



HAL
open science

Prise en charge des syndromes inflammatoires inexpliqués en médecine générale : enquête pratique auprès de 80 généralistes de Haute-Savoie

Danièle Chappuis

► **To cite this version:**

Danièle Chappuis. Prise en charge des syndromes inflammatoires inexpliqués en médecine générale : enquête pratique auprès de 80 généralistes de Haute-Savoie. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00740803

HAL Id: dumas-00740803

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00740803v1>

Submitted on 11 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE**

N°

**PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES
INEXPLIQUÉS EN MÉDECINE GÉNÉRALE
ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DE 80 GÉNÉRALISTES DE
HAUTE-SAVOIE**

**THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT**

Danièle CHAPPUIS

Née le 2 novembre 1979 à Thonon-les-Bains

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE*

Le 3 octobre 2012

Directeur de thèse : Dr MORATI Chafikai

DEVANT JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury Professeur BOUILLET Laurence

Membres du jury Professeur CARPENTIER Patrick

Professeur TOUSSAINT Bertrand

Docteur MORATI Chafika

Docteur LEMETTRE Patrick

** La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE**

N°

**PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES
INEXPLIQUÉS EN MÉDECINE GÉNÉRALE
ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DE 80 GÉNÉRALISTES DE
HAUTE-SAVOIE**

**THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT**

Danièle CHAPPUIS

Née le 2 novembre 1979 à Thonon-les-Bains

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE*

Le 3 octobre 2012

Directeur de thèse : Dr CHAFIKA Morati

DEVANT JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury Professeur BOUILLET Laurence
Membres du jury Professeur CARPENTIER Patrick
 Professeur TOUSSAINT Bertrand
 Docteur MORATI Chafika
 Docteur LEMETTRE Patrick

** La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

**Professeur des universités – Praticien Hospitalier
2011- 2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence

CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophthalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie

GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie

PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie

MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Merci au Dr Chafika Morati pour ta détermination et ta présence dans ce travail, pour le plaisir qu'il me fut de travailler sous ta coupole. J'ai eu la chance d'être ton interne, bénéficiant de ton enseignement, la chance de sentir ta motivation et ton humanité vis-à-vis de tes patients.

Un merci tout particulier à Monsieur le Professeur Jean-Louis Dupond pour l'attention portée à notre travail, votre relecture, vos pertinents conseils, votre magnifique esprit de synthèse. Nous vous sommes très reconnaissantes.

Merci à Madame le Professeur Laurence Bouillet pour avoir accepté sans hésitation de présider notre jury. Nous vous remercions pour votre précieux temps accordé.

Merci à Monsieur le Professeur Patrick Carpentier pour la gentillesse d'avoir accepté de juger notre travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité.

Merci à Monsieur le Professeur Bertrand Toussaint pour la gentillesse d'avoir accepté de juger notre travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité.

Merci au Dr Patrick Lemette, mon maître de stage en médecine générale, pour ton engagement dans cette discipline qui me tient tant à cœur, pour nos longues discussions sur notre système de santé, pour ta patience et la richesse de ton enseignement.

Merci au Dr Jérôme Jung pour votre aide pour la partie statistique de notre étude.

Merci à mes compagnons de médecine Elise, Déborah, Marie-Odile, Camille, Caroline, Julie, Sebastien et Annabelle pour ces études parcourues ensemble avec questionnement et passion.

Merci à mes parents, pour leur soutien tout au long de ces années d'étude.

Merci à Marc, pour ton soutien indéfectible, ta compréhension, ton écoute qui me permettent encore et toujours d'avancer.

A ma petite Léa-Line qui m'apporte tant de joie

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciplines et devant
l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois
de l'honneur et de la probité dans
l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à
l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au
dessus de mon travail. Je ne participerai à
aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y
passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race,
de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon
patient.*

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

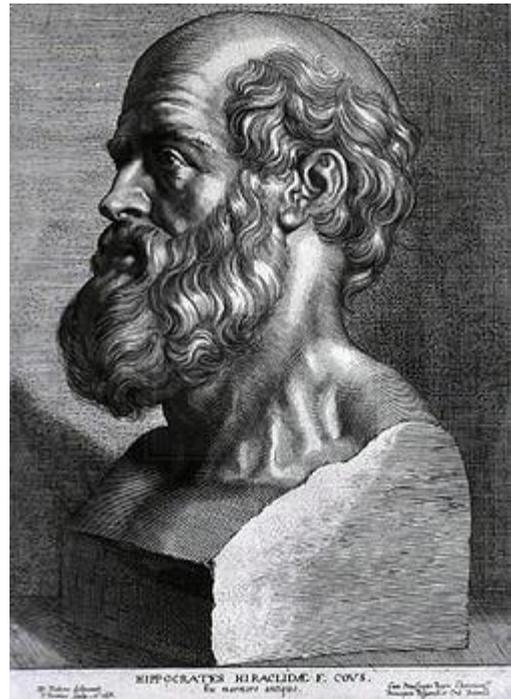


TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	2
I Introduction.....	3
II Le syndrome inflammatoire : Rappel	7
II.1 Historique	8
II.2 Bases de la réaction inflammatoire	8
II.3 Ses principaux marqueurs biologiques.....	12
II.3.1 Définition	12
II.3.2 Les protéines de l'inflammation	12
II.3.3 La vitesse de sédimentation	13
II.3.4 La CRP.....	14
II.3.5 La procalcitonine	15
II.3.6 Le profil protéique	16
II.4 La fièvre prolongée inexpliquée : évolution du concept au fil des décennies	17
II.4.1 Définition	17
II.4.2 Démarche diagnostique	17
II.4.3 Étiologies	21
II.4.4 Pronostic	24
II.5 Le syndrome inflammatoire inexpliqué : particularité par rapport à la fièvre prolongée inexpliquée	25
III Matériel et méthode	26
III.1 Matériel	27
Le questionnaire :.....	27
III.2 Méthode	28
III.2.1 Le principe	28
III.2.2 La population	28
III.2.3 Déroulement de l'enquête.....	29
III.2.4 Analyses statistiques	29
IV Résultats.....	31
IV.1 Statistiques descriptives	32
IV.1.1 L'échantillon de médecins généralistes	32
IV.1.2 Le syndrome inflammatoire inexpliqué.....	33
IV.1.3 Le syndrome inflammatoire sans point d'appel clinique.....	36
IV.1.4 Le syndrome inflammatoire restant inexpliqué après le bilan de 2 ^e ligne	43
IV.2 Statistiques analytiques	46
V Discussion.....	48
VI Conclusion	58
VII Bibliographie	60
VIII Annexes	69

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac anti-CCP	Anticorps anti peptides citrulinés
ANCA	Anticorps anti-cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles
ASP	Abdomen sans préparation
BAT	Biopsie de l'artère temporale
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique obstructive
CRP	Protéine C-Réactive
ECBU	Examen cyto- bactériologique des urines
EPS	Electrophorèse des protéines sériques
FAN	Facteur antinucléaire
FR	Facteur rhumatoïde
FUO	<i>Fever of unknown origin</i> = fièvre d'étiologie inconnue
HLA	Antigènes de leucocytes humains
IDR	Intra dermo réaction
NFS	Numération formule sanguine
ORL	Oto-rhino-laryngologue
SII	Syndrome inflammatoire inexpliqué
TAP	Scanner thoraco- abdomino- pelvien
TDM	Tomodensitométrie
VS	Vitesse de sédimentation

I INTRODUCTION

La réaction inflammatoire constitue une ligne de défense de l'organisme, non spécifique, dirigée contre des agressions qui sont infectieuses le plus souvent, mais aussi traumatiques, tumorales et auto-immunes. Cette réaction se pérennise quand l'organisme n'arrive plus à contrôler celle-ci, ou lorsqu'il y a une défaillance des mécanismes de rétrocontrôle.

La réaction inflammatoire se traduit par des signes cliniques : rougeur, chaleur, douleur, œdème au niveau local, altération de l'état général, associés sur le plan biologique à des modifications significatives des concentrations sanguines des différentes protéines de l'inflammation.

Le syndrome inflammatoire, toujours témoin d'une pathologie organique sous-jacente, peut prendre l'apparence d'un **syndrome inflammatoire inexplicé** (SII) , défini par la persistance d'une élévation des taux sériques de la Protéine C Réactive (CRP) supérieure à 10 mg/l, après 3 semaines d'évolution, sans qu'aucun point d'appel clinique ne se dégage après un interrogatoire et un examen clinique rigoureux et que le bilan biologique et radiologique de première intention n'apporte aucune orientation (17, 23).

Cette situation nécessite alors une démarche diagnostique complexe qui met en cause, comme dans le cas des fièvres prolongées inexplicées, plus de 200 maladies différentes. En effet le cadre étiologique des SII recouvre globalement celui des fièvres prolongées inexplicées, de sorte que la démarche diagnostique est sensiblement la même et a fait l'objet de plusieurs mises au point (1, 6, 9, 20).

Mais la démarche du médecin généraliste ne recoupe pas toujours celle du spécialiste hospitalier. En effet, le médecin généraliste utilise une démarche décisionnelle spécifique, déterminée par la prévalence et l'incidence des maladies dans le contexte des soins primaires. Ainsi, la valeur prédictive d'un signe est différente en soins primaires du fait de la fréquence plus faible des maladies graves. Le généraliste peut utiliser le facteur temps et la réévaluation à distance, en lien avec les données

épidémiologiques locales. Il a la particularité de voir les patients à un stade peu évolutif (39, 40). En outre, la médecine générale se doit de veiller à une utilisation efficace des ressources du système de santé, à travers la coordination des soins et la gestion du recours aux autres spécialités (39, 40). Un syndrome inflammatoire est présent dans tant d'affections en soins primaires, le plus souvent bénignes, qu'il n'est pas toujours aisé de déterminer celles qui devront faire l'objet d'un bilan plus approfondi, d'autant que peu d'études ont été consacrées aux pratiques diagnostiques face à un SII en médecine ambulatoire (6, 7, 30).

Telles sont les raisons pour lesquelles il nous est apparu intéressant d'étudier l'attitude des généralistes dans une telle situation.

Le but de ce travail a été de préciser, à partir d'une étude qualitative, les caractéristiques des pratiques professionnelles des médecins généralistes en cas de SII et de voir si elles sont homogènes et adéquates, en conformité avec les recommandations publiées dans la littérature récente.

Un questionnaire de pratiques professionnelles a ainsi été adressé aux médecins généralistes de la Haute-Savoie. L'étude des résultats a eu pour but de tenter de répondre à plusieurs questions :

- Quand et comment le médecin généraliste recherche-t-il un syndrome inflammatoire ?
- Quels examens complémentaires prescrit-il en première intention pour sa démarche diagnostique ?
- Si le syndrome inflammatoire reste inexpliqué après ce premier bilan, demande-t-il d'autres examens, et si oui, lesquels, ou s'adresse-t-il directement à un spécialiste ? Et dans quel délai ?
- Cette situation clinique lui pose-t-elle des difficultés, et, dans l'affirmative, dans quelle mesure une aide pourrait-elle lui être apportée ?

En fait, l'objectif secondaire de cette étude est de tenter d'améliorer la prise en charge diagnostique des patients ayant un syndrome inflammatoire inexpliqué, potentiellement grave, grâce à une meilleure coordination ville-hôpital.

II LE SYNDROME INFLAMMATOIRE : RAPPEL

II.1 Historique

Les descriptions des manifestations cliniques locales du syndrome inflammatoire remontent au temps de l'Antiquité grecque.

Ainsi, Giovanni Maria Scavini, dans son *Précis historique de la doctrine de l'inflammation depuis Hippocrate jusqu'à nos jours* publié en 1811 à Turin cite Hippocrate (460 – 370 av. J.-C.) : « (il) a observé l'inflammation dans tous les organes où elle a coutume de se manifester ; il en a connu les formes diverses, ainsi que les circonstances qui en favorisent le développement. »

Il cite aussi Gallien (131 – 201 ap. J.-C.) : « Tous les auteurs tant anciens que modernes sont convenus de donner le nom général d'inflammation au gonflement plus ou moins étendu de quelques parties du corps vivant, accompagné de chaleur, de rougeur, de tension, d'une douleur ordinairement pulsative, et très souvent de la fièvre. ». La description de l'inflammation *Rubor, Calor, Tumor, Dolor*, encore en usage aujourd'hui, est, elle, attribuée à Celse, médecin romain du Ier siècle av. J.-C.

II.2 Bases de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est l'ensemble des moyens mis en œuvre par l'organisme pour faire face à une agression, qu'elle soit infectieuse, immunologique, tumorale, physique ou chimique (4).

Selon son intensité, cette réaction se traduit au niveau clinique par des signes locaux qualifiés de signes cardinaux : œdème, rougeur, douleur et chaleur, plus ou moins accompagné de phénomènes généraux tels la fièvre, un amaigrissement, une asthénie, une anorexie, une fonte musculaire, une insomnie (23, 30).

Toujours témoin d'une pathologie organique, elle n'est spécifique d'aucune cause (tableau 1) (4).

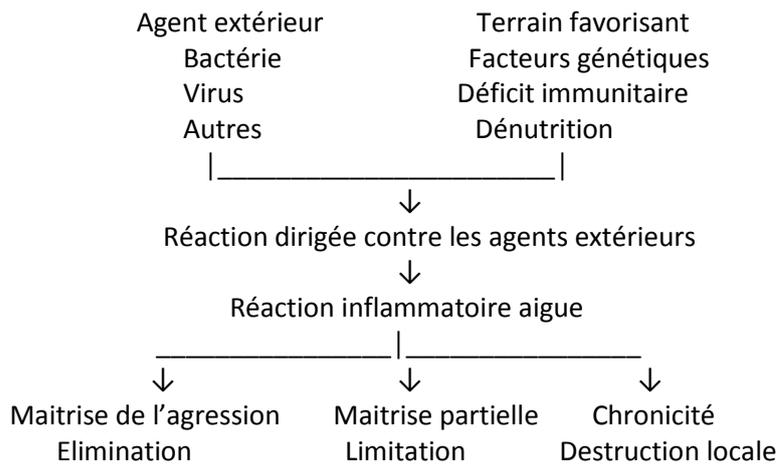


Tableau 1 : Les différentes modalités évolutives de la réaction inflammatoire. (21)

La réponse inflammatoire dépend aussi de l'état général du patient, c'est-à-dire de son âge, de son état nutritionnel, de son état de stress (23).

Le plus souvent, cette réponse conduit à la guérison. Elle facilite l'élimination de l'agresseur puis stimule la réparation de tissus lésés pour recouvrer son intégrité (22, 23).

Cette réaction inflammatoire se déroule en trois phases (4, 22, 24, 30) :

- **L'initiation :**
 - Le danger est vite détecté par la famille des récepteurs Toll qui reconnaissent des motifs moléculaires communs à différents microorganismes (22). Une réponse rapide non spécifique, l'immunité innée, se met en place avec activation du complément, des monocytes, des macrophages et du système de coagulation (24).
- **La phase d'amplification :**
 - L'amplification est initialement un phénomène local :

Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages migrent sur le site inflammatoire, puis phagocytent et libèrent des substances vasoactives, microbicides et protéolytiques (radicaux libres oxygénés entre autres) (22).

Deux importantes cytokines sont alors principalement secrétées par les macrophages : l'Interleukine 1 (IL1) et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α). L'IL1 et le TNF α jouent un rôle dans la néovascularisation, l'activation cellulaire et le chimiotactisme du site inflammatoire (22). Ils augmentent en effet les molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, pour aider à la migration extravasculaire des cellules inflammatoires. Des cellules mésenchymateuses prolifèrent. La matrice locale est détruite. A ce stade, les capacités à reconstruire sont absentes.

- Secondairement, le processus se généralise :

Les cytokines IL1 et TNF α jouent un rôle au niveau du cerveau expliquant la fièvre et l'asthénie, au niveau de la moelle osseuse entraînant hyperleucocytose et thrombocytose, au niveau des muscles amenant à une amyotrophie progressive, et elles stimulent le foie, via l'IL6 pour la production de protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène, ferritine, haptoglobine...)(4, 22, 24, 30).

