

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

Gilles BOSCHETTI

Centre Hospitalier Lyon-Sud Service d'Hépato-Gastroentérologie INSERM U1111 Lyon-Gerland







JFHOD.

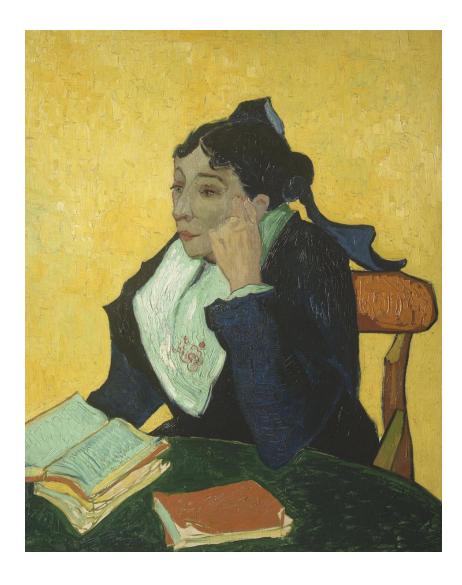




PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS











LIENS D'INTÉRÊT

Conseils, interventions ou transports avec Abbvie, Ferring, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Takeda, Tillots



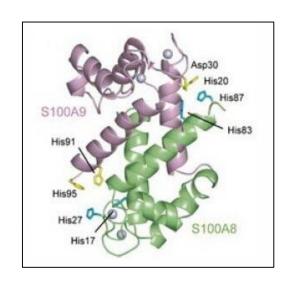
Objectifs pédagogiques

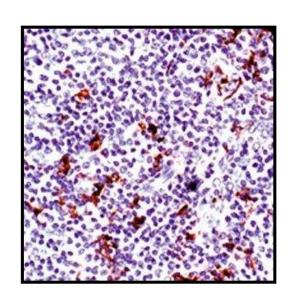
- Connaître les modalités de dosage de la calprotectine et l'interprétation des résultats
- Connaître l'intérêt de la calprotectine dans le diagnostic, le suivi et l'optimisation thérapeutique au cours des MICI
- Connaître l'intérêt de la calprotectine dans la surveillance de la récidive post opératoire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



Calprotectine

- Complexe protéique fixant le calcium et le zinc (S₁₀₀ A8/A9)
 aux propriétés antibactériennes et antifungiques
- Protéine majoritaire du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (éosinophiles, monocytes, macrophages, cellules endothéliales, épithéliales)
- Détectable dans le sérum, les urines, les selles, la salive et le liquide synovial

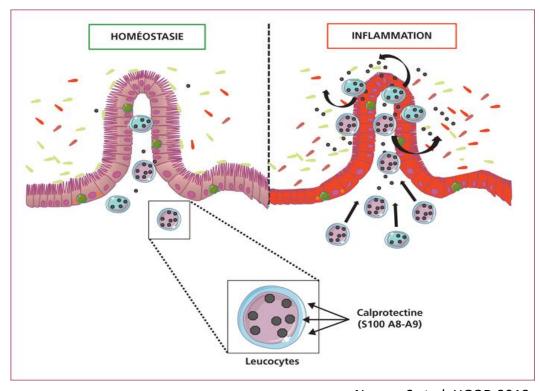






Calprotectine = marqueur d'inflammation intestinale!

- Sécrétée par les cellules activées ou soumises à un stress / mort cellulaire
- Résiste aux endoprotéases bactériennes
- Stable plusieurs jours à température ambiante
- Mesure par test ELISA (référence) ou immuno-chromatographie





Situations cliniques 77 calprotectine fécale

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

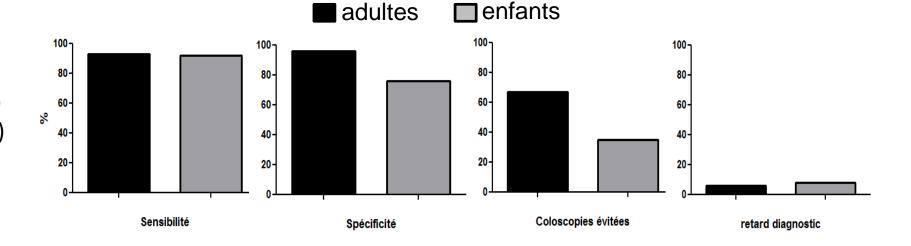


Différencier une MICI d'un SII?

Différencier une MICI d'un SII?

