



La calprotectine fécale:

Apport au diagnostic et au suivi clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Nathalie Kapel

GH Pitié-Salpêtrière, Paris

Faculté de Pharmacie Paris Descartes

15 Mai 2019

~ 15% : prévalence des troubles digestifs chez les adultes

↳ identification de l'étiologie parfois difficile

↳ diagnostic différentiel : maladies organiques/intestin irritable

2 Etiologies majeures :

- **Syndrome de l'intestin irritable**
- **Les maladies inflammatoires intestinales : maladie de Crohn et ReCtocolite Hémorragique**

Syndrome de l'intestin irritable

= Douleurs abdominales + troubles du transit **sans cause organique** après un bilan endoscopique et/ou radiologique

Prévalence estimée : 7-20% de la population dans les pays industrialisés

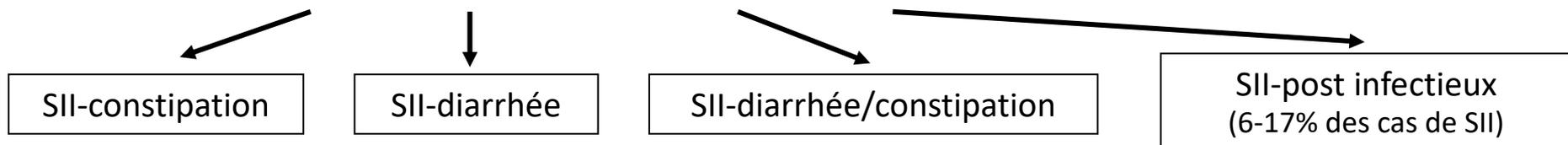
Cout estimé : ~860 €/an/patient en France

Selon les critères de Rome III et IV :

1. Douleurs/inconfort abdominal récurrent >1/semaine depuis ≥ 3 mois
2. Troubles du transit (≥ 2 des éléments suivants) :
 - soulagement après défécation
 - modification de la consistance des selles
 - modification de la fréquence des selles

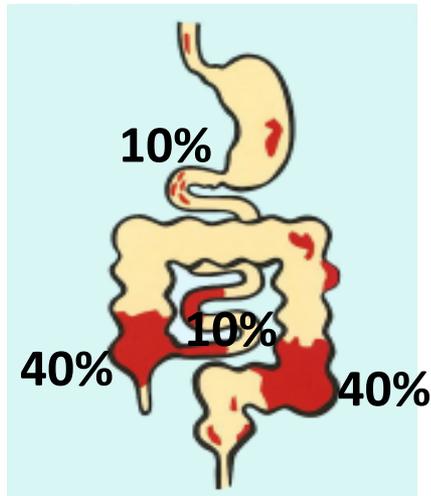
BRISTOL STOOL SCALE

Type 1		Dur, séparé en morceaux, comme les noix (difficile de passer)
Type 2		En forme de saucisse, mais grumeleuse
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface
Type 4		Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce
Type 5		Morceaux mous aux bords bien définis (passe facilement)
Type 6		Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse
Type 7		Fade, humide, aucun morceau solide Entièrement liquide

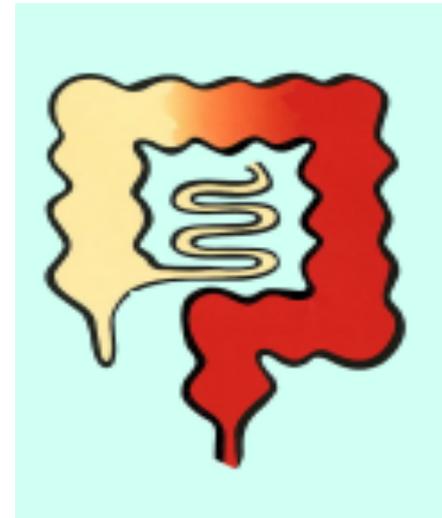


Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Maladies d'étiologie mal connue résultant du développement d'une réaction inflammatoire chronique, intermittente ou continue, de la muqueuse intestinale ⇒ **diarrhées, douleurs abdominales**



Maladie de Crohn



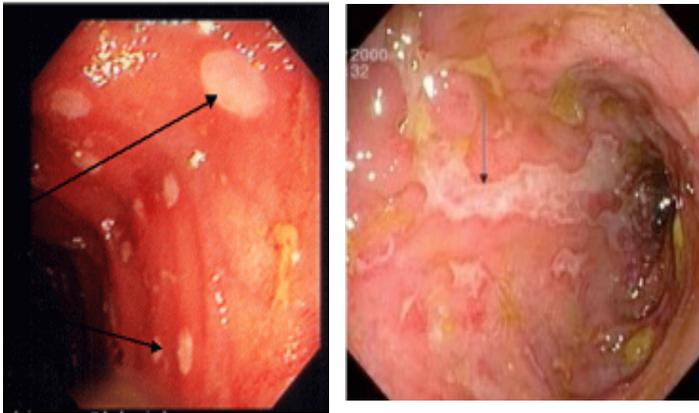
RCH, Colites inclassées

Pas de traitement curatif de la maladie

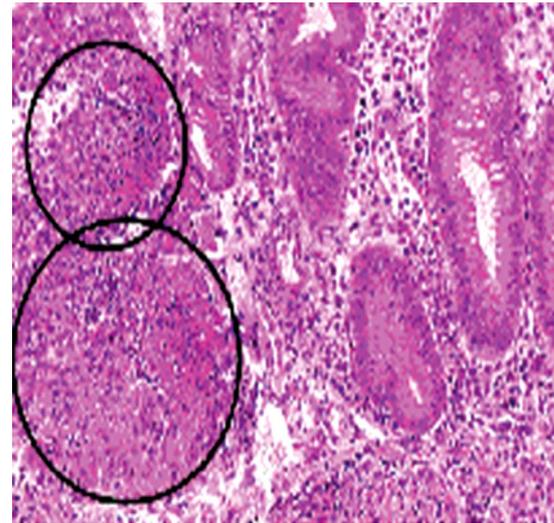
Traitement : AINS, Corticoïdes, anti-TNF et autres biothérapies, immunosuppresseurs, nutrition entérale/parentérale, antibiotiques....
+ chirurgie

Maladie de Crohn

- Diarrhées prolongées avec altération de l'état général (\searrow poids)
- Douleurs, \pm masse palpable
- Lésions proctologiques fréquentes
- **Histologie : Lésions habituellement segmentaires, asymétriques, et séparées par des zones saines**
- Atteintes extra-intestinales : articulations, yeux, peau, foie, pancréas...



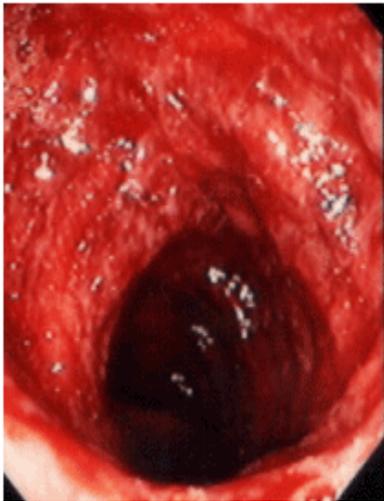
**Ulcération aphtoides
ou en « carte de géographie »**



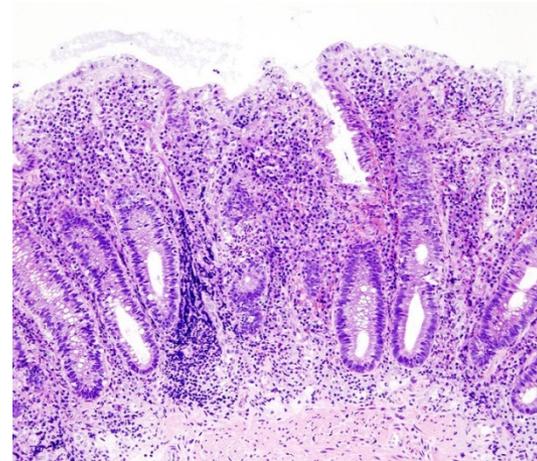
**Granulomes
épithélioïdes et
gigantocellulaires**

Rectocolite hémorragique

- Diarrhées sanglantes, fréquentes de petits volumes
- Altération de l'état général
- Histologie : Lésions continues et diffuses, sans intervalle de muqueuse saine
- Atteintes extra-intestinales rares

