son intérêt tient à la recherche d'une hypergammaglobulinémie poly- ou monoclonale (Figure 2).

Figure 2 : Hypergammaglobulinémie polyclonale



Profil protéique correspondant

CRP	< 3,4 mg/L	(normale 0-6)
Orosomucoïde	1,09 g/L	(normale 0,44-1,30)
Haptoglobine	0,90 g/L	(normale 0,34-2,00)
Immunoglobuline A	0,51 g/L	(normale 0,88-4,10)
Immunoglobuline G	34,1 g/L	(normale 6,90-14,00)
Immunoglobuline M	0,76 g/L	(normale 0,34-2,10)

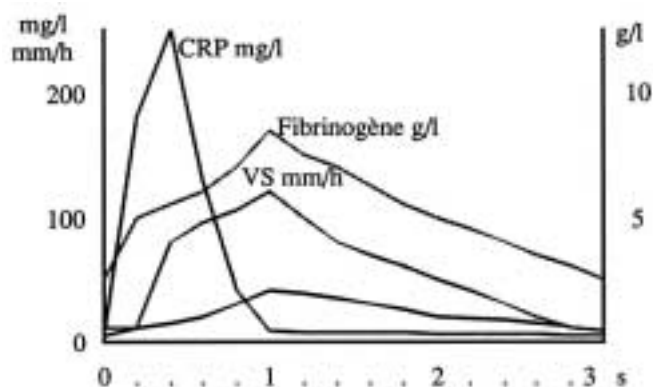
Tableau 3 : Etiologie des hypergammaglobulines polyclonales

Maladies auto-immunes	
- Lupus érythémateux systémique - Syndrome de Gougerot-Sjögren - Polyarthrite rhumatoïde	- Dermatopolymyosite - Sclérodémie
Hépatopathies chroniques	
- Hépatites chroniques actives (IgG) auto-immunes ou virales B ou C - Cirrhose biliaire primitive (IgM)	- Hépatopathies alcooliques (IgA)
Processus infectieux chroniques	
- Bactériens : septicémies, endocardite, foyer infectieux profond, tuberculose - Viraux : CMV, VIH, virus Epstein Barr, hépatites virales	- Mycoses systémiques - Parasitoses : Kala-Azar, paludisme
Pathologies ganglionnaires	
- Lymphomes - Sarcoïdose	- Lymphadénopathies angio-immunoblastiques

• **Place du profil protéique ciblé**

Le couple CRP-fibrinogène permet à faible coût de confirmer l'origine inflammatoire d'une VS élevée. Leur différence cinétique (Figure 3) permet une surveillance évolutive et apporte des arguments prédictifs de guérison.

Figure 3 : Cinétique d'évolution de la VS, de la CRP et du fibrinogène au cours d'un épisode inflammatoire aigu d'évolution favorable



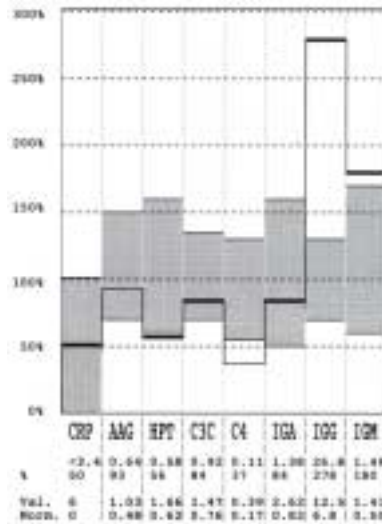
Un profil protéique ciblé comportant le couple CRP-fibrinogène associé à la VS permet dans les 3 à 4 semaines du début du traitement d'une maladie infectieuse sévère (endocardite, pneumonie, méningite, par exemple) de s'assurer de l'évolution vers la guérison complète. Le premier marqueur à se normaliser est la CRP. Si la CRP ne se normalise pas à 3 ou 4 semaines, c'est que le problème infectieux reste entier. L'antibiothérapie doit être revue, d'autres prélèvements doivent être effectués. Dans le cas d'une maladie de Horton, suivre le couple CRP-fibrinogène permet de s'assurer qu'au 8^{ème} jour la maladie est bien corticosensible, la CRP doit s'être normalisée. Le fibrinogène puis la VS reviendront à la normale dans un délai de 3 à 4 semaines après le début de la corticothérapie. Dès que la CRP est normalisée, on peut envisager la diminution régulière et progressive de la corticothérapie. En période postopératoire, après retour à domicile, s'il y a un état fébrile et si la CRP reste augmentée après le 10^{ème} jour postopératoire, c'est qu'une complication est survenue (problème infectieux, thrombose veineuse profonde ?).

• **Le syndrome inflammatoire est confirmé, il évolue depuis plus de 3 semaines, il n'y a pas d'orientation clinique, quels examens complémentaires prescrire ?**

Si le syndrome inflammatoire a une évolution de plus de 3 semaines et qu'il reste sans cause déterminée après un examen clinique complet, il est alors licite de réaliser un profil protéique (Figure 4) qui peut parfois guider la démarche diagnostique :

Figure 4 : Exemple de profil protéique au cours d'un lupus systémique en poussée (hypergammaglobulinémie IgG, CRP normale, baisse du C4 par activation du complément, baisse de l'haptoglobine par hémolyse intravasculaire)
(CRP = C-réactive protéine, AAG = α 1-glycoprotéine acide (orosomucoïde), C3c et C4 = composants du complément, IG = immunoglobulines ; valeurs exprimées en mg/L et en %)

PROFIL PROTEIQUE



- si la CRP est supérieure à 200 mg/L, une infection bactérienne est très probable : il peut aussi s'agir d'une affection néoplasique, d'une vascularite systémique, d'une maladie de Still ;
- la CRP peut être normale en cas de poussée lupique ;
- si l'haptoglobulinémie est diminuée, il y a hémolyse intravasculaire ou plus rarement déficit génétique en haptoglobine. Un test de Coombs doit être demandé et une hémolyse recherchée (NFS et réticulocytes, bilirubine, LDH) ;
- en cas d'hypocomplémentémie, il peut s'agir d'un lupus érythémateux systémique, d'une cryoglobulinémie, d'une endocardite bactérienne, plus rarement d'une glomérulonéphrite post-streptococcique, parfois d'un déficit génétique.

