

# Quand et comment utiliser la calprotectine fécale au cours des MICI ?

➔ Gilles Boschetti<sup>1,2</sup>

(✉) 1 Service de Gastroentérologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

(✉) 2 INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, Université de Lyon, Lyon, France

E-mail : gilles.boschetti@chu-lyon.fr

## Calprotectine fécale, généralités et modalités de dosage

Identifiée pour la première fois par Fagerhol *et al.* en 1980 (1), la calprotectine (ou protéine S100A8-A9) est une glycoprotéine de 36 kDa de poids moléculaire qui appartient à la famille des protéines S100. C'est un hétérodimère constitué de 2 chaînes lourdes et 1 chaîne légère non covalentes. La calprotectine est contenue dans des granules cytoplasmiques et représente 5 % des protéines totales et 60 % des protéines cytosoliques des polynucléaires neutrophiles. Ces derniers constituent la source principale de calprotectine qui est aussi présente dans le cytoplasme des monocytes-macrophages et dans une moindre mesure dans les cellules épithéliales et les kératinocytes. La calprotectine est sécrétée par les cellules activées ou lorsqu'elles sont soumises à un stress ou encore à un signal de mort cellulaire. Elle est détectable dans le sérum, les selles, les urines, la salive ou le liquide synovial (2-4). La calprotectine est une protéine de liaison au calcium et au zinc au rôle incomplètement élucidé. Elle aurait des propriétés antibactériennes et antifongiques, mais aussi immunomodulatrices par son interaction avec les métalloprotéinases zinc-dépendantes responsables de l'activation de cytokines proinflammatoires comme le TNF- $\alpha$ . La calprotectine est une protéine relativement stable à température ambiante et qui résiste à la dégradation par les endoprotéases bactériennes contenues dans la lumière intestinale.

Saverymattu *et al.* ont montré qu'au cours des MICI, il existe une excellente corrélation entre l'excrétion fécale des leucocytes et l'activité clinique, endoscopique et histologique de la maladie (5). Les leucocytes et leur contenu protéique sont exsudés dans la lumière digestive en cas d'inflammation et / ou de lésions digestives, permettant ainsi la détection de la calprotectine dans les selles. Comparativement aux marqueurs sériques dont l'élévation s'observe en cas d'inflammation / infection systémique, les marqueurs fécaux ne sont pas affectés par une inflammation extérieure au tube digestif et pourraient donc refléter plus précisément la présence et la sévérité d'une inflammation intestinale. Ainsi, tandis que la mesure de la protéine C-réactive (CRP) est normale chez 20 % des patients atteints de MICI en poussée, les taux de calprotectine fécale s'élèvent quasi-systématiquement en cas d'activité inflammatoire intestinale. La calprotectine est le marqueur fécal le plus largement étudié et le plus performant à ce jour dans les MICI. C'est un indicateur objectif d'activité inflammatoire systématiquement intégré dans les essais thérapeutiques. Toutefois l'interprétation de son dosage doit prendre en compte son absence de spécificité avec des concentrations élevées dans un certain nombre de situations gastroentérologiques indépendantes d'une MICI (infections digestives, cancer colo-rectal, diverticulite, etc.) et sous certains traitements (tableau 1).

Les patients doivent être informés de l'importance de la qualité du recueil de l'échantillon de selles qui ne doit pas être contaminé par de l'eau ou des urines (tableau 2). Pour cela, un kit de prélèvement doit être systématiquement proposé et un prélèvement

## Objectifs pédagogiques

- Connaître les modalités de dosage de la calprotectine et l'interprétation des résultats
- Connaître l'intérêt de la calprotectine dans le diagnostic, le suivi et l'optimisation thérapeutique au cours des MICI
- Connaître l'intérêt de la calprotectine dans la surveillance de la récurrence post opératoire
- Savoir si la calprotectine peut se substituer à l'imagerie ou à la coloscopie