Méta-analyse

13 études : 6 chez adultes (n=670) 7 chez enfants (n=371)



- Seuil de calprotectine à 50 μg/g = excellente sensibilité et spécificité
- Adultes > Enfants
- 2/3 des coloscopies négatives chez l'adulte
- Retard diagnostic chez 7 % des patients



Identifier une poussée de MICI?

Identifier une poussée de MICI?

IDD

Méta-analyse

13 études (1471 patients avec MICI)

0.88 (0.83-0.93)
0.81 (0.77–0.84)
%) 35.53 (0.0000, 77.5%)
0.81 (0.76–0.86)
%) 14.26 (0.0752, 43.9%)
727

- Calprotectine > CRP > Scores cliniques pour détecter une maladie endoscopiquement active
- Seuil de calprotectine à 250 μg/g = excellente sensibilité et spécificité
- RCH > Maladie de Crohn
- Maladie de Crohn colique > Maladie de Crohn iléale pure

CD

Identifier une poussée de MICI?

IBD

Méta-analyse

13 études (1471 patients avec MICI)

AUC (95% CI)	0.89 (0.86–0.92)	0.93 (0.89–0.97)	0.88 (0.83-0.93)
Summary sensitivity (95% CI)	0.85 (0.82-0.87)	0.88 (0.85-0.91)	0.81 (0.77-0.84)
Heterogeneity ^a (P, I ²)	55.20 (0.0000, 78.3%)	15.07 (0.0351, 53.5%)	35.53 (0.0000, 77.5%)
Summary specificity (95% CI)	0.81 (0.77–0.84)	0.82 (0.77–0.86)	0.81 (0.76-0.86)
Heterogeneity ^a (P, I ²)	23.10 (0.0269, 48.1%)	20.91 (0.0039, 66.5%)	14.26 (0.0752, 43.9%)
Patients	1471	744	727

UC

- Calprotectine > CRP > Scores cliniques pour détecter une maladie endoscopiquement active
- Seuil de calprotectine à 250 μg/g = excellente sensibilité et spécificité
- RCH > Maladie de Crohn
- Maladie de Crohn colique > Maladie de Crohn iléale pure

SNEGE

CD



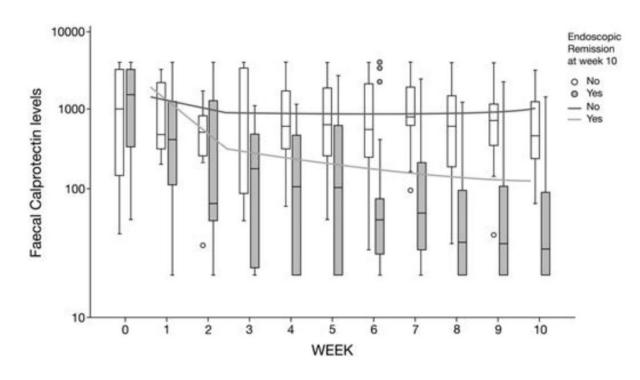
Prédire la réponse au traitement ?



SNEGE

Prédire la réponse au traitement ?

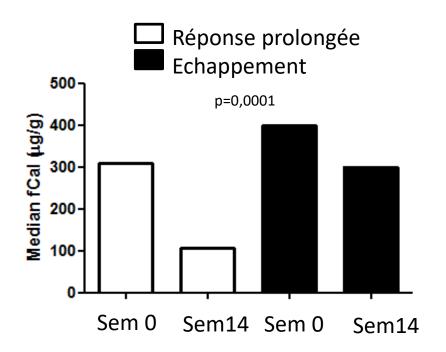
N=53 RCH sous IFX Louvain



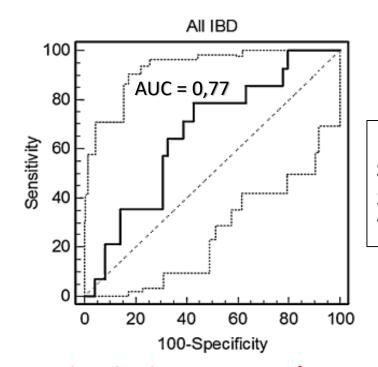
Une diminution de la calprotectine fécale $< 100 \, \mu g/g$ dès la $2^{\rm ème}$ semaine de traitement par IFX était prédictive d'une rémission endoscopique à la semaine 10

Prédire la réponse au traitement ?