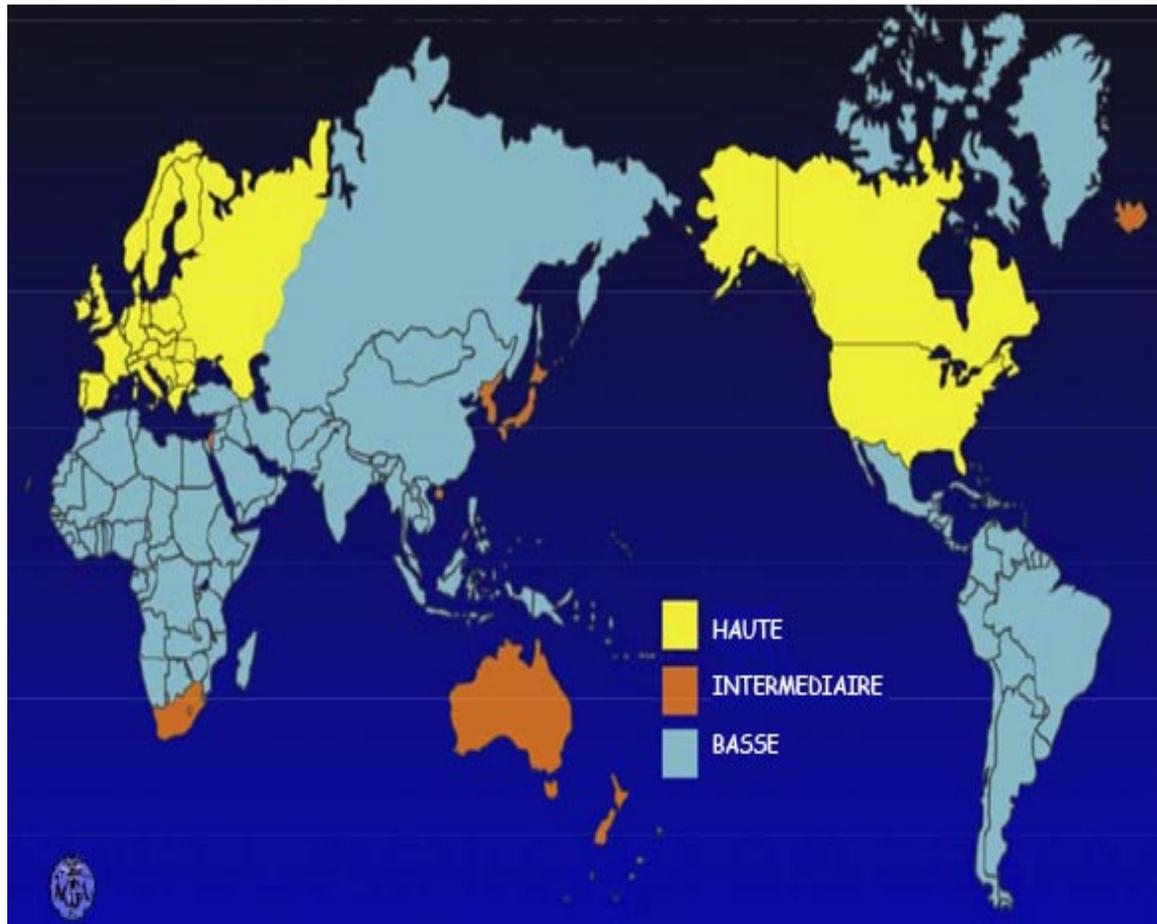


**Muqueuse sanglante
fragile**



**Ulcères superficiels avec
désorganisation de l'architecture de
la muqueuse et infiltration
lymphocytaire de la *lamina propria***

Prévalence des MICI

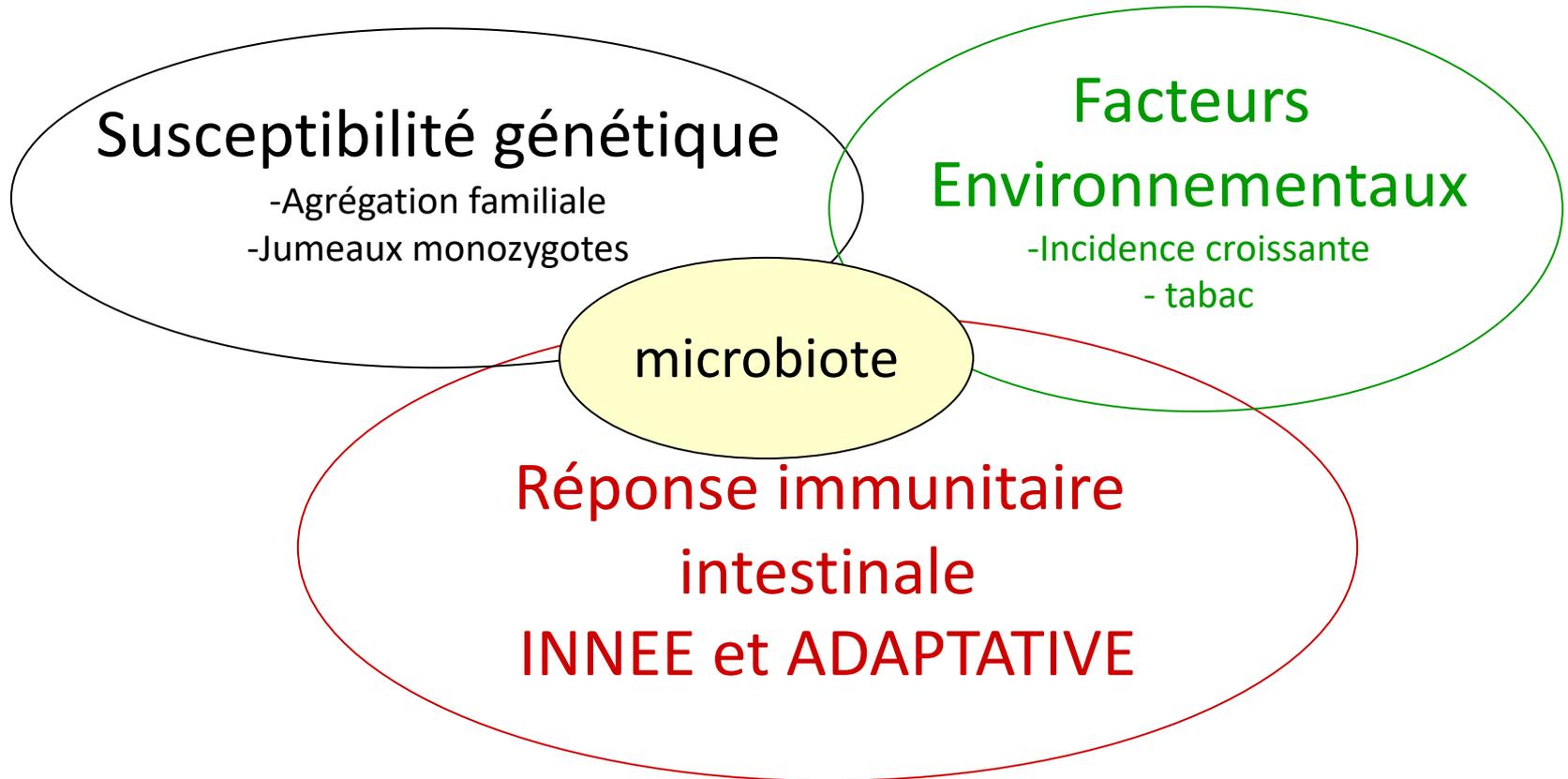


Europe : ~ 2,2 millions de personnes atteint de MICI

Etats-Unis : ~ 1 à 1,4 millions de personnes atteint de MICI

France : **Prévalence** : ~ 110 /100 000 habitants (pic d'incidence : adultes jeunes)

Immunopathologie des MICI : les 3 acteurs clés



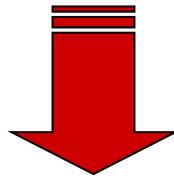
⇒ **Dysrégulation de la réponse immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal**

Corrélation très imparfaite entre symptomatologie clinique et l'activité des maladies intestinales (SII, MICI...)

⇒ recours à des investigations invasives/couteuses : imagerie, endoscopie, histologie...

Marqueurs objectifs de l'activité inflammatoire intestinale (marqueurs biologiques classiques (CRP, VS...) peu spécifiques)

⇒ Optimisation/personnalisation de la prise en charge médicale



CALPROTECTINE FECALE

Calprotectine : contexte historique

1980 : 1^{ère} description dans le littérature

Calcium binding leucocyte, L1 protein

puis dénominations variables : MRP-8/14; calgranulin A/B; protéine S100A8/S100A9.....

2000 : optimisation de la méthode de dosage.

⇒ 1ers kits de dosage

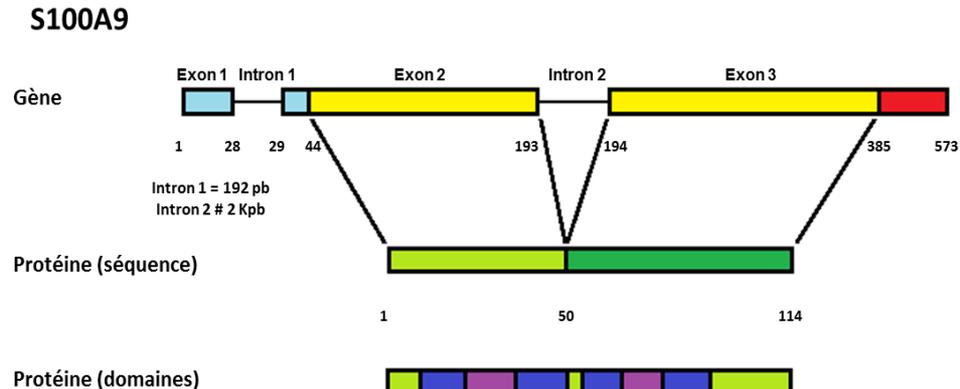
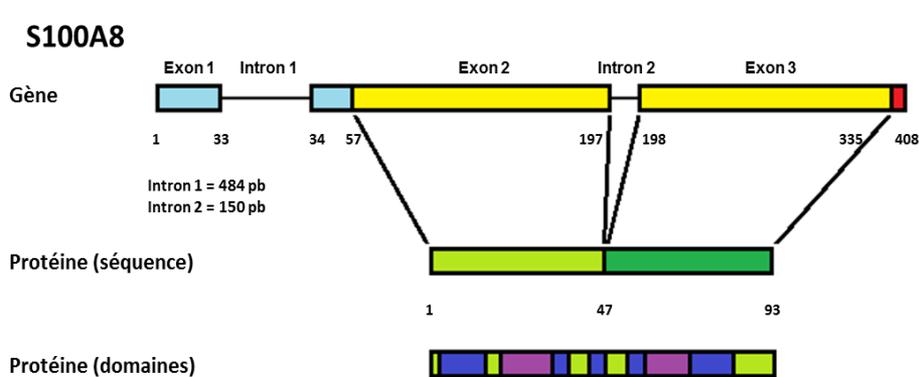
⇒ le cut-off de normalité passe de 10 mg/kg à 50 µg/g