Elles activent aussi les lymphocytes B et T, conduisant à la réaction d'immunité spécifique dite adaptative. Les lymphocytes T vont avoir deux profils de cytokines différents : soit TH1 qui conduit à une immunité de médiation cellulaire ; soit TH2 qui stimule une réponse de médiation humorale (22).

- **La phase de réparation :**

- La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de contrôle de la phase d'amplification. Une régulation se met en place avec la synthèse de cytokines « anti-inflammatoires », inhibiteurs naturels comme les récepteurs solubles qui se lient et piègent IL1 et TNF α . Des anti-protéases vont désactiver la cascade protéolytique et limiter ainsi la destruction du tissu conjonctif. Des antioxydants vont aussi limiter l'action des radicaux libres instables. La réaction inflammatoire est alors stabilisée. Une fois l'agresseur éliminé, cette réaction s'éteint peu à peu. Le tissu initial cicatrise grâce à la prolifération du tissu de soutien, la régénération du tissu différencié et l'apparition d'une fibrose et d'une néovascularisation. L'intégrité de ce tissu est alors restaurée (22).

Néanmoins, parfois, cette réaction inflammatoire n'est pas contrôlée. Elle est soit inadaptée (allergies, maladies auto-immunes) ; soit persistante quand le traitement de la cause n'est pas efficace (16).

Le déséquilibre immunitaire reste bloqué soit en TH1 avec une immunité cellulaire excessive comme dans la maladie de Crohn, les granulomatoses, soit en TH2 avec une immunité humorale excessive productrice d'anticorps comme dans les maladies auto-immunes.

Une partie de cette réponse inflammatoire est déterminée par le patrimoine génétique. En effet, toutes les protéines de l'inflammation et le système HLA sont tributaires du code génétique. Et toute mutation peut entraîner une dérégulation de cette réaction inflammatoire. Ce qui explique en partie la grande variété possible de maladies, et leur gravité variable (21, 23).

Quand la réponse inflammatoire est inadaptée, elle se prolonge et devient délétère. L'inflammation se chronicise. Elle conduit à une altération de l'état général, voire

parfois à une amylose de type AA liée à une sécrétion chronique excessive de la protéine amyloïde SAA.

A l'heure actuelle, les inhibiteurs naturels de la réaction inflammatoire sont à l'origine de nouvelles approches et de nouvelles molécules thérapeutiques tels les anti-TNF α et les inhibiteurs de l'Il-1. Ces nouvelles molécules thérapeutiques révolutionnent la prise en charge de certaines pathologies (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn...) (21 ET SITE DE L'HAS). La famille des récepteurs Toll sont aussi des cibles potentielles prometteuses pour des nouvelles thérapeutiques.

II.3 Ses principaux marqueurs biologiques

II.3.1 Définition

Le syndrome inflammatoire correspond au niveau biologique à un ensemble des perturbations qui accompagnent la réaction inflammatoire :

- L'augmentation de la VS.
- L'augmentation des protéines de l'inflammation, avec sa traduction sur l'EPS.
- Des anomalies sur l'hémogramme : anémie, hyperleucocytose et thrombocytose (16, 19).

Traditionnellement, un syndrome inflammatoire se définit par l'élévation d'au moins deux protéines de l'inflammation ou de l'élévation de la VS et d'une protéine de l'inflammation. Néanmoins, actuellement, l'élévation de la CRP permet, à elle seule, d'affirmer la réalité de l'inflammation (16, 22, 23).

II.3.2 Les protéines de l'inflammation

Une protéine de l'inflammation est définie comme étant une protéine dont la concentration est modifiée d'au moins 25% en cas de réaction inflammatoire (16).

Selon la Commission des Protéines de la Société Française de Biologie Clinique, les protéines de l'inflammation doivent répondre à cinq critères :

- Dépendance exclusive de la réaction inflammatoire.
- Dépendance de l'étiologie clinique de l'inflammation.
- Cinétique rapide d'évolution.
- Augmentation significative même au cours d'une inflammation modérée.
- Dosage précis et d'exécution rapide.

Ces protéines sont nombreuses. Elles regroupent des anti-protéases, des protéines de transport, des fractions du complément, des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse, et d'autres protéines jouant à différents niveaux.

La plupart de ces protéines voient leur taux augmenter en cas d'inflammation. Tel est le cas du fibrinogène, de la procalcitonine, du sérum amyloïde A (SAA), de l'orosomucoïde, l'alpha-antitrypsine, la ferritinémie, les fractions du complément, la céruloplasmine. Seules quelques-unes, dites protéines négatives, ont un taux qui diminue ; ce sont la transferrine, la préalbumine, la fibronectine et l'apoprotéine A1. (16)

Elles sont classées selon leur cinétique, c'est-à-dire leur vitesse de modification dans le sang, et en fonction de leur amplitude de variation. (16)

La plupart sont synthétisées par le foie, sous la principale influence de l'IL6.

II.3.3 La vitesse de sédimentation

J. Hunter décrit, dans son traité publié en 1794, que la partie rouge du sang sédimente plus vite lors de certaines inflammations. Pour lui, cela est dû à « un sang plus lourd ».

Néanmoins, la découverte de la vitesse de sédimentation (VS) est attribuée à R. Fahraeus (1888 – 1868) qui en a décrit les premières anomalies, et à E. Biernacki qui a expliqué la méthode de mesure en 1894.

La méthode a été introduite et utilisée en médecine dès 1924 suite aux travaux de Westergren (adjonction de citrate) et adoptée à cette date par le comité de

standardisation international en héματο. En 1935, Wintrobe a proposé de rendre le sang incoagulable par adjonction d'oxalate, d'ammonium et de potassium.

Ce test simple, peu onéreux, consiste à placer du sang anticoagulé dans un tube vertical. Les protéines de l'inflammation, chargées négativement, entraînent la formation de rouleaux de globules rouges. La distance parcourue par les globules rouges sédimentés dans ce tube est alors mesurée en millimètres à une heure (seule donnée prise en compte en pratique), puis à deux heures du début (16).

80% de la valeur de la VS est liée à l'augmentation du fibrinogène. Et comme le fibrinogène, la VS augmente 48 à 96h après le début de la réaction inflammatoire, sa cinétique est ainsi très lente.

La VS varie en fonction de l'âge et du sexe. Ses valeurs seuils sont chez l'homme : $\text{âge}/2$; et chez la femme : $(\text{âge}-10)/2$ (16).

Bien qu'elle soit surtout le reflet de l'augmentation du fibrinogène, elle est tributaire de nombreux autres facteurs. La VS peut alors être faussement élevée comme c'est notamment le cas pendant la grossesse, chez les obèses, en cas d'anémie, d'hypercholestérolémie, d'hypergammaglobulinémie, d'insuffisance rénale. Et elle peut être aussi faussement normale en cas de polyglobulie, de CIVD, de cryoglobulinémie. La VS manque ainsi de sensibilité et de spécificité (16, 30).

D'intérêt limitée, elle reste néanmoins, mis à part les réserves sus citées, un bon indicateur de désordres protidiques présents dans le sérum, portant sur les protéines de l'inflammation ou les immunoglobulines , « car si elle n'est spécifique de rien, elle est indicatrice de presque tout » (23).

II.3.4 La CRP

La CRP fut découverte en 1930 par W. Tillet et T.Francis dans le sérum de patients ayant une inflammation aiguë (36).

Dans la réponse inflammatoire, cette protéine se lie aux cellules altérées et aux substances étrangères facilitant leur opsonisation, la sécrétion de cytokines et l'activation du complément. Son augmentation est spécifique de l'inflammation (16).

Chez 99% des sujets sains, la concentration de CRP est inférieure à 10 mg/l (16).

Sa cinétique est rapide puisqu'elle varie dès la 6^e heure. Son taux qui peut varier d'un facteur 10 à 100, diminue 48h après la fin de l'agression et se normalise en une dizaine de jours (22, 19).

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire, la synthèse de la CRP reste assurée, bien que des taux moindres soient observés (16).

En dehors d'une poussée de la maladie lupique, il n'y a pas de cause de non augmentation de la CRP au cours d'une réaction inflammatoire. Ce marqueur a ainsi une très bonne sensibilité (16).

Pour toutes ces raisons, la CRP est le meilleur marqueur biologique disponible actuellement (22).

Son taux peut orienter vers la pathologie en cause : un taux supérieur à 50 mg/l associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique ou un taux supérieur à 150 mg/ associé à une polynucléose témoigne le plus fréquemment d'une étiologie infectieuse bactérienne (5, 16).

II.3.5 La procalcitonine

Ce marqueur de l'inflammation s'élève fortement dans les infections bactériennes (16). Ce marqueur serait ainsi intéressant pour repérer les infections bactériennes quand un patient présente une inflammation. Mais une forte élévation peut aussi s'observer dans quelques autres situations, comme dans les brûlures étendues, la pneumonie chimique, le coup de chaleur (16).

Son seuil pathologique difficile à établir et son manque de spécificité n'en font pas un marqueur protéique courant actuellement (16, 22).

II.3.6 Le profil protéique

Ce concept de profil protéique inflammatoire est apparu en 1984, mis au point par Giraudet (56).

Le principe est de juxtaposer sur un même graphique plusieurs protéines plasmatiques, dont les résultats sont donnés en pourcentage des valeurs usuelles, normalisées par rapport à l'âge et au sexe. Les protéines dosées sont la CRP, la fraction C3 du complément, les immunoglobulines IgA, IgG et IgM, les couples transferrine/albumine et haptoglobine/orosomucoïde (16).

Son intérêt est de mettre en évidence certains mécanismes physiopathologiques inapparents sur les tests biologiques standards liés ou non à l'inflammation, comme l'hémolyse, la carence martiale, l'activation du complément, les dysglobulinémies mono ou polyclonales (4, 16, 25, 26).

Dans une étude prospective publiée en 1996, sa lecture en 2^e intention par deux médecins entraînés, en connaissance du contexte clinique et des examens biologiques de base, a permis une aide au diagnostic chez 22% des patients ayant un syndrome inflammatoire inexpliqué (26). Le profil protéique est reproductible dans le temps, et apporte une aide au diagnostic, en particulier dans les maladies systémiques (26).

II.4 La fièvre prolongée inexplicée : évolution du concept au fil des décennies

Une vaste littérature a été publiée sur ce thème (1, 2, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 32, 33). La plupart de ces études a été centrée sur la démarche diagnostique et a recensé les principales affections en cause.

II.4.1 Définition

Petersdorf en 1961 la définit comme une fièvre durant plus de trois semaines, constatée à plusieurs reprises, supérieures à 38,3°C, au diagnostic indéterminé après une semaine d'investigations hospitalières (1).

En 1991, Durack et Street revisitent cette définition. Ils proposent de remplacer une semaine d'hospitalisation par 3 consultations en externes ou 3 jours d'hospitalisation. Ils proposent aussi de séparer ces fièvres en 4 catégories : classique, avec neutropénie, nosocomiale, et patient atteint du SIDA, car les profils étiologiques sont sensiblement différents (2).

En 1999, une nouvelle définition est proposée par de Kleijn, Knockaert et Van Der Meer. Elle a pour but d'élargir le cadre en incluant les syndromes inflammatoires prolongés avec une température inférieure à 38,3°C, et d'exclure les patients immunodéprimés (13). Cette nouvelle définition a confirmé son intérêt puisque, d'après une étude de 2009, en appliquant la démarche diagnostique habituelle de la FUO aux patients ayant un syndrome inflammatoire inexplicé sans fièvre, les profils étiologiques ont été similaires (en proportions un peu différentes), tout comme la contribution du PET-scan et le devenir de ces patients (3).

II.4.2 Démarche diagnostique

La recherche du diagnostic est primordiale car la cause peut-être grave, parfois curable. Cette quête est un défi, un exercice délicat tant les étiologies sont nombreuses (plus de 200 causes recensées) (1, 15).

Et quand le médecin se retrouve face à plusieurs hypothèses, la logique veut, en vertu de l'application du principe du rasoir d'Occam, de toujours préférer la plus simple (15).

La pierre angulaire de la démarche repose sur la clinique. L'interrogatoire et l'examen clinique sont en effet les clés de voûte du diagnostic. Complètes et surtout répétés, ils apportent une contribution au diagnostic respectivement dans $\frac{3}{4}$ et $\frac{2}{3}$ des cas (23).

L'interrogatoire s'attache à reconstituer les antécédents médicaux-chirurgicaux du patient (prothèse, primo infection tuberculose dans l'enfance, cancer en rémission, TVP), ses habitudes de vie (origine ethnique, voyage à l'étranger, contact avec des animaux, profession, prise de médicaments) et l'histoire de la maladie actuelle avec les symptômes fonctionnels associés (16).

L'examen clinique est tout aussi complet et minutieux (5, 16) :

- Palpation des aires ganglionnaires, recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie.
- Examen cardio-vasculaire à la recherche d'un souffle cardiaque ou vasculaire, d'une abolition d'un pouls temporal, palpation des mollets.
- Examen de la sphère ORL avec l'état dentaire, les tympans, les sinus, les cartilages, les glandes salivaires, la thyroïde et recherche de la présence d'une hypertrophie gingivale, d'aphtes.
- Examen ophtalmique avec épisodes d'uvéites, de kératite, présence d'un syndrome sec oculaire.
- Examen pulmonaire pour dépister un foyer de condensation, des crépitants « velcro », un épanchement.
- Examen ostéo-articulaire avec recherche d'un épanchement intra articulaire, une synovite.
- Examen cutané pour déceler une éruption malarique, un livedo, un érythème noueux, un psoriasis, un rash cutané, des anomalies des extrémités, un faux panaris d'Osler.

- Examen abdominal avec recherche d'une sensibilité du foie, de la vésicule, du cadre colique, de signes fonctionnels digestifs.
- Examen génito-urinaire avec réalisation d'une bandelette urinaire, les touchers pelviens, recherche d'un contact lombaire, chez la femme palpation des seins, recherche de leucorrhée, de saignements inhabituels, de douleur pelvienne, et chez l'homme palpation des organes génitaux externes.
- Examen neuro-musculaire à la recherche de myalgies à la palpation, un déficit sensitivo-moteur.

Des protocoles de prise en charge initiale ont été proposés (12). Bien qu'il n'y ait de consensus général, quelques examens paracliniques de base sont systématiques, avant que la fièvre ne soit qualifiée d'inexpliquée.

Ainsi, au niveau biologique, certains auteurs proposent de limiter les examens au minimum (5, 8, 9, 20, 33) et suggèrent d'initier le bilan par :

- la NFS ;
- le ionogramme avec la créatinémie ;
- l'électrophorèse des protéines sériques ;
- le bilan hépatique ;
- une ECBU ;
- des hémocultures.

Certains de ces auteurs rajoutent à cette liste (5, 8, 9, 20, 33) :

- l'IDR à la tuberculine ;
- le taux de Lactate déhydrogénase (LDH) ;
- le frottis sanguin ;
- des sérologies, orientées par les données épidémiologiques régionales ;
- un bilan immunologique : dosage des anticorps anti-nucléaires, du facteur rhumatoïde, des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires (ANCA) ...
- de certains marqueurs tumoraux : ACE...

Au niveau de l'imagerie, ces mêmes auteurs recommandent :

- la radiographie thoracique ;
- l'échographie abdomino-pelvienne ;
- la radiographie ou le scanner des sinus ;
- le panoramique dentaire ;
- et l'échographie cardiaque en cas de facteur de risque.

A ce stade, si la cause n'est pas retrouvée, le patient a alors une fièvre prolongée inexpliquée. La démarche dépend alors de l'état général du patient :

- S'il présente des signes de gravité, une altération de l'état général, le patient est réévalué :

Des nouveaux examens radiologiques sont proposés: soit un scanner thoracique-abdomino-pelvien, dont la rentabilité diagnostique est de 20-25% (5, 46), soit un PET Scan au 18-FDG. Cet examen permet d'identifier un foyer hyper-métabolique inflammatoire, infectieux ou néoplasique. D'après plusieurs études, il permet de poser le diagnostic dans 30% des cas (29, 47). Mais il est plus cher, moins accessible et présente entre 10 et 30% de faux positifs (15, 29). Enfin, dans la mesure où le diagnostic définitif est établi par l'examen morphologique d'une biopsie tissulaire dans 25 à 30% des cas (15), les examens doivent s'attacher à identifier le meilleur site à biopsier.