Prédiction de la cicatrisation muqueuse sous biothérapies anti-TNF



N= 63 MICI (44 MC; 19 RCH) Suivi prospectif à un an Réponse clinique à Sem 14 et Cicatrisation muqueuse à Sem 52



Sem 14
Seuil fCal= 168 μg/g
Sen= 83 %; Spe=74%
VPP=81 %; VPN=77%

SNFGE

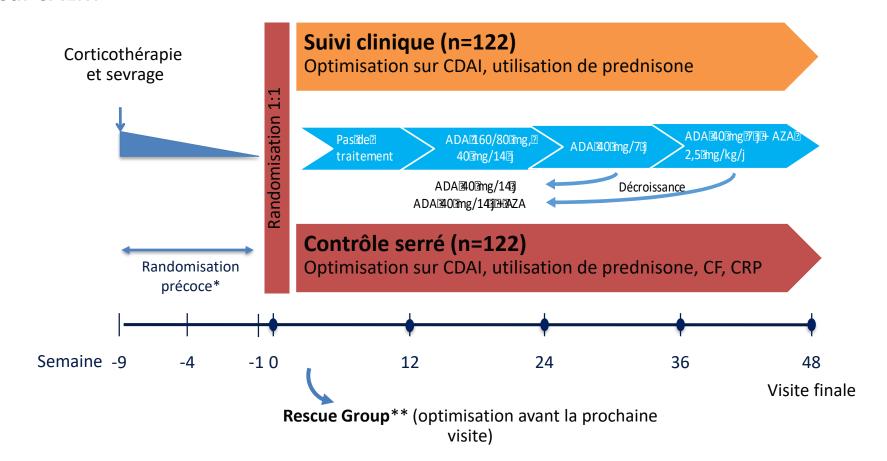
Cicatrisation muqueuse à un an



Aider à l'intensification du traitement ?

Aider à l'intensification du traitement?

Essai CALM



Seuils utilisés pour la décision thérapeutique

SNEGE

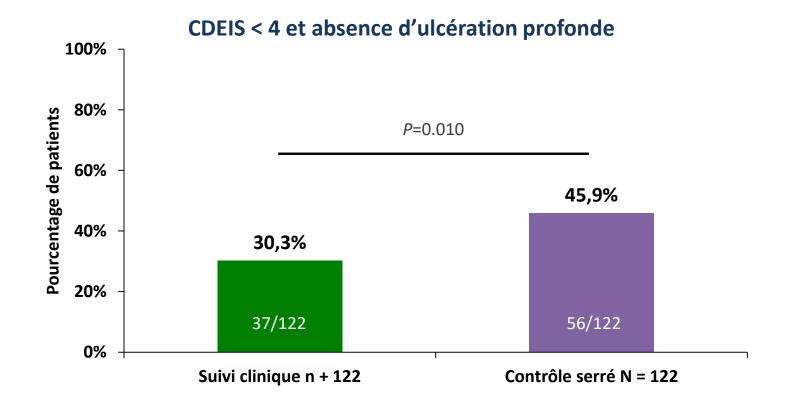
CDAI ≥ 150 CRP ≥ 5mg/L FC ≥ 250 µg/g Prednisone use at week 0



Aider à l'intensification du traitement?

Essai CALM

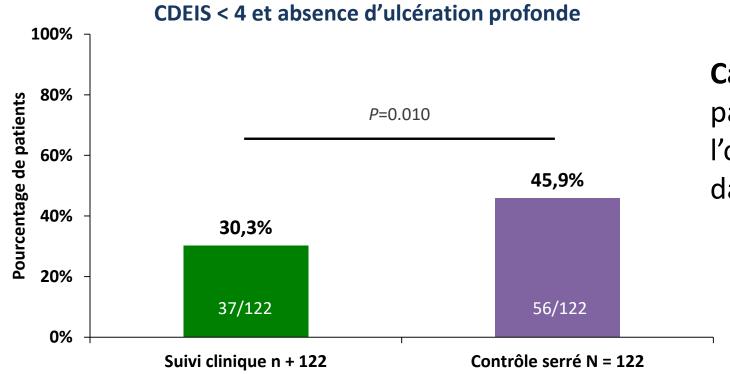
Résultats : critère de jugement principal à S48 (ITT)



Aider à l'intensification du traitement ?