2010 : 1^{ère} méta-analyse validant l'utilisation de la calprotectine dans le diagnostic différentiel entre MICI et SII

2019.... : France : liste complémentaire, Evaluation HAS

Calprotectine (1)

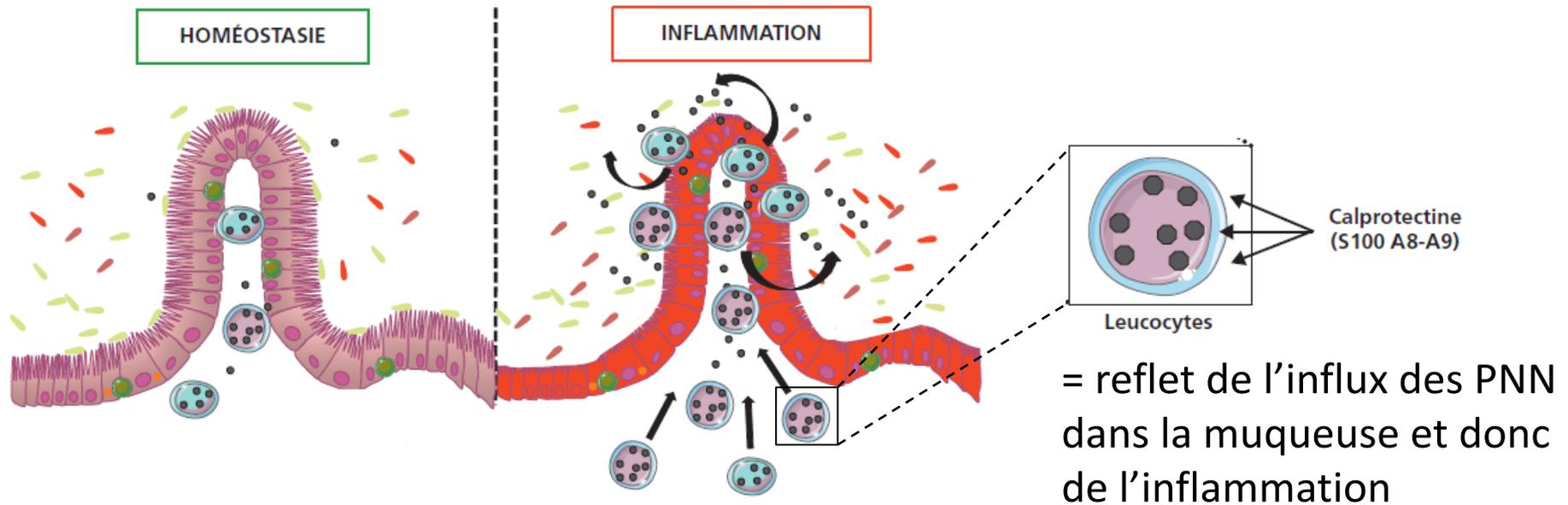
- Protéine de liaison au Ca^{2+} et au Zn^{2+} (protéines S100)
- Hétérodimère de 36,5 kDa formé d'1 chaîne légère et de 2 chaînes lourdes
- gènes S100A8 et S100A9 : chr 1 en 1q21.3 avec 3 exons séparés par 2 introns (cf famille S100)



(Striz et al., 2004, <http://atlasgeneticsoncology.org/>)

Calprotectine (2)

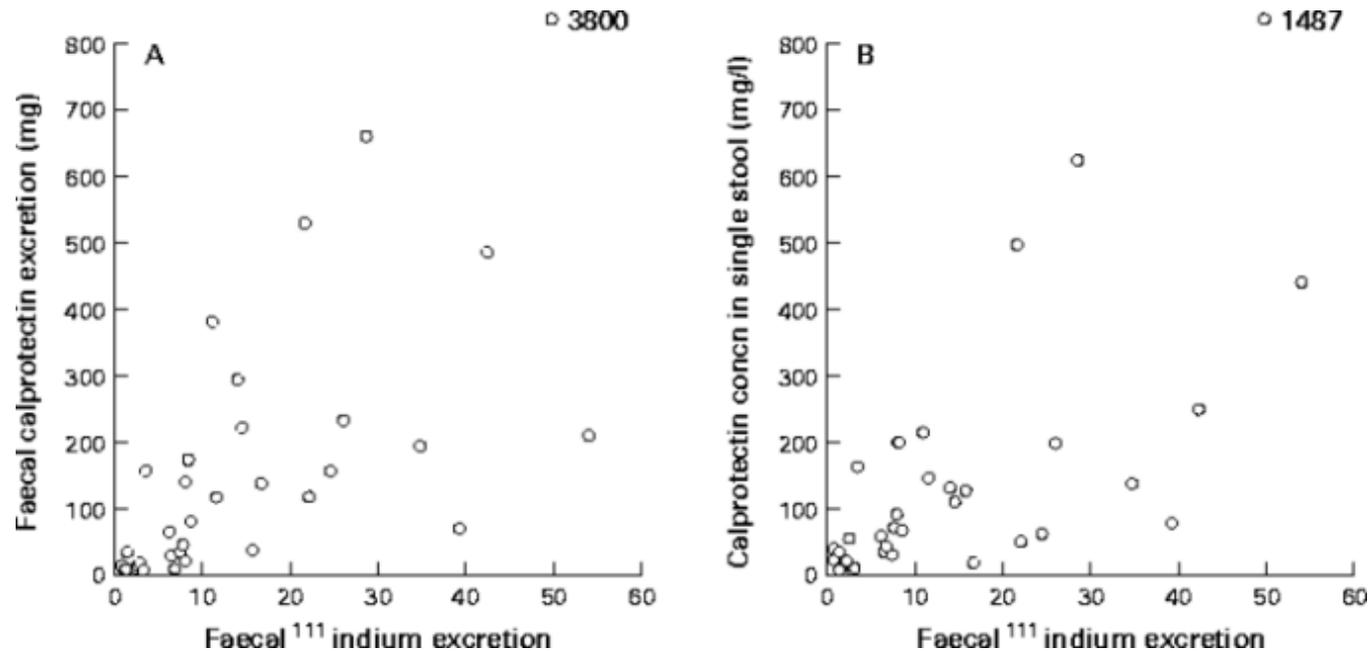
- **60% des protéines cytosoliques solubles des PNN**
 - secrétée en cas d'activation des PNN et monocytes/macrophages
 - libérée par apoptose ou par nécrose
 - ↳ fonctions immunorégulatrice, antimicrobienne et antifongique par interaction avec des métalloprotéases Zn²⁺-dépendante



- résistance +++ à la protéolyse/protéases bactériennes

↳ **stable jusqu'à 1 semaine à température ambiante**

Marqueur de l'inflammation intestinale



Corrélation entre le dosage de la calprotectine et la ^{111}In -scintigraphie chez 22 patients atteints de maladie de Crohn (35 déterminations)

- $r = 0,80$, $p < 0,001$ avec mesure de débit de calprotectine sur 96h [*variation d'un jour à l'autre : 29% (95% CI: 21-94%)*]
- $r = 0,70$, $p < 0,001$ avec mesure de la calprotectine sur un échantillon

Méthodes de dosage de la calprotectine fécale (1)

Phase pré-analytique

- Echantillon de selles (du matin)
 - ⇒ 50-100 mg de selles diluées exactement (ratio poids/volume)
 - ↳ dispositifs de prélèvement (type sang dans les selles)
 - ↳ pesée (selles liquides/très dures)
- Stockage prolongé : conservation à -20°C

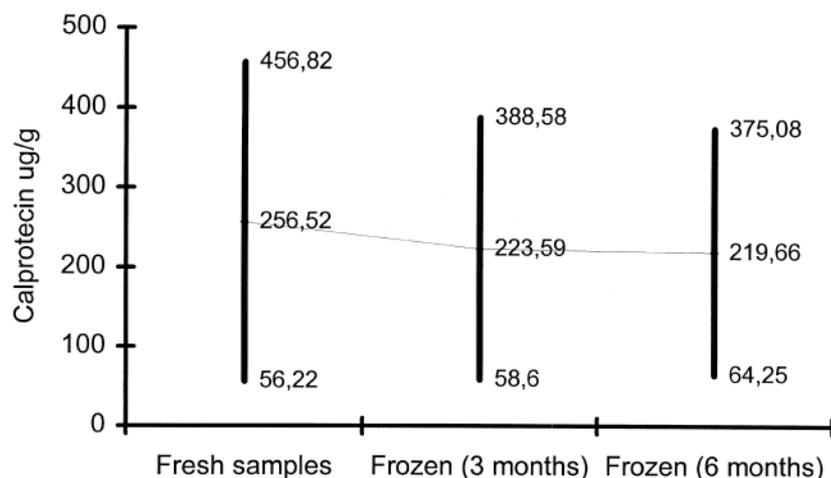


Fig. 5. Calprotectin stability. Calprotectin levels (mean with 95% confidence intervals) in 50–100 mg feces samples ($n=20$) stored at -20°C for 3 and 6 months. No significant differences were found.

Measured calprotectin concentrations in large (10–20 g) stool samples ($n=69$) stored at -20°C for 1 year were stable and reproducible. At room temperature calprotectin in stool was stable for at least 3 days. Calprotectin was stable for 6 months in small (50–100 mg) feces samples ($n=20$) stored at

Méthodes de dosage de la calprotectine fécale (2)

Phase analytique

ELISA (Ac monoclonaux ou polyclonaux) : méthode de référence

Tests immunochromatographiques quantitatifs (ICT)

Tests immunofluorimétrique, chimiluminescence

Table 1. Faecal calprotectin assay characteristics.

