

Calprotectine en pédiatrie*

Andreas Nydegger, Lausanne, pour la Société Suisse de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (SSGHNP)

Traduction: Alexandre Corboz, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Les douleurs abdominales sont un motif de consultation fréquent en pédiatrie, tant en consultation de pédiatrie générale qu'en gastro-entérologie pédiatrique et constituent un réel défi diagnostique pour les pédiatres traitants. Dans la majorité des cas, il s'agit de douleurs fonctionnelles. Cependant des maladies organiques, en premier lieu les maladies intestinales chroniques inflammatoires (MICI) peuvent causer ces douleurs et un diagnostic précoce ainsi que l'initiation d'un traitement adéquat sont d'intérêt capital pour le patient. La mesure de la calprotectine fécale, méthode élégante car non invasive, peut aider à la discrimination des différentes étiologies des douleurs abdominales.

La calprotectine fécale: qu'est-ce que c'est?

La calprotectine est une protéine cytosolique, liant le calcium, appartenant à la famille S 100 (Calgranuline: S100/A8/A9 = Calprotectine, S100A12); elle est stockée quasi exclusivement dans les neutrophiles, bien que présente en petites quantités aussi dans les macrophages. Elle est mesurée lors de processus inflammatoires aigus ou chroniques, en quantité élevée, tant dans le sérum qu'au site de l'inflammation¹⁾. La calprotectine, élément de la défense immunitaire peu spécifique, possède des propriétés pro-inflammatoires et favorise l'extravasation de neutrophiles, par sa liaison aux cellules endothéliales²⁾. Lors de poussées inflammatoires intestinales, les granulocytes cytolysés extravasent de la calprotectine dans la lumière intestinale. Elle peut alors être détectée et quantifiée dans les selles, apportant un meilleur reflet de l'inflammation de la muqueuse intestinale que bien d'autres marqueurs sanguins³⁾.

Comment faut-il mesurer la calprotectine?

Diverses études ont démontré que la répartition de la calprotectine est homogène au sein d'un même échantillon fécal et que le lieu de récolte est par conséquent sans importance ($R > 0.9$)⁴⁾.

Des analyses récentes indiquent que la stabilité reste optimale pendant 3 jours à température ambiante avec une réduction de la stabilité par la suite (28% à J 7)⁵⁾. Par conséquent, il est recommandé aux patients d'envoyer les échantillons de selles par la Poste® ou de les amener personnellement au laboratoire. Les échantillons conservés dans un congélateur à -20 degrés sont stables pendant des mois.

Pour l'analyse de la calprotectine, on dispose de tests qualitatifs (résultat: positif ou négatif) avec des limites prédéterminées et de méthodes quantitatives. On considère comme gold standard l'analyse par ELISA (enzyme linked immunosorbent assay^{a)}), tout en sachant que les méthodes utilisant des anticorps monoclonaux pour la détection de la calprotectine obtiennent pourtant de meilleurs résultats⁶⁾. Des Linear Flow Arrays^{b)} sont également disponibles, permettant une analyse quantitative de la calprotectine fécale en consultation ambulatoire, sans aide d'un laboratoire. Ainsi, on peut avoir rapidement des résultats en accord avec la méthode de référence ELISA⁷⁾.

Chez quels patients pédiatriques faut-il analyser la calprotectine fécale?

De nombreuses maladies intestinales peuvent se manifester par des plaintes abdominales chroniques associant douleurs, ballonnements, troubles du transit ou constipation. En pédiatrie, ces plaintes s'expliquent bien souvent par des troubles fonctionnels intestinaux. De plus, bien souvent le diagnostic des MICI,

notamment la maladie de Crohn, est posé plusieurs mois après le début des symptômes. Sans traitement, la MICI ne fera qu'augmenter et des complications peuvent survenir (p.ex. perte pondérale, retard de croissance, sténoses ou abcès)^{8),9)}. C'est pourquoi un diagnostic rapide et un traitement ciblé précoce sont capitaux.

Cependant, en pédiatrie (contrairement aux pratiques adultes), il convient de temporiser une analyse de la calprotectine fécale, en l'absence de signes d'alerte et quand les plaintes peuvent entrer dans les critères de la classification de ROME III des douleurs abdominales fonctionnelles¹⁰⁾.

Fiabilité de la mesure de la calprotectine

L'utilité de la calprotectine fécale a été surtout explorée pour discriminer les maladies intestinales chroniques inflammatoires des plaintes fonctionnelles. La sensibilité et la spécificité de la calprotectine fécale pour discriminer les MICI des non-MICI s'élèvent à 80-95% respectivement 76-91% dans des divers études et méta-analyses^{11), 12)}. Sa précision diagnostique est sensiblement meilleure que celle de la protéine C-réactive (PCR) ou de la vitesse de sédimentation (VS)¹³⁾.