## Conflits d'intérêt

Abbvie, MSD, Pfizer, Janssen, Ferring, Takeda, Sanofi, Tillotts

## Mots-clés

Calprotectine fécale, biomarqueur, MICI

**Tableau 1. Situations cliniques associées à une élévation de la calprotectine fécale**

<b>MICI en poussée</b>
Infections digestives, diverticulite Iléo-colites non-MICI (iatrogènes, ischémiques, radiques, microscopiques...)
Gastrite, ulcère gastro-duodéal Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antisécrotoires (inhibiteurs de la pompe à protons)
Polypes coliques avancés ou cancer colorectal
Maladie cœliaque

**Tableau 2. Conditions d'obtention et d'interprétation fiables de la calprotectine fécale**

<b>Informez le patient des conditions de conservation du prélèvement de selles (moins de 72 heures à température ambiante)</b>
Proposer systématiquement un kit de prélèvement de selles pour limiter la contamination par l'eau des toilettes et les urines
<b>Connaitre les facteurs confondants susceptibles d'augmenter le taux de calprotectine</b>
Toujours réaliser les dosages d'un patient donné dans le même laboratoire pour limiter la variabilité inter-essai
<b>Connaitre les valeurs des seuils de calprotectine en fonction de l'indication et de la question clinique posée</b>
Confirmer l'élévation de la calprotectine fécale par un nouveau prélèvement chez un patient asymptomatique avant tout changement de traitement

matinal privilégié (augmentation de la concentration en calprotectine). L'échantillon de selles (environ 1 g est suffisant) peut être conservé pendant 3 jours à température ambiante, pendant 7 jours à une température comprise entre 2 et 6 degrés et pendant plusieurs années après extraction et congélation (6). Jusqu'en 2011, seule la technique immuno-enzymatique de type ELISA était disponible. Depuis quelques années, de nouveaux dosages notamment en immuno-chromatographie se sont développés avec une bonne corrélation avec les méthodes ELISA de référence, en particulier pour des valeurs inférieures à 500 µg/g de selles (7). Plus récemment, un kit de mesure par le patient lui-même à l'aide d'une application téléchargeable sur un smartphone a été développé et permet donc un suivi simple, fiable et semi-quantitatif de la calprotectine fécale à domicile (8,9). Cette dernière méthode pourrait permettre d'améliorer l'acceptabilité d'un dosage fécal par les patients qui est moins bonne qu'un prélèvement de sang (10). Le suivi des concentrations de calprotectine fécale chez un même patient requiert l'utilisation de la même méthode de dosage car il existe une quinzaine de kits différents sur le marché avec une variabilité entre eux, ce qui met en exergue l'absence de standardisation du dosage de la calprotectine fécale au niveau national et international (11,12). La calprotectine fécale est plus élevée chez le nourrisson et l'enfant, mais n'est pas modifiée par la grossesse.

### Utiliser la calprotectine pour détecter une MICI

L'utilité de la calprotectine fécale en tant que marqueur pour séparer les patients symptomatiques avec un syndrome de l'intestin irritable (SII) de ceux ayant une pathologie organique, en particulier une MICI, a été largement étudiée. Plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont résumé les résultats d'études individuelles et indiquent une sensibilité globale de 80 à 98 % et une spécificité de 68 à 96 % pour des valeurs limites de calprotectine allant de 30 à 100 µg/g de selles chez l'adulte (13,14). La sensibilité est la même chez l'enfant, mais la spécificité du test a tendance à être plus faible (76 % chez les enfants et adolescents contre 96 % chez les adultes) (15). La plupart des études recommandent une limite de 50 µg/g avec une excellente valeur prédictive négative pour le diagnostic de MICI. Cela peut être particulièrement utile pour orienter le besoin d'examens plus poussés chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques et ayant une faible probabilité de MICI avant le test. L'utilisation de la calprotectine fécale permet de réduire le nombre de coloscopies négatives d'environ deux tiers chez l'adulte et un tiers chez l'enfant, ce qui engendre une économie de coûts de santé de l'ordre de 400 euros par patient (13). Cette stratégie retarde le diagnostic

chez seulement 7 % des patients réellement atteints de MICI (13). Il n'est pas recommandé d'utiliser la calprotectine fécale dans les cas de diarrhée aiguë, ni chez les patients symptomatiques présentant une probabilité élevée de MICI avant le test en raison du risque, faible mais possible, de résultat faussement négatif. Chez les patients à haut risque de cancer (âgés de plus de 40 ans et présentant des symptômes évocateurs de tumeur maligne), un bilan endoscopique immédiat reste la meilleure stratégie diagnostique. Un test positif doit toutefois systématiquement être interprété dans le contexte clinique global, car comme nous l'avons vu précédemment, la calprotectine peut être élevée dans de nombreuses autres affections gastro-intestinales (13).