Manufacturer	Antibody		Measuring principle	Proposed cut-off (µg/g)	Measuring range (µg/g)	Number of tests per kit
	Capture	Detection				
CALPRO Calprolab ELISA	monoclonal	NR	ELISA	50	25-2500	96
Eurospital Calprest ELISA	polyclonal	polyclonal	ELISA	<70: N >100:P	15,6-500 62,5-2000 (dil)	96
Eurospital Calfast	monoclonal and polyclonal		Quantitative immunochromatography (automated reading)	<70: N >100:P	50-300	20
Immundiagnostik PhiCal ELISA	monoclonal	NR	ELISA	50	5,3-840	96
Ridascreen ELISA	Monoclonal	Monoclonal	ELISA	50	19,5-800 (1:5 redilution if > 800)	96
Biotec CerTest Calprotectin	Monoclonal, mouse	Monoclonal, mouse	Semi-quantitative immunochromatography (visual reading)	50	50-200	NR
EliA Calprotectin 2	Monoclonal, native	Monoclonal, mouse	FEIA	50	3.8-6000	64
Diasorin Calprotectin	Monoclonal, recombinant	Monoclonal, recombinant	CLIA	50	5.0-8000. ^a	100
Inova Quanta Flash [®]	Polyclonal, native	Monoclonal, native	CLIA	50	16.1-3500	100
Bühlmann Quantum Blue	monoclonal	monoclonal	Quantitative immunochromatography (automated reading)	50	30-300 100-1800	25
Bühlmann ELISA	monoclonal	monoclonal	ELISA	50	10-600 30-1800	192
Bühlmann fCAL Turbo	NA	Polyclonal avian	PETIA	50	20.0-8000 ^a	200
Euroimmun Calprotectin	Monoclonal, native	Monoclonal, native	ELISA	50	6.5-2100	24
Orgentec Calprotectin	Polyclonal ^b	Monoclonal ^b	ELISA	50	5.2-1000.0	24

^a after 1:10 (Diasorin) and 1:4 (Bühlmann) dilution, concentrations up to 8000.0 µg/g faecal calprotectin can be obtained

^b Origin not reported

Abbreviations: FEIA: Fluoro Enzyme Immuno Assay; CLIA: Chemiluminescence Immunoassay; PETIA: Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay; ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent assay; NA: Not Applicable; NR: Not Reported.

Nombreuses méthodes de dosage

Utilisation d'anticorps monoclonaux et/ou polyclonaux

Cut-off : < 50 µg/g

Application Smartphone.....



Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease

Delphine Labaere¹, Annick Smismans¹, August Van Olmen², Paul Christiaens², Geert D'Haens^{2,3}, Veerle Moons², Pieter-Jan Cuyle², Johan Frans¹ and Peter Bossuyt²

Table 3. Passing Bablok analysis and Spearman rank correlation between the different assays

Method X	Method Y	n	Passing Bablok regression equation	Spearman rank correlation coefficient	p-value
Calprest	QB BM	37	$y=2.39x-19$	0.91	<0.001
Calprest	Phadia EliA	24	$y=1.67x-80$	0.70	<0.001
Calprest	Calprolab	29	$y=2.91x-108$	0.85	<0.001
Calprest	Calfast	27	$y=0.76x+19$	0.82	<0.001
Calfast	QB BM	31	$y=5.37x-266$	0.69	<0.001
Calfast	Phadia EliA	26	$y=1.66x-71$	0.65	<0.001
Calfast	Calprolab	31	$y=4.85x-227$	0.75	<0.001
Calprolab	QB BM	33	$y=1.12x+51$	0.93	<0.001
Calprolab	Phadia EliA	32	$y=0.31x+6$	0.65	<0.001
QB BM	Phadia EliA	28	$y=0.34x-15$	0.77	<0.001

n, number of samples available for regression analysis (results within measurement range of both tests); QB BM, Quantum Blue Bühlmann



Pas de standardisation des méthodes de dosage



Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease

Delphine Labaere¹, Annick Smismans¹, August Van Olmen², Paul Christiaens², Geert D'Haens^{2,3}, Veerle Moons², Pieter-Jan Cuyle², Johan Frans¹ and Peter Bossuyt²

Table 4. Diagnostic accuracy of the different calprotectin assays

	Cut off ($\mu\text{g/g}$)	IBD (n)	Non-IBD (n)	Median FC in non-IBD ($\mu\text{g/g}$)	Median FC in IBD ($\mu\text{g/g}$)	Ratio median FC IBD/non-IBD ^a	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
Calprolab	50	12	19	<25	239	10	83	89	83	89	7.9	0.19
QB BM	50	12	19	<30	425	14	83	68	63	87	2.7	0.24
	75						83	84	77	89	5.28	0.20
Calfast	70	11	17	<50	132	3	82	88	82	88	6.9	0.21
Calprest	50	11	17	38	149	4	82	88	82	88	6.9	0.21
Phadia EliA	50	12	19	<15	183	12	75	95	90	86	14.3	0.26
	15						83	84	77	89	5.3	0.20
Certest	50	12	19	<50	>200	/	83	84	77	89	5.3	0.20

^aIf median FC was outside the measurement range, the detection limit was used to calculate the ratio IBD/non-IBD.

FC, faecal calprotectin; IBD, inflammatory bowel disease; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; QB BM, Quantum Blue Bühlmann.

Il manque une standardisation internationale pour ce dosage



**Le suivi d'un patient doit se faire avec une méthode de dosage
similaire (identique ?)**

**afin d'optimiser l'interprétation des dosages
car les résultats des différentes méthodes ne sont pas
interchangeables**



ROLE DU BIOLOGISTE

Efficacité de la calprotectine dans le diagnostic des MICI

Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis

Patrick F van Rheenen, paediatric gastroenterologist,¹ Els Van de Vijver, paediatric gastroenterologist,¹ Vaclav Fidler, statistician²

[BMJ 2010;341:c3369](https://doi.org/10.1136/bmj.2010.341c3369)

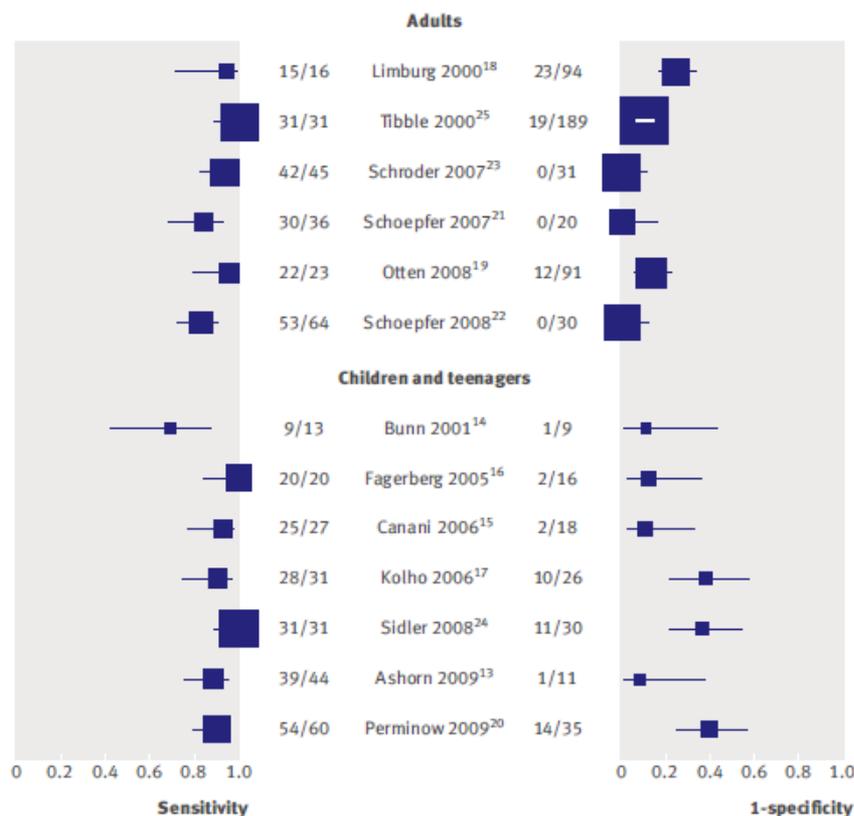


Fig 3 | Forest plots of sensitivity and 1-specificity of faecal calprotectin test in distinguishing inflammatory bowel disease from non-inflammatory bowel disease. Plots display diagnostic probabilities of included studies, corresponding 95% confidence intervals, and squares with area proportional to study weight in meta-analysis

Adultes (n = 670) :
Sensibilité : 0,93 (0,85-0,97)
Spécificité : 0,96 (0,79-0,99)



Dosage de la calprotectine
fécale chez les patients
symptomatiques
⇒ ↘ 67% endoscopie en
urgence

Enfants (n = 370) :
Sensibilité : 0,92 (0,84-0,96)
Spécificité : 0,76 (0,62-0,86)

Diagnostic des MICI

Méta-analyses et revues ont repris les résultats des études de cohortes :

⇒ **Sensibilité : 80-98%** (↘ enfants)

⇒ **Spécificité : 68-96%**

Cut-offs de 30-100 µg/g

CONSENSUS :

- Valeur seuil : **50 µg/g de selles** (adultes et enfants > 5 ans)
- Calprotectine jusqu'à 150-250 µg/g (selon les méthodes) : VPN pour MICI

↳ Pas d'urgence à réaliser une coloscopie en l'absence de symptomatologie ++++

⇒ **Risque de retard au diagnostic évalué à 7% chez les patients atteints de MICI**