Ensuite de première intention, nous réalisons alors les examens rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Examens de première intention à réaliser en cas de syndrome inflammatoire évoluant depuis plus de 3 semaines et restant inexplicé après un examen clinique minutieux

<ul style="list-style-type: none"> - Numération formule - Bilan hépatique et rénal - Electrophorèse des protéines - Profil protéique - Radiographie de thorax - Echographie abdominale 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémocultures si la température matinale est supérieure à 37,5°C et vespérale supérieure à 38° - ECBU et bandelette urinaire - IDR à la tuberculine
--	--

Si après ces différents examens le syndrome inflammatoire reste inexplicé, une hiérarchie des examens complémentaires doit être établie, celle que nous retenons est habituellement celle présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Examens complémentaires de 2^{ème} intention (les examens 4, 5, 6, 7, 8 sont faits de manière séquentielle)

<ol style="list-style-type: none"> 1) Radiographie de sinus et radiographie dentaire 2) Biopsie d'artère temporale au-delà de 55 ans 3) Anticorps antinucléaire, anticorps anticytoplasme des neutrophiles 4) Echographie cardiaque (5 % des endocardites n'ont pas de souffle à l'auscultation) 5) Scanner thoraco-abdomino-pelvien 6) Biopsie ostéomédullaire avec myéloculture

- | |
|--|
| 7) Scintigraphie gallium + technetium
8) Coloscopie |
|--|

Au terme de ce bilan, on retrouve habituellement une cause dans 90 % des cas (Tableau 6).

Tableau 6 : Etiologie des syndromes inflammatoires évoluant au long cours et pouvant se limiter au plan clinique à une asthénie, un amaigrissement ou une fébricule

1) Pathologies infectieuses*

- endocardite
- tuberculose pulmonaire, digestive, viscérale, médullaire
- abcès profonds
- parasitoses et mycoses profondes
- infection virale chronique : VIH, hépatites B et C

2) Néoplasies*

- cancer profond
- cancer colique
- cancer avec métastases
- hémopathie
- lymphome hodgkinien et non hodgkinien
- leucémies

3) Maladies systémiques et rhumatologiques inflammatoires

- lupus érythémateux systémique
- maladie de Horton (si + de 55 ans)*
- périartérite noueuse*, maladie de Wegener
- myosite
- maladie de Still de l'adulte
- rhumatismes inflammatoires chroniques*`

4) Maladies thromboemboliques*

5) Causes rares

- maladie de Whipple
- fièvres périodiques
- phéochromocytome
- thyroïdite
- hépatopathie auto-immune
- entéropathie inflammatoire
- maladie de Münchhausen

** Causes les plus fréquentes chez le sujet âgé*

Bien entendu la hiérarchie et la chronologie de ces différents examens doit dépendre de l'existence ou non d'une fièvre, d'une altération de l'état général (ces examens étant réalisés avec d'autant plus de rapidité qu'il y a une perte de poids importante), et selon les données de la numération formule (hyperleucocytose à neutrophiles ou lymphopénie ou éosinophilie, etc.).

On distingue à ce stade deux situations :

- l'état général est floride, un peu de recul peut être pris, l'examen clinique est renouvelé à 15 jours et à 1 mois, avec une surveillance évolutive de la VS et du couple CRP-fibrinogène. Certaines VS élevées restent inexpliquées avec parfois plusieurs années de recul ;
- l'état général est altéré, alors certains examens complémentaires doivent être renouvelés comme la radiographie de thorax, l'échographie abdominale, l'échocardiographie voire le scanner dans un intervalle de 15 jours à 2 mois selon le type d'examen.

• Faut-il parfois proposer un traitement d'épreuve ?

De telles situations sont rares et imposent une grande prudence :

- **un traitement antibiotique d'épreuve** probabiliste s'il y a une fièvre d'accompagnement doit dans la mesure du possible être évité car, outre les résistances que l'antibiothérapie peut induire, le risque est important de masquer un site infectieux dont la stérilisation est rarement obtenue par une antibiothérapie brève. On risque par une telle attitude de provoquer un retard au diagnostic préjudiciable pour le malade. Une endocardite décapitée peut se compliquer d'abcès cérébral ou splénique.

- **un traitement antituberculeux d'épreuve** peut être décidé en l'absence de preuve bactériologique devant un tableau clinique compatible surtout PIDR est phlycténulaire, si les aspects scanographiques thoraciques sont évocateurs ou s'il existe une granulomatose viscérale en l'absence d'argument pour une sarcoïdose ;

- **un traitement corticoïde d'épreuve** est parfois discuté devant une altération fébrile ou non de l'état général chez le sujet âgé en l'absence d'autre cause car il peut s'agir d'une forme fruste de maladie de Horton. Quel que soit l'âge, une altération isolée de l'état général peut révéler une périartérite noueuse, l'artériographie coeliomésentérique et rénale, les anticorps anticytoplasme des neutrophiles, la biopsie musculaire n'apporte pas toujours le diagnostic. Une corticothérapie d'épreuve peut être initiée si les examens du tableau 6 sont normaux. C'est dans ces situations qu'une surveillance rapprochée de la CRP est utile, si elle se normalise au 8^{ème} jour, le syndrome inflammatoire apparaît corticosensible.

La décision d'un traitement d'épreuve fait en l'absence de diagnostic ne peut se concevoir qu'après un bilan complet négatif à condition qu'il soit initié dans un service hospitalier sous surveillance clinique ou biologique.

→ JO du 18/12/97 : Arrêté du 14/2/97 modifiant l'arrêté du 3/4/85 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale

• 1 protéine = B 40

2 protéines = B80

3 protéines et plus = B100

Interdiction d'additionner 2 profils étroits le même jour (inflammation et dénutrition)

• *Electrophorèse des protéines* = B60

électrophorèse des protéines + dosage des IgAGM = B140

• *Typage d'une dysglobulinémie* = *électrophorèse* (B60) + *immunofixation* (B120) = B180

→ La VS est codifiée B15, le fibrinogène B20

Prix du B = 1,80F

Bibliographie

- Maladies inflammatoires. Abrégé Masson 1993 par E. Hachulla, RM Flipo, PY Hatron, B Devulder.

