

Un test biologique simple pour exclure une pathologie inflammatoire du tube digestif ?

Contexte

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est fréquent avec une prévalence évaluée entre 10 et 20% de la population générale¹. Il est considéré par beaucoup de cliniciens comme un « diagnostic d'exclusion par excellence »². Face à des plaintes abdominales chroniques, la crainte d'une pathologie inflammatoire du tube digestif (PITD, telles que maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique) sous-jacente, beaucoup plus rare (prévalence maximale respectivement de 100 et 200/100000 dans la population générale¹), fait souvent réaliser des examens complémentaires, notamment des colonoscopies. Dans ce contexte, pouvoir étayer l'absence de PITD par des tests biologiques simples (vitesse de sédimentation (VS), CRP, calprotectine fécale et lactoferrine fécale) en première ligne de soins pourrait être intéressant.

Résumé

Analyse

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Référence

Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. 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;110:444-54.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec « méta-analyses » (voir *Considérations sur la méthodologie*)

Sources consultées

- Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed (jusqu'à mars 2014)
- bibliographie de différents meetings de gastroentérologie de 2000 à 2013
- pas de restriction de langue.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études diagnostiques prospectives comparant les taux de VS, CRP, calprotectine fécale et lactoferrine fécale chez des patients adultes avec diagnostic confirmé de PITD (critères variables mais comprenant tous une endoscopie), de SCI (critère de Manning ou de Rome II) et chez des patients « contrôle sain » (CS), et dont les résultats étaient fournis sous forme de médiane (voir *Mesure des résultats*) avec IC et intervalle interquartile
- sélection finale de 12 études sur 140 identifiées sur bases du titre et de l'abstract, toutes se déroulant en cliniques spécialisées (ambulatoire ou hôpital).

Population étudiée

- 2145 patients âgés en moyenne de 40 ans (ET 18 ans), autant d'hommes que de femmes sauf pour les SCI avec approximativement 70% de femmes.

Mesure des résultats

- pour chacun des 4 marqueurs biologiques (VS, CRP, calprotectine fécale et lactoferrine fécale), les valeurs médianes dans chacun des groupes (CS, PITD et SCI) ont été extraites et compilées
- une équation basée sur le théorème de Bayes a été construite ; en préjugant d'une prévalence de base de PITD et de SCI dans la population générale évaluée sur base de publications récentes (= probabilité pré-test estimée ou risque a priori), pour différents seuils de biomarqueurs, la probabilité post-test d'avoir une PITD, un SCI ou d'être un CS a été calculée (= probabilité post-test calculée)
- hétérogénéité : test I².

Question clinique

Des tests biologiques simples (vitesse de sédimentation, CRP, calprotectine fécale et lactoferrine fécale) sont-ils suffisamment performants pour exclure une pathologie inflammatoire du tube digestif chez des patients adultes souffrant de symptomatologie abdominale chronique ?

Résultats

- aucun des biomarqueurs ne distingue de manière fiable entre le SCI et le CS
- à un dosage $\leq 0,5$ mg/dl de CRP ou ≤ 40 μ g/g de calprotectine fécale, la probabilité d'avoir une PITD est $\leq 1\%$
- les dosages de la VS et de la lactoferrine fécale ont peu d'utilité clinique
- une forte variabilité de l'hétérogénéité (test I²) entre chaque « cohorte » : (CS, PITD et SCI variant de 0 à 95%) pour le calcul se rapportant à la CRP, et de 88 à 96% pour la calprotectine fécale est constatée.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un dosage $\leq 0,5$ mg/dl de CRP et ≤ 40 μ g/g de calprotectine fécale permettent d'exclure une pathologie inflammatoire du tube digestif (PITD) chez les patients souffrant du syndrome du côlon irritable (SCI). L'ajout de la CRP et de la calprotectine fécale aux critères symptomatiques du SCI permettraient d'améliorer la fiabilité du diagnostic.

Financement de l'étude Service de gastro-entérologie de l'Université du Michigan dans lequel travaillent 2 des 4 auteurs.

