

## MISE AU POINT: L'APPORT DE LA CALPROTECTINE FECALE DANS LES MICI

L. Dehou\*, S. Ezzaki, A. Ibrahimi, M. ElAbkari and H. Abid

Service D'hépatogastro-entérologie Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fez.

\*Corresponding Author: L. Dehou

Service D'hépatogastro-entérologie Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fez.

Article Received on 03/03/2023

Article Revised on 23/03/2023

Article Accepted on 13/04/2023

## ABSTRACT

**Résumé:** La calprotectine fécale (CF) est un biomarqueur qui permet de discriminer avec une bonne sensibilité et spécificité la présence de lésions muqueuses du tube digestif (par exemple : ulcérations dans le contexte d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin – MICI) d'un syndrome fonctionnel (par exemple : intestin irritable). La calprotectine fécale n'est pas spécifique pour les MICI, elle peut s'élever dans d'autres pathologies (par exemple : infection intestinale, colite ischémique, néoplasie). Une élévation de la calprotectine fécale doit faire envisager des investigations supplémentaires, notamment endoscopiques. Le taux de calprotectine fécale est corrélé au degré d'atteinte de la muqueuse en cas d'une MICI et s'avère supérieur aux différents scores d'activité clinique ainsi qu'aux marqueurs sanguins de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP) ou les leucocytes sanguins. Par conséquent, la calprotectine fécale peut également être utilisée dans le suivi des MICI.

## I. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux principales entités : la maladie de Crohn (MC) ainsi que la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Leur prévalence est en nette progression dans les pays industrialisés. La symptomatologie non spécifique des MICI peut expliquer un délai diagnostique parfois relevant. Le diagnostic d'une MICI doit être envisagé face à une symptomatologie de douleurs abdominales chroniques récurrentes et/ou de diarrhées. Les manifestations cliniques d'une MICI sont, cependant, aspécifiques et difficiles à discriminer d'une atteinte fonctionnelle du tube digestif.<sup>[1]</sup> Le diagnostic d'une MICI résulte de l'association de données cliniques, biologiques (anémie, protéine C réactive (CRP) élevée, leucocytose), endoscopiques, histologiques et radiologiques.<sup>[2,3]</sup> La calprotectine fécale (CF), outil non invasif, est un marqueur sensible pour la détection d'une atteinte inflammatoire intestinale permettant d'orienter d'éventuelles investigations supplémentaires, notamment endoscopiques.

## II. De quoi s'agit-il?

La calprotectine fécale est une protéine, dérivée des neutrophiles, et dans une moindre mesure aussi des monocytes, que l'on dose dans les selles. Elle représente 60% du contenu cytosolique des neutrophiles.<sup>[4]</sup> La présence de lésions muqueuses, associées à une infiltration leucocytaire, résulte en une élévation de la calprotectine fécale. Celle-ci reste stable pendant sept jours à température ambiante. Ainsi, l'acheminement de

l'échantillon au laboratoire peut se faire par poste normale. Une petite quantité de selles est suffisante pour l'analyse. Le taux de calprotectine fécale est mesuré par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Les valeurs normales de calprotectine fécale, chez des personnes en bonne santé, sont < 50 µg/g de selles et se situent dans la majorité des cas entre 20-30 µg/g. Le taux de calprotectine fécale est indépendant de l'alimentation et les patients ne doivent donc pas suivre une diète spéciale avant le prélèvement. La prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et d'aspirine peut être associée à la survenue de lésions muqueuses donnant lieu à une élévation de la calprotectine fécale.

Elle représente un outil simple et non invasif dans l'évaluation et la stratification du risque des patients présentant une symptomatologie DIGESTIVE.

Finalement, une calprotectine fécale dans la norme ne permet pas d'exclure une atteinte néoplasique du tube digestif et n'a aucun rôle dans le screening des polypes colorectaux. Le tableau 1 résume l'utilisation de la CF. Le tableau 2 illustre les pathologies, hors MICI, pouvant modifier les taux de CF. Des valeurs faussement basses doivent, notamment, être envisagées en présence d'une neutropénie.