Causes (hors MICI) d'une élévation de la calprotectine fécale

Table 4 | Causes of abnormal results for faecal calprotectin other than inflammatory bowel disease

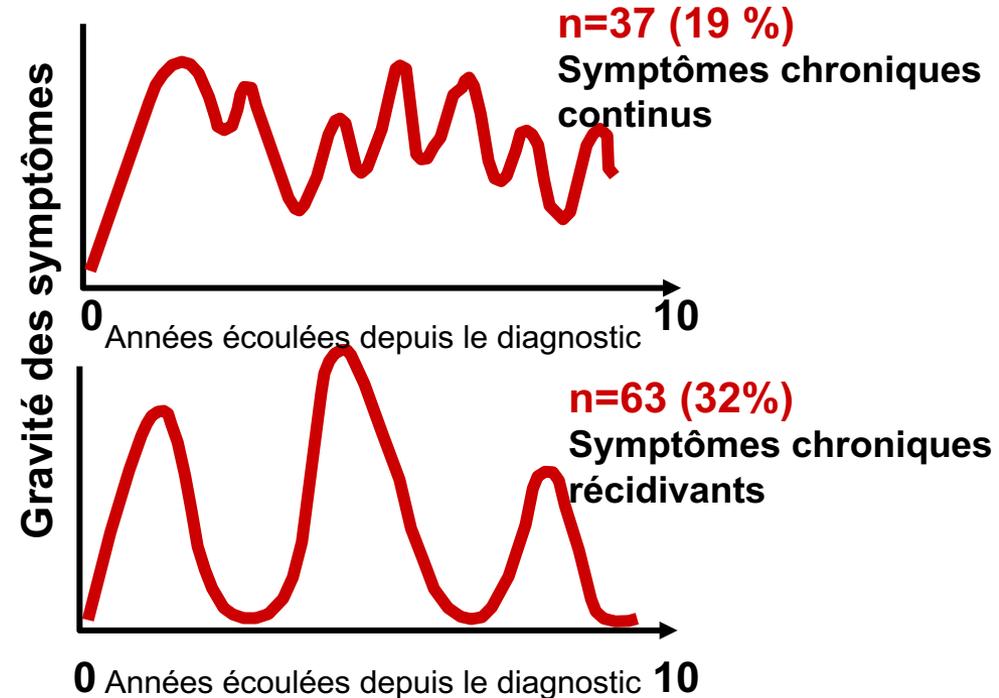
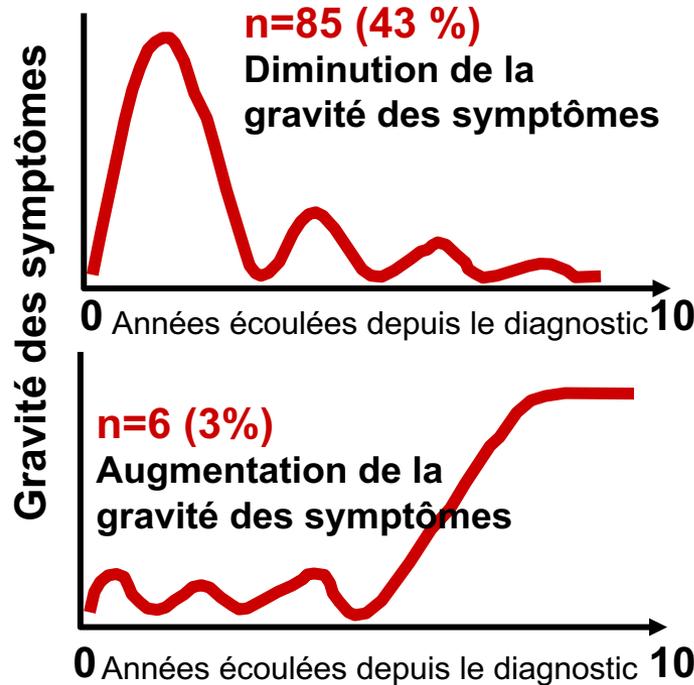
Condition	References
Infections:	
<i>Giardia lamblia</i>	100
Bacterial dysentery	15;30;35;76;78;87;93;100
Viral gastroenteritis	35;101
<i>Helicobacter pylori</i> gastritis	24
Malignancies:	
Colorectal cancer	8;25;28-30;44;82;102
Gastric carcinoma	44
Intestinal lymphoma	28
Drugs:	
Food allergy (untreated)	14;18;27;76
Other gastrointestinal diseases:	
Gastro-oesophageal reflux disease	24;78
Other conditions:	
Colorectal adenoma	18;25;29;30
Juvenile polyp	16;17;87
Autoimmune enteropathy	99
Microscopic colitis	18;25;106
Liver cirrhosis	107
Young age (<5 years)	47;91;108

La calprotectine n'est pas un marqueur de diagnostic des MICI

La calprotectine est un marqueur de l'inflammation de la muqueuse intestinale

Suivi des MICI : des profils d'évolution multiples

Cohorte IBSEN (Norvège) : 4 profils d'évolution (n=197) (Solberg et al. 2007)



⇒ Tous les patients ne présentent pas le même phénotype :

↳ il est souhaitable **doser la calprotectine fécale AU DIAGNOSTIC et AVANT TOUT CHANGEMENT THERAPEUTIQUE MAJEUR**

Relation Calprotectine/Score endoscopique

Exemple de la maladie de Crohn

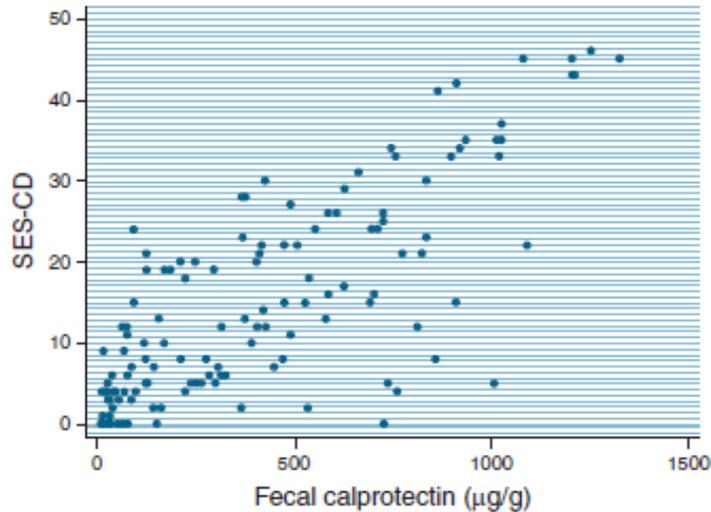


Figure 1. Scatterplot demonstrating the correlation of the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) with fecal calprotectin (Spearman's rank correlation coefficient $r=0.75$, $P<0.001$).

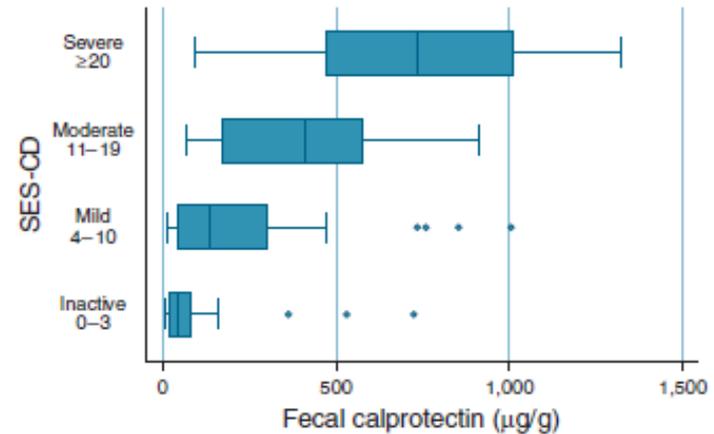


Figure 2. Fecal calprotectin concentrations in different groups of endoscopic Crohn's disease activity illustrated by boxplots. The figure shows that calprotectin concentrations are directly correlated with Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD). The vertical line in the middle of the box is the median, and the box represents the lower and upper quartiles, whereas the whiskers indicate the 95% confidence interval of the values. The values outside the whiskers represent individual outliers.

Corrélation avec le score endoscopique : Calprotectine >> CRP

Résultats similaires chez des patients atteints de RCH

 ↘ de la calprotectine : réponse endoscopique (et clinique)

Tableau 1. Performances du dosage de la calprotectine fécale pour distinguer une MICI en poussée d'une MICI inactive.

