

# Biomarqueurs, comment les utiliser en pratique ?

*Biomarkers, how to use them in daily practice?*

**Stéphane Nancey**<sup>(1)(2)(3)</sup>,  
**Pauline Danion**<sup>(1)(2)(3)</sup>,  
**Bernard Flourié**<sup>(1)(2)(3)</sup>,  
**Gilles Boschetti**<sup>(1)(2)(3)</sup>

<sup>1</sup> Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Service de Gastroentérologie, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>2</sup> INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon, France

<sup>3</sup> Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

e-mail : <stephane.nancey@chu-lyon.fr>

## Résumé

La protéine C réactive (CRP) et la calprotectine fécale constituent les deux marqueurs biologiques inflammatoires les plus étudiés et les plus utilisés en pratique et en recherche clinique dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Tous deux sont complémentaires et permettent un suivi efficace des patients en répondant à différentes questions qui constituent un enjeu dans la prise en charge des MICI : distinguer un syndrome de l'intestin irritable et une poussée de la maladie, quantifier la sévérité de la poussée inflammatoire, évaluer la réponse au traitement et adapter celui-ci, identifier les patients en rémission et à risque de rechute ultérieure et éviter un certain nombre d'endoscopie. La performance de la calprotectine fécale est supérieure à celle de la CRP mais l'acceptabilité d'un prélèvement de selles par les patients est moindre qu'une simple prise de sang et l'absence, à ce jour, de prise en charge du coût du dosage de la calprotectine par l'Assurance-Maladie limite son utilisation en routine. L'interprétation des concentrations de calprotectine doit prendre aussi en compte la situation clinique et les seuils de calprotectine fécale peuvent ainsi varier.

■ **Mots clés** : protéine C réactive, calprotectine fécale, monitoring, seuils, interprétation

## Abstract

*C-reactive protein (CRP) and fecal calprotectin represent two inflammatory biomarkers the most studied and the most used in daily practice and in clinical research for the management of IBD. Both are complementary and allow a reliable monitoring of IBD by answering to various critical questions in the management of IBD patients: distinguishing between IBS and active IBD, assessing the severity of IBD flares, evaluating the response to therapy and modifying the treatment, identifying patients in remission at risk of relapse and avoiding some colonoscopies. The accuracy of fecal calprotectin is higher than that of CRP but acceptability of a stool samples is lower than that of blood samples and the lack of reimbursement by health insurance limits up to date its use in routine. The interpretation of fecal calprotectin levels have to take into account the clinical situation and the threshold of fecal calprotectin vary accordingly.*

■ **Key words**: C reactive protein, fecal calprotectin, monitoring, cut-off, interpretation

## Introduction

La prise en charge thérapeutique et la surveillance des patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont grandement facilitées par l'utilisation en routine


des dosages de la CRP et de la calprotectine fécale. Ces deux biomarqueurs se complètent et se sont imposés dans les MICI, l'un très facile d'accès, bien accepté par les patients et reflétant l'inflammation systémique, le second non remboursé par

**HEPATO-GASTRO**  
**et Oncologie digestive**

Tirés à part : S. Nancey

Pour citer cet article : Nancey S, Danion P, Flourié B, Boschetti G. Biomarqueurs, comment les utiliser en pratique ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 16-25. doi : 10.1684/hpg.2018.1670

Symptômes	PRO-2 Fréquence des selles Douleurs abdominales
Biologie	<b>CRP</b> <b>Calprotectine fécale</b>
Radiologie	Échographie abdominale Entéro-IRM
Endoscopie	Iléocoloscopie Vidéocapsule endoscopique
Histologie	



**Figure 1.** Place centrale des marqueurs biologiques parmi les outils à disposition du clinicien pour évaluer l'activité de la maladie de Crohn.