Il peut s'agir de la peau, de la moelle osseuse, d'un ganglion, du foie, du rein, d'une glande salivaire accessoire, en fonction des signes d'orientation cliniques ou biologiques (15, 23).

Parfois, lorsque le patient présente une altération de l'état général, sans qu'aucun diagnostic précis ne se dégage, un traitement thérapeutique d'épreuve peut être proposé. Il peut s'agir d'une antibiothérapie à large spectre ou ciblée sur les germes intracellulaires (macrolides ou tétracyclines), d'un traitement antituberculeux ou de corticoïdes. Ce test thérapeutique peut permettre de raccourcir le délai diagnostic, d'orienter sur l'étiologie, et de soulager le patient (5, 15, 16).

- Mais si à ce stade, le patient ne présente pas d'altération de l'état général, le pronostic est généralement bon. Quand le premier bilan et l'imagerie ne retrouve pas de point d'appel, on peut quasi exclure le diagnostic de cancer. Certains auteurs proposent alors de suspendre les investigations, et de maintenir le patient sous surveillance (8, 12, 20, 16).

Cette démarche a néanmoins certaines limites chez la personne âgée. L'interrogatoire est plus difficile puisque les antécédents sont plus nombreux, les patients sont souvent mal entendants, atteints de troubles mnésiques. L'examen clinique est plus fruste ; des anomalies sont souvent retrouvées sans lien avec le problème diagnostic (variation individuelle plus forte). Les examens complémentaires sont moins bien supportés (18). Néanmoins, sans signe d'appel chez une personne âgée de plus de 50 ans avec un syndrome inflammatoire biologique, une biopsie doit être pratiquée : celle de l'artère temporale (9, 17).

II.4.3 Étiologies

Les étiologies des FUIO / SII sont nombreuses. Environ 200 causes sont en effet répertoriées (12).

Ces étiologies se regroupent en 4 catégories (5, 12, 16) :

- Les infections.
 - Les plus fréquemment retrouvées sont:
 - la tuberculose avec des formes extra-pulmonaires ;
 - l'endocardite ;
 - des infections focales (abcès profond abdominal, sinusite sphénoïdale, abcès dentaire, pleurésie, angiocholite) ;
 - des infections virales à EBV ou au CMV.
- Les maladies systémiques avec :
 - les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde) ;

- les connectivites (LED, syndrome de Gougerot-Sjögren) ;
- les vascularites (comme la maladie de Horton) ;
- les granulomatoses (sarcoïdose).
- Les cancers :
 - les hémopathies avec les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les syndromes myéloprolifératifs ;
 - un cancer solide tel le cancer du rein où la fièvre est un syndrome paranéoplasique, l'adénocarcinome colique, une tumeur sarcomateuse.
- Les autres causes :
 - une origine vasculaire comme dans l'embolie pulmonaire, l'anévrisme de l'aorte abdominale, la résorption d'un hématome ;
 - une origine endocrinienne comme dans l'hyperthyroïdie ;
 - une origine médicamenteuse ;
 - une dysrégulation thermique autonome ;
 - ou encore une fièvre factice.

Souvent, la cause n'est pas une maladie rare mais l'expression inhabituelle d'une maladie classique (1, 9, 12).

A ces catégories s'ajoutent les maladies restées sans diagnostic. Leur incidence augmente au fur et à mesure des études : 7% en 1961, 25% en 1992, 34% en 2003 pour atteindre 50% en 2008. L'accroissement de ces chiffres reflète la nécessité d'avoir des diagnostics de certitudes, possibles grâce au développement des techniques biologiques et d'imagerie modernes (1, 11, 15).

Ainsi, avec l'évolution technologique, certains auteurs ont espéré voir reléguées dans le passé les FUO, ce qui ne fut malheureusement pas confirmé (12).

En fait, ces progrès ont permis de diagnostiquer beaucoup plus rapidement certaines maladies, avant qu'elles ne soient étiquetées FUO. En ce qui concerne l'imagerie, l'utilisation plus précoce et plus large de l'échographie et du scanner ont permis

notamment d'établir le diagnostic de tumeur ou d'infection des voies biliaires plus rapidement. Il en est de même pour la pratique de tests biologiques, comme les dosages enzymatiques, les sérologies bactériennes et virales, et des tests d'auto-immunité qui sont maintenant de pratique courante. Les progrès thérapeutiques ont également fait presque disparaître certaines causes de F.U.O. dans notre pays comme ce fut le cas pour le rhumatisme articulaire aigu (10, 11).

Le tableau suivant illustre les changements dans la prévalence des causes de F.U.O. selon les études en fonction du temps.

Séries Causes	Petersdorf 1961 (1)	Knockaert 1992 (10)	Knockaert 2003 (12)
Infections	36%	22%	20%
Maladies de système	17%	21%	23%
Néoplasies et hémopathies	19%	7%	10%
Autres causes	21%	24%	13%
Sans diagnostic	7%	26%	34%

Tableau 2 Evolution des pourcentages des grands cadres étiologiques dans 3 études entre 1961 et 2003.

Ce tableau indique que les grandes catégories de F.U.O. restent les mêmes, mais avec un changement significatif en terme d'incidence.

Les causes infectieuses et néoplasiques ont vu leur prévalence régresser, les maladies inflammatoires non infectieuses sont restées stables, avec une tendance à augmenter. Les maladies de système sont des causes de plus en plus affirmées car la fièvre peut rester isolée plusieurs semaines ou mois avant que le tableau clinique ne s'enrichisse de manifestations typiques (10, 32).

Ce spectre fut profondément modifié par l'apparition du SIDA et son lot d'infections opportunistes, et des maladies nouvelles ou émergentes ont été répertoriées comme la maladie de Lyme, les fièvres hémorragiques avec syndrome rénal, les infections dues au CMV, les syndromes auto inflammatoires (12).

Chez les personnes âgées, le spectre diagnostique est sensiblement le même avec néanmoins plus d'infections et une même proportion de cancers. Une mention à part doit être accordée à la maladie de Horton qui représente 15% des causes de F.U.O., avec parfois des patients qui ont une artère temporale battante (12, 13, 17).

II.4.4 Pronostic

II.4.4.1 Mortalité

- Dans l'étude de Petersdorf, 32 patients/100 sont décédés de la maladie responsable de la fièvre (1).
- Dans l'étude de Knockaert de 2003, 11% sont décédés, surtout de leucémie, lymphome, tuberculose et d'embolie pulmonaire. Les maladies hématologiques furent les plus meurtrières puisqu'elles représentaient 11% des diagnostics et 50% des décès (12).

II.4.4.2 Patients restés sans diagnostic

Le pronostic des patients restés sans diagnostic est habituellement bon avec souvent une disparition de la fièvre en quelques semaines, sans séquelles (10).

Dans la série de Knockaert de 2003, le pronostic vital des patients sortis de l'hôpital sans diagnostic a été favorable. Pour 30% d'entre eux, le diagnostic a été fait secondairement, et la plupart des autres ont eu des résolutions spontanées (12).

II.5 Le syndrome inflammatoire inexpliqué : particularité par rapport à la fièvre prolongée inexpliquée

Rare sont les études sur le syndrome inflammatoire inexpliqué. Le praticien se fonde essentiellement dans sa pratique sur la démarche des FOU (16). Ce qui d'après une étude de 2009 est parfaitement acceptable dans la mesure où les cadres étiologiques retrouvés sont les mêmes. En présence d'un syndrome inflammatoire inexpliqué, un arbre décisionnel a été proposé en 1997 en France par Grasland et Pouchot. Dans la procédure diagnostique on retrouve parmi les éléments clés du diagnostic la valeur de l'interrogatoire et de l'examen clinique soigneux ; les examens complémentaires de première intention ont été identiques à ceux de la FOU (19).

La fièvre est un des signes généraux inconstants d'une inflammation. Dans une étude de 2002, seuls 39% des patients avec un syndrome inflammatoire inexpliqué avait de la fièvre (14). Et seuls les patients avec une hyperthermie habituelle, une fièvre d'origine endocrinienne ou une fièvre factice ne présentent pas de syndrome inflammatoire (5).

Le pronostic des malades restés sans diagnostic aux termes de l'hospitalisation est globalement bon : $\frac{1}{3}$ de régression spontanée du syndrome inflammatoire, $\frac{1}{3}$ de diagnostic fait à distance (surtout des maladies inflammatoires) et $\frac{1}{3}$ de persistance du syndrome sans aggravation. La persistance d'un syndrome inflammatoire n'est pas synonyme de mauvais pronostic (14).

III MATÉRIEL ET MÉTHODE

OBJECTIFS

Notre travail a eu pour objectif d'illustrer la démarche diagnostique des médecins généralistes face à un syndrome inflammatoire, de déterminer quand et comment ils le recherchent, et quelle est leur attitude lorsque aucun point d'appel ne se dégage, autrement dit lorsque le syndrome inflammatoire leur paraît inexplicable.

III.1 Matériel

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle non randomisée.

Le questionnaire :

Nous avons élaboré un questionnaire (voir annexe 1) comportant quatre parties :

- 1^{re} partie : profil du médecin avec son sexe, sa durée d'installation, son milieu d'exercice et le nombre de consultation par semaine ;
- 2^e partie : motif de recherche d'un syndrome inflammatoire et les marqueurs utilisés ;
- 3^e partie : la démarche diagnostique initiale devant la découverte d'un syndrome inflammatoire sans point d'appel clinique ;
- 4^e partie : la démarche quand le syndrome inflammatoire reste inexplicable.

Il a été relu par une dizaine de jeunes médecins généralistes remplaçants (anciens co-internes pour la plupart) pour tester la compréhension et la cohérence du questionnaire, pour le perfectionner.

Le questionnaire a été élaboré via le module « forms » de Google Documents, à partir de l'adresse Gmail de l'auteur de ce travail.

Il a ensuite été transmis aux médecins par Internet ou par version papier.

Par courrier électronique, les médecins ont reçu une page d'introduction avec le lien pour le questionnaire. Une fois validées, les données étaient directement portées dans

le tableau Google Documents. Cette technique permettait de limiter ainsi les risques de retranscription.

Par papier, les médecins recevaient une enveloppe avec la même page d'introduction, le même questionnaire, avec une enveloppe pré-timbrée à l'adresse postale de l'auteur. Une fois reçues, les données étaient retranscrites via la version internet.

III.2 Méthode

III.2.1 Le principe

Il s'agit d'un audit de pratiques reposant sur une enquête déclarative.

III.2.2 La population

Le recrutement principal fut la liste des médecins généralistes du bassin annecien étendue, élaborée sur la base des informations données par les pages jaunes.

Deux autres recrutements, moindre, furent quatre médecins ayant contacté le service d'infectiologie - médecine interne de l'hôpital d'Annecy sur ce sujet et acceptant de répondre au questionnaire (donc des médecins connaissant le réseau et se sentant concernés), ainsi que la diffusion par courrier électronique volontaire du questionnaire par trois médecins généralistes aux médecins de leur connaissance dans la vallée du Giffre en Haute Savoie (20 médecins) et dans le pays de Gex dans l'Ain (8 médecins).

- Critères d'inclusions :
 - médecins généralistes installés, avec pour objectif de cibler ceux exerçant une activité de médecine générale classique avec une patientèle régulière.
- Critères d'exclusions :
 - médecins généralistes non conventionnés pour pratique orientée (homéopathie, ostéopathie, psychiatrie) ;
 - médecins remplaçants.

III.2.3 Déroulement de l'enquête

Début octobre 2011, les médecins du bassin annecien ont été joint par téléphone pour une présentation brève du sujet et pour leur demander s'ils étaient d'accord de remplir un questionnaire par Internet ou par version papier.

La diffusion du questionnaire et le recueil des données s'est effectué entre le 1^{er} octobre et le 5 novembre 2011.

Ainsi, sur une liste de 222 médecins, 123 d'entre eux ont accepté qu'on leur fasse parvenir le questionnaire, 29 ont refusé et 70 sont restés injoignable malgré plusieurs appels téléphoniques.

Les motifs principaux de refus furent trop de travail et trop de sollicitations pour remplir divers questionnaires. Certaines secrétaires bloquaient et refusaient de passer les médecins car selon elles, les médecins de leur cabinet ne répondaient habituellement pas à ce genre de demande ou ne voulaient pas être dérangés pendant leur consultations

Trois secrétaires ont-elles-même diffusé le questionnaire au sein de leur cabinet de plusieurs médecins.

Le questionnaire étant anonyme, nous n'avons pas relancé les médecins ayant accepté l'envoi du questionnaire.

Pour éviter les questionnaires remplis deux fois par la même personne, nous leur avons demandé les deux premières lettres de leur prénom et de leur nom. 3 doublons ont ainsi été trouvés et écartés des résultats.

III.2.4 Analyses statistiques

Pour les statistiques descriptives, les variables quantitatives sont exprimées à l'aide de leurs moyennes, écart-type et médiane, tandis que les variables qualitatives sont exprimées à l'aide de leur fréquence et de leurs pourcentages.

Pour les statistiques analytiques, les comparaisons de moyenne sont effectuées par analyse de variance (ANOVA) et les comparaisons de pourcentages sont effectuées par le test du Chi2. Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%.

IV RÉSULTATS

Au total, 80 médecins ont répondu au questionnaire.

IV.1 Statistiques descriptives

IV.1.1 L'échantillon de médecins généralistes

Le questionnaire a été rempli par 43% de femmes et 57% d'hommes. Les caractéristiques de l'échantillon figurent sur le tableau ci-dessous (tableau 3):

Durée d'installation Milieu d'activité	< 5 ans	Entre 5 et 20 ans	> 20 ans	Proportion globale
Rural	0	3	6	11% ; n=9
Semi-rural	10	11	15	45% ; n=36
Urbain	5	11	19	44% ; n=35
Total	19% ; n= 15	31% ; n=25	50% ; n=40	100% ; n=80

Tableau 3 : Répartition des médecins en fonction de leur milieu d'activité et de leur âge.

Les médecins ont été interrogés sur le niveau de leur activité, dont les résultats figurent dans la figure ci-dessous (figure 1):

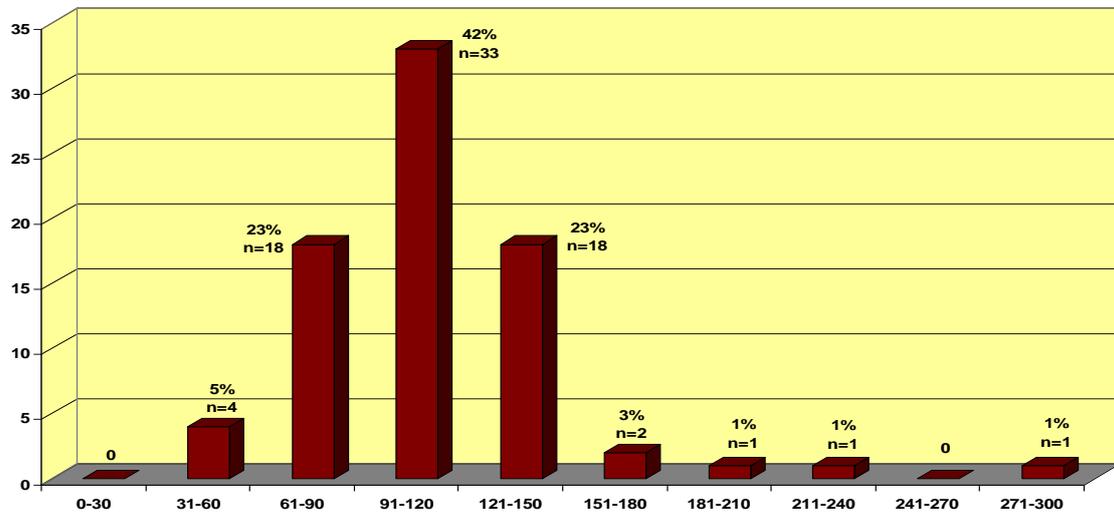


Figure 1 –nombre de consultations en moyenne par médecin

88% des médecins de l'étude voient entre 60 et 150 patients par semaine, entre 90 et 120 pour 42% d'entre eux.