- Diagnostics difficiles en médecine interne ? Editions Maloine 1990 sous la direction de H. Rousset et D. Vital Durand.

- JJ Dubost, M Soubrier, MN Meunier, B Sauvezie. De la vitesse de sédimentation au profil protéique. Rev Med Interne 1994 ; 15 :727-33.

Les situations pratiques

Professeur Erie HACHULLA, service de médecine interne, hôpital Claude Huriez,
Docteur Bernadette HENNACHE, laboratoire de biochimie, hôpital cardiologique,
CHRU, 59037 Lille cedex

Cas clinique 1

Une femme de 54 ans, professeur de piano, ménopausée depuis 4 ans, a consulté son médecin pour une asthénie traînante, physique et psychique qui dure depuis 3 mois environ et qui ne s'est pas améliorée durant la période de vacances d'été. Le seul antécédent notable est la mise en place d'une prothèse totale de hanche il y a 3 ans, une réintervention avait été nécessaire pour un sepsis sur prothèse. Au décours de l'intervention, la VS était à 120 mm à la 1^{ère} heure, trois mois plus tard elle était encore à 48 mm à la 1^{ère} heure. Comme tout allait bien cliniquement, il n'y a pas eu de contrôle biologique.

L'examen clinique est pauvre, mais on remarque une légère hépatomégalie à bord inférieur ferme non dur. Il n'y a pas d'ictère. Quelques examens biologiques sont réalisés de première intention :

- hémoglobine 13 g/dL, globules blancs 7 300/mm³ dont 63 % de polynucléaires neutrophiles, plaquette 420 000/mm³
- VS 112 mm/h, fibrinogène 6,2 g/L, CRP 23 mg/L (normale < 3,5)
- électrophorèse des protéines : hypergammaglobulinémie à 21 g/L
- TGP 1,5 N, TGO normale, bilirubine totale 11 mg/L, phosphatase alcaline 630 UI/L (normale < 220), γ -GT 158 UI/l (normale < 30)
- radiographie de hanche et scintigraphie au gallium normales
- échographie abdominale : légère hépatomégalie, aspect de microlithiase vésiculaire, vésicule biliaire de taille normale, pas de dilatation visible des voies biliaires
- augmentation du taux d'IgM (3,27, normale 0,52 à 1,48 g/L)

A ce stade de la démarche diagnostique, quels examens pensez-vous utiles de réaliser :

- a) sérologie CMV
- b) biopsie d'artère temporale
- c) anticorps antinucléaires
- d) anticorps mitochondrie
- e) ponction biopsie hépatique

Cas clinique 2

Une femme de 43 ans ancienne sportive de haut niveau (natation) pose le problème d'un syndrome inflammatoire évoluant depuis plusieurs mois avec des accès fébriles intermittents autour de 38°5 C à 39°3 C. Sur 6 mois, elle a perdu 4 kg. Elle n'a pas d'antécédent particulier en dehors d'une phlébite surale droite au décours de son 3^{ème} accouchement. Vous remarquez à l'examen clinique quelques lésions pétéchiales des membres inférieurs. Il existe un discret souffle systolique 2/6 au foyer aortique. La radiographie de thorax est normale ainsi que l'électrocardiogramme.

Biologie : VS 69 mm/h, CRP 285 mg/L (normale < 3,5 mg/L), fibrinogène 11 g/L (normale 2 à 4 g/l), gammaglobulines 23 g/L (normale < 16 g/L), globules blancs 14800/mm³ dont 10800/mm³ polynucléaires neutrophiles, bilan hépatique normal, fonction rénale normale. Deux hémocultures reviennent positives à *Staphylocoque aureus*.

1) Quels examens complémentaires envisagez-vous de réaliser ?

- a) ECBU
- b) scintigraphie au gallium
- c) échocardiographie
- d) scanner thoracique
- e) échographie abdominale

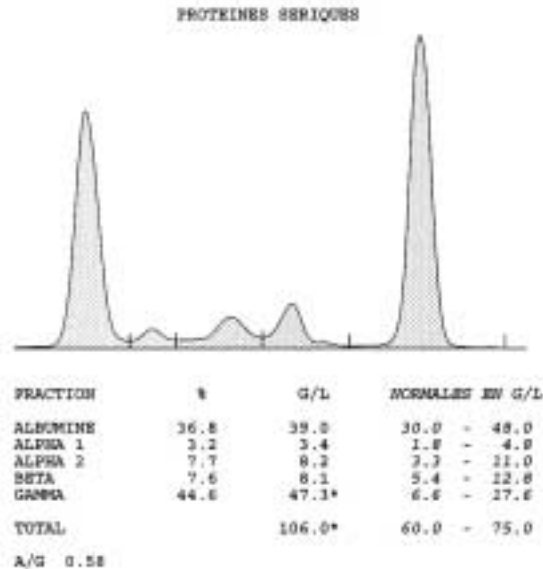
2) Vous débutez un traitement par pénicilline M et aminosides. L'apyrexie est finalement obtenue au 5^{ème} jour. A J8, la VS est à 75 mm/h, la CRP à 23 mg/L, le fibrinogène à 8 mg/L.

Quelle décision thérapeutique prenez-vous ?