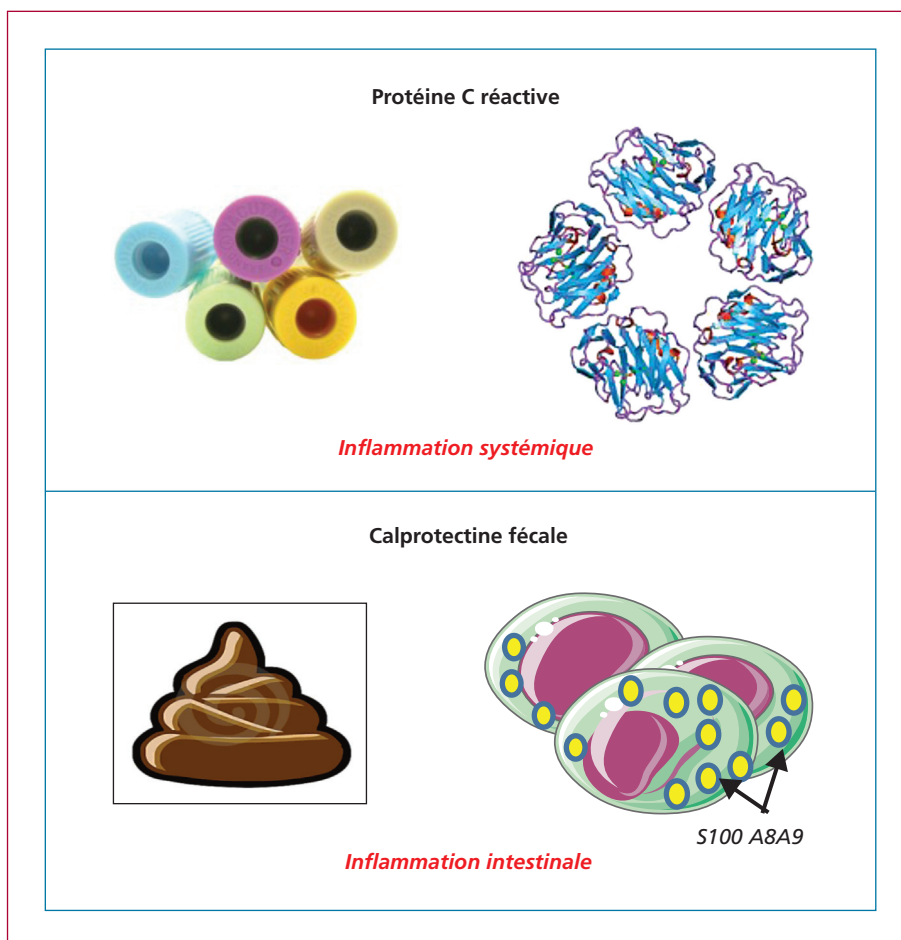
l'Assurance-Maladie à ce jour, requérant un prélèvement de selles plus difficile à faire accepter à certains patients et reflétant l'inflammation muqueuse (*figure 1*). La CRP est une protéine non spécifique de la phase aiguë de l'inflammation, produite par le foie en réponse à l'interleukine-6 ; Elle est facile à doser, très accessible, peu coûteuse et varie rapidement avec l'intensité de l'inflammation. Toutes ces qualités en font un marqueur de choix dans les MICI (*figure 2*). Cependant, 20 % des patients avec une maladie de Crohn (MC) en poussée et une majorité des patients avec une rectocolite hémorragique (RCH) active ont une CRP normale. De plus, l'élévation de la CRP ne signifie pas forcément une poussée de la MICI, celle-ci pouvant s'élever au décours d'infections ou d'une inflammation extradiigestive. La calprotectine (appelée aussi *protéine S100A8-A9*) est une glycoprotéine hétérodimérique, d'un poids moléculaire de 36 kDa, abondante dans le cytosol de certaines cellules inflammatoires comme les granulocytes. Elle est aussi présente, à un moindre degré, dans les polynucléaires éosinophiles, les monocytes-macrophages et certaines cellules épithéliales. Elle est capable de fixer le calcium et intervient dans de nombreux processus cellulaires physiologiques (fonction antimicrobienne, chimiotactisme, apoptose...). En cas d'inflammation intestinale, l'infiltration de la paroi digestive par les polynucléaires neutrophiles peut être multipliée par dix, avec un passage de ces cellules inflammatoires dans la lumière intestinale (*figure 3*). La calprotectine fécale est relativement résistante à la dégradation par les endoprotéases bactériennes du microbiote intestinal et peut donc être détectée dans les selles et refléter l'intensité de l'inflammation. Cette mini-revue se propose de préciser la place de

ces biomarqueurs dans le suivi non invasif des MICI et leur apport complémentaire au regard des données radiologiques, endoscopiques et histologiques, de définir les conditions et la fréquence de réalisation des dosages de ces marqueurs et clarifier les seuils de concentrations de calprotectine fécale selon la situation clinique.

## Quelles indications au dosage de la protéine C réactive et de la calprotectine fécale ?

### **Pour distinguer un syndrome de l'intestin irritable d'une maladie digestive organique**

De nombreux travaux ont évalué l'utilité du dosage de la calprotectine fécale comme aide diagnostique pour distinguer une pathologie organique d'une pathologie fonctionnelle. Ainsi, les concentrations de calprotectine fécale sont augmentées dans différentes situations cliniques associées à l'inflammation intestinale (MICI en poussée, maladie cœliaque, infections digestives, maladie diverticulaire, cancers digestifs, ulcères) et reste à des concentrations faibles au cours des troubles fonctionnels digestifs (dyspepsie chronique idiopathique, syndrome de l'intestin irritable). Ainsi, en cas de symptômes digestifs, le dosage de la calprotectine fécale permet d'identifier les patients requérant des explorations digestives complémentaires (iléocoloscopies, imageries digestives) (*figure 4*). La valeur prédictive positive de la calprotectine fécale dans ce contexte varie chez l'adulte entre 70-100 % et sa valeur prédictive négative entre 51 % et 91 %. Une revue à partir de 13 études estime