Prédiction de l'activité endoscopique de la maladie de Crohn		
Auteurs (revue, année)	Score endoscopique	Calprotectine (Sens/Spéc)
D'Inca R et al. (<i>Int J Colorectal Dis</i> 2007)	SES-CD	81 %/80 % Seuil : 80 µg/g
Sipponen T et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2008)	CDEIS	70 %/92 % Seuil : 200 µg/g 69 %/93 % Seuil : 100 µg/g
Sipponen T et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2010)	SES-CD	80 %/89 % Seuil : 100 µg/g
Schoepfer A et al. (<i>Am J Gastro</i> , 2010)	CDEIS	89 %/58 % Seuil : 50 µg/g
D'Haens G et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2012)	CDEIS	51 %/82 % Seuil : 250 µg/g
Nancey S et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2012)	SES-CD	88-71 %/38-78 % Seuil : 100-250 µg/g
Prédiction de l'activité endoscopique de la RCH		
Auteurs (revue, année)	Score endoscopique	Calprotectine (Sens/Spéc)
D'Inca R et al. (<i>Int J Colorectal Dis</i> , 2007)	Sous-score Mayo	78 %/70 % Seuil : 80 µg/g
Schoepfer A et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2009)	Score de Rachmilewitz	86-93 %/71-88 % Seuil : 50-100 µg/g
D'Haens G et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2012)	Sous-score Mayo	71 %/100 % Seuil : 250 µg/g
Nancey S et al. (<i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2012)	Score de Rachmilewitz	100-91 %/53-97 % Seuil : 100-250 µg/g

Calprotectine < 50 µg/g = pas de processus inflammatoire évolutif

↳ **Argument en faveur d'une guérison muqueuse**

Calprotectine > 150/250 µg/g = MICI évolutive

(Nancey et al., 2015; Mooiwer et al., 2015)

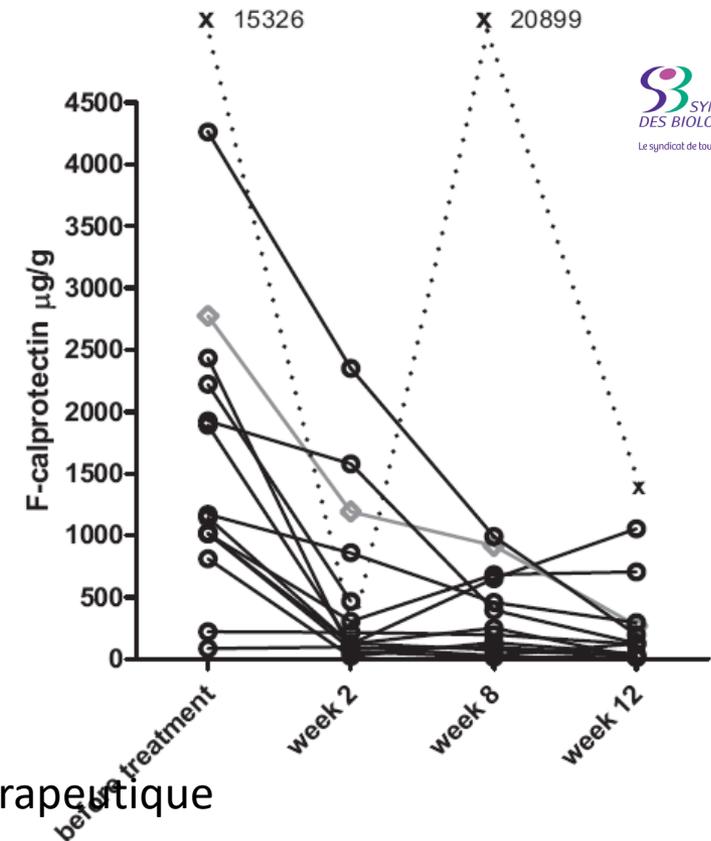
Exemple de suivi thérapeutique sous Infliximab

TABLE 1. Patient Characteristics

Age: median (range)	25 (19–44)	
Disease duration in years	Median (range)	
	5.1 (0.4–27)	
	Number of patients	%
Gender: female / male	6 / 9	40.0 / 60.0
Active disease location		
Ileum	2	13.3
Colon	4	26.7
Ileocolon	9	60.0
Disease type		
Inflammatory	7	46.7
Stricturing	5	33.3
Inflammatory + perianal	3	20.0
Prior bowel operation yes / no	4 / 11	26.7 / 73.3
Smoking yes / no	7 / 8	46.7 / 53.3
Baseline concomitant medication		
Azathioprine	10	66.7
Methotrexate	2	13.3
Corticosteroids	10	66.7
Mesalamine	11	73.3
Salazosulphapyridine	2	13.3
Prior anti-TNF-alpha treatment	4	26.7

Infliximab : 5mg/kg à S0 et S8 (n = 14)

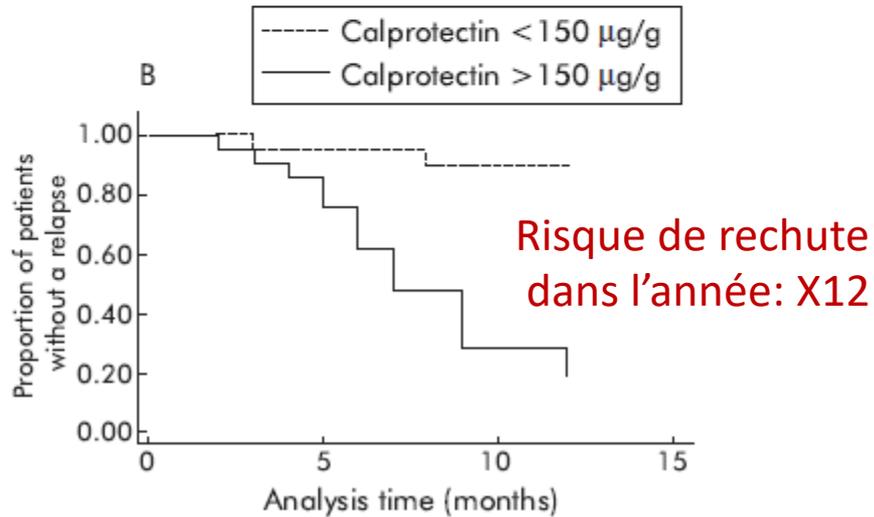
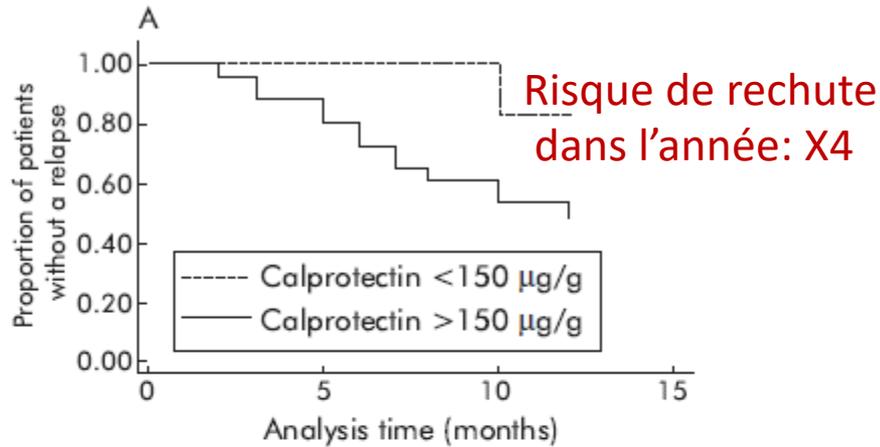
Adalimumab : à S0, 2, 4, 6, 8 (n = 1)



5 patients avec cicatrisation endoscopique post-thérapeutique
Calprotectine : médiane = 27 µg/g

↘ 80% à S2 par rapport à la valeur diagnostic
↳ Rémission endoscopique à S10 avec Se : 54%, Sp : 67%

Prédiction du risque de rechute

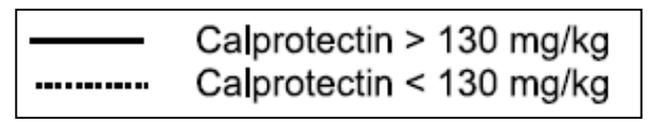
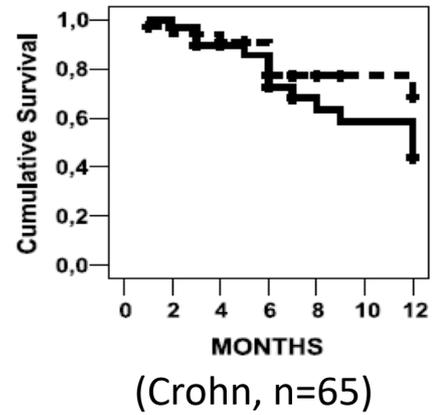
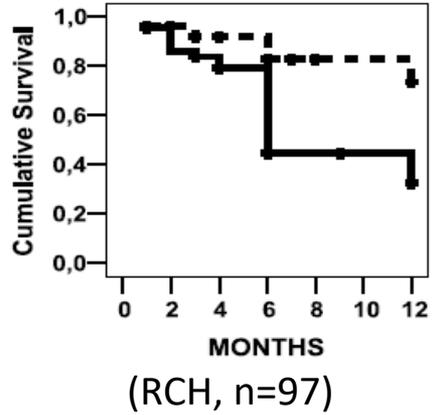


Autres cut-off proposés :

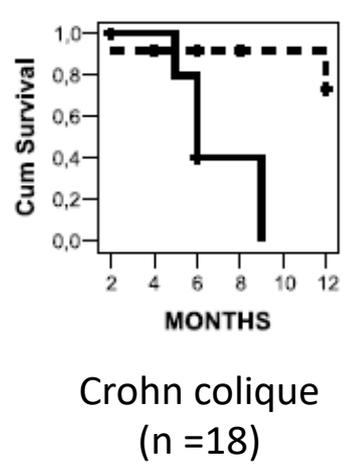
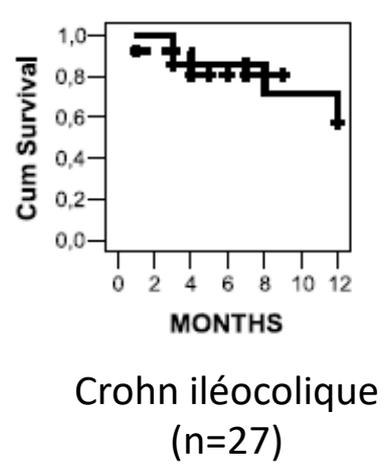
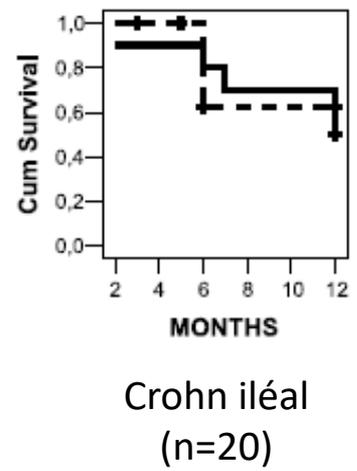
- 340 µg/g (Se=80%; Sp=91%) pour Crohn
- 275 µg/g (Se=97%; Sp=85%) pour MICI et 462 µg/g pour Crohn (Se=100%; Sp=89%)
-
- Au seuil de 240 µg/g (92 Crohn quiescents)
↳ faible risque de rechute dans l'année (Se=80%; Sp=74%)

**Méta-analyse (6 études, 672 patients):
sensibilité 78%; spécificité 73%)**

Figure 2 (A) Kaplan-Meier survivor curves for Crohn's disease patients, with values for calprotectin above and below 150 µg/g. Log rank test for equality of survivor functions, p value = 0.0432. (B) Kaplan-Meier survivor curves for ulcerative colitis patients with values of calprotectin above and below 150 µg/g. Log rank test for equality of survivor functions, p value = 0.0000.



