

Place de la calprotectine fécale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Mise au point

Lamia Kallel, Monia Fekih, Jalel Boubaker, Azza Filali

Service de Gastroentérologie "A". Hôpital la Rabta. Tunis, Tunisie.
Université Tunis El Manar

L. Kallel, M. Fekih, J. Boubaker, A. Filali

L. Kallel, M. Fekih, J. Boubaker, A. Filali

Place de la calprotectine fécale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Mise au point

Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: Review

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°05) : 425 - 429

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°05) : 425 - 429

R É S U M É

Prérequis : Les maladies inflammatoires intestinales chroniques de l'intestin (MICI) évoluent par poussées entrecoupées par des périodes de rémission. Elles nécessitent une prise en charge régulière et au long cours. L'utilisation des marqueurs fécaux, en particulier de la calprotectine, connaît actuellement un intérêt considérable chez les patients atteints de MICI. En effet, la calprotectine fécale, protéine majeure du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, constitue un marqueur fiable de l'inflammation intestinale et son dosage fait appel à un test simple et non invasif.

But : Nous nous proposons, dans ce travail, de revoir les principales indications du dosage de la calprotectine fécale au cours des MICI ainsi que les résultats des différentes études jusqu'au là réalisées.

Méthodes : Revue de la littérature.

Résultats : La calprotectine fécale n'est pas un marqueur spécifique des MICI et le rapport bénéfice coût impose une sélection de ses indications. Son dosage trouverait un intérêt particulier dans la prédiction des rechutes chez les patients en rémission ainsi que celle des récidives post opératoires.

Conclusion : L'idée d'utiliser ce marqueur dans l'évaluation de la cicatrisation muqueuse sous traitement, en particulier sous anti-TNF, paraît séduisante mais reste jusqu'au là peu étudiée.

S U M M A R Y

Background: The clinical course of inflammatory bowel disease (IBD) is characterised by a succession of relapses and remissions. A regular and a long term monitoring of such patients is required. Faecal markers, especially calprotectin's use, seem to be useful in these patients.

Faecal calprotectin is a reliable maker of intestinal inflammation in IBD. Its level is assessed by a simple and a non invasive test.

Aim: We proposed to review main indications and study results of faecal calprotectin test use in IBD patients.

Methods: Review of literature.

Results: Faecal calprotectin assessment isn't an IBD specific test. Selective use is required to have a good benefit-cost ratio. Prediction of relapses in asymptomatic patients as well as post operative recurrence seems to be the main indications for its use.

Conclusion : Mucosal healing assessment after anti-TNF treatment can also be an interesting indication although it isn't well evaluated.

Mots-clés

Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Calprotectine, marqueur fécal, inflammation, activité, rechute, récidive.

Key - words

Crohn's disease, ulcerative colitis, calprotectin, faecal markers, inflammation, disease activity, relapse, recurrence.

Le diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), l'évaluation de son activité ainsi que celle de la réponse au traitement reposent, à côté des signes cliniques, sur des marqueurs sériques, des examens endoscopiques et histologiques. Toutefois, les marqueurs sériques ne sont pas spécifiques du compartiment intestinal. D'un autre côté, la coloscopie avec biopsies, examen considéré comme étant le gold standard dans l'appréciation de l'inflammation intestinale, ne peut être réalisée sans restrictions du fait de son caractère invasif, contraignant et onéreux. De plus, au cours de la maladie de Crohn (MC), les lésions grêliques peuvent être inaccessibles à l'endoscopie conventionnelle.

C'est à partir de ces limites qu'est née l'idée de recourir à des marqueurs fécaux au cours des MICI. Cette idée est d'autant plus intéressante que l'accès aux selles est facile chez ces patients et que ce genre de marqueur pourrait refléter directement l'état de la muqueuse intestinale dont elle serait l'origine (1).

Le dosage de l'excrétion fécale des globules blancs marqués à l'indium constitue le test fécal de référence dans l'étude de l'inflammation intestinale. Néanmoins, ce test ne peut être utilisé en pratique courante puisqu'il présente l'inconvénient d'être un examen irradiant et de nécessiter la collecte de selle sur 4 jours. (2)

La calprotectine constitue le marqueur fécal le plus étudié au cours des MICI.