Essai CALM

Résultats : critère de jugement principal à S48 (ITT)

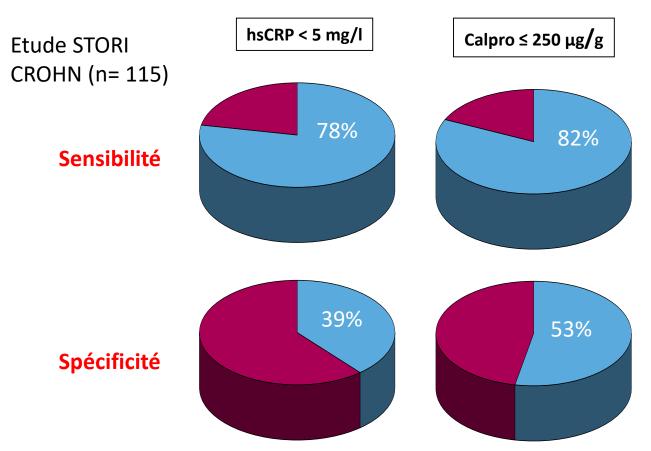


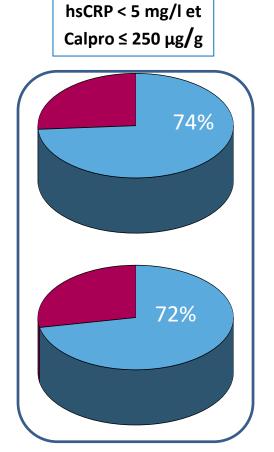
Calprotectine fécale > 250 µg/g = paramètre biologique le + souvent à l'origine d'escalade thérapeutique dans cet essai!





Identifier une cicatrisation muqueuse?







SNEGE



Identifier une cicatrisation muqueuse et même histologique?

Etude prospective observationnelle 59 RCH en rémission clinique + endoscopique (Mayo 0-1) Inflammation histologique : PNN infiltrant les cryptes épithéliales

→ 18/59 patients (30 %): activité « microscopique »

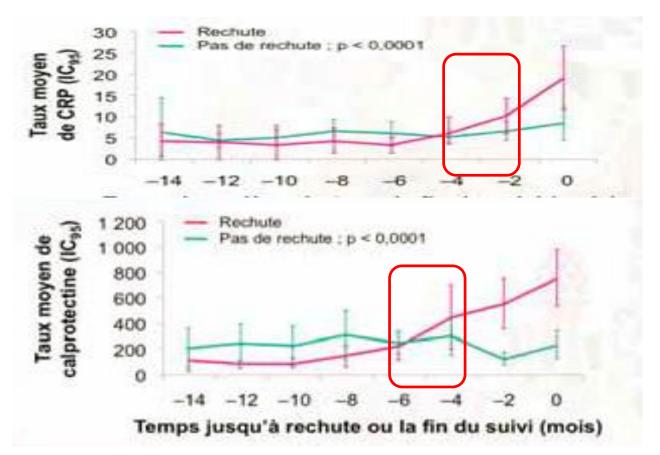
Facteurs prédictifs indépendants d'inflammation histologique

Variable	Coefficient	Standard	Odds ratio	<i>P</i> value val)	
variable	(β)	Error	(95% confidence interval)		
Fecal Calprotectin > 155 μg/g	2.61	0.89	13.65 (2.36-79.08)	0.004	
Mayo endoscopic subscore grade 1	3.07	1.02	21.61 (2.94-158.7)	0.003	
White blood cells, thousands/μL	0.47	025	1.59 (0.98-2.58)	0.057	





Identifier un patient à risque de rechute?



Élévation calprotectine fécale plus précoce que pour la CRP!

