

Douleurs abdominales chroniques

Un petit échantillon pour éviter une grande préparation

Natalie Décosterd^a, médecin diplômée; Tamana Shams^b, médecin diplômée; PD Dr Vincent Aubert^c; Prof. Dr méd. Alain Schoepfer^b

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne: ^a Service de médecine interne, Département de médecine; ^b Service de gastro-entérologie et hépatologie, Département de médecine; ^c Département de Médecine de Laboratoires et de Pathologie

Description du cas

Il s'agit d'une patiente de trente ans, en bonne santé habituelle, qui consulte son médecin traitant en raison de douleurs abdominales environ une fois par semaine depuis huit mois, parfois associées à des diarrhées non sanguinolentes. Les douleurs peuvent être soulagées par la défécation. Elle ne note pas de perte pondérale ni d'inappétence. La patiente n'a pas de fièvre, n'a pas fait de voyage récent et n'a pas de traitement, hormis une contraception orale.

À l'examen clinique, la patiente est hémodynamiquement stable et afebrile. Les bruits digestifs sont de tonalité et de fréquence normales; l'abdomen est souple, sans défense ni détente, mais avec une sensibilité à la palpation profonde, en fosse iliaque gauche. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Un bilan sanguin initial met en évidence une CRP à 10 mg/l, des leucocytes à 8 G/l, une fonction thyroïdienne normale et une hémoglobine dans la norme sans carence martiale ou vitaminique. Une culture de selles ne met pas en évidence de germe pathologique et la recherche de parasites est négative.

Question 1

Quelle est la prochaine étape diagnostique?

- a) Mesure de la calprotectine fécale
- b) Iléo-colonoscopie
- c) Suivi nutritionnel
- d) Imagerie abdominale

Réponse:

La réponse correcte est a.

Discussion

Introduction

Les médecins généralistes sont très souvent confrontés aux plaintes digestives, comme les

douleurs abdominales; l'altération du transit; les nausées; et les vomissements. L'étiologie de ces symptômes peut être très variée, allant de la gastroentérite infectieuse à une pathologie fonctionnelle (comme le syndrome de l'intestin irritable), en passant par les cancers digestifs et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [1-4].

Dans cette situation, le but du médecin interniste généraliste est de distinguer les patients nécessitant une prise en charge spécialisée de ceux qu'il peut traiter directement. Dans cette optique, en plus d'une évaluation clinique détaillée, il existe trois investigations possibles: laboratoires; imageries; endoscopies [3].

Le diagnostic des MICI se base sur une présentation clinique typique; une coloscopie avec des altérations endoscopiques et histologiques caractéristiques; ainsi que, fréquemment, une imagerie abdominale. La coloscopie nécessite une préparation antégrade par purge qui est parfois mal tolérée par les patients. De plus, il s'agit d'un examen coûteux. Le dosage de la calprotectine fécale (CF) permet de distinguer – de manière rapide, non onéreuse et non invasive – les pathologies inflammatoires du tube digestif, par exemple les MICI, des maladies fonctionnelles de l'intestin («irritable bowel syndrome» [IBS]) [3].

Les MICI regroupent la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH). Elles se caractérisent par une inflammation d'une partie de la paroi du tube digestif. Leur prévalence et incidence sont en augmentation dans les pays industrialisés. En Suisse, elle a été extrapolée entre 0,2 et 0,4% de la population. Cela reste une prévalence basse en comparaison avec celle des IBS [4-8].

Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires, de durée et de fréquence variables en fonction des patients, alternant avec des phases

de rémission. Lors des poussées, les MICI se caractérisent le plus souvent par des douleurs abdominales et des diarrhées parfois sanguinolentes. Une atteinte périnéale (fissure, fistule, abcès) est surtout observée chez les patients avec une MC. Les MICI sont souvent accompagnées de fatigue; perte d'appétit; fièvre; et parfois de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques, dont la cholangite sclérosante primitive). Le bilan biologique peut mettre en évidence une élévation des marqueurs inflammatoires (protéine C réactive; vitesse de sédimentation; taux de leucocytes), des carences vitaminiques, martiales et une anémie. Toutefois, ces signes manquent de spécificité [3, 7, 8].

La CF ne permet pas seulement la différenciation entre les MICI et les atteintes fonctionnelles du tube digestif, mais la valeur de la CF montre également une bonne corrélation avec la sévérité de l'atteinte endoscopique et représente alors un bon outil pour guider la prise en charge [4].

Caractéristiques du test

La calprotectine est une protéine de 36-kDa, membre de la famille *S100 Calcium-binding*. Elle représente environ 60% des protéines cytosoliques des neutrophiles, qui sont ainsi la source primaire de production de calprotectine [1, 2, 8]. Elle présente des propriétés antimicrobiennes et est utile dans les réactions immunitaires innées. Elle se trouve dans les liquides biologiques à une concentration proportionnelle à l'état d'inflammation.

En temps normal, sa concentration est six fois plus élevée dans les selles que dans le plasma, ce qui souligne son potentiel de biomarqueur de l'inflammation intestinale [9]. Dans cette situation, il y a alors un relargage de calprotectine dans les selles. Cette protéine reste stable à température ambiante pen-

Comment interprétez-vous ce résultat?