- a) remplacement de la pénicilline M
- b) remplacement de l'aminoside
- c) augmentation des doses de pénicilline M
- d) pas de changement de thérapeutique
- e) adjonction de la vancomycine

Cas clinique 3

Un homme de 54 ans, asthmatique de longue date et comptable de profession, vous est adressé suite à la découverte d'une élévation de la VS décelée dans le bilan d'une asthénie traînante sans autre point d'appel. La VS est à 60 mm/h, la CRP est < 3 mg/L, le fibrinogène est à 3,1 g/L, le bilan hépatique est normal ainsi que la fonction rénale et le bilan phosphocalcique. L'hémogramme est le suivant : hémoglobine 13,9 g/dL, VGM $83 \mu\text{m}^3$, réticulocytes $66000/\text{mm}^3$, plaquette $166\ 000/\text{mm}^3$, leucocytes $15\ 357/\text{mm}^3$ (84 % de lymphocytes). Le Coombs direct est positif IgG et complément. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires, le profil électrophorétique est le suivant :



Il faut noter l'immunofixation qui confirme la présence d'un composant monoclonal IgG κ dont la migration se fait dans la région β à l'électrophorèse des protéines.

Quel est le diagnostic le plus probable ?

- lupus érythémateux systémique
- leucémie lymphoïde chronique
- myélome
- infection par le VIH

Cas clinique 4

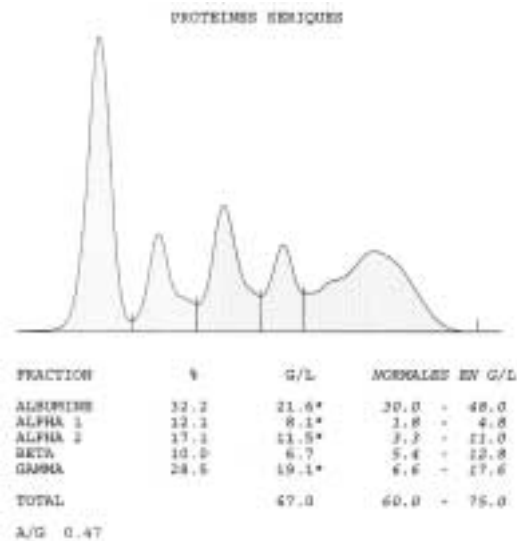
Un homme de 63 ans consulte pour une altération de l'état général ; il a perdu 6 kg en 3 mois. Il n'y a aucun point d'appel clinique. C'est un fumeur de longue date, bronchitique chronique, traité pour une hypercholestérolémie par statines. L'examen clinique attentif ne révèle aucune anomalie. Biologie : hémoglobine 8,9 g/dl, leucocytes $8\,400/\text{mm}^3$, plaquettes $460\,000/\text{mm}^3$, VS 83 mm à la 1^{ère} heure, CRP 23 mg/L, fibrinogène 7,2 g/L, électrophorèse des protéines normale, bilan hépatique normal ; le fer sérique est à 56 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (normale 80-110 $\mu\text{g}/\text{dL}$), le coefficient de saturation de la sidérophylline est à 13 %, la capacité totale de fixation est à 483 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (normale < 350 $\mu\text{g}/\text{dL}$). La température est à 38°2 C.

Quels examens complémentaires pensez-vous demander à ce stade ?

- a) hémocultures
- b) ferritinémie
- c) scanner thoraco-abdomino-pelvien
- d) biopsie d'artère temporale
- e) exploration endoscopique digestive

Cas clinique 5

Il s'agit d'un homme de 23 ans qui consulte pour une fièvre oscillant entre 38°C et 39,5°C depuis 8 jours, il y a une réaction ganglionnaire cervicale, une asthénie importante. La VS est à 86 mm à la 1^{ère} heure, les leucocytes sont à 6800/mm³, les TGP à 3 fois la normale. Le profil électrophorétique est le suivant :

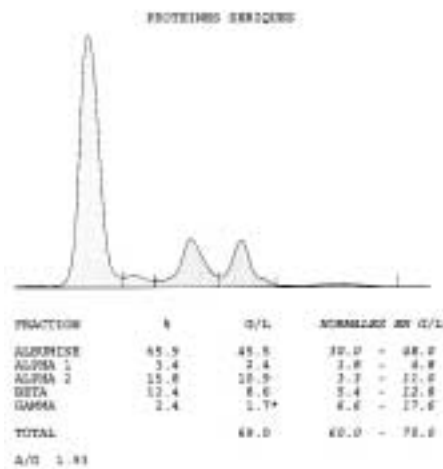


Quel est le diagnostic le plus probable ?

- a) glomérulonéphrite poststreptococcique
- b) syndrome néphrotique
- c) infection virale
- d) sarcoïdose
- e) maladie de Hodgkin

Cas clinique 6

Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans qui souffre depuis plusieurs années d'infections ORL à répétition. Au décours d'un nouvel épisode infectieux, un profil électrophorétique est demandé (voir ci-dessous). La numération formule est normale si ce n'est une légère lymphopénie à 1300 éléments/mm³.

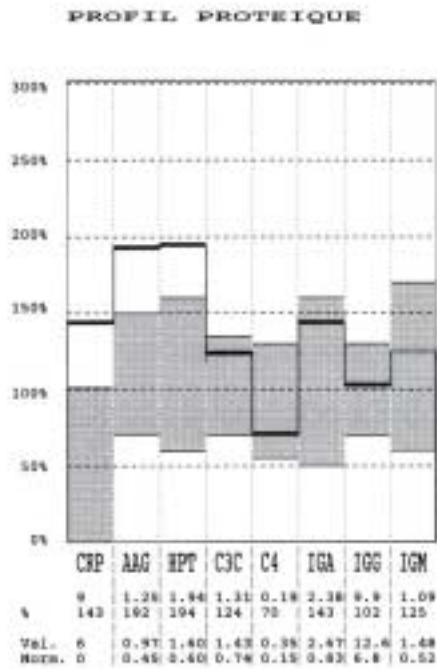


Quel est votre diagnostic ?

- a) syndrome néphrotique
- b) lupus érythémateux systémique
- c) agammaglobulinémie
- d) hypogammaglobulinémie commune variable
- e) syndrome de malabsorption

Cas clinique 7

Une femme de 56 ans souffre de polyarthralgies distales bilatérales et symétriques, limitées aux mains. Les radiographies de mains sont normales. La numération formule est normale, la VS est à 13 mm à la 1^{ère} heure, il n'y a pas de facteur rhumatoïde. Le profil électrophorétique est le suivant :



(CRP = C-réactive protéine, AAG = α 1-glycoprotéine acide (orosomucoïde), C3c et C4 = composants du complément, IG = immunoglobulines; valeurs exprimées en mg/l et en %).