Conflits d'intérêt des auteurs le quatrième auteur, « garant » de l'article et personne de contact pour la correspondance, ayant participé à la conception de l'étude et à l'interprétation des résultats, est consultant pour une firme pharmaceutique investie dans le domaine des pathologies inflammatoires du tube digestif. Les autres déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs se sont basés pour la sélection des articles et l'extraction des données sur le guide de la Cochrane Collaboration pour les méta-analyses d'études diagnostiques. Les auteurs ont suivi les directives PRISMA³ et la qualité méthodologique des études incluses est évaluée par l'outil QUADAS⁴, spécifique aux études diagnostiques. Les études incluses comportaient de nombreux biais. Une hétérogénéité parfois très importante (due, par exemple, aux choix de **tests de référence** fort différents) aurait compliqué une méta-analyse basée sur les performances habituellement calculées des tests diagnostiques (**sensibilité, spécificité, VPP, LR+, VPN** et LR- et présentation des résultats par courbe ROC) comme décrite par la Cochrane Collaboration⁵, mais est jugée satisfaisante par les auteurs pour l'usage qui en a été fait. Cependant, selon nous, l'équation utilisée ici est avant tout un « modèle prédictif théorique » permettant au maximum de générer des hypothèses de recherche. Les auteurs ont extrait des taux de biomarqueurs de 3 populations (CS, SCI et PITD) pour les inclure dans l'équation bayésienne. Il ne s'agissait aucunement de réaliser une méta-analyse des données sur les performances diagnostiques de biomarqueurs. Remarquons que le pourcentage de probabilité de PITD en dessous duquel un niveau de biomarqueur serait jugé suffisamment « exclusant » ne semble pas avoir été préspecifié. Enfin, l'absence de légende détaillée ne permet pas au clinicien, même motivé, de rentrer dans la logique des équations présentées et certaines confusions dans cette publication (inversion de sous-titres de figures par exemple) n'en facilitent pas la lecture.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique aux limites méthodologiques majeures remet sur le devant de la scène l'intérêt potentiel de la CRP et de la calprotectine fécale pour exclure le diagnostic d'une pathologie inflammatoire du tube digestif chez des patients souffrant d'un syndrome du côlon irritable.

Pour la pratique

Le guide de pratique clinique anglais NICE¹ rappelle que, face à des symptômes abdominaux chroniques chez l'adulte (plus de 6 semaines de douleurs abdominales, de ballonnement ou d'altération du transit), le diagnostic de syndrome du côlon irritable est essentiellement clinique. En l'absence de signe d'alarme (altération du transit survenant après 60 ans, perte de poids inexplicée, masse abdominale ou anémie), ces situations peuvent être prises en charge en première ligne de soins. NICE recommande en outre, chez les patients remplissant les critères de SCI, une exploration diagnostique différentielle a minima comprenant les anticorps anti-endomysium (maladie cœliaque) et des « marqueurs inflammatoires » à savoir la VS et la CRP. L'ajout du dosage de la calprotectine fécale à ce bilan inflammatoire est à envisager¹ pourvu qu'un accord local soit discuté sur la manière d'intégrer ce test dans le parcours diagnostique du patient.

Mise en perspective des résultats

L'hypothèse d'un rôle de la calprotectine fécale dans l'exclusion d'une PITD a déjà été formulée et discutée, par exemple dans le guide de pratique clinique de NICE¹. Selon ce guide, VS et CRP manqueraient de spécificité et beaucoup de patients seraient référés vers la deuxième ligne de soins avec jusqu'à 60% de colonoscopies normales chez les jeunes. En se basant sur 7 études diagnostiques, principalement menées en deuxième ligne de soins, le guide de pratique NICE recommande le dosage de la calprotectine fécale comme une option pour aider le clinicien dans le diagnostic différentiel entre PITD et SCI (*voir Pour la pratique*). Sa sensibilité et sa spécificité (à un seuil de 50 µg/g) étaient globalement supérieures à 80% et les valeurs prédictives négatives calculées se situaient entre 70 et 90%. Les auteurs de l'étude discutée ici concluent également que la VS n'a pas de valeur pour distinguer un SCI et une PITD et que trop peu de données existent sur la lactoferrine fécale pour se prononcer sur son utilité pour exclure une PITD. Concernant le SCI, une méta-analyse de Sood et al., publiée en 2015⁶, évaluant les performances diagnostiques de différents marqueurs biologiques, et ayant l'intérêt d'étudier la combinaison de marqueurs biologiques avec des critères cliniques, conclut que des 11 biomarqueurs étudiés, dont la calprotectine fécale, aucun ne performe mieux isolément que les critères cliniques (Rome III) et que la combinaison de critères cliniques et biologiques apparaît plus performante. La conclusion des auteurs invitant à ajouter la CRP et la calprotectine fécale pour améliorer la fiabilité du diagnostic de SCI, inadéquate par rapport aux objectifs de l'étude ici discutée, est confortée par la méta-analyse de Sood. Cependant, d'un point de vue méthodologique strict, cette étude génère plutôt des hypothèses dont il s'agirait à présent d'évaluer l'impact dans des études d'intervention, si possible pragmatiques, qui étudieraient l'effet de l'introduction de ces tests par rapport aux « soins courants », par exemple en termes de taux de référence vers la deuxième ligne, de diminution des colonoscopies sans résultats anormaux ou de diminution de diagnostics tardifs de PITD. En Belgique, ce test est disponible mais non remboursé.

Références

1. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE diagnostics guidance 11. Issued: October 2013.
2. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848-58.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
5. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, et al. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010.
6. Sood R, Gracie DJ, Law CR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Jun 15. doi: 10.1111/apt.13283. [Epub ahead of print].