Tableau 1: Facteurs associés à une calprotectine fécale élevée [3, 4, 9, 11]

- Infection (gastrite à *Helicobacter pylori*, diarrhée infectieuse)
- Néoplasie digestive, y compris polypes
- Allergie alimentaire non traitée, notamment allergie à la protéine de lait
- Age (<5 ans)
- Inflammatoire (IBD; entéropathie auto-immune; diverticulite; gastroentérite à éosinophiles; colite microscopique et ischémique; maladie cœliaque; ulcère peptique; reflux gastro-œsophagien; cirrhose; mucoviscidose; polype juvénile)
- Mucoviscidose
- Radiothérapie pelvienne

Faux positifs

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens; acide acétylsalicylique; inhibiteurs de la pompe à protons

dant trois à sept jours et n'est pas influencée par l'alimentation. Sa concentration peut être augmentée par n'importe quelle lésion du tube digestif qui provoque une extravasation des neutrophiles du sang dans la lumière du tube digestive, comme par exemple une infection intestinale; un cancer gastrique / colorectal; ou la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (tab. 1). Dans ce dernier cas, il est recommandé de suspendre le traitement plusieurs semaines avant l'examen, et en cas de doute sur un résultat faussement positif, il convient de répéter l'examen [3, 4, 10, 11].

La CF est principalement mesurée par méthode ELISA («enzyme-linked immunosorbent assay»), pour laquelle il existe de nombreux kits de réactifs, disponibles chez différents fournisseurs. Au vu des variations inter-tests, et même inter-laboratoires, il est recommandé d'utiliser la même méthode pour le suivi de la CF [3, 9, 12].

Au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), l'examen s'effectue par exemple de façon hebdomadaire, avec un délai de résultat allant de deux à sept jours, selon le jour d'envoi des selles. Les échantillons de selles (entre 50 et 100 mg) sont acheminés au laboratoire à température ambiante et sont ensuite congelés, jusqu'au jour de l'extraction et du dosage de la CF. L'échantillonnage pour l'extraction se fait sur plusieurs parties des selles, étant donné la variabilité de la concentration de calprotectine. En Suisse, le prix de l'examen est actuellement de 61 francs.

La consigne à donner aux patients est de conserver les échantillons à température ambiante, sans grandes variations de température. Idéalement, l'échantillon de selles devrait arriver au laboratoire au maximum trois jours après sa récolte.

La précision du test dépend de la valeur seuil (tab. 2). A la valeur seuil de 50 µg/g de selles, la CF présente une sensibilité de l'ordre de 97% et une spécificité d'environ 74% pour la distinction entre une MICI et un IBS. La valeur prédictive négative (VPN) élevée (0,99), bien que dépendante de la prévalence, en fait un bon examen. Cependant, il faut relever que la valeur prédictive positive est faible (0,37), c'est-à-dire qu'une valeur élevée de calprotectine n'exclut pas forcément un IBS. Par exemple, selon une méta-analyse de Menees and al en 2015, une calprotectine à >100 µg/g était associée à un IBS dans 15% des cas [3, 10-14].

Distinction entre MICI et IBS

La mesure de la CF peut être faite chez les patients qui souffrent de douleurs abdominales chroniques, en principe compatibles avec un IBS lorsque le patient ne présente pas de signaux d'alarme, soit: des symptômes B; une anamnèse familiale positive pour une néoplasie colorectale; des rectorragies ou du méléna; une modification du transit depuis plus de six mois; une anémie ferriprive ou carence vitaminique nouvelle; ou la présence d'une masse abdominale. En cas de

signaux d'alarmes, le patient devrait rapidement bénéficier d'investigations supplémentaires, dont une recherche exhaustive de cause infectieuse, et éventuellement être adressé à un spécialiste pour une endoscopie diagnostique et d'éventuels bilans spécifiques [7, 15]. Sinon, le dosage de la CF – en raison de son coût, sa sensibilité et de sa VPN – permet au médecin interniste généraliste d'exclure avec une bonne certitude une atteinte organique dans les patients qui remplissent les critères d'un syndrome d'intestin irritable selon Rome IV [15, 16]. Le questionnaire CalproQuest, formulaire de 8 questions, est un outil en cours d'évaluation pour aider à sélectionner les patients avec une haute probabilité pré-test d'une valeur de calprotectine élevée. Cela permettra d'affiner la sélection des patients [4, 13].

Avec des valeurs inférieures à 50 µg/g, le test est considéré comme négatif. Le médecin interniste généraliste pourra rassurer le patient: ses plaintes abdominales sont très probablement fonctionnelles et non pas en lien avec une MICI sous-jacente. Avec des valeurs supérieures à 50 µg/g, il faut évaluer au cas par cas le bénéfice d'investigations supplémentaires, voire d'endoscopie, versus un nouveau contrôle de la calprotectine à distance, considérant toutefois que cela peut mener à un délai diagnostique (tab. 3). Plus la valeur de la CF est élevée, plus la probabilité de MICI est élevée. A titre d'exemple, lors d'un diagnostic inaugural de MICI, la CF est fréquemment élevée à 1000 µg/g [8, 10, 11, 13].