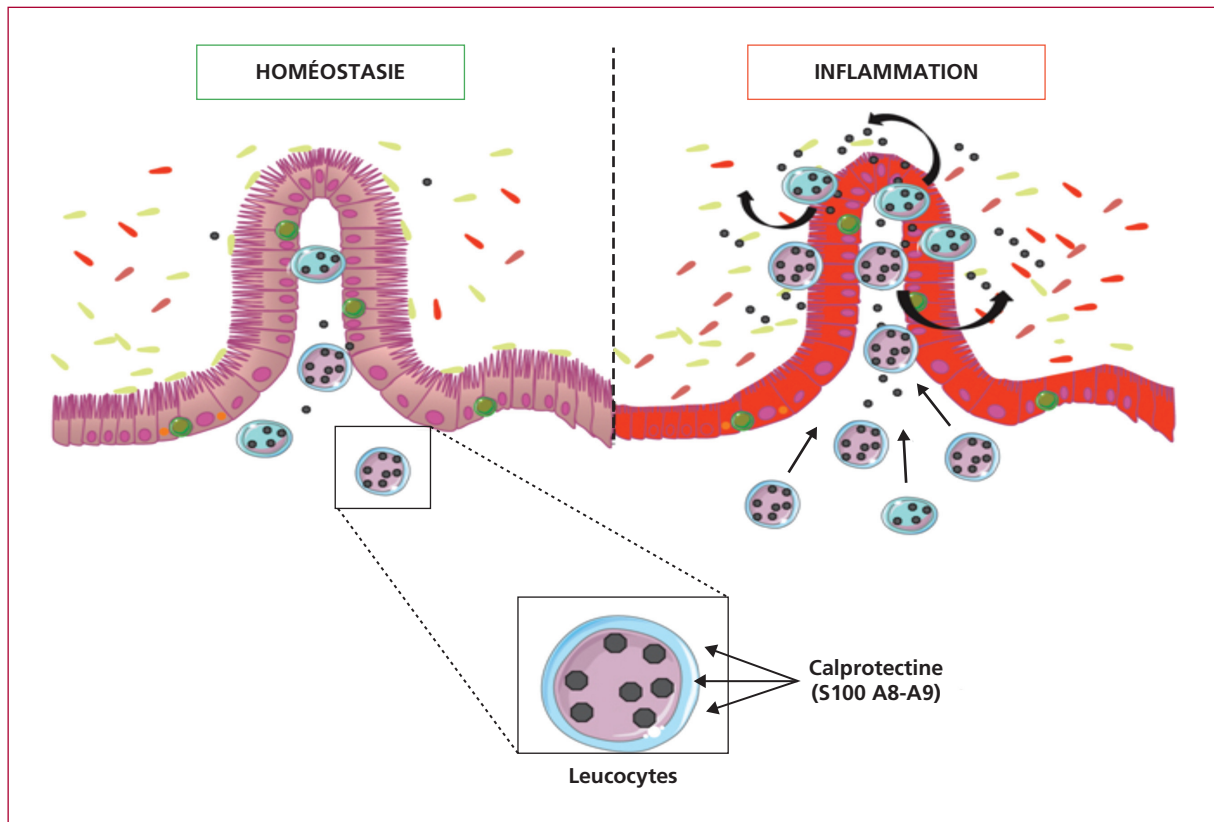
**Figure 2.** Les deux marqueurs inflammatoires les plus utilisés dans le suivi des MICI sont complémentaires, l'un reflétant l'inflammation systémique, l'autre l'inflammation intestinale.

que la sensibilité de la calprotectine fécale pour distinguer une pathologie organique d'une pathologie fonctionnelle digestive était de 93 % et sa spécificité de 96 % [1]. Une étude rétrospective écossaise rassemblant 895 patients âgés de 16 à 50 ans et ayant consulté pour des symptômes digestifs a révélé une MICI pour 10 % d'entre eux, des diagnostics de pathologies digestives non MICI chez 7 % et un trouble fonctionnel digestif (TFI) chez 63 %. La performance du dosage de calprotectine fécale pour distinguer une MICI en poussée d'un TFI est excellente (97 %) avec un seuil optimal de 50  $\mu\text{g/g}$  de selles. La sensibilité et la spécificité du dosage de la calprotectine fécale pour le diagnostic de MICI étaient de 97 % et 74 %, respectivement avec une excellente valeur prédictive négative de 99 % permettant ainsi d'exclure quasi systématiquement le diagnostic en cas de dosage de calprotectine en dessous du seuil de 50  $\mu\text{g/g}$  de selles mais avec une valeur prédictive positive faible (37 %).

**“ La performance du dosage de calprotectine fécale pour distinguer une MICI en poussée d'un trouble fonctionnel intestinal est excellente avec un seuil optimal de 50  $\mu\text{g/g}$  de selles ”**

#### **Pour diagnostiquer une poussée de MICI**

Etant donné la surreprésentation des troubles fonctionnels intestinaux (TFI) chez les patients souffrant de MICI, la CRP et/ou la calprotectine fécale constituent donc une aide pour identifier parmi les patients symptomatiques, ceux qui ont une réelle poussée de MICI (inflammation et lésions intestinales) de ceux avec des symptômes digestifs en lien avec une pathologie fonctionnelle. La performance du dosage de calprotectine fécale dans cette indication est excellente avec un seuil optimal de 250  $\mu\text{g/g}$  de selles et bien supérieure à celle de la CRP [2]. La performance de la calprotectine fécale est supérieure pour détecter une poussée dans la RCH comparée à la MC. La valeur prédictive



**Figure 3.** Les concentrations de calprotectine fécale, principal composant du cytosol des leucocytes qui infiltrent la paroi digestive, augmentent en cas de poussée inflammatoire intestinale.