IV.1.2 Le syndrome inflammatoire inexpliqué

Nous avons, dans un premier temps, interrogé les médecins sur la fréquence de découverte d'un SII dans leur expérience. Pour cela, on leur a demandé s'ils ont eu des patients avec un SII entre janvier et octobre 2011.

Ainsi, 55% des médecins généralistes interrogés ont été confrontés à un ou plusieurs SII en 10 mois.

Nous avons ensuite étudié dans quelles circonstances les médecins généralistes peuvent être amenés à chercher un syndrome inflammatoire. Pour ce faire, nous leur avons proposé diverses situations cliniques avec la possibilité de cocher plusieurs d'entre elles.

- 100 % des médecins recherchent un syndrome inflammatoire devant une altération de l'état général.
- Plus de 80% des médecins ont tendance à le chercher quand le patient présente :
 - de la fièvre ;
 - des arthralgies nocturnes ;
 - des myalgies diffuses ;
 - des adénopathies persistantes ;
 - des douleurs mal systématisées.
- Entre 50 et 80% des médecins lors :
 - De bilans systématiques (69%) ;
 - d'une toux chronique ;
 - des céphalées persistantes ;
 - des douleurs abdominales chroniques avec troubles du transit ;
 - d'une diarrhée sanglante ;
 - d'une éruption cutanée diffuse ;
 - des signes fonctionnels urinaires avec fièvre ;
 - d'une douleur pelvienne persistante.
- Moins de 50% des médecins ont tendance à le chercher devant :
 - une douleur thoracique ;
 - des œdèmes des membres inférieurs ;
 - un déficit sensitif ou moteur ;
 - des nausées-vomissements persistantes ;
 - une éruption cutanée locale.

Nous avons également demandé aux médecins généralistes quels marqueurs biologiques ils prescrivent pour chercher un syndrome inflammatoire (figure 2)

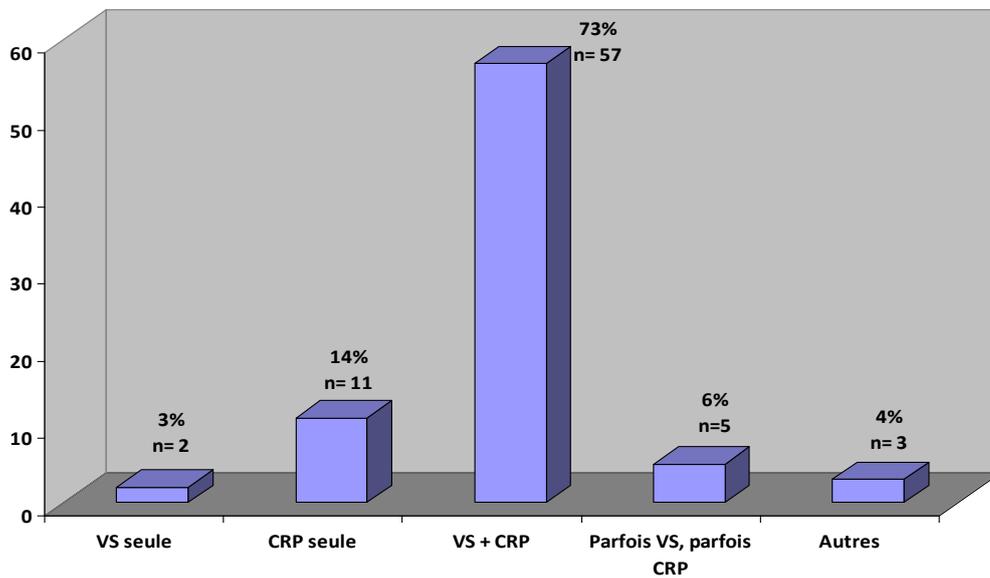


Figure 2 : Marqueurs biologiques choisis par les généralistes pour identifier un syndrome inflammatoire

Résultats :

Trois quarts des médecins prescrivent une VS et un dosage de la CRP pour chercher un syndrome inflammatoire.

IV.1.3 Le syndrome inflammatoire sans point d'appel clinique

A la question, pour laquelle le questionnaire ne proposait aucune suggestion : quelles pathologies suspectez-vous chez un patient de moins de 50 ans présentant un syndrome inflammatoire, les médecins généralistes ont répondu (figure 3):

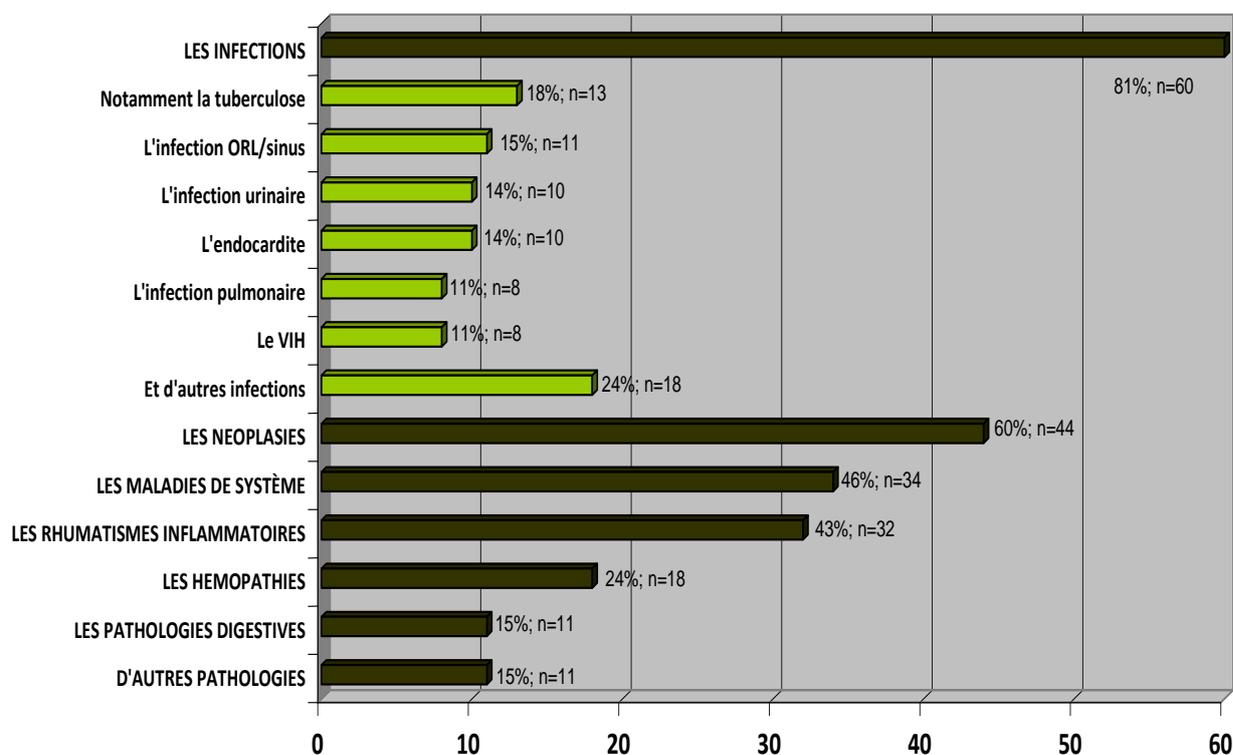


Figure 1 : Les affections le plus souvent évoquées par les médecins interrogés

Le plus fréquemment, les médecins généralistes ont évoqués en priorité une cause infectieuse, puis une cause cancéreuse. Certaines causes, regroupés dans d'autres pathologies n'ont été que peu évoquées : thyroïdites, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, thromboses veineuses profondes, cause médicamenteuse, BPCO.

Parmi les infections, la tuberculose et les infections ORL/ sinusiennes ressortent le plus souvent. L'item « autres infections » regroupe les maladies infectieuses qui n'ont été citées que rarement par les généralistes : viroses, hépatites, maladie de Lyme, infections gynécologiques, parasitoses.

41% des médecins ont évoqué simultanément une infection, une néoplasie (et/ou une hémopathie) et une maladie de système (et/ou un rhumatisme inflammatoire).

Et pour les patients de plus de 50 ans, les médecins généralistes ont répondu (figure 4):

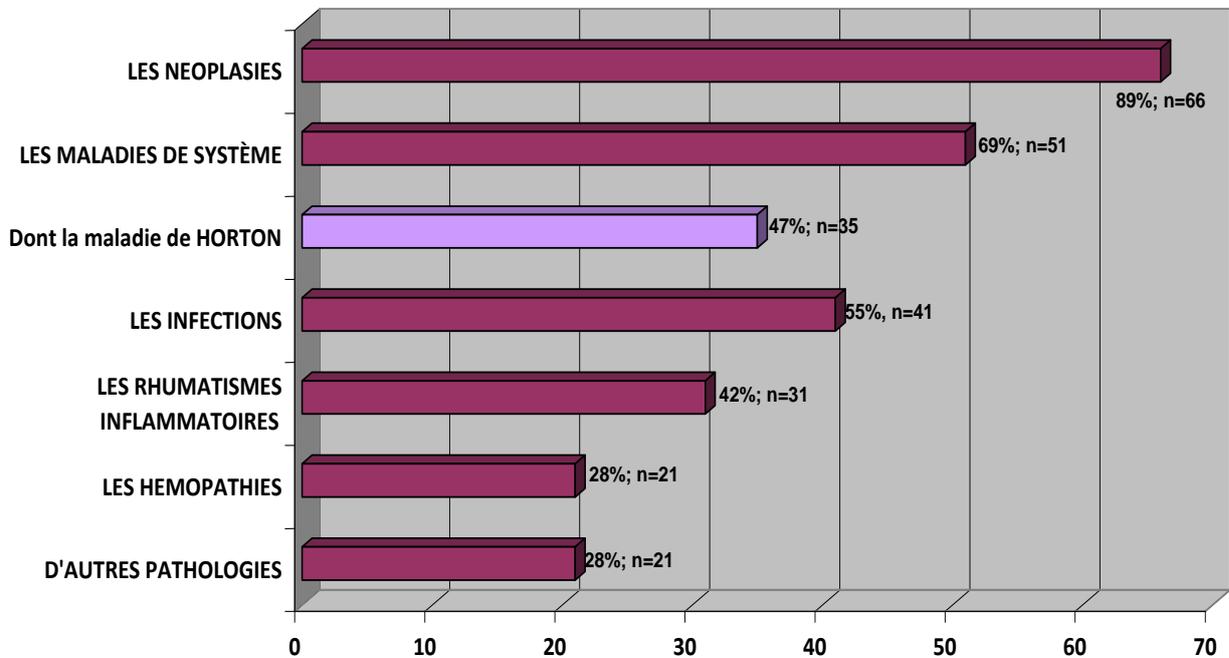
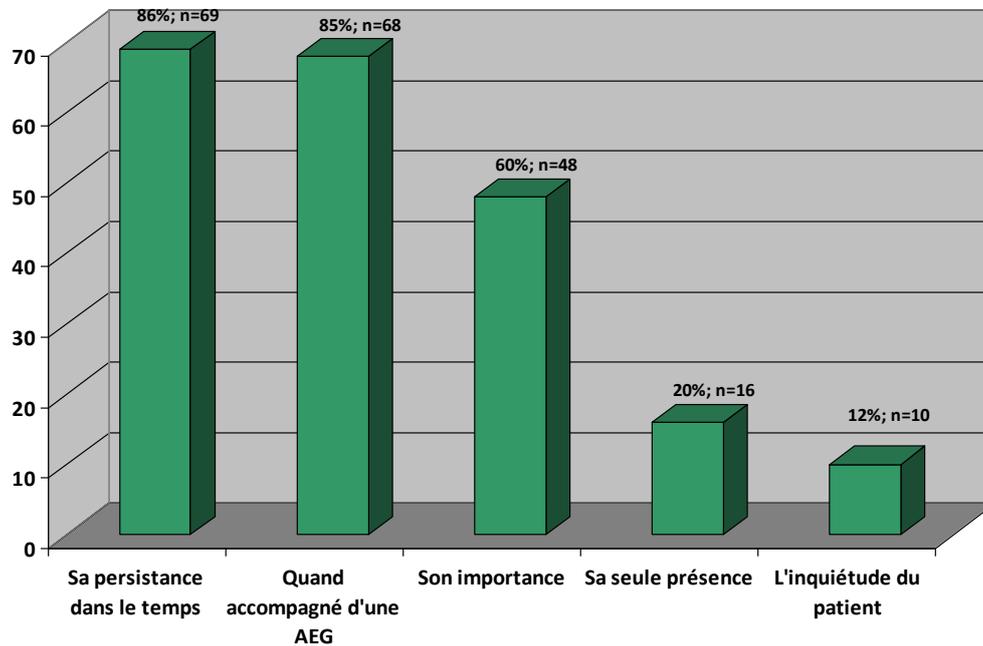


Figure 2 : Affections le plus souvent évoquées chez l'adulte de plus de 50 ans .

Dans cette tranche d'âge. Les médecins généralistes évoquent en priorité les maladies malignes et les maladies de système.

Mais presque la moitié d'entre eux ont pensé à la maladie de Horton.

Les critères ayant motivé la prescription d'un bilan complémentaire (plusieurs réponses possibles) ont été les suivants :



Graphique 3 : Facteurs motivant la prescription d'un bilan complémentaire

85% des médecins généralistes prescrivent un bilan complémentaire quand le syndrome inflammatoire persiste dans le temps ou quand il est accompagné d'une altération de l'état général.

Les médecins ont ensuite été interrogés sur les examens complémentaires prescrits en deuxième intention en cas de persistance du syndrome inflammatoire (figure 5) :

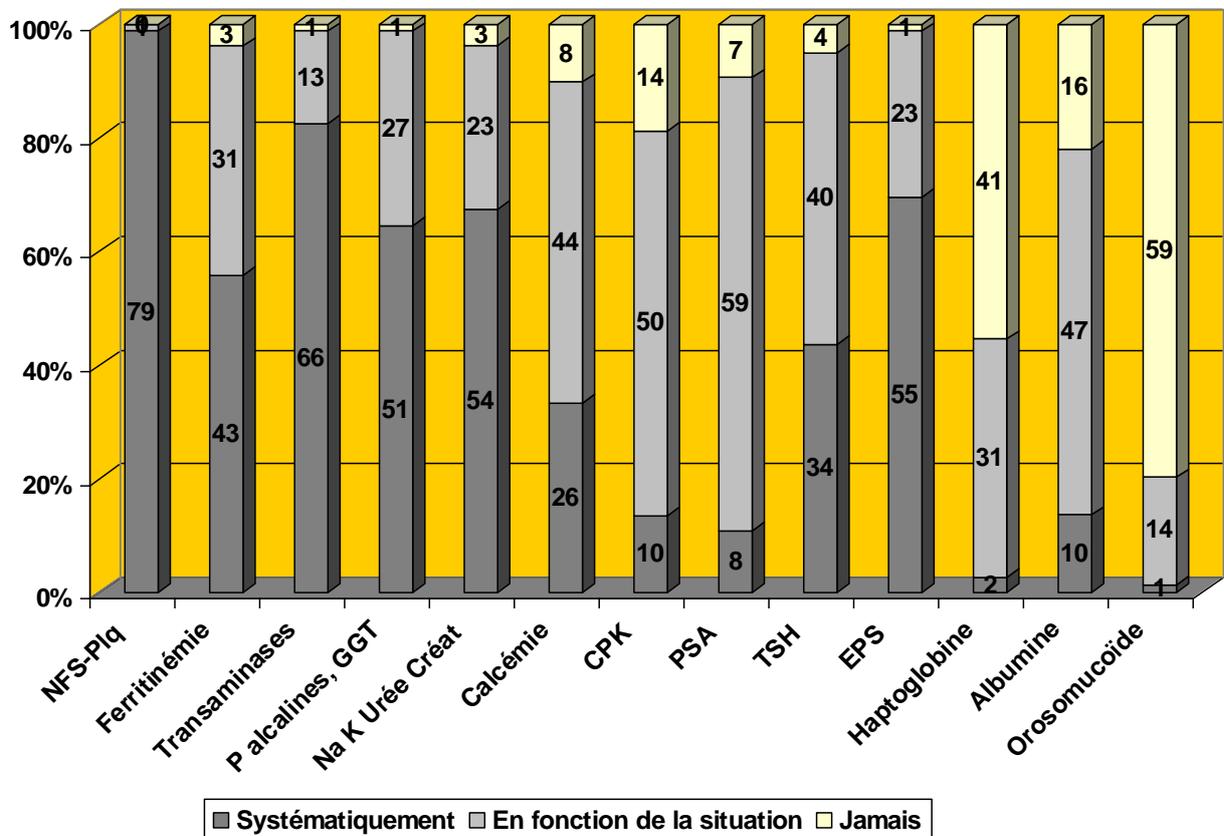


Figure 5 : tests biologiques le plus souvent prescrits en deuxième intention devant un syndrome inflammatoire persistant

La NFS, le bilan hépatique, l'ionogramme sanguin, l'EPS sont demandés dans ce contexte par 96% des médecins et systématiquement par plus de 65% des médecins.