Quel est le diagnostic le plus probable ?

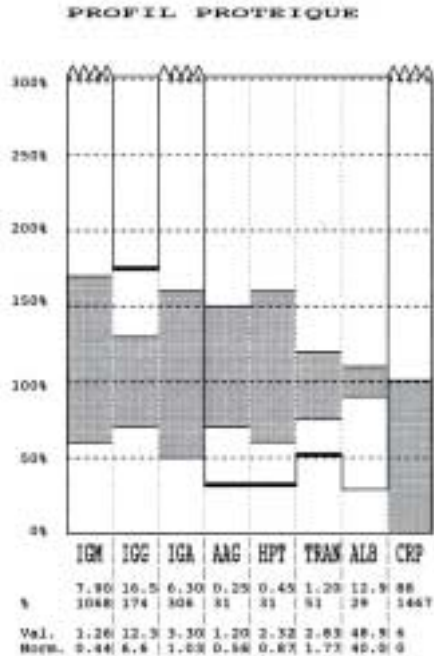
- a) fibromyalgie
- b) arthrose
- c) polyarthrite rhumatoïde débutante
- e) syndrome de Gougerot-Sjögren

Cas clinique 8

Un homme de 55 ans est hospitalisé pour décompensation oedémato-ascétique d'une cirrhose éthylique. Il est fébrile et frissonne.

La VS est à 103 mm à la 1^{ère} heure, le taux de leucocytes à 13800/mm³. La bilirubine est augmentée à 3 5 mg/L (normale < 10 mg/L), les phosphatases alcalines sont à 8 fois la normale.

Les transaminases sont à 4 fois la normale.



(CRP = C-réactive protéine, AAG = α -glycoprotéine acide (orosomucoïde), C3c et C4 = composants du complément, IG = immunoglobulines ; valeurs exprimées en mg/L et en %).

Comment interprétez le profil protéique ci-dessus :

- phase tout initiale d'un syndrome inflammatoire
- défaillance hépatocellulaire
- activation immunitaire
- infection probable

Réponse aux cas cliniques

Réponse cas clinique 1 : c-d-e

Un obstacle sur la voie biliaire est peu probable d'après les données échographiques. Le gallium n'apportant aucun argument pour un foyer septique sur la hanche, il faut donc considérer le syndrome inflammatoire qui évolue au long cours comme intercurrent au problème de hanche. Du fait de la cholestase, de la cytolyse modérée, de l'hypergammaglobulinémie polyclonale avec élévation des IgM, le premier diagnostic à évoquer est celui d'une cirrhose biliaire primitive. La présence d'anticorps antimitochondrie de type M2 $\geq 1/200$ est un argument diagnostique de poids. Les anticorps antinucléaires y sont parfois positifs. C'est la ponction biopsie hépatique qui affirme le diagnostic (voir encadré ci-dessous).

Si la cholestase avait été isolée sans cytolyse, le diagnostic de maladie de Horton aurait pu être évoqué du fait de l'âge de la patiente, mais l'hypergammaglobulinémie polyclonale y est inhabituelle.

	Cirrhose biliaire primitive
Clinique	Femme 30-70 ans (9/10) Longtemps asymptomatique Prurit, asthénie
Maladies parfois associées	Sclérodémie Thyroïdite auto-immune Syndrome de Gougerot-Sjögren
Biologie	↑↑ phosphatases alcaline ↑ transaminases ↑ VS > 80 mm/h ↑ IgM Anticorps antimitochondrie de type M2 > 1/100, parfois anticorps antinucléaires Absence de marqueurs viraux
Phénotype HLA	B8 CR3 fréquent
Confirmation diagnostique	Biopsie hépatique (classification de Scheuer) : a) Stade I « floride » : Lésions des canaux biliaires interlobulaires entourés d'un infiltrat lymphocytaire et de cellules épithélioïdes (aspects identiques à certaines hépatites virales et à la réaction du greffon contre l'hôte) b) Stade II « prolifération ductulaire » : Diminution du nombre des canaux biliaires des espaces portes et de l'infiltrat inflammatoire, ± fibrose et parfois « piece meals necrosis » (identique aux hépatites chroniques agressives) Prolifération néoductulaire c) Stade III « précirrhotique » : Disparition des canaux biliaires des espaces portes Extension de la fibrose périportale à tendance annulaire d) Stade IV « cirrhose constituée » : Cirrhose associant des lésions hépatocytaires, fibrose et nodules de régénération (micro- ou macronodulaire)
Traitement	Ursolvan® (10 à 15 mg/kg) mais risque d'échappement après plusieurs années
Evolution	Cirrhose et hypertension portale en quelques années Discuter la greffe de foie selon l'âge

Réponse cas clinique 2 : 1) a-c-e

Deux hémocultures sont positives à *Staphylocoque aureus*, il s'agit d'un état septicémique. L'ECBU va permettre d'éliminer un point de départ urinaire. L'échocardiographie doit, dans cette situation, être demandée de manière systématique même en l'absence de souffle cardiaque. Une végétation sur la valve aortique a ainsi été mise en évidence, confirmant l'endocardite. Si l'échographie transthoracique avait été normale, l'échographie par voie transoesophagienne aurait été nécessaire. L'échographie abdominale est utile ici, car les états septicémiques et les endocardites notamment peuvent se compliquer d'abcès de rate.