Suivi de l'activité inflammatoire

Les MICI se distinguent par des périodes de poussée et de rémission. Une activité inflammatoire de la muqueuse peut parfois être cliniquement aspécifique ou pauci-symptomatique. De nombreuses études ont démontré une corrélation entre l'activité endoscopique et la CF. Cela permettrait d'utiliser cette dernière pour écarter une activité inflammatoire, chez des patients présentant peu de symptômes. De plus, une diminution de la

Tableau 2: Précision diagnostique de la calprotectine fécale (CF) à des seuils différents pour distinguer un MICI d'un syndrome de l'intestin irritable (tableau selon Kennedy et al. [14])

Valeur seuil de calprotectine fécale (µg/g)	Sensibilité (IC 95%)		Spécificité (IC 95%)		Valeur prédictive positive (IC 95%)		Valeur prédictive négative (IC 95%)	
20	0,99	(0,93-1,00)	0,49	(0,44-0,53)	0,24	(0,20-0,28)	1,00	(0,98-1,00)
50	0,97	(0,90-0,99)	0,74	(0,70-0,77)	0,37	(0,31-0,44)	0,99	(0,98-1,00)
70	0,97	(0,90-0,99)	0,8	(0,76-0,83)	0,44	(0,37-0,51)	0,99	(0,98-1,00)
100	0,96	(0,89-0,99)	0,87	(0,84-0,90)	0,54	(0,46-0,62)	0,99	(0,98-1,00)

MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Tableau 3: Valeurs de calprotectine fécale [10, 11, 13]**Résultats de mesure de la calprotectine fécale**

<50 µg/g	Probabilité de MICI <1%, IBS très probable
≥50 µg/g	Recherche d'autres facteurs associés à une calprotectine fécale élevée, notamment les causes de faux-positifs: <ul style="list-style-type: none"> • Traitement causal ou éviction du facteur positivante et nouveau contrôle, si un délai diagnostique semble raisonnable; • Si clinique fortement évocatrice, bilan spécialisé avec un bilan endoscopique d'emblée.

IBS: «irritable bowel syndrome»; MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

CF constitue un bon élément en faveur d'une réponse au traitement. Alors qu'une hausse de la CF indique une nouvelle poussée [8-11].

Conclusion de la vignette

Le dosage de la concentration de la calprotectine fécale chez cette patiente sera à 45 µg/g. Au vu de la valeur prédictive négative élevée de ce test, la patiente ne nécessitera pas de coloscopie. Le diagnostic d'intestin irritable est retenu, selon les critères de Rome IV [15, 16]. Avec une alimentation riche en fibre, une activité physique régulière et la prise occasionnelle de butylscopolamine, la patiente retrouvera une meilleure qualité de vie avec des épisodes douloureux 2-3x/an.

Messages principaux

- La calprotectine fécale (CF) a toute sa place dans la prise en charge initiale de patients avec une symptomatologie digestive chronique (douleurs, changement de la fréquence et de la consistance des selles), afin d'évaluer la nécessité d'investigations complémentaires. A l'avenir, de nouveaux outils, comme le CalproQuest, pourraient venir aider dans la sélection des patients pouvant bénéficier d'une mesure de la CF.
- Au vu de l'augmentation de la prévalence de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), on peut imaginer qu'à l'avenir, pour une sélection de patients donnée, le suivi puisse se faire chez le médecin généraliste (avec une réorientation chez le spécialiste, en fonction des résultats).



Natalie Decosterd, médecin diplômée
Service de médecine interne, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Chemin des Pensionnats 1
CH-1700 Fribourg
natalie.decosterd[at]bluewin.ch

Remerciements

Les auteurs désirent remercier le Dr Konstantin Burgmann, gastro-entérologue et médecin interniste; le cabinet de Intesto, Centre Fribourgeois de Gastroentérologie, pour la vignette clinique; ainsi que le Prof. Dr Gérard Waeber, Département de médecine interne du CHUV, pour la relecture.

Discosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):162-9.
- Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):32-9.
- Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1518-32.
- Chmiel C, Vavricka SR, Hasler S, Rogler G, Zahnd N, Schiesser S, et al. Feasibility of an 8-item questionnaire for early diagnosis of inflammatory bowel disease in primary care. *J Eval Clin Pract.* 2019;25(1):155-62.
- Bähler C, Vavricka SR, Schoepfer AM, Brüngger B, Reich O. Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: a claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. *BMC gastroenterology.* 2017;17(1):38-138.
- Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis.* 2008;2(2):131-41.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-70.
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-55.
- Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56(5):307-20.
- D'Angelo F, Felley C, Frossard JL. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion.* 2017;95(4):293-301.
- Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13557.
- Freeman K, Willis BH, Fraser H, Taylor-Phillips S, Clarke A. Faecal calprotectin to detect inflammatory

bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. *BMJ Open.* 2019;9(3):e027428.

13 Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444-54.

14 Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JC, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):41-9.

15 Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5.

16 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61.