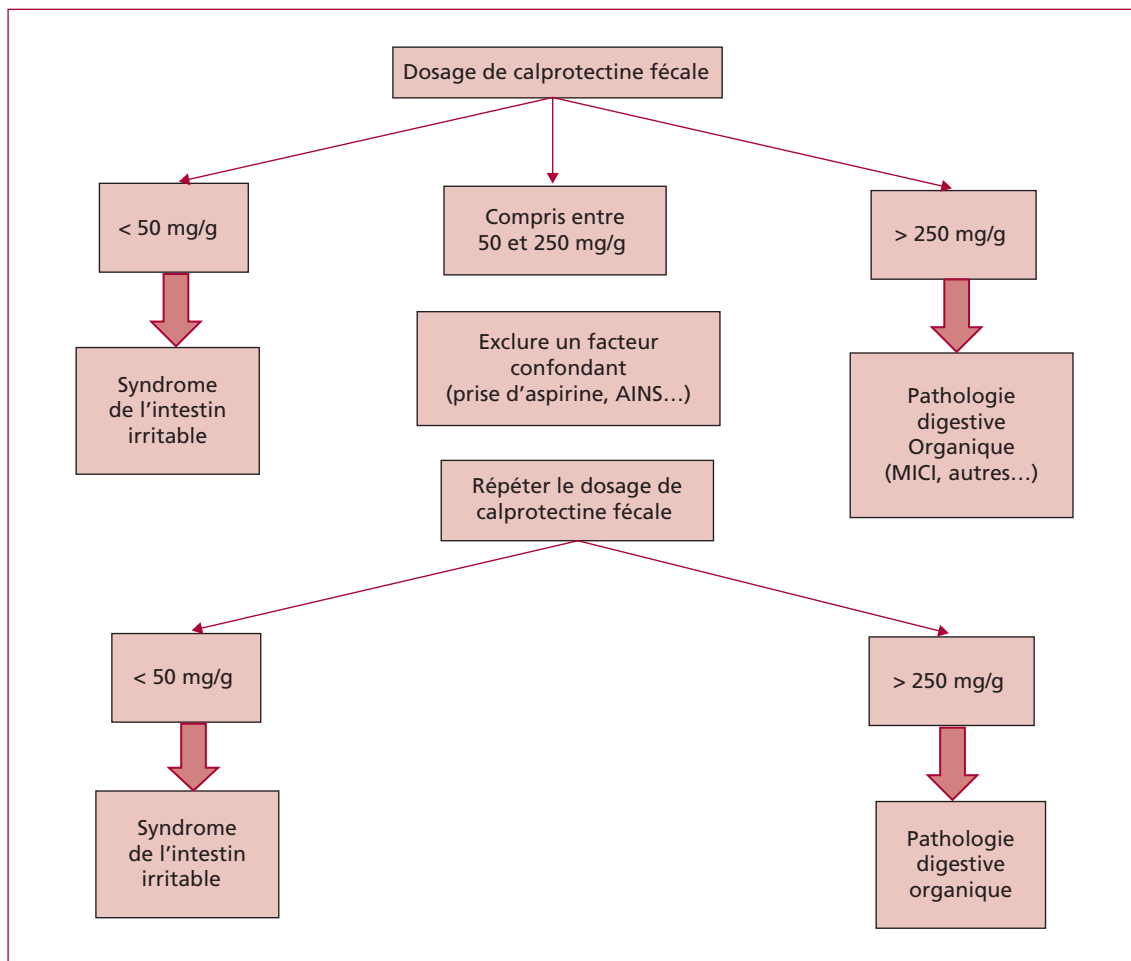
positive du dosage de calprotectine est variable selon les études mais dépasse 70 % avec une bonne valeur prédictive négative ( $\approx 90\%$ ) permettant ainsi dans la majorité des cas d'exclure une poussée en cas de concentration de calprotectine inférieure à  $250\ \mu\text{g/g}$ . Étant donné leur faible spécificité, une élévation des concentrations de CRP ou de calprotectine fécale, doit faire rechercher une autre cause d'inflammation ou d'infection systémique ou intestinale (tableau 1). Les concentrations de ces deux marqueurs sont mieux corrélées à la sévérité de l'atteinte endoscopique associée à une poussée qu'aux scores d'activité clinique (CDAI, Harvey-Bradshaw). Un seuil de calprotectine fécale au-dessus de  $250\ \mu\text{g/g}$  paraît optimal pour distinguer une forme active d'une forme inactive de MICI [2]. Pour des concentrations comprises entre  $50$  et  $250\ \mu\text{g/g}$ , le niveau d'inflammation et la sévérité des lésions intestinales sont certainement moins pertinents cliniquement ; dans ces conditions, il convient de répéter le dosage à distance. Par ailleurs, le dosage de la calprotectine fécale reflète mieux la sévérité des lésions endoscopiques que celle de la CRP. Une revue systématique de la littérature à partir de 19 études regroupant 2499 patients a démontré la supériorité de la calprotectine fécale sur la CRP pour détecter l'activité endoscopique des patients avec une

MICI symptomatique [3]. À la différence de la MC, dans la RCH, l'élévation de la CRP est un signe de sévérité plutôt qu'un marqueur d'activité. La topographie des lésions de la MICI (iléale, iléocolique, pancolique ou colique segmentaire) ne semble pas impacter significativement la performance de ces marqueurs inflammatoires [4] même si les résultats des études sont souvent discordants sur ce sujet, aucune n'ayant à ce jour été dédiée spécifiquement pour répondre à cette question. Le suivi répété des dosages de calprotectine fécale permet ainsi d'apprécier l'évolution de l'activité endoscopique au cours du temps.

**“ Un seuil de calprotectine fécale au-dessus de  $250\ \mu\text{g/g}$  paraît optimal pour distinguer une forme active d'une forme inactive de MICI ”**

#### **Pour prédire la cicatrisation muqueuse**

La cicatrisation des lésions intestinales constitue, avec la rémission clinique, un enjeu dans les MICI et elle représente un objectif thérapeutique, selon les conclusions du consensus d'experts STRIDE en 2015 [5]. Dans ce consensus,



**Figure 4.** Approche diagnostique basée sur le dosage de la calprotectine fécale pour distinguer un trouble fonctionnel intestinal d'une pathologie digestive organique.