### Intérêt de la calprotectine fécale pour le suivi des patients MICI symptomatiques

#### Identifier une poussée de MICI

L'évaluation objective de la présence et du degré d'inflammation intestinale chez les patients présentant une MICI symptomatique est un élément essentiel de la gestion de la maladie d'autant plus qu'au cours des MICI et en particulier de la maladie de Crohn, il existe une corrélation très imparfaite entre les symptômes et la

présence d'une inflammation intestinale. L'endoscopie reste la méthode de référence en matière de détection et de quantification de l'inflammation muqueuse chez les patients atteints de MICI, d'autant plus que la cicatrisation de la muqueuse constitue la cible thérapeutique optimale pour modifier l'évolution de la maladie et améliorer les résultats à long terme (16,17). L'endoscopie reste toutefois une procédure coûteuse, invasive et consommatrice de temps médical qui n'est donc pas idéale pour une évaluation régulière et répétée de l'activité de la maladie. Dans la pratique actuelle, la calprotectine fécale peut être utilisée comme marqueur objectif et fiable de poussée de MICI (inflammation et lésions intestinales) car elle a démontré dans plus de 15 études une bonne corrélation avec l'activité endoscopique (16,18,19). Il existe toutefois une variabilité d'une étude à l'autre avec un coefficient de corrélation pour la calprotectine fécale et les scores d'activité endoscopique CDEIS ou SES-CD compris entre 0,47 et 0,83 dans la maladie de Crohn et entre 0,51 et 0,83 pour la rectocolite hémorragique en fonction du score endoscopique utilisé. Une concentration de calprotectine fécale supérieure à 250 µg/g de selles a été rapportée comme le meilleur seuil capable de distinguer la présence de signes d'activité inflammatoire permettant ainsi de distinguer un patient avec une MICI en poussée d'un patient inactif. Ce seuil est le même pour la maladie de Crohn et pour la rectocolite hémorragique avec une sensibilité comprise entre 60 et 71 % pour la maladie de Crohn et entre 79 et 91 % pour la rectocolite hémorragique tandis que la spécificité est comprise entre 78 et 85 % pour la maladie de Crohn et 87 et 100 % pour la rectocolite hémorragique. L'adjonction de la concentration sérique de CRP n'améliore pas sensiblement la performance de la calprotectine dosée individuellement.

La calprotectine fécale est mieux corrélée avec l'activité endoscopique qu'avec les scores d'activité clinique et mieux que la CRP avec l'activité endoscopique (19). Elle semble cependant mieux refléter l'activité de la maladie dans la rectocolite hémorragique que dans la maladie de Crohn, et la maladie de Crohn de localisation iléocolique ou colique est associée à une calprotectine plus élevée que la maladie de Crohn purement iléale (20). Pour améliorer

la fiabilité de la calprotectine fécale, il convient d'obtenir un niveau de base de ce marqueur pendant une période d'inflammation active connue, idéalement au moment d'une endoscopie, permettant ainsi de corrélérer la valeur individuelle de calprotectine du patient avec l'activité endoscopique.