Méta-analyse

6 études (n=672 MICI) : 318 RCH; 354 MC

Performance calprotectine fécale

RCH ≈ MC

Délai 3-6 mois

Seuil optimal = 250 μ g/g de selles

SNEGE

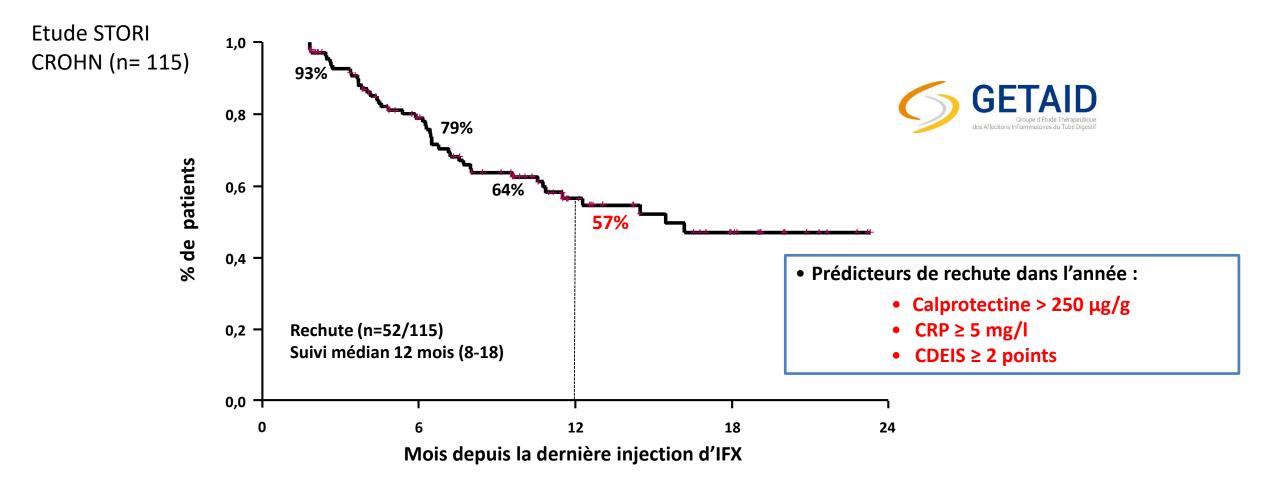


Décider une désescalade thérapeutique ?

FMC

SNFGE

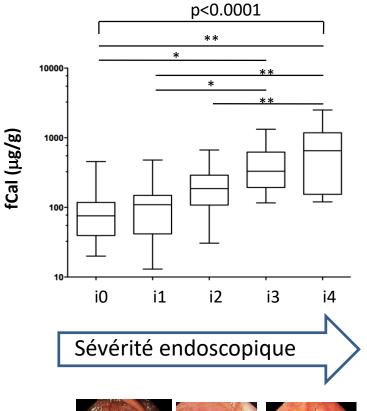
Décider une désescalade thérapeutique ?





Surveiller une maladie de Crohn opérée ?

Surveiller une maladie de Crohn opérée ?









Etudes	Seuil	Sen	Spe	VPP	VPN	Précision diagnostique
Boschetti et al.	100 μg/g	95 %	54 %	69 %	93 %	77 %
Wright et al.	100 μg/g	89 %	58 %	53 %	91 %	NA

Seuil optimal = $100 \mu g/g$ de selles

Faible VPP (si calpro élevée, coloscopie systématique)

Forte VPN (si calpro basse, faible probabilité de récidive post-op)

→ 30-40% coloscopies évitées!

SNEGE

Comment obtenir une calprotectine fiable?

- Information du patient +++
 - Favorise l'acceptabilité
 - Conditions de recueil, éviter contamination par l'eau des toilettes ou les urines = proposer un kit de prélèvement
 - Conditions de conservation = 72 heures à température ambiante
- Limiter la variabilité inter-essai = réaliser les dosages dans le même laboratoire pour un patient donné

POINTS FORTS

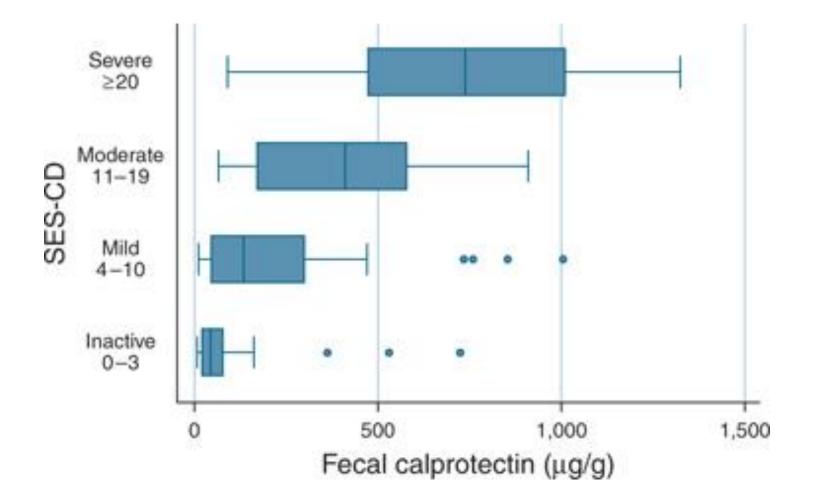
- L'interprétation des valeurs de calprotectine fécale implique de connaître les **conditions optimales du dosage**, les **facteurs confondants** mais aussi les **seuils de calprotectine fécale** qui diffèrent selon la finalité de sa mesure.
- La calprotectine fécale à un seuil de 50 μ g/g permet devant des symptômes digestifs non spécifiques de distinguer une pathologie fonctionnelle d'une pathologie organique de type MICI.
- Un seuil de 250 μg/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 μg/g dans l'année suivant une chirurgie pour maladie de Crohn est prédictive de l'absence de récidive endoscopique.