Calprotectine > 130µg/g
 ↳ Risque de rechute dans l'année
 - RCH : $p < 0.0001$
 - Crohn : NS ($p = 0,185$)



Calprotectine > 130µg/g
 ↳ Risque de rechute
 - Crohn iléal : NS
 - Crohn iléocolique : NS
 - Crohn colique : $p < 0.0001$

Autre cut-off proposé : 340 µg/g
 ⇒ risque de rechute X 18

Etude prospective chez 62 adolescent : 31 MC et 31 RCH

- maladies quiescente (2 visites à 3 mois d'intervalle)
- rechute : atteinte clinique \Rightarrow adaptation thérapeutique

TABLE 2. Characteristics of Tests for Prediction of Symptomatic Relapse in a Population of Teenagers with Inflammatory Bowel Disease Who Report Full Disease Control

Characteristics	PUCAI or PCDAI "Stand-alone"	Fecal Calprotectin "Stand-alone"	C-Reactive Protein "Stand-alone"	PUCAI Or PCDAI with Fecal Calprotectin "Add-on"	PUCAI Or PCDAI with C-Reactive Protein "Add-on"
Test positivity	PUCAI: 10-34 points PCDAI: 10-29 points	$\geq 500 \mu\text{g/g}$	$> 10 \text{ mg/L}$	Concordant test results only	Concordant test results only
Sensitivity (95% CI)	73% (45% to 92%)	67% (38% to 88%)	27% (8% to 55%)	75% (43% to 94%)	50% (8% to 91%)
Specificity (95% CI)	68% (53% to 81%)	81% (67% to 91%)	91% (80% to 98%)	83% (66% to 93%)	91% (76% to 98%)
Post-test probability given a positive test result (95% CI)	42% (24% to 63%)	53% (29% to 76%)	50% (16% to 84%)	60% (32% to 84%)	40% (6% to 85%)
Post-test probability given a negative test result (95% CI)	11% (3% to 26%)	12% (4% to 25%)	21% (11% to 34%)	10% (2% to 25%)	6% (1% to 20%)

Pretest probability of relapse within 3 months: 24%.

PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

53% des adolescents ayant une calpro $> 500 \mu\text{g/g}$ ont rechuté dans les 3 mois
 12% des adolescents ayant une calpro $< 500 \mu\text{g/g}$ ont rechuté dans les 3 mois

Doser la calprotectine fécale augmente la spécificité du PUCAI or PCDAI à prédire les rechutes
 (Van Rheenen et al., 2012)

Et chez les patients asymptomatique en rémission de leur MICI ?

= Identification de patients présentant une inflammation infraclinique et un risque élevé de rechute clinique à court terme

⇒ dosages tous les 3 à 6 mois en fonction du profil de risque du patient.

FC <100 µg/g	FC 100-250 µg/g	FC > 250 µg/g*
Mucosal and histological remission is likely	Residual inflammation likely	Significant inflammation still present
Flare up very unlikely	Compare with previous value	Flare in the coming months is likely
Continue therapy or consider deescalation	Plan for retesting at regular interval (s)	Complications may occur without therapeutic change Consider morphologic assesment (endoscopy and/or MRI) and optimize/change therapy

*CD: Sensitivity 61%, specificity 80% ; UC: sensitivity 71%, specificity: 100%

1. Regular testing, e.g. at diagnosis, for monitoring, or at time of major therapeutic changes, will allow for comparison within an individual patient.

Calprotectine élevée :
Exclure les facteurs de confusion

- *C. difficile*,
- AINS

Confirmer l'activité de la maladie par imagerie

Figure 3. Interpretation of the different cut-off levels of FC in asymptomatic IBD patients.

(Reenaers et al., 2018)³⁰

ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults

Gary R. Lichtenstein, MD, FACG¹, Edward V. Loftus Jr, MD, FACG², Kim L. Isaacs, MD, PhD, FACG³, Miguel D. Regueiro, MD, FACG⁴, Lauren B. Gerson, MD, MSc, MACG (GRADE Methodologist)^{5,†} and Bruce E. Sands, MD, MS, FACG⁶

Table 1. Summary and strength of recommendations

Diagnosis

Routine laboratory investigation

1. Fecal calprotectin is a helpful test that should be considered to help differentiate the presence of IBD from irritable bowel syndrome (IBS) (strong recommendation, moderate level of evidence).

Routine laboratory investigation

Initial laboratory investigation should include evaluation for inflammation, anemia, dehydration, and malnutrition (Summary Statement).

In patients who have symptoms of active Crohn's disease, stool testing should be performed to include fecal pathogens, Clostridium difficile testing, and may include studies that identify gut inflammation such as a fecal calprotectin (Summary Statement).

Recommendations

1. Fecal calprotectin is a helpful test that should be considered to help differentiate the presence of IBD from irritable bowel syndrome (strong recommendation, moderate level of evidence).

ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults

Gary R. Lichtenstein, MD, FACG¹, Edward V. Loftus Jr, MD, FACG², Kim L. Isaacs, MD, PhD, FACG³, Miguel D. Regueiro, MD, FACG⁴, Lauren B. Gerson, MD, MSc, MACG (GRADE Methodologist)^{5,†} and Bruce E. Sands, MD, MS, FACG⁶

Patients presenting with suspected CD often will show laboratory evidence of inflammatory activity. Anemia and an elevated platelet count are the most common changes seen in the complete blood count (32,33). Serum C-reactive protein (CRP) is an acute-phase reactant produced by the liver that goes up with inflammation seen in a subset of patients with CD. It has a short half-life of 19 hours. Because of its short half-life, serum concentrations decrease quickly, making CRP a useful marker to detect and monitor inflammation (see later section) (34,35). Erythrocyte sedimentation rate is also a nonspecific measure of inflammation that may be elevated in patients with Crohn's disease. Erythrocyte sedimentation rate may be useful in an individual patient but does not discriminate IBD patients from those with irritable bowel syndrome or healthy controls (36).

Up to 40% of IBD patients with mild inflammation may have a normal CRP and erythrocyte sedimentation rate that may limit the usefulness of these markers in monitoring some patients (37). Signs and symptoms of bowel inflammation related to IBD overlap with infectious enteritis and colitis. Stool studies for fecal pathogens and *C. difficile* will help direct diagnosis and management. Fecal calprotectin is a calcium binding protein that is derived from neutrophils and plays a role in the regulation of inflammation. Fecal lactoferrin is an iron binding protein found in secondary granules of neutrophils. These serve as noninvasive markers of intestinal inflammation. They are useful in differentiating patients with IBD from those with irritable bowel syndrome (38–42). Fecal markers may also be useful in monitoring disease activity and response to treatment (see later section).

Quelle(s) valeurs de cut-off ?
Dans quelle situation ?