### **Prédire la réponse et aider à intensifier le traitement**

Au cours du suivi des patients MICI symptomatiques, la calprotectine fécale joue également un rôle important dans la prédiction de la réponse aux traitements. Cette réponse est classiquement évaluée par les symptômes qui ne reflètent toutefois pas avec exactitude l'inflammation intestinale. La cicatrisation muqueuse constitue aujourd'hui une cible thérapeutique des MICI, mais les examens endoscopiques ne peuvent être fréquemment répétés (17,21). L'amélioration des lésions de la muqueuse peut être identifiée de manière non invasive par la calprotectine. Ainsi, plusieurs études ont démontré qu'une diminution rapide et significative des concentrations de calprotectine chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique et traités par des médicaments conventionnels (22) ou des biothérapies (infliximab, adalimumab ou vedolizumab) prédit une réponse clinique et une rémission prolongée sous traitement (23-25). Ainsi dans une étude prospective belge, les auteurs ont rapporté qu'une diminution de 80 % du taux de calprotectine fécale dès la deuxième semaine de traitement par infliximab permettait de prédire une rémission endoscopique de la rectocolite hémorragique à la dixième semaine avec une spécificité de 67 % et une sensibilité de 54 % (23). Dans une autre étude portant sur 60 patients avec une MICI (34 maladies de Crohn, 26 rectocolites hémorragiques) traités par infliximab ou adalimumab en induction puis en traitement d'entretien, un taux de calprotectine < 100 µg/g dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement par anticorps anti-TNF prédisait une rémission clinique à un an sous traitement d'entretien chez 84 % des patients. Au contraire, seulement 38 % des patients dont la calprotectine fécale à 3 mois restait supérieure à 100 µg/g, étaient en rémission clinique à 1 an (26). Plusieurs études ont confirmé l'intérêt de la calprotectine comme marqueur prédictif de réponse aux traitements

et notamment par biothérapie, mais le seuil de calprotectine dans cette indication reste à définir de manière précise. Au cours de la colite aiguë grave, une calprotectine supérieure à 1 922 µg/g est associée à un risque accru de colectomie après traitement par corticoïdes ou par infliximab avec une excellente spécificité (97 %) mais une faible sensibilité (24 %) (27).

Récemment, les résultats de l'essai de stratégie CALM sont venus confirmer l'intérêt d'associer aux symptômes cliniques, des marqueurs objectifs d'inflammation (CRP et calprotectine fécale) pour adapter au mieux le traitement dans la maladie de Crohn. Ainsi, dans cette étude ouverte multicentrique randomisée, l'adaptation du traitement par adalimumab (augmentation des doses, ajout d'un immunosuppresseur) basée sur les symptômes et les biomarqueurs (CRP et calprotectine fécale) permettait d'obtenir des taux plus élevés de cicatrisation muqueuse (46 vs 30 %,  $p < 0,01$ ), de rémission sans corticoïdes (60 vs 39 %,  $p < 0,001$ ) et de rémission biologique (30 vs 16 %,  $p < 0,006$ ) à un an par rapport à l'adaptation du traitement basée sur les seuls symptômes. Une calprotectine fécale supérieure à 250 µg/g était le paramètre biologique le plus souvent à l'origine d'une escalade thérapeutique dans cet essai (24).

## **Intérêt de la calprotectine fécale pour le suivi des patients MICI asymptomatiques**

### **Identifier les patients en cicatrisation muqueuse**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la cicatrisation des lésions intestinales constitue avec la rémission clinique l'un des objectifs thérapeutiques majeurs dans les MICI. En 2015, le consensus d'experts STRIDE retenait en plus de ces objectifs, la CRP et la calprotectine fécale comme des outils d'aide pour le clinicien afin de les atteindre (17). En effet, de nombreuses données ont démontré la relation entre une normalisation de la calprotectine et l'obtention d'une cicatrisation des lésions intestinales avec toutefois une hétérogénéité des études en termes de définition de la cicatrisation muqueuse et de seuils

de calprotectine retenus (variant de 50 à 250 µg/g). Une sous analyse de l'étude STORI du GETAID a rapporté chez des patients avec une maladie de Crohn en rémission qu'une calprotectine fécale inférieure 200 µg/g de selles avait une sensibilité de 80 % et une spécificité de 53 % pour discriminer les patients sans lésion endoscopique significative (CDEIS ≤ 3) des patients actifs avec des lésions muqueuses (28). La combinaison des dosages de calprotectine et de CRP permettait d'obtenir un gain en spécificité (74 %) avec une sensibilité proche. Une calprotectine inférieure à 250 µg/g est associée à une absence d'ulcération dans la maladie de Crohn selon le SES-CD avec une spécificité et une sensibilité de 61 % et de 80 %, respectivement. De même, une valeur identique de calprotectine permet de discriminer dans la rectocolite hémorragique un sous-score endoscopique de Mayo à 0 vs. 1 avec une sensibilité et une spécificité de 71 % et de 100 %, respectivement (19,29). Une étude récente, en population pédiatrique a permis de montrer qu'une calprotectine fécale inférieure à 100 µg/g était associée à une cicatrisation intestinale transmurale alors qu'une calprotectine « seulement » inférieure à 300 µg/g était prédictive d'une cicatrisation uniquement muqueuse et non profonde au niveau pariétal (30). De manière comparable, au cours de la rectocolite hémorragique en rémission clinique et endoscopique, une calprotectine fécale supérieure à 155 µg/g était associée à un risque significatif de persistance d'une inflammation histologique (odds ratio supérieur à 13) (31).