**Tableau 1 : Utilisation de la captotectine fécale (CF).**

| Utile dans les situations suivantes   | N'est pas fiable pour exclure des pathologies suivantes   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discrimination entre maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et troubles fonctionnels</li> <li>• Suivi des patients avec MICI: monitoring de la réponse au traitement, degré d'atteinte endoscopique, prédiction des poussées inflammatoires</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Néoplasie du tube digestif</li> <li>• Screening de polypes colorectaux</li> <li>• Colites</li> <li>• Microscopiques:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lymphocytaire</li> <li>– Eosinophile</li> <li>– Collagène</li> </ul> </li> <li>• Maladie cœliaque</li> <li>• Intolérance au lactose</li> </ul> |

**Table 2: Calprotectine fécale (CF): situations modifiant son dosage.**

| CF élevée  | CF basse  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)/aspirine</li> <li>• Entérite bactérienne ou parasitaire</li> <li>• Polypose</li> <li>• Cancer gastrique ou colorectal</li> <li>• Diverticulite</li> <li>• Reflux gastro-œsophagien avec ulcérations muqueuses</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie</li> </ul> |

### III. Utiliser la CF en cas de suspicion d'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. 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.<sup>[5]</sup> Cette stratégie retarde le diagnostic chez seulement 7 % des patients réellement atteints de MICI). 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.<sup>[5]</sup>

### IV. Rôle dans le suivi de l'activité d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Les MICI sont des pathologies chroniques caractérisées par l'alternance de périodes asymptomatiques de rémission clinique avec des périodes symptomatiques de rechute. Le suivi de l'activité d'une MICI peut s'avérer

compliqué avec une symptomatologie parfois peu spécifique, difficilement interprétable. Le Crohn's disease severity index (CDAI) est souvent utilisé pour l'évaluation de la MC. Il associe des données cliniques ainsi que biologiques. L'endoscopie associée à des biopsies étagées reste l'examen de choix dans l'évaluation de l'atteinte inflammatoire.<sup>[2]</sup>

Elle comporte, cependant, des risques non négligeables liés à son caractère invasif et à son coût. De nombreuses études se sont intéressées à la CF en tant que marqueur pour le suivi de l'activité inflammatoire d'une MICI. La CF présentait la meilleure corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie et constituait le seul marqueur permettant de discriminer entre maladie inactive, légère, modérée et sévère avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 92%. Par contre, la sensibilité obtenue pour le CDAI était insatisfaisante avec une sensibilité de 27% pour un CDAI plus de 150. En conclusion, la CF présente une bonne corrélation avec les observations endoscopiques tandis que la corrélation avec l'activité clinique est moindre, surtout dans la MC. Elle constitue donc un marqueur utile dans la détection d'une activité inflammatoire résiduelle chez un patient pauci ou asymptomatique. L'évaluation de la réponse au traitement constitue une étape importante dans le suivi des patients avec MICI.

La diminution des taux de CF après traitement constitue donc un élément sérieux en faveur d'une réponse endoscopique de l'activité de la maladie.

### V. Calprotectine fécale pour la prédiction des poussées inflammatoires

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.<sup>[6]</sup>

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.<sup>[7]</sup> 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 %.<sup>[6]</sup> La calprotectine fécale s'élevait de manière plus précoce (4-6 mois) avant la rechute clinique que la CRP (3 mois).<sup>[8]</sup>

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. 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.

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

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.<sup>[9]</sup> 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 calprotectine fécale inférieure à 100 µg/g est prédictive d'une absence de récurrence endoscopique (valeur prédictive négative de plus de 90 %).<sup>[10,11]</sup> 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.

#### VII. CONCLUSION

La CF est une protéine provenant principalement des neutrophiles. Son dosage dans les selles est aisé et facilement accessible. Elle constitue un marqueur fiable et sensible de l'inflammation intestinale avec lésions muqueuses associées. Les taux de CF sont élevés chez les patients présentant une MICI endoscopiquement active. Cette protéine fécale a l'avantage d'une très bonne sensibilité diagnostique face à la suspicion d'une MICI. La CF est également utile dans le suivi de patients avec une MICI avérée car sa corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie est excellente. La persistance de taux de CF élevés permet, par ailleurs, de prédire avec une bonne fiabilité un risque de rechute accru.

#### REFERENCE

1. Pittet V, Juillerat P, Mottet C, et al. Cohort profile: The Swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Int J Epidemiol*, 2009; 38: 922-31.
2. Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: A critical review. *Am J Gastroenterol*, 2010; 10: 814-20.
3. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2008; 2: 1-23.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. the second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definition and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2010; 4: 7-27.
5. \* 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.
6. 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.
7. 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: 144-34.
8. 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.
9. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990; 99: 956-63.
10. 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.
11. 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.