Back-up slides



Relation entre calprotectine fécale et sévérité endoscopique de la maladie de Crohn



JFHOD









Interprétation du dosage de calprotectine selon un seuil adapté

250 μg/g

Diagnostiquer une poussée de MICI

50 μg/g

Distinguer

MICI et SII

150-300 μg/g ?

Prédire la réponse au traitement

Calprotectine fécale

Prédire la rechute de la maladie

250 μg/g

Evaluer la cicatrisation muqueuse

150-250 μg/g ?

Diagnostiquer la récidive post-opératoire

100 ug/g

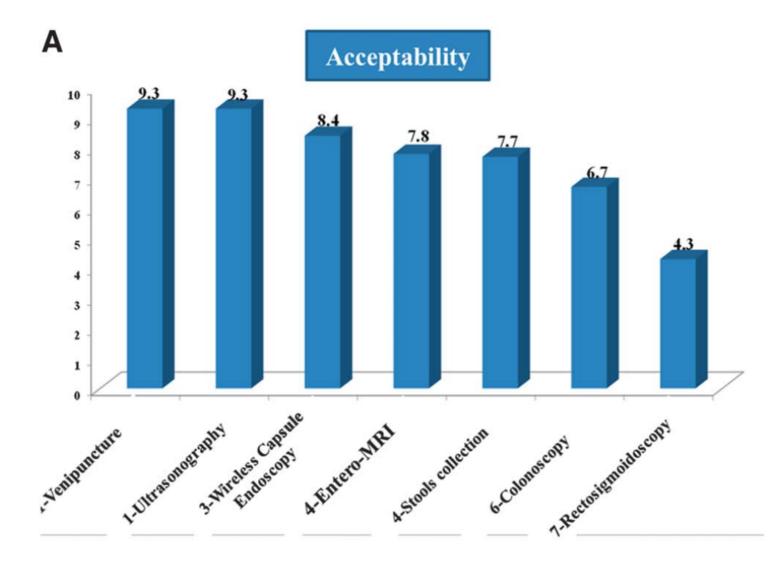
JFHOD











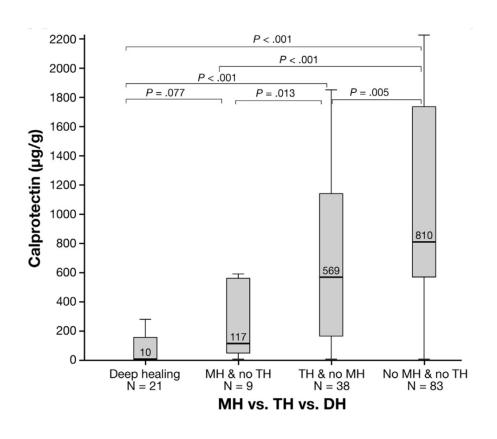


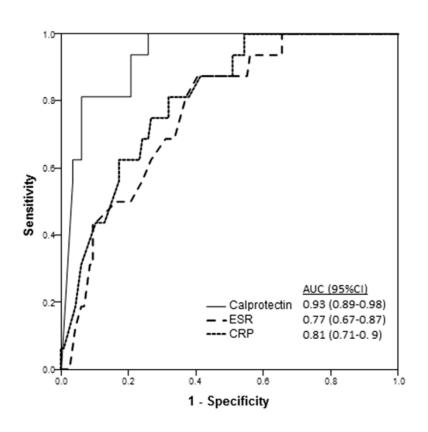


Identifier une cicatrisation muqueuse?

Etude en pédiatrie **CROHN** (n= 151) Suivi en IRM + iléocoloscopie

TH = cicatrisation transmurale MH = cicatrisation muqueuse DH = cicatrisation profonde





TH (cicatrisation transmurale) si calprotectine < 300 μg/g DH (cicatrisation profonde) si calprotectine < 100 μg/g