### Identifier les patients à risque de rechute

Plusieurs études prospectives ont démontré que la calprotectine fécale pouvait permettre de détecter parmi les patients asymptomatiques ceux présentant un risque plus élevé de rechute. Ainsi au cours de la maladie de Crohn, une valeur de calprotectine fécale supérieure à 200 µg/g était associée à un risque de rechute clinique multiplié par quatre dans l'année suivant le dosage par rapport aux patients ayant une calprotectine inférieure à ce seuil (32). De manière similaire, dans la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn colique, les patients ayant une calprotectine inférieure à 120 µg/g avait un risque de rechute dans l'année six fois plus

faible que ceux dont la calprotectine était supérieure (33). En 2012, une méta-analyse de 6 études regroupant 672 patients en rémission (318 rectocolites hémorragiques et 354 maladies de Crohn) a confirmé la performance du dosage de la calprotectine fécale à prédire la rechute aussi bien dans la rectocolite hémorragique que la maladie de Crohn avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 73 % (32). Une analyse post-hoc de l'étude STORI incluant 113 patients avec une maladie de Crohn en rémission stoppant l'infliximab et poursuivant un immunosuppresseur et suivis tous les 2 mois pendant 18 mois a montré que la CRP (> 5 mg/L) et la calprotectine fécale (> 250 µg/g) étaient tous deux des facteurs prédictifs de rechutes. La calprotectine fécale s'élevait de manière plus précoce (4-6 mois) avant la rechute clinique que la CRP (3 mois) (34). L'observation d'une possible variabilité intra-individuelle des valeurs de calprotectine fécale, et ce d'autant plus que la MICI est en poussée, invite à la prudence vis-à-vis d'un dosage isolé et unique de calprotectine fécale. Le suivi répété de la calprotectine fécale au cours du temps est certainement plus performant que son dosage ponctuel. Ainsi, De Vos *et al.* ont bien montré, chez des patients porteurs d'une rectocolite hémorragique en rémission clinique sous infliximab, que 2 dosages consécutifs de calprotectine fécale supérieurs à 300 µg/g à un mois d'intervalle constituaient le meilleur facteur prédictif d'une rechute ultérieure (sensibilité de 61 % et spécificité de 100 %) (35). L'implication dans la pratique clinique de la détection des patients asymptomatiques à risque de rechute est considérable, car le patient peut ainsi se voir proposer une stratégie de traitement intensifiée à un stade précoce de l'inflammation. Le rythme optimal de surveillance du dosage de calprotectine fécale reste toutefois à déterminer même si les données de la littérature plaident pour un dosage tous les 3-6 mois.

### Aider à décider une désescalade thérapeutique

La désescalade ou l'allègement thérapeutique sont des problématiques quotidiennes dans la gestion des patients atteints de MICI. L'étude STORI du GETAID a permis d'identifier les facteurs de risque de rechute dans l'année chez des patients ayant une maladie de Crohn en rémission

clinique prolongée sans corticoïdes sous combothérapie par anticorps anti-TNF et immunosuppresseurs et arrêtant l'infliximab. En analyse multivariée, les facteurs de risque associés à une rechute dans l'année étaient : un taux de leucocytes > 6 G/L, une hémoglobine < 145 g/L, une CRP > 5 mg/L et une calprotectine fécale > 300 µg/g. Ainsi, 43 % des 115 patients inclus poursuivant un immunosuppresseur en monothérapie ont rechuté cliniquement dans l'année mais seulement 15 % des patients qui avaient moins de 2 facteurs de risque (36). De manière concordante, une calprotectine fécale inférieure à 50 µg/g était associée à un risque de rechute ultérieure plus faible dans l'année suivant l'arrêt de l'infliximab dans une cohorte rétrospective. La calprotectine fécale constitue donc un facteur pronostique du risque de rechute ultérieure chez des patients pour lesquels une désescalade thérapeutique est envisagée.