Réponse cas clinique 2 : 2) d

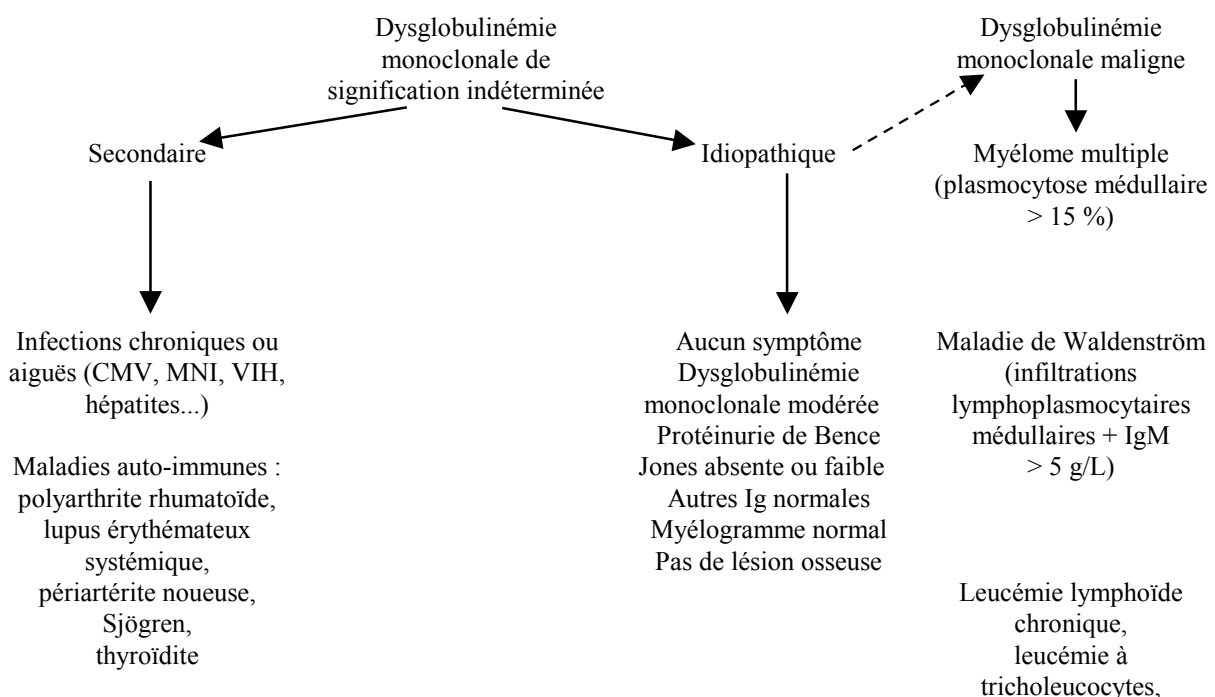
La VS et le fibrinogène ont une cinétique lente, leur normalisation se fait en moyenne à 3 semaines de l'évolution d'un épisode inflammatoire aigu. Il s'agit ici d'un syndrome inflammatoire chronique qui s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie. Les immunoglobulines ont une demi-vie de 3 semaines. Il faudra plus de 3 semaines pour que le taux de gammaglobulines se normalise et que donc la VS revienne à la normale. La CRP est une protéine de cinétique rapide, au 8^{ème} jour son taux avait considérablement diminué et laissait prévoir une parfaite maîtrise du syndrome septicémique, ce d'autant que l'apyrexie était obtenue. Il n'y a aucune modification thérapeutique à faire, mais une simple surveillance biologique du couple CPR-fibrinogène avec la VS. Au 21^{ème} jour, la VS atteint finalement 50 mm à la 1^{ère} heure, la CRP est < 3 mg/L, le fibrinogène est encore à 5 g/L. A J30, la VS est à 23 mm à la 1^{ère} heure, la CRP < 3 mg/L, le fibrinogène à 4,2 g/L. Le taux de gammaglobulines est revenu à la normale à 14 g/L.

Dans les syndromes septicémiques et les infections sévères, la CRP permet précocement de s'assurer de l'efficacité de l'antibiothérapie. Sa normalisation survient toujours avant la VS et le fibrinogène, habituellement entre 8 et 12 jours après le début de l'antibiothérapie.

Réponse cas clinique 3 : b

La présence d'un composant monoclonal s'accompagnant d'une hyperlymphocytose est très évocatrice de leucémie lymphoïde chronique. L'immunophénotypage lymphocytaire va confirmer la prédominance lymphocytaire B. La leucémie lymphoïde chronique s'accompagne assez fréquemment de manifestations auto-immunes (composant monoclonal, anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune).

Etiologie des dysglobulinémie monoclonales



Cancers épithéliaux
(côlon...)

Déficits immunitaires,
amylose, mucinose
papuleuse,
maladie de Gaucher...

maladie des chaînes
lourdes,
lymphome non hodgkinien

Réponse cas clinique 4 : a-b-e

Les hémocultures sont toujours nécessaires dans les situations inflammatoires et fébriles. Au cours des syndromes inflammatoires chroniques apparaissent une hyposidérémie et une anémie rarement inférieures à 8 g/dL, la ferritinémie augmente, la capacité totale de fixation tend à diminuer. Au contraire en cas de carence martiale les stocks en fer de l'organisme s'épuisent et afin d'essayer de compenser ce déficit la capacité totale de fixation de la sidérophylle augmente. Dans une situation mixte inflammatoire et carencielle, la ferritinémie peut être anormalement normale voire diminuée (voir encadré). Si l'on retrouve une augmentation de la capacité totale de fixation au cours d'un syndrome inflammatoire, c'est qu'il y a une carence martiale qui va être confirmée par le dosage de la ferritinémie. Une altération de l'état général avec carence martiale justifie d'emblée une exploration digestive d'abord haute, puis colique. Dans le cas clinique rapporté, c'est la coloscopie qui finalement a permis de faire le diagnostic de tumeur maligne du côlon droit. La colectomie droite a été radicale, aucun traitement complémentaire n'a été nécessaire.

Profil biologique des anémies inflammatoires et carencielles

	Anémie inflammatoire	Anémie carencielle
Sidérémie	↓	↓
CSS	↓	↓↓
CTF	↓	↑
ferritinémie	↑	↓

CSS coefficient de saturation de la sidérophylle ; CTF = capacité totale de fixation de la sidérophylle

Réponse cas clinique 5 : c

L'hyper- α 1 et hyper- α 2-globulinémie observée à l'électrophorèse des protéines sont le témoin du syndrome inflammatoire de même que l'hypoalbuminémie. L'albumine est une protéine négative de l'inflammation. Le profil n'évoque pas un syndrome néphrotique car dans ce cas il y aurait eu une hyper- α 2 avec une hyper- β -globulinémie et le taux d' α 1 aurait été diminué, de même que le taux de gammaglobulines. L'hypergammaglobulinémie s'observe au cours des réactions infectieuses, notamment virales (synthèse d'IgM surtout). La réaction ganglionnaire, la fièvre, l'asthénie et la cytolyse évoquent en priorité une infection à CMV.