La calcémie, les PSA, la TSH, la ferritinémie sont demandés dans ce contexte par plus de 90% des médecins, et en fonction de la situation pour plus de 51% des médecins pour les trois premiers et systématiquement par 56% des médecins pour la ferritinémie.

Les CPK et l'albuminémie sont demandés par 81% et 78% des médecins, dont 68% et 64% respectivement en fonction de la situation.

Plus de 50% des médecins ne demandent jamais l'haptoglobine et l'orosomucoïde.

- Au niveau de l'imagerie (figure 6) :

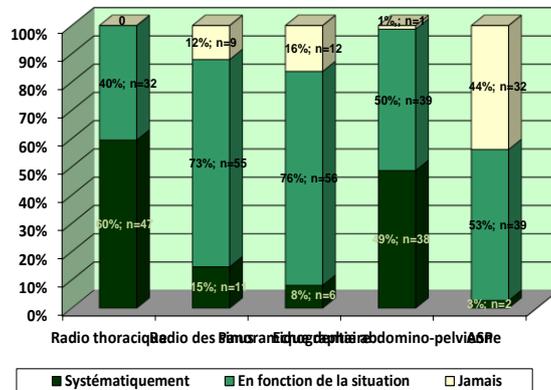


Figure 6: Explorations radiologiques les plus fréquemment prescrites par les généralistes de l'enquête

La radio thoracique et l'échographie abdomino-pelvienne sont prescrites dans ce contexte dans 99% des cas, et systématiquement dans plus de 50% des cas.

Les médecins généralistes ajoutent à la liste une radiographie des sinus et un panoramique dentaire dans plus de 84% des cas, et en fonction de la situation dans plus de 73% des cas.

Une radiographie de l'abdomen est réalisée dans 56 % des cas.

● Le bilan infectieux :

71 médecins, soit 90%, ont répondu qu'ils prescrivaient un bilan infectieux devant un syndrome inflammatoire ; il était dicté par les circonstances cliniques pour 85% d'entre eux.

Nous leur avons demandé en réponse libre quel bilan infectieux ils font. 67 médecins ont répondu à la question. (figure 7) :

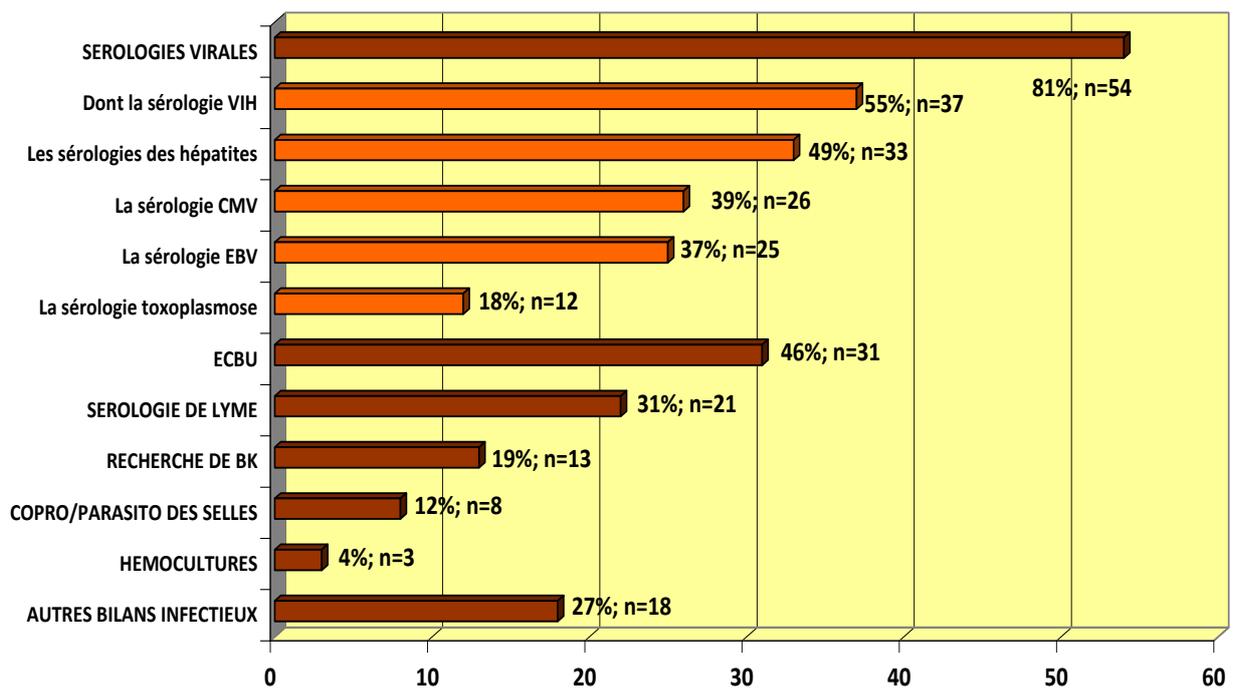


Figure 7 : Principaux tests biologiques infectieux prescrits par les généralistes de l'enquête

Chez les médecins prescrivant un bilan infectieux, les hémocultures sont demandées dans 4% des cas.

De nombreux examens n'ont été que peu cités, il s'agit des sérologies pour parvovirus B 19, chlamydia, leptospirose, brucellose, bartonella, syphilis, tularémie, fièvre Q, typhoïde, yersiniose, recherche de MST.

- Le bilan auto-immun :

Deux tiers des médecins prescrivent un bilan auto-immun, 91% d'entre eux le réalisent en fonction de la situation.

Nous leur avons demandé en réponse libre quel bilan auto-immun ils font. 49 médecins seulement ont répondu à la question. (figure 8):

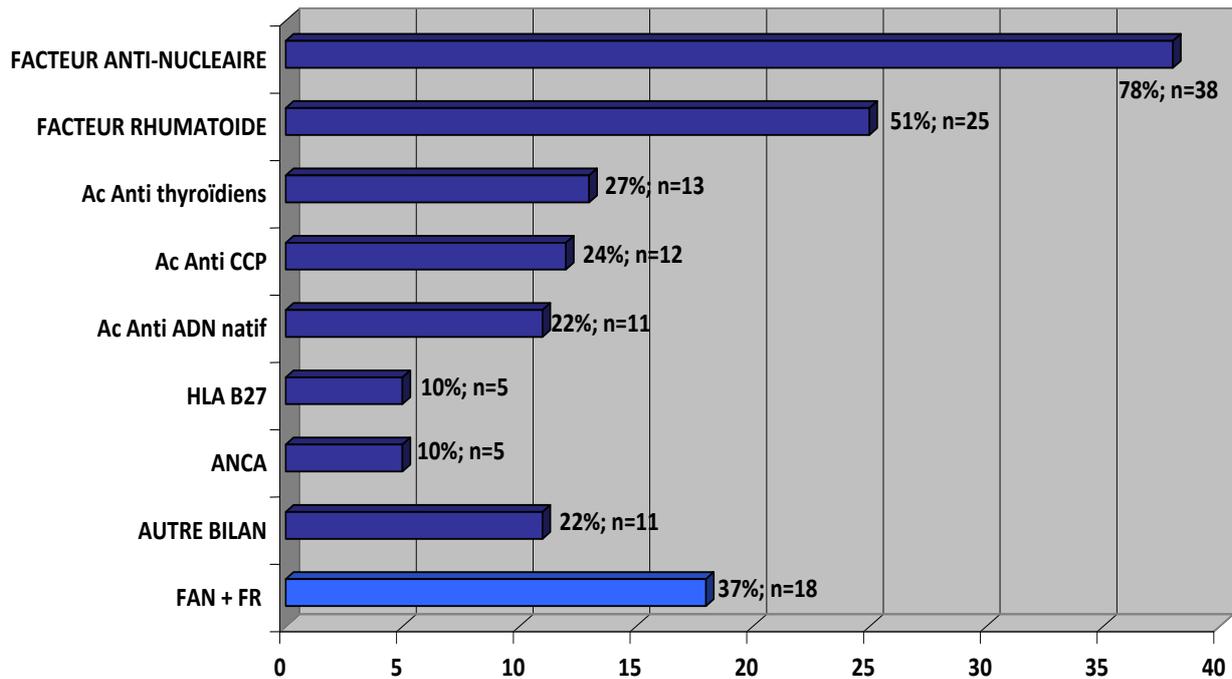


Figure 8 : Principaux tests auto immuns prescrits par les généralistes de l'enquête

Un tiers des médecins demandent à la fois le facteur antinucléaire et le facteur rhumatoïde.

Dans « autre bilan » sont regroupés les examens peu évoqués comme les anticorps spécifiques d'organes dont les anticorps anti-péroxydase et les anticorps anti-TPO, les anticorps anti-endomysium, les anticorps anti-transglutaminases, mais aussi le TPHA-VDRL, le complément, l'électrophorèse des protéines sériques, le test de Coombs.

IV.1.4 Le syndrome inflammatoire restant inexpliqué après le bilan de 2^e ligne

• Lorsque le syndrome inflammatoire n'a toujours pas reçu d'explication après le bilan pratiqué en 2^eme intention, les médecins se partagent entre deux attitudes : soit complément d'enquête en ambulatoire, soit recours d'emblée à l'avis d'un spécialiste. Chez les médecins qui poursuivent les examens en ambulatoire, les explorations suivantes ont été sélectionnées, parmi les différentes suggestions du questionnaire : (figure 9) :

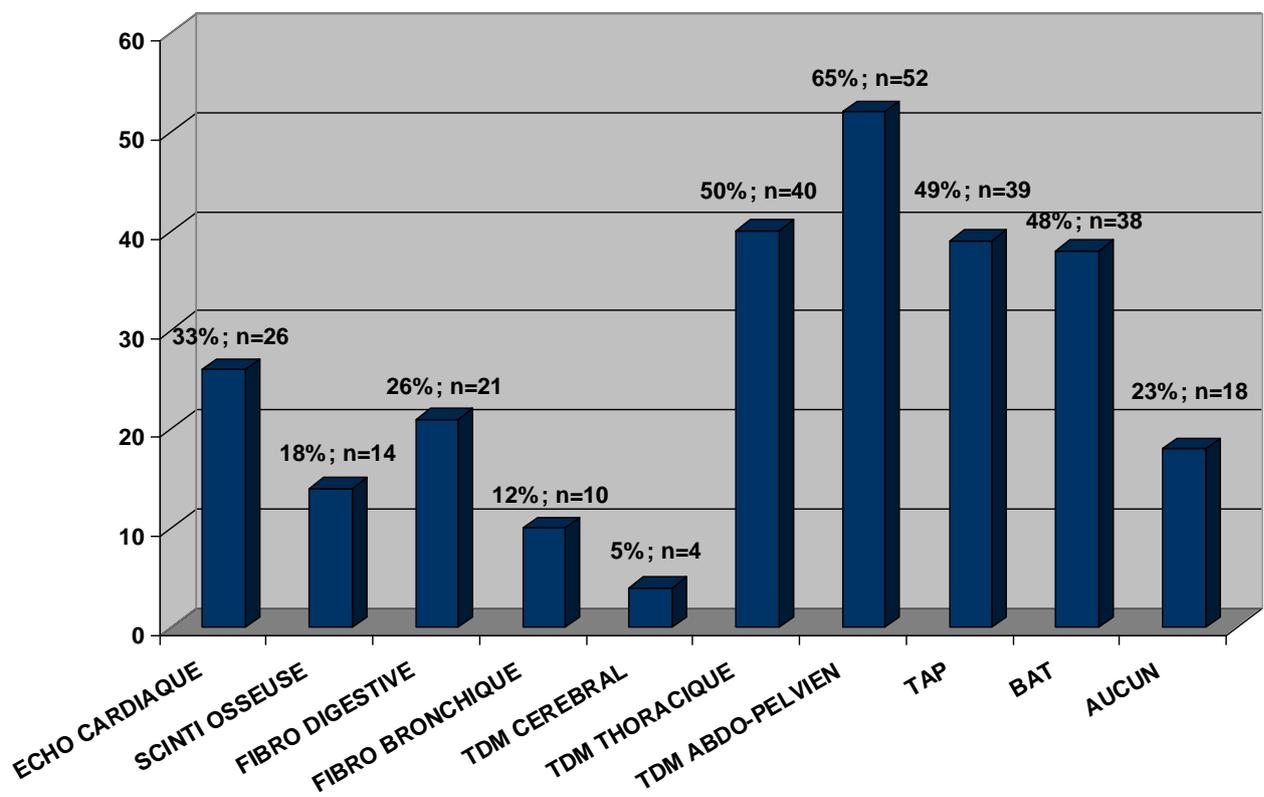


Figure 9 : Principaux examens complémentaires prescrits par les généralistes en cas SII

Deux tiers des médecins généralistes prescrivent un scanner abdomino-pelvien, la moitié demandent à la fois un scanner thoracique et un scanner abdominal (un scanner thoraco-abdo- pelvien- TAP), environ la moitié une biopsie de l'artère temporale, un tiers une échographie cardiaque et un quart une endoscopie digestive. 23% ne demandent aucun examen.

- Pratique de l’Intradermo Réaction à la tuberculine dans cette situation (tableau 4):

Réalisation d’une Intradermo réaction à la tuberculine	Nombre de médecins
Jamais	n=16, soit 20%
Parfois	n=43, soit 55%
Souvent	n=16, soit 20%
Toujours	n=4, soit 5%

Tableau 4 : fréquence de réalisation d’une intradermo réaction à la tuberculine dans cette situation.

L’intradermo réaction n’est pas un test familier des généralistes ; elle n’est réalisée de façon courante que par 25% des médecins interrogés.