Toutefois, elle n'est pas spécifique de lésions grêles ou coliques, mais un marqueur de lésions inflammatoires de tout le tube digestif. Néanmoins la précision du diagnostic est meilleure pour les lésions coliques que pour les segments plus proximaux. Le tableau 2 en donne une vue d'ensemble.

Symptômes ou signes d'alerte

Hémorragie digestive occulte (anémie)
Hémorragie digestive microscopique (hématochézie, méléna)
Fièvre
Retard de croissance
Réveils nocturnes liés aux douleurs abdominales
Anamnèse familiale de maladie cœliaque
Anamnèse familiale de maladies intestinales chroniques inflammatoires

Tableau 1: Signes d'alerte (drapeaux rouges) chez des malades avec calprotectine fécale > 50 µg/g

* Adaptation de l'article paru dans Swiss Medical Forum (avec autorisation): Burri E, Beglinger C, Biedermann L, Michetti P, Nydegger A, Schoepfer A, Seibold F, Vavricka S, Rogler G; Diagnostischer Nutzen von Calprotectin im klinischen Alltag. Schweiz Med Forum 2016;16(03):68-73

Bien qu'un cut-off > 50 µg/g de calprotectine fécale soit utilisé chez les enfants¹⁴⁾, des valeurs plus élevées selon l'âge, peuvent être normales. Tandis que chez les nourrissons de < 3 mois, les valeurs médianes se chiffrent à 375 µg/g (77-962), avec une diminution progressive avec l'âge, et s'élevant entre 12 et 18 mois à 104 µg/g (10-501)¹⁵⁾. En général, on retrouve dès la 2ème année de vie des valeurs inférieures à 50 µg/g¹⁶⁾.

Résumé

La calprotectine est une protéine pro-inflammatoire libérée par les neutrophiles. L'analyse de la calprotectine fécale est utilisée comme marqueur de dépistage des MICI car elle discrimine de manière fiable, lors de plaintes abdominales, les douleurs fonctionnelles des MICI. Une valeur au dessus de 50 µg/g devrait faire consulter un gastroentérologue pédiatre. La prise d'AINS, ainsi qu'une colite microscopique peuvent augmenter le taux. Des valeurs élevées sont également habituelles chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans. La calprotectine fécale a également un rôle pour la surveillance des MICI. Tant pour la maladie de Crohn que pour la colite ulcéreuse, l'activité inflammatoire de la muqueuse est bien corrélée avec le taux de calprotectine fécale. Elle est corrélée avec la rémission clinique et le risque ou le diagnostic

d'une rechute. En période postopératoire chez un patient avec une maladie de Crohn, la calprotectine fécale est également utile pour surveiller la reprise d'une activité inflammatoire intestinale. Elle est de nos jours un outil indispensable dans la pratique quotidienne, tant dans le cadre du dépistage des douleurs abdominales, que pour le suivi de MICI établies.

Références

- 1) Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta*. 2004; 344(1-2):37-51.
- 2) Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, et al. Anti-Infective Protective Properties of S100 Calgranulins. *Anti-Inflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009;8(4):290-305.
- 3) Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):793-8.
- 4) Manz M, Burri E, Rothen C, Tchangui N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:5.
- 5) Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapanara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014.
- 6) Burri E, Manz M, Rothen C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta*. 2013;416:41-7.
- 7) Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC*. 2013;51(4):825-31.
- 8) Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
- 9) Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415-22.
- 10) Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37.
- 11) Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):56-66.
- 12) von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):803-13.
- 13) Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(2):450-60.

- 14) Kolho KL, Turner D, Veereman-Wauters G, Sladek M, de Ridder L, Shaoul R, et al. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):436-9.
- 15) Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119574.
- 16) Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(3):254-8.

Correspondance

Dr Andreas Nydegger
Médecin adjoint, PD & MER
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CHUV
Département médico-chirurgical de Pédiatrie
Unité de Gastroentérologie Pédiatrique
Andreas.Nydegger@chuv.ch

L'auteur certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Diagnostic

Oesophagite érosive

Gastrite érosive

Ulcère gastrique

Maladie coeliaque

Allergie aux protéines du lait de vache

Gastroentérite infectieuse

Colite microscopique

Polypes juveniles et adénomateux

Maladie de Crohn

Colite ulcéreuse

Mucoviscidose

Fissures anales

Chez l'adulte, de plus:
Carcinome gastrique et colorectal,
diverticulite, colite ischémique

Tableau 2: maladies inflammatoires digestives pouvant provoquer une élévation de la calprotectine fécale à > 50 µg/g