Suggestion d'algorithme d'interprétation de la calprotectine

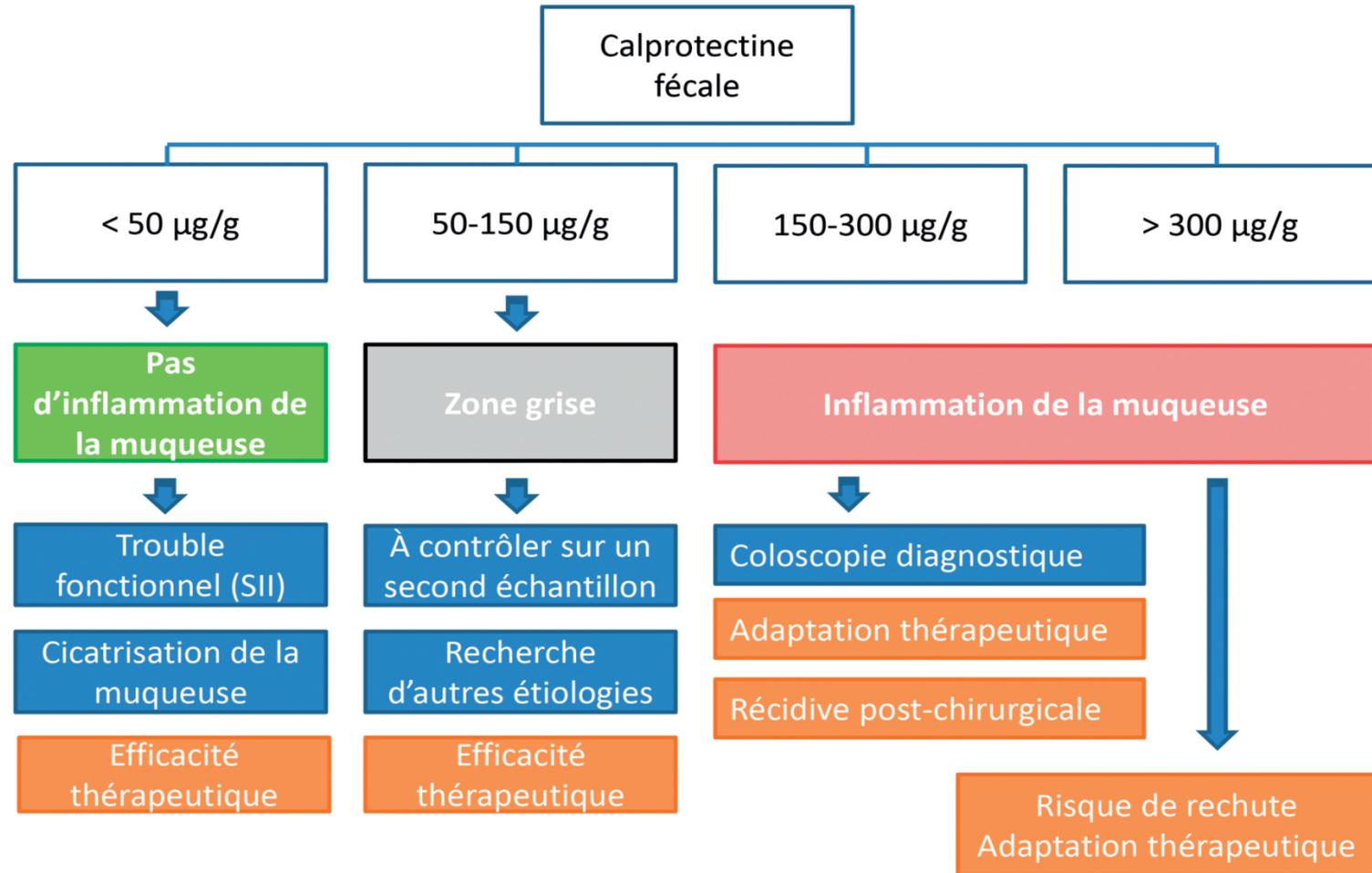


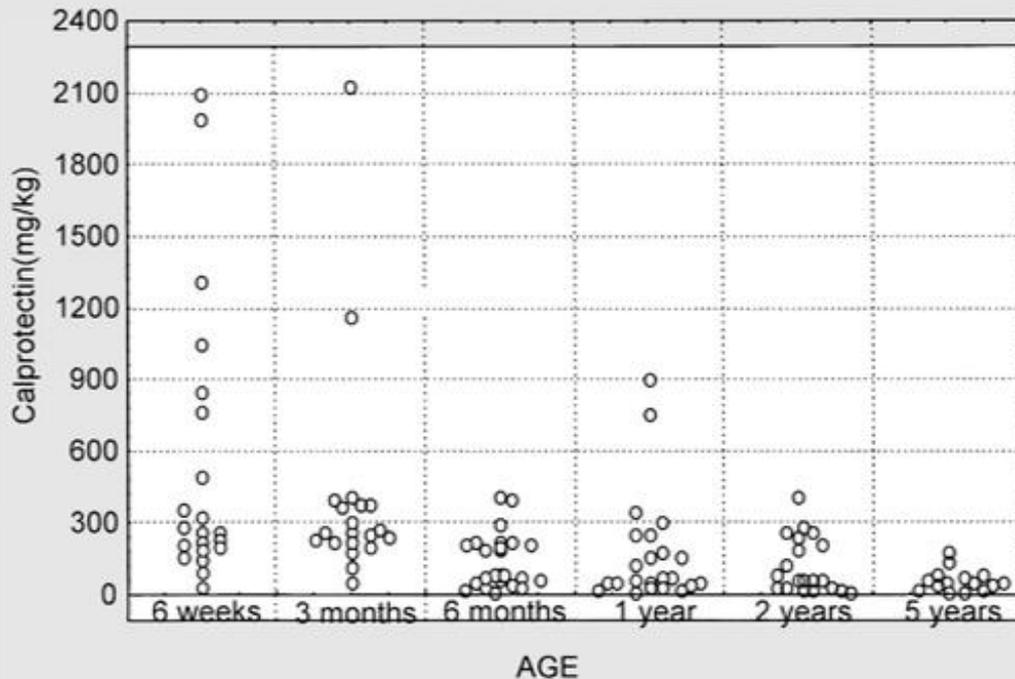
Fig.- Interprétation des résultats du dosage de la calprotectine fécale et arbre décisionnel d'orientation diagnostique et d'adaptation de la prise en charge thérapeutique chez l'adulte.

Les cadres bleus et oranges concernent respectivement l'orientation diagnostique et la prise en charge thérapeutique. Les seuils sont donnés à titre indicatifs, et doivent être vérifiés au laboratoire en fonction de la méthode de dosage mise en œuvre. En effet, selon les données de la littérature et de la technique de dosage employée, la zone grise peut être définie par un seuil de 250 µg/g à la place de 150 µg/g.

Calprotectine en pédiatrie

➔ concentrations élevées avec variations inter-individuelles +++ durant les premiers mois/années de vie

Faecal calprotectin in healthy children



Enfants > 5 ans : < 50 µg/g de selles

Jeunes enfants :

< 3 mois : < 350 µg/g

3- 6 mois : < 250 µg/g

6-12 mois : < 200 µg/g

1 ans – 3 ans : < 150 µg/g

3 ans – 5 ans : < 50 µg/g

Hypothèse :

- hyperperméabilité intestinale
- Réponse à l'implantation du microbiote
- Réponse à la mise en place de l'alimentation

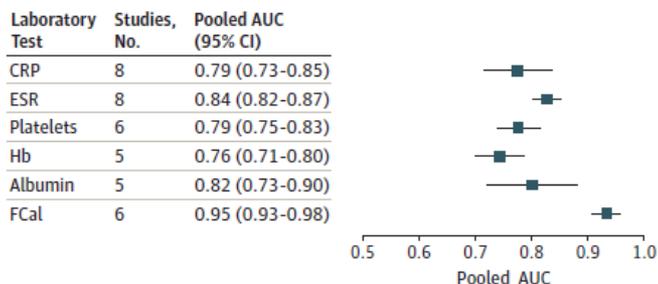
(Rugtveit et al., 2002)

Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children

A Meta-analysis of Individual Patient Data

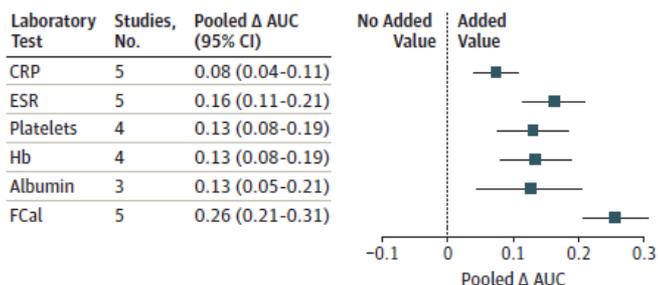
Gea A. Holtman, PhD; Yvonne Lisman-van Leeuwen, PhD; Andrew S. Day, PhD; Ulrika L. Fagerberg, PhD; Paul Henderson, PhD; Stevan T. Leach, PhD; Gøri Perminow, PhD; David Mack, PhD; Patrick F. van Rheenen, PhD; Els van de Vijver, PhD; David C. Wilson, PhD; Johannes B. Reitsma, PhD; Marjolein Y. Berger, PhD

Figure 1. Pooled Area Under the Curve (AUC)



CRP indicates C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FCal, fecal calprotectin; and Hb, hemoglobin.

Figure 2. Pooled Improvement in Area Under the Curve (AUC) When Adding Markers to the Basic Model



A Δ AUC value greater than 0 implies an added discriminative value of the laboratory test, and a value of 0 or less implies no added discriminative value. CRP indicates C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FCal, fecal calprotectin; and Hb, hemoglobin.

Key Points

Question Is there added diagnostic value of blood markers and fecal calprotectin beyond signs and symptoms for inflammatory bowel disease in symptomatic pediatric patients?

Findings In an individual patient data meta-analysis including 1120 pediatric patients, fecal calprotectin added the most diagnostic value to symptoms compared with blood markers. Addition of fecal calprotectin to the diagnostic workup of pediatric patients with symptoms suggestive of inflammatory bowel disease considerably decreased the number of patients in the intermediate risk of inflammatory bowel disease group, in which challenges in clinical decision making are most prevalent.

Meaning Fecal calprotectin should be recommended for the triage of pediatric patients with symptoms suggestive of inflammatory bowel disease.

Calprotectine : points essentiels

- La calprotectine est **un marqueur non invasif de l'inflammation intestinale**. Elle est stable dans les selles pendant une semaine à température ambiante
- La calprotectine est dosable des techniques simples.
Toutes ces techniques ne sont pas comparables mais toutes utilisent comme valeur seuil diagnostic : 50 µg/g de selles
- Bien que **non spécifique**, une concentration élevée chez un patient symptomatique chronique doit inciter à faire un examen approfondi : endoscopie avec biopsies.
- La calprotectine fécale est **corrélée au degré d'inflammation muqueuse** ce qui permet de l'utiliser pour le **suivi thérapeutique**.
Concentration basse (< 50 µg/g) : maladie quiescente
Concentration élevée (> 150/250 µg/g) : maladie active
- Le dosage répété de la calprotectine fécale permet **d'identifier les patients à risque de récurrence** : une concentration élevée chez un patient asymptomatique (> 150/250 µg/g) témoigne d'un risque +++ de rechute dans les 3 à 4 mois et doit orienter vers une consultation
- Nomenclature : **liste complémentaire BHN 160 (43,20€)**