- Lorsque, aux termes du bilan ambulatoire, aucun diagnostic n’a pu être établi, le recours à un spécialiste est sollicité par les généralistes dans 100% des cas, soit rapidement (N =33 [42%]) , soit après 1 à 2 mois d’évolution (N =46 [58%])

Le choix du spécialiste a couvert un large éventail de spécialités, avec toutefois une large majorité en faveur de l’interniste (71%) de l’infectiologue (61%) et du rhumatologue (50%). (figure 10)

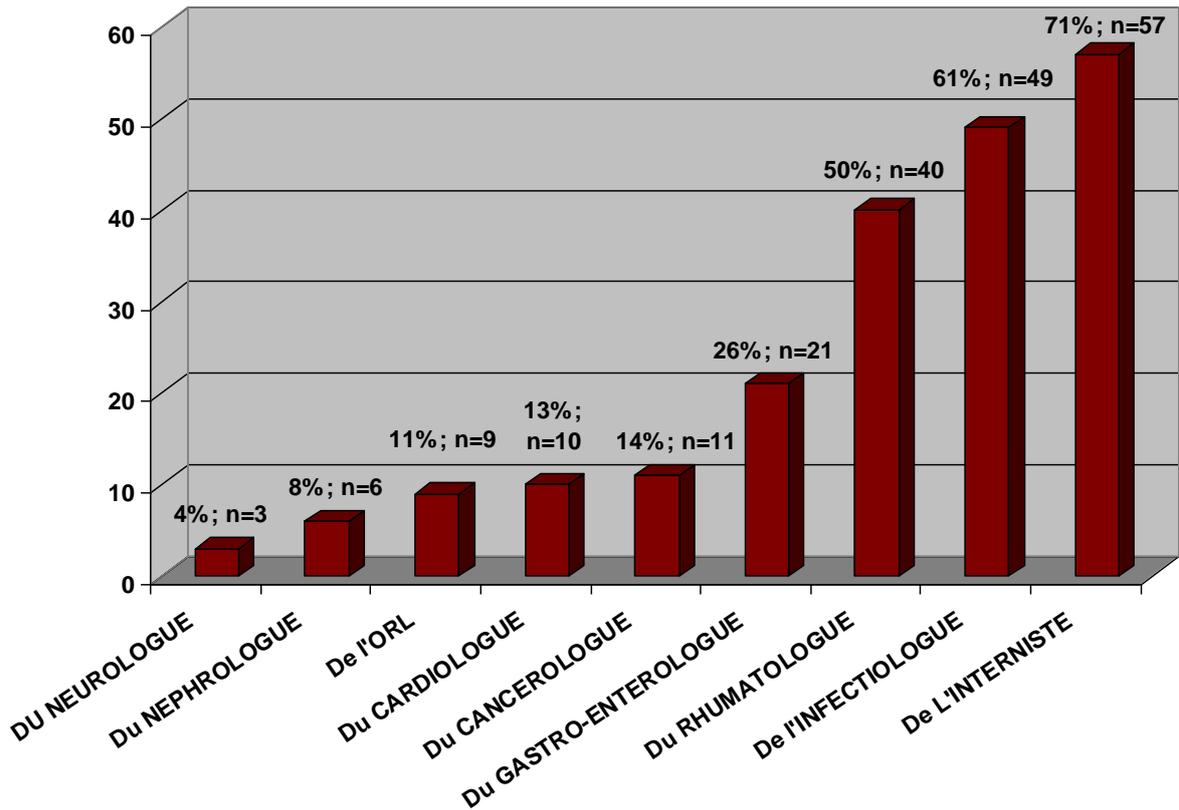


Figure 10 : les différents spécialistes contactés par les généraliste de l'enquête devant un SII

- Dans 99% des cas, le médecin généraliste sollicite le spécialiste soit pour un avis ou une consultation, mais pas pour une hospitalisation.
- Pratiquement aucun des médecins interrogés ne transfère le patient au service des urgences de l'hôpital (77 médecins sur 78, soit dans 99% des cas).
- Enfin il était intéressant de connaître le ressenti des médecins généralistes face à un SII :

93% se sont déjà sentis en difficultés devant cette problématique, occasionnellement chez 49 médecins, soit 64% d'entre eux, et souvent chez 22, soit 29% d'entre eux.

- En corollaire, les médecins généralistes se sont déclarés demandeurs de fiches d'aide au diagnostic dans 95% des cas, et souhaiteraient pouvoir disposer d'une ligne directe avec un spécialiste dans 91% des cas.

IV.2 Statistiques analytiques

En statistiques analytiques, peu de différences significatives ressortent entre les différents groupes.

- Aucune différence significative ne ressort entre les médecins hommes et femmes, ils ont ainsi globalement les mêmes démarches diagnostiques.
- Concernant les examens complémentaires, les médecins généralistes exerçant en milieu urbain demandent moins certains examens (Figure11):

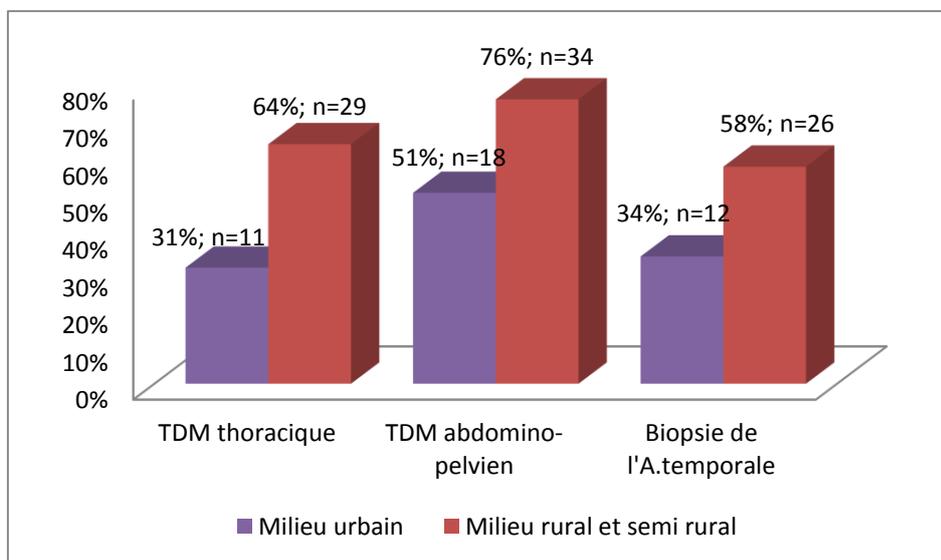


Figure 11 : Examens complémentaires demandés en fonction du lieu d'exercice

- Les jeunes médecins généralistes demandent plus d'examens centrés sur l'infectiologie que les autres. (figure 12)

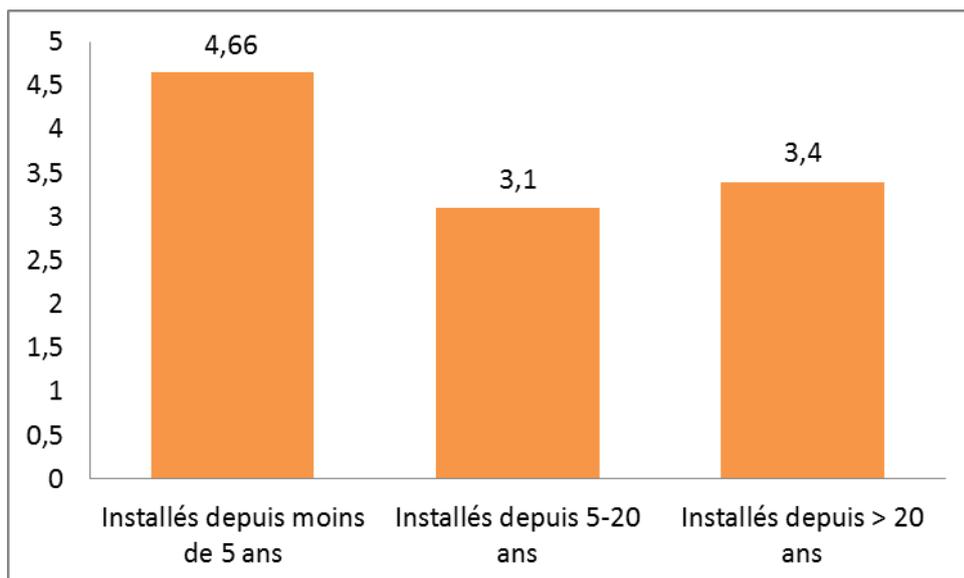


Figure 12 : nombre d'examens demandés en moyenne dans le bilan infectieux en fonction de la durée d'installation des médecins

- Les médecins installés depuis > 20 ans font plus d'IDR que les autres (92,5% vs 67%) (figure 13)

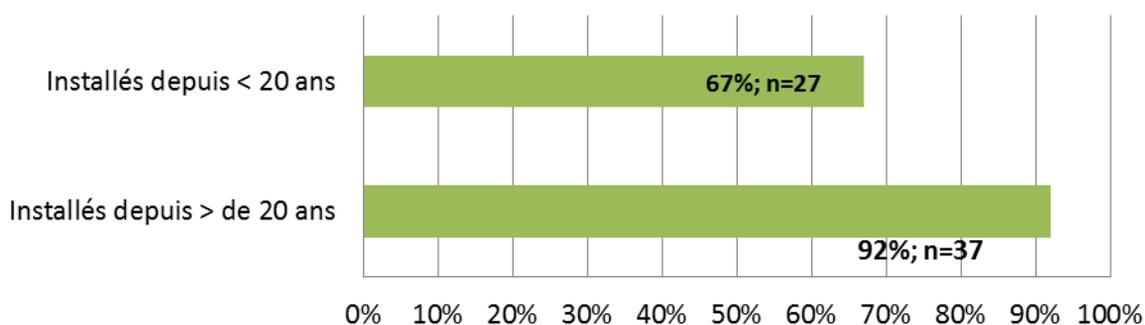


Figure 13 : Pratique de l'Intradermo réaction par les généralistes de l'enquête en fonction de la durée d'installation

V DISCUSSION

Les caractéristiques démographiques de notre échantillon de médecins généralistes sont conformes aux données nationales : 67% des médecins ayant répondu à l'enquête étaient des hommes ; 19% des questionnaires ont été remplis par des jeunes médecins (installés depuis moins de 5 ans), et 50% par des médecins âgés de plus de 50 ans (installés depuis > 20 ans).

En effet, au niveau national, d'après l'atlas de la démographie médicale en France de 2011, les médecins généralistes sont des hommes pour 60% d'entre eux. Et les moins de 40 ans correspondent à 12% des médecins généralistes, les 40-50 ans à 24%, et les médecins âgés de plus de 50 ans à 63% des médecins généralistes en exercice.

En ce qui concerne l'implantation géographique des médecins la localisation semi-rurale n'est renseignée ni dans les réponses au questionnaire, ni dans la littérature de sorte que cette particularité n'a pu être prise en compte dans notre étude.

Notre échantillon étant représentatif de la population des généralistes en France, les données que nous avons pu recueillir sur la prise en charge des SII en ambulatoire nous paraissent apporter des informations généralisables à l'ensemble du corps des omnipraticiens français. Elles pourraient à cet égard être une source d'enseignement sur les éventuels besoins pédagogiques de la profession dans de telles situations.

La 1^{ère} question de notre enquête visait à savoir si les médecins généralistes étaient souvent confrontés dans leur pratique à des SII ; notre étude a montré que 55% des médecins y avaient été confrontés au moins une fois en 10 mois d'exercice, ce qui n'était pas évident à priori et souligne la nécessité de mettre en place des actions de formation dans ce domaine.

Il était à cet égard utile de connaître leurs stratégies diagnostiques et en particulier leurs indications et leurs choix des tests biologiques utilisés pour caractériser un syndrome inflammatoire.

- Dans notre étude, 2/3 des médecins prescrivent des tests biologiques inflammatoires de façon systématique dans les bilans de santé ou de dépistage de routine.

Dans la littérature, seule des données sur la VS élevée sont retrouvées dans le cas des dépistages systématiques.

Plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées à la répartition des valeurs de la VS dans la population générale : classiquement inférieure à 5mm chez l'homme et à 8mm chez la femme à la 1^{ère} heure, le seuil de significativité est en pratique plus haut, en sachant que 10% d'une population témoin ont une VS supérieure à 20mm (51, 52). En dépistage systématique dans une population non sélectionnée, les maladies susceptibles d'entraîner une réaction inflammatoire ont une faible prévalence, d'environ 5% (52). La VS n'est pas un test adapté au dépistage systématique car sa sensibilité et sa valeur prédictive positive sont inférieurs à 50% (52). Les résultats, analysés par D Vital Durand, indiquent que les valeurs ont été trouvées élevées dans 5 % des cas, et qu'elles régresaient spontanément dans 60 à 80% des cas (52).

Ces résultats suggèrent, comme l'a indiqué Vital Durand dès 1999 qu'une valeur légèrement élevée de la VS chez un patient asymptomatique ne doit pas déclencher des explorations para cliniques complémentaires, mais seulement être révérifiée quelques mois plus tard (52).

Notre étude montre que les mauvaises sensibilité et spécificité de la VS dans le dépistage d'un syndrome biologique inflammatoire sont connues de la plupart des médecins interrogés, puisque $\frac{3}{4}$ d'entre eux prescrivent conjointement le dosage de la CRP, en accord avec la caractérisation biologique de l'inflammation qui implique soit une élévation de la VS et d'une protéine de l'inflammation, soit l'augmentation d'au moins deux protéines de l'inflammation (16 , 22).

Lors d'une analyse simultanée de la VS et de la CRP chez 3382 patients hospitalisés en 2003 à l'hôpital Européen Pompidou, le couple VS/CRP était discordant dans 31% des cas. Parmi les patients porteurs de cette discordance, 100 dossiers, sélectionnés par

tirage au sort, ont été étudiés. Dans tous les cas de discordance CRP augmentée/ VS normale, la VS était faussement normale. Et dans les discordances CRP normale/ VS augmentée, 32% des VS était faussement accélérée, 24% de VS ininterprétables (par des anomalies des gamma globulines), 35% de VS accélérée de façon inexplicée et 9% de maladies non détectées par la CRP (28).

En conséquence il est maintenant admis que pour affirmer la présence d'une inflammation, la VS n'est plus nécessaire. Le dosage de la CRP est beaucoup plus fiable et suffisant en pratique (16, 22, 23).

- Les diagnostics responsables des syndromes inflammatoires ainsi caractérisés, les diagnostics plus souvent évoqués sont particulièrement instructifs.

En tête arrivent les maladies infectieuses qui sont recherchées en première intention 4 fois sur 5 quand le patient a moins de 50 ans et une fois sur deux quand il a plus de 50 ans.

Le choix de la majorité des médecins généralistes de tester prioritairement l'hypothèse d'une maladie infectieuse est adéquat, même pour un syndrome inflammatoire sans point d'appel clinique, avant 3 semaines d'évolution et avant tout examen para-clinique, (donc loin de la définition du SII) ; en effet, il est maintenant établi que, devant une fièvre ou un syndrome inflammatoire d'apparition récente, l'infection aiguë est l'étiologie la plus fréquente, quel que soit l'âge du patient (1).

En outre, 41% d'entre eux ont évoqué simultanément, en plus des maladies infectieuses, les maladies auto-immunes et les pathologies tumorales.

Ces 3 groupes de maladies correspondent effectivement aux 3 grands cadres nosologiques les plus souvent rencontrés dans le diagnostic des FUO (1, 9, 10, 43).

Mais, chez les patients de plus de 50 ans, les médecins ont évoqué en priorité les affections néoplasiques, ce qui n'est pas en accord avec les données récentes de la littérature. En effet, d'après l'étude de Knockaert chez les personnes âgées de plus de

65 ans, les maladies de systèmes sont les plus fréquentes (31%), viennent ensuite les infections (25%), puis les néoplasies (12%) (17).

En revanche environ la moitié des médecins (47%) a évoqué la maladie de Horton si le patient avait plus de 50 ans. Et 48% des médecins organisent des BAT. Cette démarche est tout à fait pertinente et doit faire l'objet de mesures pédagogiques incitatives auprès des autres médecins qui l'avaient omise. En effet, une maladie de Horton a été découverte dans 17% des cas de FUO / SII dans l'étude de Knockaert (17), dans 15% dans celle de Flaherty (14) et dans 22% de l'étude de Bouchon, concernant les sujets très âgés (18). Ainsi est-il utile de rappeler que devant tout syndrome inflammatoire inexpliqué, chez une personne de plus de 55 ans, il faut penser de principe à l'artérite à cellules géantes de Horton (16) et prescrire rapidement une biopsie de l'artère temporale sans attendre l'apparition de signes cliniques évocateurs (céphalée, flou visuel, claudication intermittente de la mâchoire, rigidité de l'artère temporale, nécrose du scalp ou de la langue...) susceptibles d'annoncer ou de matérialiser des complications ischémiques sévères (17).