Le but de notre travail était de revoir les principales caractéristiques de la calprotectine fécale, ses techniques de quantification, sa place en tant que marqueur de l'inflammation intestinale en général et en particulier au cours des MICI. Ses principales indications au cours des MICI, ainsi que les résultats des différentes études seront rapportés.

1- La Calprotectine

Il s'agit d'une protéine appartenant à la famille des protéines S100, constituée par deux protéines la S100A8 et la S100A9 (3). Elle est impliquée dans la défense de l'hôte de part sa double action bactériostatique et fongistatique (4). La calprotectine est principalement retrouvée dans les polynucléaires neutrophiles (PNN) dont elle constitue 60% des protéines solubles du cytosol (3). Elle est retrouvée, à moindre degré, dans les monocytes et les macrophages (5). Ces cellules libèrent la calprotectine quand elles sont activées ainsi qu'à leur apoptose (6). Ainsi, le taux de calprotectine peut être augmenté dans divers liquides biologiques, en fonction de l'organe malade, en l'occurrence dans les selles au cours de l'inflammation intestinale (7).

Il a été démontré que la concentration fécale de la calprotectine reflétait, de façon très sensible, le degré de l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale. La concentration de la calprotectine fécale (CF) serait, en effet, étroitement corrélée aux méthodes de mesure de référence de l'inflammation intestinale qui ont l'inconvénient d'être soit onéreux, soit invasifs. Il s'agit, respectivement de l'étude de la perméabilité intestinale et le test de l'excrétion des globules blancs marqués à l'indium-111 (8,9).

En revanche, la mesure de la concentration de calprotectine

dans les selles constitue un test simple et facile à réaliser requérant un échantillon de selle de 5 à 20 g. La calprotectine reste stable pendant au moins 5 jours à température ambiante grâce à sa capacité de fixer le calcium. L'échantillon de selle peut, ainsi, être collecté à domicile, dans un bocal non stérile, puis être acheminé au laboratoire par voie postale. Un kit commercial permettant la mesure de la concentration fécale de la calprotectine par une technique ELISA existe sur le marché. Le prix du kit varie entre 40 et 150 dollars (10, 11). En fait, il existe deux tests de générations successives et qui utilisent une unité de mesure différente. La concentration de la CF est exprimée en mg/l pour le premier kit et en ug/g pour le kit de seconde génération. Le seuil de normalité pour l'ancien test était de 10mg/l et celui actuellement utilisé est de 50ug/g. Il a été démontré que ces deux tests étaient corrélés et que les données du premier test pouvaient être extrapolées à ceux actuellement utilisées moyennant un facteur de conversion (multiplication par 5) (12). Il est à noter que ces valeurs de références ont été validées aussi bien chez les adultes que chez les enfants sains (13).

2- Place de la calprotectine fécale au cours des MICI :

Roseth et al (5) étaient, en 1992, les premiers à avoir démontré que le taux de CF était plus élevé chez les patients ayant une MICI par rapport aux témoins.

Ces données ont, par la suite, été confirmées par de nombreuses études lesquelles ont été incluses dans la méta analyse de Von Roon et al. (11) Ces derniers ont en effet démontré que le taux moyen de CF était significativement plus élevé chez les patients atteints de MICI par rapport aux témoins avec une différence moyenne de 219,23 ug/g entre ces 2 groupes. Cette différence restait significative en considérant de façon séparée les deux sous groupes de patients atteints de MC et de RCH. Néanmoins, à travers l'analyse des études qui avaient comparés spécifiquement ces deux groupes de patients, il a été démontré que le taux de calprotectine fécale était plus élevé au cours de la MC qu'au cours de la RCH (11)

L'intérêt du dosage de la CF a été étudié dans de multiples indications dominées par la prédiction des rechutes cliniques et des récidives endoscopiques post-opératoires.