**Tableau 1. Situations susceptibles d'augmenter les concentrations de calprotectine fécale (hors MICI en poussée).**

Gastrite et ulcère gastroduodénal
Infections digestives
Diverticulite colique
Polypes coliques avancés, cancers digestifs
Maladie cœliaque
Iléocolites non MICI (iatrogène, ischémique, radique, microscopique, etc.)
Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine, inhibiteurs de la pompe à protons

le dosage des marqueurs inflammatoires, CRP et calprotectine fécale représentait une aide pour le clinicien dans le suivi des MICI mais la normalisation des marqueurs inflammatoires n'était pas retenue comme un objectif de traitement en soi. De nombreuses études ont mis en évidence les relations entre la normalisation de la CRP et de la calprotectine fécale et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. Ces études sont hétérogènes du fait de définitions variables de la cicatrisation des lésions (partielle ou complète) et de seuils de CRP et calprotectine variables également. Des données suggèrent que la combinaison de la CRP et de la calprotectine fécale serait plus performante pour prédire la cicatrisation muqueuse que chacun des deux marqueurs pris isolément. Ainsi, dans une cohorte du GETAID, la calprotectine au seuil de 200 µg/g prédisait l'absence de lésions endoscopiques significatives (score d'activité endoscopique [*Crohn's Disease Endoscopic Index*]

CDEIS  $\leq 3$  points) avec une sensibilité et une spécificité de 80 % et 53 %, respectivement, tandis que l'association de la calprotectine fécale et de la CRP permettait d'identifier les patients sans lésion endoscopique significative avec une sensibilité comparable et une meilleure spécificité (74 %). Les seuils de calprotectine fécale associés à une cicatrisation muqueuse sont variables compris entre 50 et 250  $\mu\text{g/g}$  avec des sensibilités comprises entre 70 et 94 % et des spécificités entre 58 et 92 %.

Une étude néerlandaise prospective incluant 60 patients a aussi analysé les performances d'une évaluation ambulatoire par télé-médecine couplant un questionnaire clinique (*Monitor IBD At Home*) et un dosage de calprotectine fécale à domicile. Deux questionnaires, l'un établi pour la MC (incluant fréquence des selles, saignement digestif, exonération de glaires, fatigue et bien-être général), l'autre pour la RCH (fréquence des selles, saignement digestif, impériosité, douleurs abdominales et bien-être général) avaient vocation à évaluer l'activité de la MICI. L'association de ces deux paramètres à domicile permettait de prédire de façon très sensible la cicatrisation muqueuse endoscopique (définie par un score SES-CD inférieur à deux pour la MC et un sous-score endoscopique Mayo  $\leq 0$  pour la RCH). Enfin, dans une étude pédiatrique récente, une corrélation forte entre les concentrations de calprotectine fécale et le degré de cicatrisation intestinale a été démontrée. Ainsi, les auteurs rapportaient qu'une calprotectine fécale  $< 100 \mu\text{g/g}$  était associée à une cicatrisation transmurale tandis qu'une concentration de calprotectine fécale  $< 300 \mu\text{g/g}$  était associée à une cicatrisation uniquement muqueuse (avec persistance d'une inflammation plus profonde dans la paroi intestinale) [4]. Au-delà de la cicatrisation endoscopique, la calprotectine fécale pourrait aussi constituer une aide pour identifier les patients avec une MICI ayant atteint une cicatrisation histologique (microscopique). Ainsi, chez des patients avec une RCH en rémission endoscopique, une calprotectine fécale supérieure à 155  $\mu\text{g/g}$  était un facteur prédictif indépendant d'inflammation histologique persistante avec un odds ratio supérieur à 13 [6]. L'évolution des lésions muqueuses vers une majoration ou une cicatrisation peut être appréhendée par la répétition des dosages de calprotectine fécale.

**Les seuils de calprotectine fécale associés à une cicatrisation des lésions sont variables et compris entre 50 et 250  $\mu\text{g/g}$**

### Pour prédire le risque de rechute

Le dosage régulier (tous les trois mois idéalement) de la CRP et de la calprotectine fécale est utile chez les patients en rémission clinique pour aider à identifier ceux à risque de

rechute. Une méta-analyse ayant rassemblé six études, 672 patients avec une MICI en rémission (dont 354 Crohn, 318 RCH) a rapporté la performance du dosage de la calprotectine fécale pour identifier les patients à risque de rechute. Au seuil de 250  $\mu\text{g/g}$  de selles, la capacité de la calprotectine à prédire la rechute était similaire dans la MC et la RCH avec une sensibilité et une spécificité de 78 et 73 %, respectivement [7]. En cas d'élévation isolée de la calprotectine fécale au cours de la surveillance d'un patient en rémission clinique, un contrôle du dosage s'avère utile pour confirmer le résultat avant d'envisager des explorations complémentaires plus invasives et une intensification du traitement. Un indice associant la vitesse de sédimentation à la CRP pour prédire une rechute précoce a été développé il y a plusieurs années avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 43 % et une valeur prédictive négative de 97 %. Cet indice positif (CRP  $> 20 \text{ mg/L}$  et VS allongée  $> 15 \text{ mm}$  à la première heure) était associé à un risque de rechute huit fois supérieur. L'indice de Brignola associant trois marqueurs inflammatoires (alpha-1-glycoprotéine ou orosomucoïde, alpha-2 globulines et VS) était prédictif d'une rechute clinique dans les 18 mois à 87 % chez les patients qui avaient un indice positif contre seulement 24 % chez ceux qui avaient un indice négatif à l'inclusion [8]. La mesure de la VS n'est plus guère réalisée à l'heure actuelle.