---

## Intérêt de la calprotectine fécale en situation post-opératoire

---

Malgré un recours plus fréquent aux biothérapies et l'avènement de nouveaux traitements, environ la moitié des patients atteints de maladie de Crohn nécessitent encore une intervention chirurgicale au cours des 10 premières années de l'évolution de la maladie (37). Une vaste majorité des patients vont récidiver dans l'année suivant une résection iléo-colique, avec près de deux tiers des patients qui présentent une récurrence endoscopique à 12 mois. Cette dernière est hautement prédictive du risque de récurrence clinique à plus long terme avec 50 % des patients en récurrence clinique cinq ans plus tard (38). L'évaluation endoscopique par iléo-coloscopie, 6 à 12 mois après la chirurgie, est toujours la méthode de référence pour détecter la présence de lésions endoscopiques précoces et ainsi guider la stratégie thérapeutique avant la survenue de lésions sévères (39). Plusieurs études prospectives ont démontré l'intérêt d'un dosage de la calprotectine fécale dans l'année post-opératoire avec une bonne corrélation de ce marqueur au score de récurrence endoscopique de Rutgeerts. Ainsi, une calprotecte-

**Tableau 3. Interprétation des concentrations de calprotectine fécale selon la situation clinique**

Situation clinique	Seuil retenu
Distinction entre une pathologie fonctionnelle (SII) et organique	50 µg/g de selles
Distinction d'une MICI en poussée ou non	250 µg/g de selles
Prédiction d'une rechute chez un patient asymptomatique	250 µg/g de selles
Évaluation de la cicatrisation muqueuse	100-250 µg/g de selles
Prédiction d'une réponse thérapeutique	150-300 µg/g de selles
Identification d'une récurrence endoscopique post-opératoire d'une MC	100 µg/g de selles
Aide à l'intensification ou à la désescalade thérapeutique	250 µg/g de selles

tine fécale inférieure à 100 µg/g est prédictive d'une absence de récurrence endoscopique (valeur prédictive négative de plus de 90 %) (40-42). Compte-tenu d'une valeur prédictive négative élevée, le dosage de la calprotectine fécale pourrait permettre d'éviter la réalisation d'une iléo-coloscopie dans l'année suivant la chirurgie chez plus de 30 % des patients ayant un taux de calprotectine < 100 µg/g. La calprotectine est plus performante que la CRP pour détecter une récurrence endoscopique post-opératoire.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant subi une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale, une calprotectine fécale supérieure à 56 µg/g était corrélée à la survenue d'une pouchite. Cette élévation de calprotectine fécale précédait d'environ 2 mois l'apparition des symptômes cliniques et des lésions endoscopiques au niveau du réservoir (43).

## Conclusion

La calprotectine fécale est un marqueur sensible et fiable de l'inflammation intestinale dont l'intérêt dans le diagnostic et le suivi des patients avec une MICI est désormais bien établi dans la littérature. Son utilisation est devenue incontournable non seulement dans les essais thérapeutiques mais aussi dans de nombreuses situations cliniques quotidiennes au cours de la prise en charge des MICI. Ses performances sont supérieures à celles de la CRP mais sa fiabilité est toutefois conditionnée par la qualité du recueil de selles (tableau 2), et l'interprétation de ses résultats nécessite de connaître les seuils qui diffèrent selon la