- Par ailleurs, le délai de réalisation du bilan étiologique par rapport à la découverte du syndrome inflammatoire est souvent long et s'appuie davantage sur la persistance de l'inflammation dans le temps (86 %) ou l'apparition d'une altération de l'état général (85%), que sur l'inflammation en tant que telle, qui, pourtant, témoigne dans tous les cas d'une pathologie sous-jacente susceptible de s'aggraver si la prise en charge est tardive. Il s'agit là d'une attitude qui s'écarte des recommandations habituelles pour lesquelles seules la fièvre ou l'inflammation comptent. Cette attitude qui pourrait être motivée par la crainte de susciter de l'inquiétude chez le patient, ou pour se donner le temps de la réflexion contredit ainsi les tendances actuelles. Les études récentes ont en effet indiqué que la seule existence d'un syndrome inflammatoire persistant (16) ou d'une fièvre d'origine inconnue (1, 2, 8, 9, 10, 12, 20), étaient des motifs suffisants, même en l'absence de manifestations cliniques d'appel, pour lancer les recherches diagnostiques appropriées.

- Le choix des paramètres biologiques utilisés par les médecins généralistes dans le bilan initial est globalement bien adapté à une pratique ambulatoire et cible une partie des indicateurs de dépistage considérés comme les plus rentables à savoir la NFS (systématiquement dans 99% des cas), le bilan hépatique (transaminases dans 82,5% des cas et GGT- phosphatases alcalines dans 65% des cas), l'EPS (70% des cas) et l'ionogramme sanguin (68% des cas).

Ce panel de tests de dépistage a prouvé sa pertinence dans la démarche diagnostique des FUO/SII , et a débouché , suite aux travaux de plusieurs auteurs (5 , 8 , 9 , 20, 33), sur des propositions consensuelles pour le choix des tests biologiques minimum indispensables, qui se sont regroupés autour de la NFS, du ionogramme avec dosage de la créatinémie, de l'EPS, des enzymes hépatiques, d'un examen cyto bactériologique et chimique des urines , des hémocultures. Certains de ces auteurs ont ajouté à cette liste l'IDR à la tuberculine, le dosage des LDH, le frottis sanguin, le dosage des FAN, du facteur rhumatoïde, les ANCA et certaines sérologies bactériennes et virales, orientées par le contexte épidémiologique local (16, 19).

- Pour ce qui est du bilan infectieux, les médecins généralistes se limitent à la prescription d'ECBU dans environ la moitié des cas (46%) et les hémocultures ne sont quasiment jamais pratiquées (seuls 4% des médecins les ont citées).

Pourtant, l'examen cyto-bactériologique des urines et les hémocultures font partie du bilan minimum requis devant toute fièvre prolongée inexplicée (5, 8, 9, 20). Il est possible que cette négligence soit due à des difficultés techniques concernant les conditions de prélèvement des urines ou la répétition, à domicile, des hémocultures.

L'examen cytologique et chimique des urines, simple et peu onéreux, est utile au dépistage des différentes variétés de néphropathies associées à de nombreuses maladies systémiques, infectieuses ou paranéoplasiques. Il faudrait inciter les généralistes à ajouter à leur liste ces 2 examens.

- Enfin 2/3 des médecins généralistes prescrivent des tests d'auto immunité, ils les demandent en fonction de la situation .Cette attitude est conforme aux données de la littérature :

La recherche du facteur rhumatoïde et le dosage des anticorps anti nucléaires sont effectivement recommandés en première intention par Arnow et Flaherty (9) et en deuxième intention par Noel et Godeau quand il existe une altération de l'état général (20).

Le facteur rhumatoïde est en effet un bon test d'orientation ; il n'est pas restreint à la polyarthrite rhumatoïde et est fréquemment positif dans des maladies infectieuses chroniques comme l'endocardite d'Osler, de nombreuses maladies virales, certaines cryoglobulinémies et de nombreuses maladies auto-immunes et systémiques (35). La recherche d'anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) n'a pas été citée par les généralistes; cette attitude mériterait d'être reconsidérée car les vascularites systémiques sont une cause classique des FUO / SII (1, 6, 35, 41, 49). En outre, les examens auto-immuns sont d'autant plus utiles que, dans le cadre des maladies auto-immunes et systémiques, la fièvre ou les signes généraux d'inflammation peuvent précéder les manifestations typiques de plusieurs semaines/mois (10).

- Parmi les autres tests biologiques de dépistage choisis par les généralistes , il est surprenant de voir figurer des dosages d'index diagnostique étroit, peu adaptés à la mission d'un screening large, comme le dosage des PSA (91% dont 80% en fonction de la situation), la calcémie (90% dont 56% en fonction de la situation), la TSH (95% dont 51% en fonction de la situation) et la ferritinémie (96% dont 56% systématiquement).

Certes, le cancer de la prostate, notamment au stade métastatique peut se présenter sous le masque d'un syndrome inflammatoire, de même que la prostatite aigue ou

chronique, mais il s'agit là d'affections ponctuelles, peu représentatives des causes habituelles de FUO/SII (53).

La thyroïdite de De Quervain donne un syndrome inflammatoire dans un tableau clinique évocateur avec de la fièvre et des douleurs de la glande thyroïde, mais cette rare pathologie est la seule situation où l'on observe à la fois une variation de la TSH et de la CRP (54).

Le dosage de la calcémie, utilisé comme test de dépistage en cas de syndrome inflammatoire inexpliqué par 90% des généralistes interrogés se justifie davantage et est d'ailleurs inclus dans le bilan minimum par plusieurs auteurs (16, 19). En effet une hypercalcémie, en dehors du myélome, ou des métastases osseuses des cancers ostéophiles, peut s'observer dans la sarcoïdose et les autres granulomatoses, certains lymphomes, l'hyperparathyroïdie ou certains syndromes paranéoplasiques avec sécrétion PTH-like, qui sont des causes validées de FUO / SII (55).

En outre, un dosage de la ferritinémie est prescrit de façon systématique par 43 % des médecins interrogés. Ce choix n'est pas pertinent si la ferritine est prescrite de façon isolée, car il n'apporte rien de plus que le dosage de la CRP pour caractériser le syndrome inflammatoire, et ne permet pas d'évaluer la charge en fer (carence ou excès) en l'absence de détermination simultanée de la saturation de la sidérophiline. Le choix de ce test, prescrit isolément n'est donc pas justifié en pratique ambulatoire, et n'est d'ailleurs pas recommandé dans les guidelines proposés dans la littérature (5, 8, 9).

- Le choix des généralistes en matière d'imagerie suggère également quelques commentaires, les médecins prescrivent dans 99% des cas une radio thoracique et une échographie abdomino-pelvienne. Ces deux examens sont prescrits de façon systématique par respectivement 59% et 49% d'entre eux, auxquels sont associés, trois fois sur quatre en fonction de la situation, une radiographie des sinus pour 84% d'entre eux et un panoramique dentaire (75 % des cas). Cette stratégie radiologique est

en accord avec les recommandations actuelles, mis à part les radiographies des sinus et du panoramique dentaire qui font l'objet de controverses de la part de certains auteurs en raison de leur faible rentabilité (5, 8, 9, 20).

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien n'est prescrit en deuxième intention que par 50% des généralistes. Ce chiffre est curieusement faible et indique que cet examen, pourtant jugé essentiel dans l'exploration des FUO / SII (4, 5, 15, 16), rencontre des résistances chez les généralistes : méconnaissance de la valeur de cette exploration ? Ou plus simplement difficulté d'accès au plateau technique ? Ce manque de recours au Scanner TAP est pénalisant pour les patients car plusieurs études ont indiqué que, en cas de FUO, 50% des diagnostics auraient pu être établis plus tôt, avec moins d'examens invasifs risqués si l'examen avait été réalisé chez tous les patients (5, 10, 46).

- L'indication de faire appel à un spécialiste en cas de SII, et le choix de ce dernier sont un des points forts de notre étude. Nous constatons en effet que l'avis d'un spécialiste est sollicité dans 100% des cas, mais que le délai est souvent long, après la réalisation des bilans de première et deuxième intention. Il est légitime de se demander si la prise en charge n'aurait pas à gagner d'un délai plus court. Le recours à un spécialiste pourrait en effet permettre d'éviter la réalisation d'examens inutiles ou redondants et d'accélérer la procédure diagnostique avant l'apparition des signes cliniques de la période d'état toujours plus longs et difficiles à traiter, comme par exemple une mononévrite multiple, des hémorragies intra-alvéolaires, une glomérulonéphrite proliférative diffus.

Les rhumatologues, infectiologues et internistes sont les spécialistes le plus souvent sollicités, notamment l'interniste dans trois quarts des cas, ce qui permet d'entrevoir la perception qu'ont les généralistes du champ d'activité de la médecine interne (37, 38). L'interniste, dans sa fonction, s'occupe notamment des prises en charges diagnostiques devant des symptômes d'ordre généraux. La littérature le traduit d'ailleurs bien puisque les différentes publications concernant la fièvre prolongée inexpliquée et le

syndrome inflammatoire inexpliqué sont écrits pour la plupart par des internistes (1, 8, 10,15, 19, 20).

THÈSE SOUTENUE PAR Danièle CHAPPUIS

TITRE : PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES INEXPLIQUÉS EN MÉDECINE GÉNÉRALE : ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DE 80 GÉNÉRALISTES DE HAUTE-SAVOIE.

VI CONCLUSION

La découverte d'un syndrome inflammatoire inexpliqué demande une démarche diagnostique complexe. En effet, plus de deux cents étiologies sont répertoriées, certaines potentiellement graves, certaines curables.

Cette démarche de soins est surtout initiée par les médecins généralistes. C'est pour cela que nous avons voulu savoir si leurs pratiques sont en adéquation avec les recommandations actuelles, et comment ils organisent leur démarche de soins. Nous avons envoyé à cet effet un questionnaire auquel 80 médecins généralistes de Haute-Savoie ont répondu.

Notre étude montre que deux médecins sur cinq évoquent spontanément les trois grands cadres étiologiques, à savoir : les infections ; les maladies de système ; et les cancers. Presque la moitié des médecins évoquent la maladie de Horton chez les patients de plus de 50 ans. Concernant le bilan étiologique, les médecins généralistes demandent bien la NFS, l'EPS, le bilan hépatique, le ionogramme, mais omettent fréquemment l'ECBU, et les hémocultures qui font pourtant partie de tous les bilans de première intention des SII. La radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale sont presque toujours prescrites mais le scanner thoraco-abdomino-pelvien dans seulement 50% des cas. Ce manque de recours au scanner est pénalisant pour les patients car plusieurs études ont indiqué que, en cas de FUO, 50% des diagnostics auraient pu être établis plus tôt si l'examen avait été réalisé de façon plus systématique (10, 46).

L'indication de faire appel à un spécialiste en cas de SII, et le choix de ce dernier sont un des points forts de notre étude. Nous constatons en effet que l'avis d'un spécialiste

est sollicité dans 100% des cas, mais que le délai est souvent long, après la réalisation des bilans de première et deuxième intention. Le recours plus rapide à un spécialiste permettrait d'accélérer la procédure diagnostique avant l'apparition des signes cliniques de la période d'état toujours plus longs et difficiles à traiter.

Il nous semble que la prise en charge de ces patients, et le réseau ville-hôpital pourraient être améliorés, en proposant aux médecins généralistes un arbre décisionnel.

Cet arbre décisionnel devra résumer les différents cadres étiologiques en fonction de l'âge et proposer les examens complémentaires de première et deuxième intention. Il serait accompagné du numéro d'appel direct de l'interniste ou spécialiste référent de l'hôpital le plus proche afin d'organiser précocement la démarche de soins, optimiser l'accès au plateau technique et surtout améliorer le délai diagnostique et le pronostic d'affections potentiellement graves.

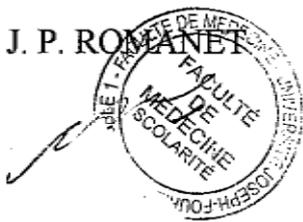
L'élaboration de ce support pourrait faire l'objet d'un nouveau travail de thèse.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le vendredi 31 août 2012

LE DOYEN

J. P. ROMANET



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

PROFESSEUR BOUILLET L.

VII BIBLIOGRAPHIE

1. PETERSDORF R.G., BEESON P.B.
Fever of unexplained origin: report on 100 cases.
Medicine (Baltimore) 1961; 40:1-30
2. DURACK D.T., STREET A.C.
Fever of unknown origin: re-examined and re-defined.
Curr Clin Top Inf Dis. 1991; 11:35-51
3. VANDERSCHUEREN S., DEL BIONDO E., KNOCKAERT D. et al.
Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind.
Eur J Intern Med 2009, 20, 415-418
4. DE GENNES C.
Syndromes inflammatoires.
Traité de médecine, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2004, p 120-124
5. GODEAU P., PIETTE A.M., WECHSLER
Fièvres au long cours.
Traité de médecine, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2004, p 112-119
6. BURSTEIN A.
Syndromes inflammatoires inexplicées : à propos de 33 cas adressés en médecine interne par les médecins généralistes.
Thèse d'exercice de médecine. Paris Pitié-Salpêtrière. 2004
7. NEUWALD A.
Démarche diagnostique devant un syndrome inflammatoire prolongé et inexplicé.
A propos d'une étude de 30 cas.
Thèse d'exercice de médecine. Toulouse. 2001

8. CARMOI T., GRATEAU G.
Les fièvres prolongées : problématique chez l'adulte jeune.
Rev Med Interne. (2010), 31, 838-845
9. ARNOW P.M, FLAHERTY J.P
Fever of unknown origin
Lancet 1997; 350: 575-580
10. KNOCKAERT D., VANNESTE L.J, et al.
Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum
Arch Intern Med, January 1992, vol 152: 51-55
11. PETERSDORF R.
Editorials: Fever of unknown origin: an old friend revisited
Arch Intern Med, January 1992, vol 152:21-22
12. VANDERSCHUEREN S., KNOCKAERT D., et Al
From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues.
Arch Intern Med, may 2003, vol 163: 1033-1041
13. DE KLEIJN E., KNOCKAERT D., VAN DER MEER J.
Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up
Eur J Intern Med, 2000, 11:1-3
14. PERRIN A.E, GOICHOT B., ANDRES E, et Al.
Evolution et pronostic à long terme des syndromes inflammatoires biologiques persistants inexplicés.
Rev Med Interne, 2002, 23 :683-689
15. DUPOND J.L
Diagnostic des fièvres prolongées inexplicées: tactiques et stratégies
Rev Med Interne, 2008, 29 : 946-956

16. AUDIA S., LEGUY V., BONOTTE B.
Syndrome inflammatoire
Diagnostic difficiles en médecine interne, 3^{ème} édition, Maloine, 2008, 863-876
17. KNOCKAERT D, VANNESTE L.J, BOBBAERS H.J
Fever of unknown origin in elderly patients
J Am Geriatr Soc, 1993; 11: 1187-1192
18. BOUCHON J.P
Quelle est la démarche diagnostique devant une fièvre prolongée inexpliquée chez un vieillard?
Revue de gériatrie, 2002, 27, N° 9 :759-762
19. GRASLAND A., POUCHOT J.
Syndrome inflammatoire biologique persistant: orientation diagnostique
La revue du praticien, 1997, 47 :75-79
20. NOEL V, GODEAU B.
Fièvre persistante (plus de 20 jours) : orientation diagnostique
La revue du praticien, 2000, 50 :1943-1951
21. MIOSSEC P.
Physiopathologie de l'inflammation
La revue du praticien, 2003, 53 :482-487
22. BONOTTE B, OLSSON N.O, LORCERIE B.
Le syndrome inflammatoire
La revue du praticien, 2003, 53 :489-494
23. DUPOND J.L.
Pour la pratique
La revue du praticien, 2003, 53 :520-522

24. BOUE F.
Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques- conduite à tenir
La revue du praticien, avril 2007, 57 :775-780
25. DUPOND J.L, GIBEY R., MILLION P, et Al.
Les nouveaux marqueurs des syndromes inflammatoires
Le concours médical, 1998 :1607-1615
26. DUPOND J.L., GIL H., GIRAUDET P., et Al
Intérêt du profil protéique dans les syndromes inflammatoires inexpliqués
Rev Med Interne, 1997, 18 :367-372
27. DUPOND J.L, MAGY N., GIL H.
Diagnostic biologique de l'inflammation
Le concours médical, 2001, Tome 123:1106-1108
28. WYPLOSZ B., KRONZ V., POUCHOT J., et Al
Analyse conjointe de la VS et de la CRP : une évaluation rétrospective comparative
chez 5777 malades.
Rev Med Interne, 2006, 27 :292-293
29. BONARDEL G., GONTIER E., CARMOI T., et Al
Place de la tomographie par émission de positons dans la prise en charge des
fièvres d'origine inconnue
Médecine nucléaire, 2008, 32 :154-160
30. MEAUX-RUAULT N
Intérêt de la biopsie ostéo-médullaire dans les syndromes inflammatoires
inexpliqués
Thèse d'exercice en médecine, Besançon 2003