2-1 La calprotectine fécale dans la prédiction des rechutes cliniques

Deux travaux ont étudié la place de la CF dans la prédiction des rechutes chez une population de patients atteints de MC et de RCH en rémission clinique au moment de leur inclusion. L'objectif de ces 2 études était ainsi, d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la CF, initialement quantifiée à l'inclusion des malades, dans la prédiction de la survenue d'une rechute au cours de l'année de suivi. Une rechute clinique a été observée chez 58% et 39,5% des patients atteints de MC et chez 51% et 46,3% de ceux atteints de RCH dans l'étude de Tibble et al.(14) et celle de Costa (15), respectivement.

Le taux de CF était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une rechute par rapport à ceux demeurés en rémission, aussi bien au cours de la MC (122 mg/l vs 42 mg/l $p < 0,0001$) qu'au cours de la RCH (123 ug/g vs 29 ug/g $p < 0,0001$) dans la première étude (14). En revanche, ce résultat

n'a été retrouvé que chez les patients atteints de RCH (220,6ug/g vs 67 ug/g $p<0,0001$) dans la seconde étude (15). Par ailleurs, Tibble et al. (14). avaient montré qu'un seuil de CF supérieur à 50 mg/l, soit l'équivalent de 250ug/g du test deuxième génération, avait une bonne sensibilité (83%) et spécificité (90%) dans la prédiction de rechute survenant dans l'année qui suit la mesure de la CF, aussi bien au cours de la RCH qu'au cours de la MC. Dans l'étude de Costa et al. (15) un seuil plus faible (150ug/g) a été utilisé. Avec ce seuil, la CF avait une sensibilité de 89% et une spécificité de 82% pour la détection de rechute au cours de la RCH (15).

D'après certains auteurs, la différence entre ces deux études, notamment en ce qui concerne les résultats pour la MC et la spécificité de la calprotectine pour la prédiction des rechutes au cours de la RCH, pourrait être expliquée par la différence au niveau des caractéristiques des patients inclus dans chaque étude.

Il s'agit en l'occurrence de la localisation de la maladie qui était à prédominance iléale dans l'étude de Costa (15) mais pas dans celle de Tibble (14) Par ailleurs, les patients inclus par Costa et al. (15) étaient en rémission depuis une période plus prolongée par rapport à ceux de Tibble et al. (14) Enfin, le seuil de CF utilisé était plus élevé dans l'étude de Tibble (14) par rapport à celui de Costa et al. (15), ce qui pourrait expliquer que la spécificité soit plus élevée dans la première étude (16, 17).

Ces études, malgré leur hétérogénéité avaient permis de démontrer la place, particulièrement intéressante, de la CF dans la prédiction des rechutes au cours des MICI. La possibilité de prédire une rechute à un stade infra clinique, chez des patients cliniquement en rémission, pourrait permettre d'anticiper la prise en charge thérapeutique.

2.2 La calprotectine fécale dans la prédiction des récives endoscopiques :

Orlando et al (18) avaient suggéré que la CF pouvait être un marqueur prédictif de récive endoscopique chez des patients atteints de MC opérés, blanchis et asymptomatiques. Dans leur étude, une mesure de la concentration de la CF ainsi qu'une coloscopie systématique avaient été réalisées à un délai de 3 mois et de 1 an après la date de la chirurgie respectivement. Ces délais avaient été fixés de façon arbitraire. Il a, ainsi, été trouvé qu'un taux de CF supérieur à 200 ug/g pouvait prédire la récive endoscopique avec une sensibilité et une spécificité de 63 % et 75% respectivement (18).

En revanche, dans leur étude ayant inclus des patients atteints de MC ayant bénéficié d'une résection iléo-cæcale, Scarpa et al. (19) n'avaient pas trouvé de différence significative entre le taux de CF chez les patients qui avaient développé une récive endoscopique et celui des patients sans récive (8 ug/g vs 12 ug/g $p=0,53$). Il en était de même pour la récive clinique (10 ug/g et 47 ug/g $p=0,12$).

Cette étude présentait néanmoins, des limites puisqu'elle était de type rétrospective et que la population incluse était hétérogène, notamment en terme de durée de suivi et de traitement de fond (19). Ainsi, la place de la CF dans la prédiction des récives endoscopiques mériterait d'être confirmée par d'autres études prospectives avant de la considérer une alternative à l'endoscopie.