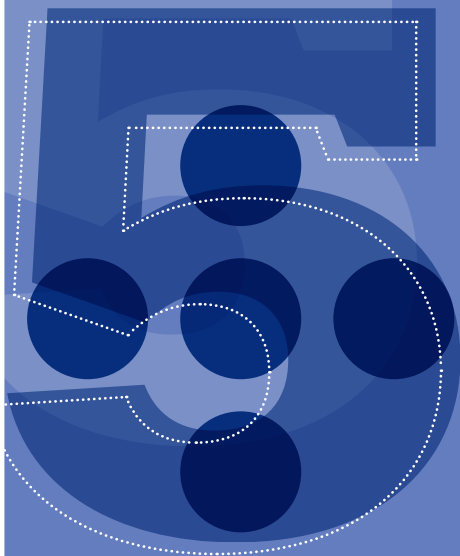
question clinique posée (tableau 3). La présence de taux élevés de calprotectine chez des patients présentant des troubles digestifs chroniques peut être révélatrice d'une MICI et incite à des examens plus approfondis, y compris une endoscopie avec biopsies. Chez les patients atteints de MICI, le suivi régulier de la calprotectine est utile comme paramètre objectif pour diagnostiquer une poussée de la maladie, prédire la réponse au traitement, estimer la cicatrisation muqueuse, surveiller l'activité de la maladie et les récurrences postopératoires, évitant ainsi des examens endoscopiques répétés. Elle peut également aider à identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une stratégie de désescalade thérapeutique notamment sous biothérapie. Malgré ses performances et son utilité indéniable, la généralisation de son dosage se heurte à deux écueils. Le premier est lié à l'acceptabilité du prélèvement de selles qui est moins bonne que celle d'une prise de sang, mais qui peut être améliorée par la mise à disposition de kits de dosages simples et rapides, réalisés par le patient lui-même à domicile. Le second est lié à l'absence de prise en charge du coût du dosage de la calprotectine par la Sécurité Sociale et dont le périmètre futur de remboursement en terme de fréquence et d'indications reste à définir.

## Références

- Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leukocyte-derived protein (L1). *Scand J Haematol* 1980;24:393-8.
- Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, *et al.* The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1991;20:74-82.

- Holt J, Fagerhol MK, Dale I. Quantification of a leukocyte protein (L1) in urine. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:615-6.
- Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, *et al.* Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:678-83.
- Saverymattu SH, Peters AM, Crofton ME, *et al.* <sup>111</sup>Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. *Gut* 1985;26:955-60.
- Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, *et al.* The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:26-32.
- Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:825-31.
- Elkjaer M, Burisch J, Voxen Hansen V, *et al.* A new rapid home test for faecal calprotectin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:323-30.
- Heida A, Knol M, Kobold AM, *et al.* Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1742-9.
- Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, *et al.* Comparative acceptability and perceived clinical utility of monitoring tools: a nationwide survey of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1425-33.
- Sun S, Cavey T, Peltier L, *et al.* Wide variation in faecal calprotectin values according to the assay. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:177-8.
- Amcoff K, Stridsberg M, Lampinen M, *et al.* Clinical implications of assay specific differences in f-calprotectin when monitoring inflammatory bowel disease activity over time. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:344-50.
- van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.

14. 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.
15. Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, *et al.* Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:339-46.
16. D'Haens G, Ferrante m, Vermeire S, *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2218-24.
17. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, *et al.* Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-8.
18. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, *et al.* Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:40-6.
19. Mosli MH, Zou G, Garg SK, *et al.* C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802-819; quiz 820.
20. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, *et al.* 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;105:162-9.
21. Sipponen T, Bjorkesten CG, Farkkila M, *et al.* Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:325-31.
22. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nielsen AM, *et al.* The correlation between fecal calprotectin, simple clinical colitis activity index and biochemical markers in ulcerative colitis during high-dose steroid treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:418-23.
23. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, *et al.* Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:557-62.
24. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;390:2779-89.
25. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
26. Molander P, Bjorkesten CG, Mustonen H, *et al.* Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF $\alpha$  blocking agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2011-7.
27. Ho GT, Lee HM, Brydon G, *et al.* Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:673-8.
28. Lemann M, Colombel JF, Grimaud JC, *et al.* Fecal calprotectin and high sensitivity C-reactive protein levels to predict mucosal healing in patients with Crohn's disease. A subanalysis of the STORI study. *UEGW* 2010;abstract 5274.
29. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1817-1826.e2.
30. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, *et al.* Associations among mucosal and transmural healing and fecal level of calprotectin in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1089-97.
31. Guardioli J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, *et al.* Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1865-70.
32. Mao R, Xiao YL, Gao X, *et al.* Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1894-9.
33. Garcia-Sanchez V, Iglesias-Flores E, Gonzalez R, *et al.* Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis.* 2010;4:144-52.
34. De Surray N, Salleron J, Vernier-Massoule G, *et al.* Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. *J Crohn's Colitis.* 2012;6:S118.
35. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, *et al.* Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2111-7.
36. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, *et al.* Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012;142:63-70.
37. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, *et al.* Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785-94.
38. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, *et al.* The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:625-33.
39. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956-63.
40. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* 2015;148:938-947.e1.
41. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, *et al.* Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:865-72.
42. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, *et al.* Serial monitoring of faecal calprotectin for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohn's disease: a long-term prospective study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:664-70.
43. Yamamoto T, Shimoyama T, Bamba T, *et al.* Consecutive monitoring of fecal calprotectin and lactoferrin for the early diagnosis and prediction of pouchitis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:881-7.