**Le dosage régulier (tous les trois mois idéalement) de la protéine C réactive et de la calprotectine fécale est utile chez les patients en rémission clinique pour identifier ceux à risque de rechute**

### Pour identifier les patients à risque de récurrence postopératoire de la maladie de Crohn

La détection des patients à risque de récurrence postopératoire est un enjeu dans la MC opérée. Il est recommandé de réaliser une iléocoloscopie de dépistage de la récurrence endoscopique dans l'année qui suit une résection iléocolique. Plusieurs études ont analysé la performance des dosages de CRP et de calprotectine fécale dans cette situation. Deux études indépendantes prospectives dédiées démontrent l'intérêt de surveiller la calprotectine fécale en situation postopératoire de la MC. Ainsi, la valeur prédictive négative de ce dosage était élevée (respectivement de 91 % et 93 %) permettant d'exclure une récurrence endoscopique avec une bonne probabilité au seuil de 100  $\mu\text{g/g}$  [9, 10]. Le monitoring de la CRP ne permettait pas d'identifier de façon fiable les patients à risque de récurrence durant la première année postopératoire et n'est donc pas utile dans cette indication. Le monitoring

de la calprotectine fécale dans cette situation peut permettre d'éviter au moins un tiers d'iléocoloscopie dans l'année postopératoire dans cette situation de MC opérée.

“ La valeur prédictive négative élevée de la calprotectine fécale permettant d'exclure une récurrence endoscopique avec une bonne probabilité au seuil de 100 µg/g ”

### **Pour prédire une réponse prolongée au traitement et aider à l'intensification thérapeutique**

Dans les colites aiguës graves sous traitement intensif par corticoïdes intraveineux, l'absence de baisse précoce de la CRP en dessous du seuil de 45 mg/L associée à la persistance de 4-6 selles sanglantes quotidiennes est un facteur prédictif d'échec du traitement médical et de risque de colectomie. De même une calprotectine fécale élevée > 1922 µg/g est prédictive d'un risque accru de colectomie sous corticoïdes ou infliximab avec une forte spécificité (97 %) mais une faible sensibilité (24 %) [11]. Plusieurs travaux ont aussi montré qu'une baisse rapide et forte de la CRP et de la calprotectine fécale prédisait une réponse prolongée sous anti-TNF [12, 13]. Une étude d'intervention a comparé de façon randomisée dans la RCH en rémission clinique sous traitement par 5-aminosalicylés 3 g/j avec une calprotectine fécale anormale (> 50 µg/g) deux groupes, l'un poursuivant la même dose de 5-ASA et l'autre augmentant la dose de 5-ASA. De façon intéressante, plus d'un patient sur quatre dans le bras intensification de traitement normalisait sa calprotectine fécale comparée à moins de 4 % des patients ayant maintenu la même dose de 5-ASA. Le monitoring de la calprotectine fécale constitue donc un moyen fiable de suivi de la réponse au traitement [14]. Récemment, les données de l'essai de stratégie CALM, étude ouverte, randomisée, multicentrique dans la MC luminaire en poussée modérée à sévère, naïfs d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF et de diagnostic récent ont été publiées. Tous les patients recevaient une corticothérapie avec une décroissance standardisée puis étaient randomisés soit dans un bras où leur traitement était adapté et intensifié sur la base de leurs seuls symptômes (bras « symptômes »), soit dans un bras dans lequel leur traitement était adapté aux symptômes mais aussi aux concentrations de CRP et de calprotectine fécale (bras « suivi serré ») [15]. Dans chaque bras, l'escalade thérapeutique suivant la corticothérapie initiale était standardisée avec si nécessaire l'introduction d'une biothérapie par adalimumab en induction et en entretien à la dose de 40 mg/2 semaines puis si nécessaire une intensification de dose à 40 mg/semaine puis en cas d'échec l'ajout d'un immunosuppresseur par azathioprine.

Le traitement était maintenu en l'absence de critère d'échec et une désescalade thérapeutique était envisagée aux semaines 24 et 36. Plus de 15 % de patients supplémentaires ont atteint l'objectif principal (cicatrisation endoscopique à la semaine 48 défini par un score CDEIS < 4 et absence d'ulcération profonde) dans le bras « suivi serré » par rapport au bras « symptômes ». De même, une proportion significativement plus importante de patients dans ce bras ont répondu aux objectifs secondaires comme la rémission profonde (score CDAI < 150, CDEIS < 4, pas de fistule active, ni de corticoïdes). De façon attendue, les patients dont le traitement était adapté aux symptômes et aux marqueurs inflammatoires ont eu une intensification thérapeutique plus précoce mais ont aussi bénéficié d'une désescalade thérapeutique plus fréquente. Comparé à la CRP, la calprotectine fécale était dans ce travail le marqueur le plus souvent à l'origine d'une intensification du traitement.