2.3 La calprotectine fécale dans l'évaluation de la réponse au traitement et la cicatrisation histologique :

Kholo et al. (20) avaient réalisé un dosage régulier de la CF chez des enfants atteints de RCH. Ces patients avaient initialement un taux élevé de CF. Leur poussée avait été traitée par des corticoïdes par voie systémique. Ils avaient démontré que la concentration de la CF diminuait de façon linéaire avec l'amélioration clinique chez 7 patients et qu'elle s'était normalisée chez 5 d'entre eux, durant le suivi. Néanmoins le taux de CF avait grimpé chez 5 de ces 7 patients après l'arrêt de la corticothérapie et ce en dehors d'une corticodépendance (20). De même une diminution transitoire du taux de CF avait été retrouvée chez deux patients traités par des anticorps anti tumor necrosis (anti-TNF), parallèlement à l'amélioration clinique. Néanmoins, ces patients, n'avaient pas bénéficié d'une coloscopie de contrôle pour vérifier la cicatrisation des lésions (21)

En revanche, Roseth et al (22) avaient inclus 45 patients atteints de MC et de RCH en rémission clinique et qui avaient tous un taux initial de CF inférieur à 50ug/g. Ils avaient montré que parmi les 45 patients, 44 avaient obtenu une cicatrisation complète de leurs lésions endoscopiques attestée par une coloscopie normale. La rémission était aussi histologique chez 38 de ces malades alors qu'une inflammation minimale avait été retrouvée chez les 7 autres. En fait, parmi ces 45 patients, seuls 18 (6 MC et 12 RCH) avaient eu une mesure de la CF au moment où la maladie était active. Le taux de CF était initialement élevé (3000ug/g) et s'était complètement normalisé parallèlement à la rémission clinique et endoscopique. Plus encore, chez l'un de ces patients, un dosage régulier de la CF a été fait sur une période de 18 semaines après l'obtention de la rémission. Ce taux est demeuré normal pendant toute la durée du suivi (22). Ces résultats suggéreraient que la CF pourrait avoir une place dans l'évaluation de la réponse au traitement et en particulier dans la prédiction de la cicatrisation des lésions, mais reste à être confirmée par des études prospectives, notamment avec l'utilisation désormais beaucoup plus fréquente des anti-TNF.

2.4 La calprotectine fécale dans l'étude de l'activité de la maladie

La place de la CF dans l'étude de l'activité d'une poussée de RCH et de MC a fait l'objet de plusieurs études. D'Inca et al. (23) avaient montré, dans une série incluant 46 patients atteints de RCH et 31 autres atteints de MC, que le taux de CF était positivement corrélé avec l'activité endoscopique ($r=0,51$ $p=0,001$) et histologique ($r=0,323$ $p=0,042$) au cours de la RCH et uniquement avec l'activité endoscopique au cours de la MC ($r=0,48$ $p=0,008$). Au cours de la MC, Gaya et al. (24) avaient, néanmoins, démontré que le taux de CF était positivement corrélé avec le test de l'élimination des leucocytes radio marqués. ($r=0,71$ $p<0,001$). Ainsi, en se basant sur ces deux études, le taux de CF paraît être corrélé avec les tests les plus fiables dans l'étude de l'activité d'une poussée aussi bien au cours de la RCH qu'au cours de la MC.

S'agissant de la corrélation entre les indices clinico-biologiques d'activité et le taux de CF, Langhorst et al. (25) avaient mis en évidence une corrélation positive entre l'indice d'activité

clinique (CAI) et le taux de CF chez les patients atteints de RCH ($r = 0,5$ $p < 0,001$) (25). De même, Costa et al. (15) avaient trouvé qu'un taux de CF > 50 ug/g était corrélé avec le CAI ($r = 0,6$ $p < 0,001$) chez les patients atteints de RCH. Ces mêmes auteurs avaient, par ailleurs, trouvé une corrélation entre le taux de CF et l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) au cours de la MC ($r = 0,44$ $p < 0,01$) même si cette corrélation était plus importante avec le CAI. En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée avec le CDAI dans l'étude de Gaya et al. (24) ($r = 0,33$ $p = 0,06$), ce qui avait permis d'ailleurs à ces auteurs de conclure à la supériorité de la CF dans l'étude de l'activité de la MC, étant donnée la corrélation de celle-ci avec le test de l'excrétion fécale des leucocytes marqués.