31. IMLES J.L .
Immunité et récepteurs Toll
Flammarion médecine sciences- actualités néphrologiques 2004, p : 326-332
32. BLEECKER-ROVERS C., DE KLEIJN
A prospective multi center study on fever of unknown origin : the yield of a structural diagnosis protocol.
Medicine (Baltimore) 2007; 86: 26-38
33. BURKE A. CUNHA, MD, MACP
Fever of unknown origin : focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests
Infect Dis Clin N Am (2007) 1137-1187
34. BURKA A. CUNHA, MD, MACP
Fever of unknown origin : clinical overview of classic and current concepts
Inf Dis Clin N Am (2007) 867-915
35. Collège national des enseignants de médecine interne
MEDECINE INTERNE
Chapitre 3 Pathologies auto-immunes : aspects biologiques.
Ed ELLIPSES ; PARIS 2011, 3^{ème} édition. Pages : 39-48
36. TILLET W, FRANCIS R
Serological reaction in pneumoniae with a non protein fraction from pneumococcus.
J Exp Med 1930, 52 :561
37. BEYLOT J
Médecine générale, médecine interne. Des combats aux enjeux partagés
Rev Med Interne, Volume 30,numéro 4, avril 2009, 377-381

38. SERENI D., DUPOND, JL
Internal medicine in France : past, present and future
Eur J Intern Med, 2000, 11 : 55-57
39. DRUAIS P.L., GAY B., LE GOAZIOU M.F., BUDOWSKI M., GILBERG S.
Collège national des généralistes enseignants.
Médecine générale
Ch 1 : caractéristiques de la médecine générale
Masson, 2^{ème} édition, 2009, p 5-11
40. DRUAIS P.L., GAY B., LE GOAZIOU M.F., BUDOWSKI M., GILBERG S.
Médecine générale
Ch 4 : Données épidémiologiques en soins primaires
Masson, 2^{ème} édition, 2009, p 25-31
41. MOUTHON L., GUILLEVIN L.
Physiopathologie des vascularites ANCA-positives : acquisitions récentes.
Rev Med Interne, 2003, 24 : 557-559
42. MOURAD O., PALDA V., DETSKY AS.
A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin
Arch Intern Med 2003 ; 163 : 545-551
43. KNOCKAERT D, VANDERSCHUEREN S, BLOCKMANS D
Fever of unknown origin in adults : 40 years on
J Intern Med, 2003 ; 253 : 263-275
44. DE KLEIJN RM, VANDERBROUCKE JP, VAN DER MEER JW
Fever of unknown oringin. A prospective multicenter study of 167 patients with
FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO study group.
Medicine (Baltimore) 1997 ; 76 : 392-400

45. KNOCKAERT D,
Recurrent fevers of unknown origin.
Infect Dis Clin North Am 2007 ; 21 : 1189-1211
46. LEBAS J., PARIENTE D., BLETRY O., et col
Fièvres et syndromes inflammatoires inexplicés. Valeur diagnostique de la
tomodensitométrie abdominale. Etude prospective et randomisée de 36 cas.
Presse médicale 1985, 14 : 577-581
47. BLEEKER-ROVERS CP, VOS FJ, MUDDE AH, DOFFERHOFF et Al
A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured
diagnosis protocol in patients with fever of unknown origin.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 ; 34 : 694-703
48. MILLER W C., GAY C.
Fièvre d'origine inconnue.
Médecine interne de Netter, Elsevier Masson, 2011, 695-701
49. NESTER C.M, FALK R. J.,
Vasculite
Médecine interne de Netter, Elsevier Masson, 2011, 1144-1152
50. VITAL DURAND M.
Etude prospective sur la valeur étiologique des VS supérieures à 80mm à la 1^{ère}
heure (à propos de 185 cas)
Thèse d'exercice de médecine, Lyon, 1984
51. MARTIN J.P.
La vitesse de sédimentation
Cahiers médicaux, 1982, 7, 20, 1219-1224

52. VITAL DURAND D., LEVRAT R.
Vitesse de sédimentation élevée
Diagnostics difficiles en médecine interne, 2^{ème} édition, 1999, 1011-1023
53. LEHRER S., DIAMOND A.J., MAMKINE B., et Al.
C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer.
BJU Int. 2005 May;95(7):961-2.
54. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques.
Item 248 : hypothyroïdie
Polycopié mis à jour en 2004.
55. Collège français des enseignants en rhumatologie, coordonné par MARCELLI C.
Item 319- Hypercalcémie
MASSON, Paris, 2008, p : 388-397
56. GIRAUDET P.
Interprétation et intérêt clinique des profils protéiques.
Spectra Biol ; 95 : 41-50

VIII ANNEXES

Introduction du questionnaire :

Cher confrère, chère consœur,

Nous proposons de diriger une thèse sur la prise en charge par le médecin généraliste du syndrome inflammatoire inexpliqué.

En effet la recherche d'un syndrome biologique inflammatoire est une pratique courante en médecine générale, mais dont la solution diagnostique est souvent difficile lorsque aucun point d'appel clinique n'est présent, ou lorsque le diagnostic reste hésitant après une première batterie d'examens biologiques et /ou radiologiques de dépistage.

Il nous semble ainsi intéressant, par le biais d'un questionnaire anonyme, de faire le point auprès de vous, médecin généraliste de la Haute-Savoie, sur vos pratiques et vos difficultés dans ce domaine, afin de vous proposer une aide à la décision diagnostique dans ce difficile domaine de la médecine .

Voici le lien pour le questionnaire:

<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?hl=fr&formkey=dGVFfDU5Yd3ZJczI2dGF4R1BGS05CcUE6MQ#gid=0>

En vous remerciant d'avance, cher confrère, chère consœur, pour votre collaboration.

Danièle Chappuis, médecin généraliste remplaçante
Dr Chafika Morati, spécialiste en médecine interne au CH d'Annecy

PS : nous recueillons les questionnaires jusqu'à fin octobre.

Le questionnaire :

Du syndrome inflammatoire au syndrome inflammatoire inexpliqué

Un reflet de pratiques professionnelles des médecins généralistes de la Haute-Savoie

I. À PROPOS DE VOUS-MÊME

I.1 Vous êtes

- une femme
- un homme

I.2 Vous êtes installé depuis

- depuis moins de 5 ans
- entre 5 et 20 ans
- depuis plus de 20 ans

I.3 Vous exercez en milieu

- Rural
- Semi-rural
- Urbain

I.4 Combien voyez vous de patients en moyenne chaque semaine?

I.5 Quelles sont les 2 premières lettres de votre prénom et les 2 premières lettres de votre nom: exemple Jean Gabin -> jega Question pour éviter les doublons.

II. LE SYNDROME INFLAMMATOIRE

II.1 Vous arrive-t-il de chercher un syndrome inflammatoire dans les situations suivantes? Plusieurs réponses sont possibles.

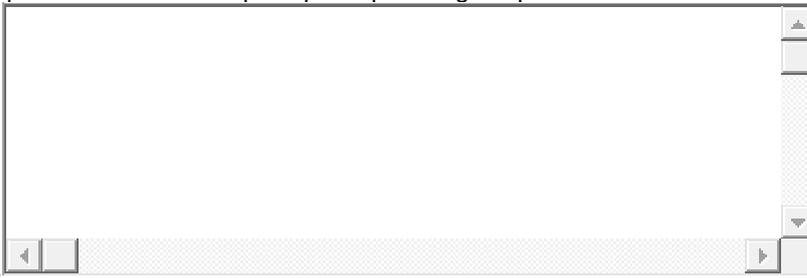
- Fièvre
- Altération de l'état général
- Bilan systématique
- Toux chronique
- Douleur thoracique
- Oedeme des membres inférieurs
- Céphalées persistantes
- Déficit sensitif ou moteur
- Arthralgies nocturnes
- Myalgies diffuses
- Adénopathie persistante
- Douleur abdominale chronique avec trouble du transit
- Diarrhées sanglantes
- Nausées-vomissements persistants
- Eruption cutanée locale
- Eruption cutanée diffuse
- Signes fonctionnels urinaires avec fièvre
- Douleur pelvienne persistante
- Douleurs mal systématisées
- Autre :

II.2 Pour chercher un syndrome inflammatoire, que demandez vous habituellement? 1 seule réponse possible

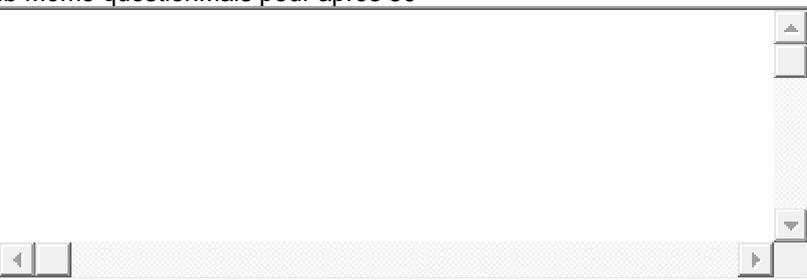
- VS seule
- CRP seule
- VS + CRP
- Parfois VS, parfois CRP
- Autre :

III. LE SYNDROME INFLAMMATOIRE SANS POINT D'APPEL CLINIQUE

III.1.a La biologie d'un patient révèle un syndrome inflammatoire et vous n'avez pas de point d'appel clinique. Quelles sont les principales pathologies que vous recherchez alors en priorité? Avant 50

ans. 

III.1.b Même question Mais pour après 50

ans. 

III.2 Habituellement, selon quel(s) critère(s) réalisez-vous un bilan complémentaire? Plusieurs réponses possibles

- La seule présence du syndrome inflammatoire
- L'importance du syndrome inflammatoire
- La persistance du syndrome inflammatoire
- Lorsqu'il est accompagné d'une altération de l'état général
- Lorsqu'en parallèle, le patient est inquiet
- Autre :

III.3.a Vous décidez de faire un bilan complémentaire. Que demandez-vous? AU NIVEAU BIOLOGIQUE

	Systématiquement	En fonction de la situation	Jamais
NFS-plq	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ferritinémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Transaminases	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Phosphatases alcalines, gamma GT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Systematiquement	En fonction de la situation	Jamais
Na K Urée Créatinémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calcémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CPK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PSA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TSH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrophorèse des protéines sériques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haptoglobine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Albumine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orosomucoïde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

III.3.b Autre demande

III.3.c AU NIVEAU DE L'IMAGERIE

	Systematiquement	En fonction de la situation	Jamais
Radio thoracique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Radio des sinus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Panoramique dentaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ASP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Echographie abdomino-pelvienne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

III.3.d Autre demande

III.4.a Demandez-vous aussi un bilan infectieux (recherche bactériologique, sérologies virales ou parasitaire)?

- Oui systématiquement
- Oui en fonction de la situation
- Non



III.4.b Si oui, que demandez-vous?

III.5.a Demandez vous aussi un bilan auto-immun?

- Oui systématiquement
- Oui en fonction de la situation
- Non



III.5.b Si oui, que demandez-vous?

IV. LE SYNDROME INFLAMMATOIRE INEXPLIQUÉ (CRP persistante à >10 mg/l, sans point d'appel clinique, avec un bilan de première intention négatif)

IV.1.a Avez-vous déjà été confronté à un syndrome inflammatoire inexpliqué depuis le début de l'année 2011?

- Oui
- Non

IV.1.b Si oui, combien?

IV.2 Devant un syndrome inflammatoire inexpliqué, vous arrive-t-il de demander des examens plus spécialisés? Plusieurs réponses possibles

- Echographie cardiaque
- Scintigraphie osseuse
- Endoscopie digestive
- Fibroscopie bronchique
- Scanner cérébral
- Scanner thoracique
- Scanner abdomino-pelvien
- Biopsie de l'artère temporale
- Autre :

IV.3 Dans ce contexte, vous arrive-t-il de réaliser un Intra Dermo Réaction?

- Jamais
- Parfois
- Souvent
- Toujours

IV.4.a Toujours dans ce contexte, demandez-vous habituellement l'aide d'un spécialiste?

- Oui rapidement
- Oui mais après au moins 1-2 mois d'évolution
- Non

IV.4.b Et si oui, de quel(s) spécialiste(s)? Plusieurs réponses possibles

- Du gastro-entérologue
- Du rhumatologue
- Du neurologue
- De l'oto-rhino-laryngologue
- De l'infectiologue
- Du cancérologue
- Du cardiologue
- De l'interniste
- Du néphrologue
- Autre :

IV.4.c Dans quel but sollicitez-vous l'aide du spécialiste?

- Pour un avis/ une consultation
- Pour une hospitalisation

IV.5 Vous arrive-t-il d'adresser votre patient aux urgences pour ce motif?

- Oui
- Non

IV.6 Vous êtes vous déjà senti en difficulté devant un patient présentant un syndrome inflammatoire inexpliqué?

- Oui souvent
- Oui parfois
- Non

IV.7 Un arbre décisionnel de la prise en charge du syndrome inflammatoire en ville vous serait-il utile?

- Oui
- Non

IV. 8 Dans ce genre de situation, une ligne directe avec un spécialiste vous serait-elle utile?

- Oui
- Non

V. COMMENTAIRES

V.1 Libre 

Envoyer

Fourni par [Google Documents](#) [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) [Conditions d'utilisation](#) [Clauses additionnelles](#)

Résumé :

PRISE EN CHARGE DU SYNDROME INFLAMMATOIRE INEXPLIQUÉ EN MÉDECINE GÉNÉRALE :
ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DE 80 GÉNÉRALISTES DE HAUTE-SAVOIE.

Danièle Chappuis.

Soutenance le 3 octobre 2012

Le syndrome inflammatoire inexpliqué (SII) est défini par la persistance d'une élévation du taux sérique de la CRP supérieur à 10 mg/l, après 3 semaines d'évolution, sans qu'aucun point d'appel clinique ne se dégage après un interrogatoire et un examen clinique rigoureux, et que le bilan biologique et radiologique de première intention n'apporte aucune orientation.

Il nous a paru intéressant d'étudier qualitativement la démarche diagnostique du médecin généraliste face à un SII. Nous avons voulu voir si cette démarche est conforme aux recommandations de la littérature récente, et dans quelle condition le médecin de soins primaires passe le relai au spécialiste. 80 médecins généralistes ont ainsi répondu à notre questionnaire, sur la base du volontariat, en octobre 2011.

Notre étude montre que rarement confrontés à ce motif de consultation, ils se sentent parfois en difficulté dans cette démarche. Deux médecins sur cinq évoquent spontanément les trois grands cadres étiologiques – infections, maladies de système, cancers. Presque la moitié des médecins évoquent la maladie de Horton chez les patients de plus de 50 ans. Concernant le bilan étiologique, les médecins généralistes demandent bien la NFS, l'EPS, le bilan hépatique, le ionogramme, mais omettent fréquemment l'ECBU, et systématiquement les hémocultures. La radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale sont presque toujours prescrites mais le scanner thoraco-abdomino-pelvien dans seulement 50% des cas, ce qui est pénalisant pour les patients. L'avis d'un spécialiste est sollicité dans 100% des cas, mais le délai est souvent trop long, après la réalisation des bilans de première et deuxième intention.

Il nous semble que la prise en charge de ces patients, et le réseau ville-hôpital pourraient être améliorés, en proposant aux médecins généralistes un arbre décisionnel, accompagné du numéro d'appel direct de l'interniste ou spécialiste référent de l'hôpital le plus proche. L'élaboration de ce support pourrait faire l'objet d'un nouveau travail de thèse.

Mots clés : Fièvre prolongée, syndrome inflammatoire, réseau ville- hôpital, soins primaires, interniste, démarche étiologique.