Réponse cas clinique 6 : d

Le taux de gammaglobulines total est effondré à 1,7 g/L, le dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M va montrer une diminution des trois isotopes d'immunoglobulines. Les épisodes infectieux à répétition évoquent un déficit de l'immunité. L'agammaglobulinémie est une infection liée à l'X sévère qui se révèle presque toujours durant les 12 premiers mois de la vie. L'hypogammaglobulinémie commune variable est une affection héréditaire à transmission autosomale dominante d'expression variable, les premiers signes cliniques débutent vers la 2^{ème} décennie. Les infections à répétition sont surtout respiratoires. Les lymphocytes B sont immatures par défaut d'interaction lymphocyte T-lymphocyte B. Il existe une augmentation du risque relatif de cancer gastrique, de lymphome, de maladie cœliaque ou d'autres maladies auto-immunes. Cette affection peut se compliquer de granulomatose viscérale.

Etiologie des hypogammaglobulinémies :

- syndrome néphrotique
- hémopathie
- entéropathie exsudative
- traitement immunosuppresseur
- hypogammaglobulinémie commune variable
- corticothérapie à fortes doses et prolongée
- cryoglobulinémie (il s'agit d'une fausse hypogammaglobulinémie, le profil électrophorétique redevient normal s'il est réalisé à 37°)

Réponse cas clinique 7 : c

Malgré la normalité de la VS, le profil protéique confirme l'existence d'un syndrome inflammatoire, la CRP est modérément augmentée à 9 mg/L mais s'accompagne d'une élévation du taux d'haptoglobine et du taux d' α 1-glycoprotéine acide (orosomucoïde). Il n'y a pas d'hypergammaglobulinémie. La symptomatologie articulaire s'accompagne donc d'un syndrome inflammatoire. La topographie distale et bilatérale est compatible avec une polyarthrite rhumatoïde. Le syndrome de Gougerot-Sjögren s'accompagne de manière très fréquente d'hypergammaglobulinémie polyclonale. Un contrôle du facteur rhumatoïde doit être effectué à 6 mois. Il y a indication à débiter un traitement AINS.

Réponse cas clinique 8 : b-c-d

La défaillance hépatocellulaire provoque un effondrement des protéines normalement fabriquées par le foie comme l'albumine, la transferrine, l'haptoglobine et l' α 1-glycoprotéine acide. Les capacités de synthèse de la CRP sont longtemps conservées en cas d'épisode inflammatoire et notamment infectieux, elle peut augmenter chez le cirrhotique. L'hyper IgA est le témoin de l'origine alcoolique de l'hépatopathie. L'hyper IgM est sans doute liée à une stimulation immunitaire d'origine infectieuse.

Auto-évaluation

Professeur Eric HACHULLA, service de médecine interne, hôpital Claude Huriez,
CHRU, 59037 Lille cedex

- 1) Interprétez le profil biologique suivant : VS 8 mm/h, CRP 23 mg/l, fibrinogène 3,9 g/l
- la VS normale élimine un syndrome inflammatoire
 - il s'agit sans doute d'une erreur technique, vous demandez un contrôle de la VS
 - la CRP modérément augmentée affirme le syndrome inflammatoire

2) Un homme de 63 ans est hospitalisé d'urgence pour un tassement vertébral de L2. La température est normale, la VS est à 110 mm/h. La fonction rénale est normale ainsi que le bilan phosphocalcique, la protidémie est à 93 g/L. La CRP est à 3 mg/l, le fibrinogène à 3,4 g/L.

Lequel parmi les examens complémentaires, prescrivez-vous de première intention ?

- scintigraphie osseuse
- biopsie ostéomédullaire
- électrophorèse des protéines
- IRM lombaire

3) Un jeune homme de 23 ans est hospitalisé pour un lumbago aigu. Il est apyrétique, la radiographie de rachis lombaire est normale. Les examens biologiques sont les suivants : VS 11 mm/h, CRP 153 mg/l, fibrinogène 3,5 g/L.

Que demandez-vous dans cette situation ?

- une IRM lombaire d'emblée
- des hémocultures
- un contrôle à la 12^{ème} heure de la VS, de la CRP

4) Une CRP à 200 mg/l doit faire évoquer en priorité les diagnostics suivants, sauf un, lequel ?

- infection bactérienne
- lupus érythémateux systémique
- périartérite noueuse
- maladie de Still de l'adulte
- cancer profond

5) Les protéines inflammatoires sont dites positives (leur taux sérique augmente au cours des syndromes inflammatoires) ou négatives (leur taux sérique diminue au cours des syndromes inflammatoires).

Quelle est ou quelles sont les protéines négatives de l'inflammation parmi les suivantes :

- haptoglobine
- albumine
- complément sérique

6) Une femme de 53 ans se plaint de dyspepsie, d'une asthénie et d'une fébricule depuis quelques mois. Il n'y a pas d'amaigrissement. Le reste de l'examen clinique est tout à fait normal. Les examens biologiques sont les suivants : VS 53 mm/h, CRP 54 mg/L, fibrinogène 6,7 g/L, phosphatase alcaline 493 U/L (normal < 200), bilirubine totale normale, TGO 1 fois et demie la normale, TGP 2 fois la normale, hémoglobine 12,5 g/dL, VGM 88 µg/3, plaquette 125 000/mm³, leucocytes 3 800/mm³ dont 2 800 neutrophiles et 500 lymphocytes.

A l'échographie, la rate est hétérogène, mesurée à 17/6 cm, le foie est augmenté de taille et homogène, la flèche hépatique est à 18 cm. Cette femme a fait il y a 6 ans un syndrome de Heerfordt avec uvéo-parotidite et adénopathies médiastinales. La sarcoïdose avait été confirmée par biopsie de glandes salivaires accessoires et aucun traitement n'avait été nécessaire. Voici le scanner abdominal.