“ Dans les colites aiguës graves, une calprotectine fécale élevée > 1 922 µg/g est prédictive d'un risque accru de colectomie sous corticoïdes ou infliximab ”

### **Aide à la décision de désescalade thérapeutique dans les MICI**

La problématique de la désescalade ou de l'allègement thérapeutique est fréquente en pratique clinique ; les motifs de désescalade des traitements sont variables et conditionnés par le terrain (rapport bénéfices/risques moins favorable, risque infectieux, antécédents de cancers, souhait du patient, raisons médico-économiques ou situations spécifiques – grossesse, allaitement). Une étude observationnelle prospective incluant 86 patients avec une MC (dont 25 % de formes anopérinéales associées) traitée douze mois par infliximab que le taux de rechute à l'arrêt du traitement atteignait 36 % à un an. Une atteinte iléocolique au diagnostic, un traitement par anti-TNF antérieur et une calprotectine fécale élevée constituaient trois facteurs indépendants de rechute. Ainsi, une calprotectine fécale supérieure à 50 µg/g au moment de l'arrêt des anti-TNF prédisait une rechute avec une valeur prédictive positive de 66 %. L'étude STORI du GETAID a montré qu'il était possible d'envisager un arrêt d'infliximab chez des patients avec une MC en rémission depuis au moins six mois en poursuivant l'immunosuppresseur. Globalement, près de la moitié des patients étaient en rechute à un an de l'arrêt de l'infliximab. Une calprotectine fécale élevée (> 300 µg/g) au moment de l'arrêt représentait (avec d'autres facteurs comme l'hémoglobine, les leucocytes, la CRP ultrasensible, l'activité endoscopique

CDEIS, ou le taux résiduel d'infliximab) un facteur de risque de rechute [16]. Ainsi, moins d'un tiers des patients en rémission profonde au moment de l'arrêt d'infliximab présentait une rechute à un an. Une étude a également montré dans une cohorte rétrospective de 30 MC et 18 RCH en rémission qui suspendaient leur traitement par anti-TNF (13 sous adalimumab, 35 sous infliximab) qu'une calprotectine fécale inférieure à 50 µg/g était associée, de façon indépendante, à un risque de rechute ultérieure plus faible.

“ Une calprotectine fécale élevée au moment de l'arrêt d'un traitement représente un facteur de risque de rechute ”

## Quelles sont les conditions optimales de réalisation des dosages de ces marqueurs ?

Les conditions de prélèvements de l'échantillon de selles (≈ 1 g) sont importantes à connaître et un kit de prélèvement doit être proposé systématiquement pour éviter des contaminations de l'échantillon. Un recueil de l'échantillon sur les premières selles du matin est à privilégier. Les conditions de conservation de l'échantillon avant dosage doivent aussi être connues, à savoir une possible conservation moins de 3 jours à température ambiante. D'un point de vue analytique, les méthodes de dosage de la CRP sont rapides, fiables, peu coûteuses. La calprotectine fécale est dosée par plusieurs méthodes quantitatives immunoenzymatiques de type ELISA, simples, rapides, peu coûteuses et fiables. Différents tests sont disponibles sur le marché (utilisant des anticorps mono ou polyclonaux) ainsi qu'un test utilisant une application téléchargeable sur smartphone (IBDoc®) qui permet un dosage quantitatif à domicile et l'envoi en temps réel des résultats aux professionnels de santé prescripteurs par mails. Les résultats utilisant cette méthode rapide « *point-of-care* » sont bien corrélés avec ceux obtenus avec la méthode standard. Ce dosage à domicile s'adresse notamment à des patients réticents à apporter un échantillon de selles au laboratoire d'analyses. Aucune parmi ces différentes méthodes de dosage n'a montré une supériorité par rapport à une autre mais une variabilité des résultats entre les méthodes existe devant ainsi conduire le clinicien à conseiller le suivi de ce marqueur dans un même laboratoire. Les gammes de dosage varient aussi (plus limitée avec les tests utilisant un anticorps monoclonal (10-600 µg/g de selles) contre 20-1 800 µg/g de selles pour les tests utilisant un anticorps polyclonal [17]). La variabilité intra- et interindividuelle se situe entre 2 et 5 % selon les tests. Une variabilité intra-individuelle des concentrations

de calprotectine dans les selles, surtout pour des concentrations élevées a également été rapportée. Le coût du dosage est compris entre 30-60 euros actuellement, variable d'un laboratoire à l'autre (autour de 30-40 euros pour les dosages à domicile). Le patient doit être évidemment informé de l'absence de remboursement à ce jour par l'Assurance-Maladie. Son remboursement sera certainement annoncé prochainement mais avec des conditions précises en termes d'indications et de nombre de dosages annuels pris en charge. Les facteurs influençant les concentrations de calprotectine fécale sont à prendre en compte avant la prescription du dosage et sont rappelés dans le *tableau 1*. L'âge influence la calprotectine fécale, les nouveaux nés et les enfants ayant des concentrations physiologiques de calprotectine fécale plus élevées que les adultes. La grossesse ne modifie pas les concentrations de calprotectine fécale, ni celles de la CRP. Les principaux points-clés garantissant un dosage et une interprétation fiable du dosage de calprotectine fécale, de même que les principales indications et seuils de normalité sont résumés dans les *tableaux 2 et 3*. Les avantages mais aussi les limites du dosage de la CRP et de la calprotectine fécale sont rappelés dans le *tableau 4*.