Casellas et al. (27) avaient suivi de façon prospective une population de patients atteints de RCH initialement en rémission, sur une période d'une année. Ils avaient dosé le taux de CF à l'inclusion, puis de façon régulière. Ils avaient démontré que le taux de CF demeurait stable chez les patients qui restaient en rémission attestée par le CAI (450 ug/g à l'inclusion et 108,9 ug/g à la fin de l'étude, p non significatif). En revanche, le taux de CF augmentait de façon significative chez les patients qui avaient développé une rechute clinique (389 ug/g à l'inclusion vs 2327 ug/g à la rechute $p < 0,01$) (27).

2.5 La calprotectine fécale dans l'évaluation de l'inflammation de la poche iléale

La pochite constitue la complication la plus fréquente des anastomoses iléo-anales après coloproctectomie chez les

patients atteints de RCH. Son diagnostic n'est pas toujours facile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques. Thomas et ses collaborateurs (28) avaient mesuré la concentration de CF chez 16 patients atteints de RCH et qui avaient eu une anastomose iléo-anales. Parmi ces patients, 9 avaient une pochite. La CF était élevée (supérieure à 50ug/g) chez ces 9 patients alors qu'elle était normale chez les 7 autres patients. La CF avait, ainsi, une sensibilité et une spécificité de 100% pour le diagnostic de pochite chez ces patients (28).

CONCLUSION

La calprotectine fécale constitue un marqueur non invasif et fiable dans la détection et la quantification de l'inflammation intestinale au cours des MICI. Son dosage est simple mais reste relativement onéreux, limitant son utilisation en pratique courante. La CF n'est pas spécifique de MICI, son utilisation au cours de cette pathologie devrait être ciblée. Ainsi, elle serait particulièrement utile dans la prédiction des rechutes cliniques chez les patients en rémission même si le rythme de surveillance ainsi que les seuils les plus fiables à utiliser restent à être vérifiés. De même, la CF pourrait avoir une place dans la prédiction des récidives post opératoires permettant de surseoir à la coloscopie à 6 mois de la résection intestinale. Là aussi, le délai du dosage de la CF par rapport à l'intervention ainsi que le seuil le plus fiable à utiliser mériteraient d'être mieux étudiés.

Références

- Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:675-81.
- Saverymutter SH, Peters AM, Crofton ME, et al. 111 Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. *Gut* 1985; 26:955-60.
- Bjerke K, Halstensen TS, Jahnsen F, Pulford K, Brandtzaeg P. Distribution of macrophages and granulocytes expressing L1 protein calprotectin in human Peyer's patches compared with normal ileal lamina propria and mesenteric lymph nodes. *Gut* 1993; 34:1357-63.
- Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:171-7.
- Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:793-8.
- Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol* 2001; 70:130-4.
- Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:841-5.
- Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:50-4.
- Teahon K, Smethurst P, Levi AJ, Menzies IS, Bjarnason I. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. *Gut* 1992; 33:320-3.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:524-34.
- Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:803-13.
- Husebye E, Tøn H, John B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2683-7.
- Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:468-72.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123:450-60.
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54:364-8.
- Pardi DS, Sandborn WJ. Predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease: what is the role of biomarkers? *Gut* 2005; 54:321-2.

17. Lemann M, Mary JY. Calprotectin and IBD. *Gut* 2005; 54:1349-50.
18. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10:17-22.
19. Scarpa M, D'Incà R, Basso D, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:861-9.
20. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:720-5.
21. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:823-5.
22. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:1017-20.
23. D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:429-37.
24. Gaya DR, Lyon TD, Duncan A, et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM* 2005; 98:435-41.
25. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:1085-91.
26. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35:642-7.
27. Casellas F, Borrue N, Antolín M, et al. Fecal excretion of deoxyribonucleic acid in long-term follow-up of patients with inactive ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:386-90.
28. Thomas P, Rihani H, Røseth A, et al. Assessment of ileal pouch inflammation by single-stool calprotectin assay. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:214-20.