## LES CINQ POINTS FORTS

L'interprétation des valeurs de calprotectine fécale implique de connaître les conditions optimales du dosage, les facteurs confondants mais aussi les seuils de calprotectine fécale qui diffèrent selon la finalité de sa mesure.

La calprotectine fécale à un seuil de 50  $\mu\text{g/g}$  permet devant des symptômes digestifs non spécifiques de distinguer une pathologie fonctionnelle d'une pathologie organique de type MICI.

Un seuil de 250  $\mu\text{g/g}$  de calprotectine fécale permet de distinguer de manière fiable une MICI active d'une MICI en rémission.

Une surveillance régulière de la calprotectine fécale tous les 3 à 6 mois est utile chez les patients ayant une MICI pour prédire la réponse au traitement, évaluer la cicatrisation muqueuse, identifier une poussée de la maladie, prédire la rechute chez des patients asymptomatiques et adapter le traitement en termes d'intensification ou de désescalade.

Une concentration de calprotectine fécale  $< 100 \mu\text{g/g}$  dans l'année suivant une chirurgie pour maladie de Crohn est prédictive de l'absence de récurrence endoscopique.

## Questions à choix unique

### Question 1

Parmi les situations cliniques suivantes, une seule n'interfère pas avec le dosage de calprotectine fécale :

- A. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons
  - B. La prise d'AINS
  - C. La présence d'un cancer colorectal
  - D. La grossesse
  - E. La maladie coeliaque
- 

### Question 2

Parmi les propositions suivantes concernant les seuils de calprotectine fécale, laquelle est vraie ?

- A. Un seuil de 250  $\mu\text{g/g}$  est conseillé pour éliminer une pathologie organique chez un patient présentant des troubles digestifs chroniques non spécifiques
  - B. Un dosage de calprotectine au-dessus de 50  $\mu\text{g/g}$  permet d'affirmer le diagnostic de poussée de MICI
  - C. Un dosage de calprotectine au-dessus de 250  $\mu\text{g/g}$  chez un patient MICI asymptomatique est prédictif de la survenue d'une rechute clinique dans les mois qui suivent
  - D. Un dosage de calprotectine fécale inférieur à 300  $\mu\text{g/g}$  est prédictif chez l'enfant d'une cicatrisation transmurale
  - E. Une calprotectine supérieure à 250  $\mu\text{g/g}$  chez un patient asymptomatique est nécessaire avant d'envisager une désescalade thérapeutique
- 

### Question 3

Parmi les propositions suivantes concernant la calprotectine fécale, laquelle est vraie ?

- A. Pour un patient donné, le dosage de calprotectine fécale peut être réalisé dans différents laboratoires sans affecter la reproductibilité des résultats
- B. Le prélèvement de selles doit être acheminé dans les 4 heures au laboratoire sous peine de négativité de la calprotectine
- C. La CRP est plus performante que la calprotectine fécale pour la détection d'une récurrence post-opératoire
- D. L'adaptation d'un traitement par anticorps anti-TNF en se basant sur les taux de calprotectine en plus des signes cliniques n'apporte pas de bénéfice clinique pour le patient
- E. Chez des patients opérés, une calprotectine inférieure à 100  $\mu\text{g/g}$  est fortement prédictive de l'absence de récurrence