## Conclusions et perspectives

Un monitoring régulier des marqueurs inflammatoires dans les MICI conditionne une prise en charge réussie. Le dosage des deux marqueurs, protéine C réactive et calprotectine fécale, est utile, chacun d'entre eux apportant des informations complémentaires. La disponibilité du dosage de calprotectine fécale se heurte encore à son non remboursement actuel (même si celui-ci devrait survenir,

**Tableau 2. Points-clés pour obtenir un dosage de calprotectine fécale fiable et son interprétation de qualité**

Prescrire un kit de prélèvement de selles avec le dosage	Connaître les différents seuils de normalité selon la situation clinique et l'indication du dosage**
Exclure tous les facteurs confondants hors MICI susceptibles d'augmenter la concentration de calprotectine fécale*	Pratiquer les dosages répétés dans le même laboratoire pour limiter la variabilité inter-essai
Informé le patient des conditions de conservation de l'échantillon de selles (moins de trois jours à température ambiante)	Ne pas hésiter à répéter le dosage en cas d'élévation isolée chez un patient en rémission avant tout changement thérapeutique

\* Cf. *tableau 1*. \*\* Cf. *tableau 3*.



**Tableau 3. Principales situations cliniques d'intérêt pour le dosage des marqueurs inflammatoires.**

Situation clinique	Performance de la protéine C réactive	Performance calprotectine fécale	Seuils de calprotectine fécale
Distinction d'une pathologie digestive organique ou fonctionnelle	+	+++	50 µg/g
Distinction d'une MICI en poussée ou inactive	+	+++	250 µg/g
Estimation de l'activité d'une MICI et de la sévérité des lésions	+	++	250 µg/g
Cicatrisation muqueuse	+	++	Transmurale : 100 µg/g Superficielle : 300 µg/g
Identification des patients MICI en rémission clinique et à risque de rechute	++	+++	250 µg/g
Dépistage de la récurrence endoscopique postopératoire de la maladie de Crohn	0	+++	100 µg/g
Réponse sous traitement	++	++	150-300 µg/g
Aide à l'intensification thérapeutique	+	+++	250 µg/g
Aide à la décision de désescalade thérapeutique	++	++	250 µg/g

le périmètre d'application en termes de fréquence des dosages pris en charge et les indications retenues reste à préciser), aux difficultés à convaincre certains patients de manipuler leur prélèvement de selles et à l'interprétation des résultats par le clinicien qui doit connaître les seuils

variables de calprotectine. Des efforts restent à faire pour identifier des marqueurs non invasifs d'évolution fibrosante, des marqueurs de réparation tissulaire mais aussi des prédicteurs biologiques de réponse thérapeutique dans les MICI.

**Tableau 4. Récapitulatifs des principaux avantages et limites du dosage de la protéine C réactive dans le sérum et de la calprotectine fécale dans les MICI.**

Avantages	Limites
Non invasif	Absence de remboursement pour la calprotectine fécale
Plus-value de la combinaison des marqueurs	Corrélation avec l'activité inflammatoire imparfaite
Bonne acceptabilité par les patients	Variabilité intra et interindividuelle de la calprotectine
Dosage simple, rapide, peu coûteux	Non informative pour la protéine C réactive chez la majorité des rectocolites hémorragiques en poussée légère à modérée et chez 20 % des maladies de Crohn
Disponible facilement pour la CRP	Difficultés d'interprétation de la calprotectine fécale (seuils de normalité variables selon la situation clinique)
Répétition possible	Facteurs confondants responsables d'élévation des deux marqueurs

### Take home messages

- La protéine C réactive est un marqueur d'activité inflammatoire dans la maladie de Crohn et un marqueur de sévérité de la poussée dans la rectocolite hémorragique.
- Le monitoring des marqueurs inflammatoires est utile pour identifier des patients avec une MICI en rémission et à risque de rechute.
- L'adaptation thérapeutique (intensification ou désescalade) doit tenir compte des dosages de la protéine C réactive et de la calprotectine fécale.
- La calprotectine fécale peut permettre d'éviter la réalisation d'une iléocoloscopie dans deux situations : pour distinguer un syndrome de l'intestin irritable d'une MICI en poussée et dans la maladie de Crohn pour dépister la récurrence dans l'année postopératoire.
- Les conditions de recueil de selles, d'analyses de l'échantillon, les facteurs confondants sont à connaître pour une interprétation optimale du dosage de calprotectine fécale.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel : diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010 ; 341 : 3369.**
- 2. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Faecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 2218-24.**
- 3. 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 : 802-19.**
- 4. 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 : 1087-96.**
- 5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands B, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) determining therapeutic goals for treat to target. *Stride Consensus. Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1324-38.**
- 6. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, et al. Faecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1865-70.**
- 7. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Faecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel disease : a metaanalysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1894-9.**
- 8. Brignola C, Lanfranchi GA, Campieri M, et al. Importance of laboratory parameters in the evaluation of Crohn's disease activity. *J Clin Gastroenterol* 1986 ; 8 : 245-8.**
- 9. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 938-47.**
- 10. 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.**
- 11. Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Faecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 673-8.**
- 12. 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 Crohn's Colitis* 2012 ; 6 : 557-62.**
- 13. Frin AC, Fillipi J, Boschetti G, et al. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 : 11-6.**
- 14. Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 12 : 1887-93.**
- 15. 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.**
- 16. 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.**
- 17. 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.**