Scanner abdominal : splénomégalie hétérogène, hépatomégalie homogène

Quel examen complémentaire vous paraît à ce stade être le plus utile et le plus raisonnable pour tenter d'avoir un diagnostic de certitude ?

- a) dosage de l'enzyme de conversion
- b) médiastinoscopie pour biopsie ganglionnaire
- c) splénectomie
- d) ponction biopsie hépatique

7) Un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose à neutrophile supérieure à $7000/\text{mm}^3$ peut être :

- a) une infection bactérienne
- b) une vascularite de type périartérite noueuse
- c) une maladie de Still de l'adulte
- d) une maladie périodique
- e) un cancer profond

8) Un syndrome inflammatoire au long cours associé à une éosinophilie supérieure à $500/\text{mm}^3$ peut avoir les origines suivantes :

- a) parasitose
- b) maladie de Churg et Strauss
- c) périartérite noueuse
- d) pemphigus
- e) maladie de Hodgkin

Réponses 1) C

Une VS normale n'élimine aucunement un syndrome inflammatoire si celui-ci est modéré. En cas de signes généraux ou fonctionnels non étiquetés, prescrire une VS simple ne suffit pas à éliminer un syndrome inflammatoire. La CRP peut être modérément élevée et le taux de fibrinogène peu modifié.

2) Réponse c

La VS est élevée mais il n'y a pas de syndrome inflammatoire comme en témoigne la normalité de la CRP et du taux de fibrinogène. L'hyperprotidémie fait suspecter une hypergammaglobulinémie. Du fait du tassement vertébral, un composant monoclonal est très probable, ce que va confirmer l'électrophorèse des protéines. Il s'agissait d'un myélome IgG κ . Le myélogramme fait dans un second temps confirme l'infiltration plasmocytaire (23 % de plasmocytes de morphologie anormale).

3) Réponse b et c

Un lumbago simple ne s'accompagne jamais de syndrome inflammatoire. La CRP est très élevée dissociée des autres paramètres inflammatoires. L'erreur technique est possible mais peu probable, le dosage de la CRP est fiable contrairement à la simple mesure de la VS qui reste artisanale. Il s'agit vraisemblablement d'un syndrome inflammatoire à son tout début, la CRP est une protéine inflammatoire de cinétique très rapide, elle augmente dans les trois premières heures d'un syndrome inflammatoire, la VS et le fibrinogène peuvent mettre plusieurs jours à augmenter significativement : du fait de leur cinétique plus lente. Le contrôle à la 12^{ème} heure va montrer une CRP à 212 mg/L, la VS est à 28 min/h. Les hémocultures reviennent positives à Staphylocoque doré. L'IRM lombaire est alors faite et confirme le diagnostic de spondylodiscite.

4) Réponse b

Le lupus érythémateux systémique s'accompagne rarement d'une élévation importante de la CRP, et son taux est souvent inférieur à 60 mg/L. Lorsqu'une valeur supérieure est retrouvée au cours d'une maladie lupique, il peut s'agir d'un épanchement des séreuses (pleurésie ou péricardite) ou d'un processus infectieux intercurrent.

5) Réponse b

Les **principales protéines de l'inflammation dites positives** sont les suivantes :

- f- CRP et protéine SAA dont les taux sont multipliés de 10 à 1000 selon les situations inflammatoires
- g- α 1-antichymotrypsine, α 1-protéase inhibiteur (« α 1-antitrypsine), α 1-glycoprotéine acide (orosomucoïde), haptoglobine et fibrinogène dont les taux varient de 2 à 10 fois la normale
- h- céruléoplasmine et composant du complément sérique dont les taux ne dépassent pas 2 fois la normale.

Les α 1-protéines migrent en région α 1 à l'électrophorèse et expliquent l'hyper- α 1-globulinémie parfois observée dans les syndromes inflammatoires intenses, l'haptoglobulinémie a une migration α 2 et explique les hyper- α 2-globulinémies que l'on peut observer au cours des syndromes inflammatoires. Le fibrinogène n'est pas exploré par l'électrophorèse des protéines qui se fait sur sérum. La CRP a une migration β - γ mais son taux reste trop faible pour modifier cette région électrophorétique. Les composants du complément, notamment le C3, ont une migration β à l'électrophorèse des protéines et peuvent expliquer parfois une tendance à l'hyper- β -globulinémie.

Les **principales protéines négatives de l'inflammation** sont : l'albumine, la préalbumine et la transferrine. Au cours des syndromes inflammatoires prolongés, on peut donc voir une hypoalbuminémie < à 30 g/L. Un syndrome inflammatoire avec hypoalbuminémie n'est pas donc pas toujours le témoin d'un syndrome néphrotique ou d'une entéropathie exsudative.

6) Réponse d

L'hépatosplénomégalie dans un contexte fébrile et inflammatoire fait craindre soit une pathologie infectieuse de type tuberculose ou une hémopathie, mais peut être l'expression d'une sarcoïdose viscérale. L'atteinte splénique y prend souvent un aspect hétérogène et pseudo-lymphomateux. Le dosage de l'enzyme de conversion n'apporte qu'un diagnostic indirect, la splénectomie de 1^{ère} intention ne doit pas être proposée sauf si elle est menaçante par sa taille, ce qui n'est pas le cas. La ponction biopsie hépatique a permis ici de confirmer le diagnostic de sarcoïdose montrant une infiltration granulomateuse gigantocellulaire sans nécrose. L'enzyme de conversion était élevée à 144 UI/L pour une normale entre 10 et 55, la scintigraphie au gallium avec des clichés à la 72^{ème} heure montrait une fixation hépatosplénique et médiastinale. Ces atteintes viscérales sarcoïdiques doivent être traitées par corticothérapie par voie générale.

7) Réponse : toutes les réponses sont bonnes.

8) Réponse : toutes les réponses sont bonnes. A cette liste on peut rajouter les allergies médicamenteuses, le syndrome hyperéosinophile.